

# Mikroympäristö ohjaa kantasolujen elämää

Uusiutuakseen ihmisen kudokset vaativat aktiivisesti jakautuvia kudosspesifisiä kantasoluja. Näitä soluja ylläpitää ja niiden toimintaa säätelee erityinen mikroympäristö, kantasolulokero. Lokero tarjoaa kantasolulle suojaa muualle kudokseen kohdistuvilta rasituksilta ja tuottaa kasvutekijöitä, jotka ohjaavat solujakautumista. Tämän lisäksi se tuottaa erilaistumista estäviä viestejä ylläpitäen paikallista kantasoluväestöä. Lokeron osuus kudoksen ylläpitämisessä läpi elämän on merkittävä, ja ikääntymiseen liittyvä kudosten heikentyminen saattaakin osittain olla epätoiminnallisen kantasolulokeron ansiota. Ymmärtämällä lokeron ja kantasolujen välistä vuoropuhelua, voimme löytää uusia keinoja vaikuttaa ikääntymiseen liitettuihin tauteihin.

**Kehomme** uusiutuu jatkuvasti. Etenkin nopeasti kuluvat epiteelit, kuten iho ja ruoansulatuskanava vaativat jatkuvaa uusien solujen tuottoa. Uusia soluja synnyttävät aikuisen kantasolut, jotka ovat kudoksen uusiutumisen työjuhtia. Läpi yksilön elämän ne jakautuvat tuottaen sekä uusia kantasoluja, että tytärsoluja, jotka kykenevät erilaistumaan kudokselle tyypillisiksi solutyypeiksi.

Kantasolut sijaitsevat erityisissä mikroympäristöissä, kantasolulokeroissa (stem cell niche). Lokero muodostuu läheisistä soluista, sekä niiden ja kantasolujen tuottamasta soluväliaineesta. Kantasolulokero ei kuitenkaan ole selvärajainen fyysinen tai anatominen paikka, vaan esimerkiksi läheisen sidekudoksen solujen parakriiniset signaalit ovat tärkeä osa epiteelin kantasolujen lokeroa. Vaikka uusien solujen tuottaminen onkin kantasolujen tehtävä, lokero koordinoi tätä käyttäytymistä

estämällä liian tiheän jakautumisen sekä tarjoamalla turvaa lokeron ulkopuolisilta rasitteilta ja viesteiltä, jotka johtaisivat kantasolun erilaistumiseen. Lokero on siis ennemminkin toiminnallinen yksikkö, joka säätelee kantasolujen toimintaa kudoksen tarpeiden mukaan ohjaamalla kantasolujen päätöksiä jakautumisen ja erilaistumisen suhteen.

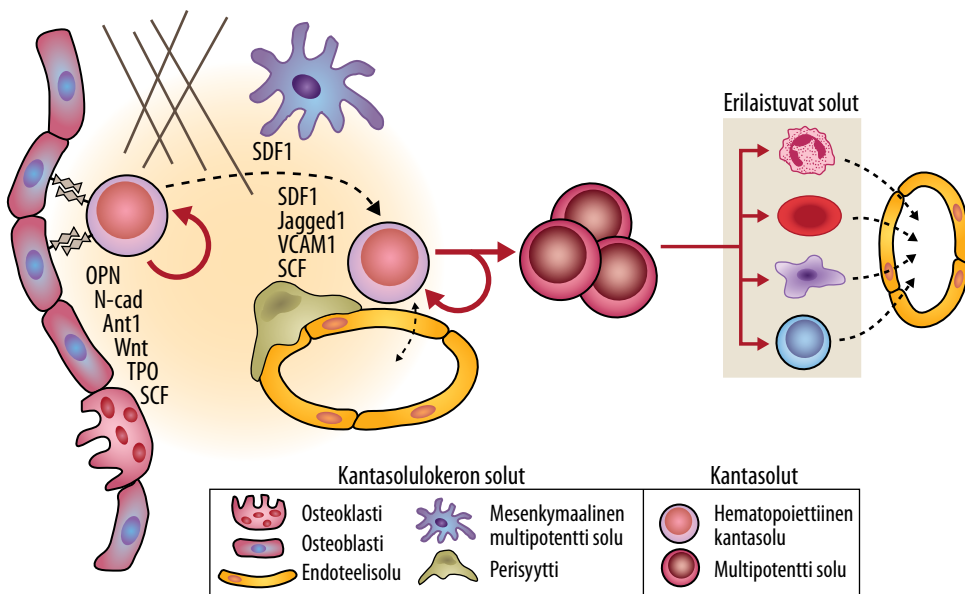
## Kantasolulokero koostuu monista tekijöistä

Aikuisen kantasoluja on havaittu useista kudoksista ja niitä ylläpitäviä lokeroita tutkitaan kiihkeästi. Kantasolulokeron idea esitettiin ensi kerran vuonna 1978 Ray Schofieldin toimesta. Havaittuaan, että perna ei kykene ylläpitämään hematopoieettisia kantasoluja yhtä hyvin kuin luuydin, hän ehdotti, että näitä soluja ylläpidetään erityisissä mikroympäristöissä (1). Tämän seurauksena luuytimen eriosien ja solutyypin osuutta kantasolujen ylläpitämisessä ryhdyttiin selvittämään useiden tutkimusryhmien toimesta. Hematopoieettinen kantasolujen mikroympäristö onkin tällä hetkellä laajimmin tutkittu kantasolulokero.

Kantasolua reunustava ympäristö ei ole yksinkertainen. Luuytimessä, jossa hematopoiesi tapahtuu, esiintyy kymmeniä solutyyppejä jotka voivat säädellä kantasolujen toimintaa ilmentämällä viestimolekyylejä (KUVA 1). Solujen monimuotoisuus ja hematopoieettisten kantasolujen liikkuvuus on tehnyt tutkimuksesta vaikeaa, ja yksittäisten solutyypin osuuden selvittäminen kantasolujen ylläpitäjänä vaatii pitkäjänteistä tutkimusta. Hematopoieettisia kantasoluja ylläpitäviä kasvutekijöitä tuottavat ainakin luuta reunustavat osteoblastit ja verisuoniston seinämän endoteelisolut sekä perisytyt (2, 3). Niiden

1965





**KUVA 1. Kantasolulokeron sisäinen viestintä on monipuolista.** Hematopieettisia kantasoluja ympäröi monimuotoinen joukko soluja. Huokoisessa hohkaluussa kantasolut hakeutuvat paikkaan, mikä on sekä lähellä luuta että verisuonia (tummennettu alue). Luuta reunustavien osteoblastien ja osteoklastien on havaittu tuottavan kantaisuutta ylläpitäviä kasvutekijöitä, jotka pitävät kantasolujen jakautumisvauhdin maltillisena. Verisuoniendoteeli ja sitä ympäröivät perisytyt tuottavat myös kantasoluja houkuttelevia kemokiinejä (SDF1) ja ilmentävät pinnallaan kantaisuutta edistäviä viestimolekyylejä (SCF, Jagged1) sekä kantasoluja kiinnittävää kadheriinia (VCAM1). Tietty mesenkymaaliset solut tuottavat myös SDF1-kemokiiniä,

ja niiden on ehdotettu olevan yksi toiminnallinen osa lokeroa. Kantasolujen toimintaa ohjaa näin useampi solutyyppi jotka saattavat muodostaa toisistaan toiminnallisesti eroavia lokeroita. Luun pinnalla sijaitsevat kantasolut voivat muodostaa harvoin jakautuvan turvapopulaation, kun verisuoniston lähetyvillä sijaitsevat solut toimivat aktiivisesti jakautuvina työjuhtina. Erileistävät multipotentit solut (keltainen) tuottavat kypsyviä verisoluja verenkiertoon. Kehon tarvitessa uusia verisoluja kudoksissa, voidaan kantasoluja mobilisoida nopeasti verenkiertoon niiden sijaitessa lähellä luuytimen suonistoa. Solujen liike on kuvattu katkoviivalla ja jakautuminen punaisella nuolella.

lisäksi eriasteisten mesenkymaalisten kantasolujen ja hematopieettista alkuperää olevien osteoklastien on ehdotettu tuottavan tärkeitä kasvutekijöitä kantasolulokeroon. Onkin mahdollista, että eri solutyyppit luovat toiminnallisesti toisistaan poikkeavia kantasolulokeroja, joista toisissa kantasolujen toiminta on aktiivisempaa kun taas toisissa niiden elinkaari on pidempi. Tällainen kahtiajako saattaa edistää kehon kykyä reagoida yllättäviin uusiutumiskykyä vaativiin tilanteisiin. Lokeron monimutkaisuutta kuvaa hyvin se, että vielä 30 vuoden tutkimisen jälkeen hematopieettisen kantasolulokeron tärkeimmistä ylläpitävistä solutyypeistä kiistellään edelleen eikä hematopieettisia kantasoluja osata vieläkaan viljellä.

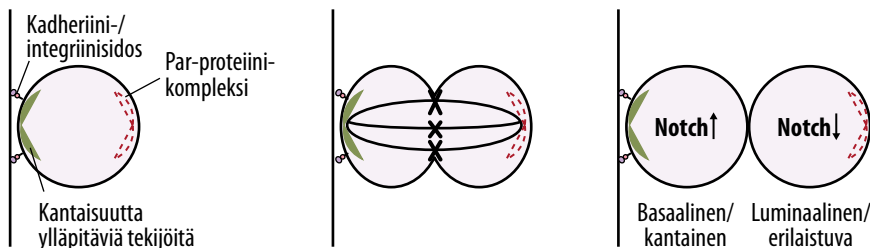
Solujen välinen viestintä ei ole lokeron ainoa tapa viestiä ja säädellä kantasolun toimintaa (KUVA 1). Solujen ympärilleen tuottama soluväliaine koostuu pitkäsaikaisista proteiineista, kuten kollageenista, ja runsaasti sokerirakenteita sisältävistä proteoglykaaneista. Soluväliaineen rakenteelliset proteiinit tarjoavat kiinnityskohтия kantasoluille, jotka tarttuvat ympäröivään aineeseen integriinien välityksellä. Kantasolun ankkurointi lokeroonsa onkin ehto kantaisuuden ylläpitämiseksi lokeron muiden viestien toimesta (4). Ankkurointi muun muassa mahdollistaa kantasolun kohtaloon vaikuttavien sisäisten proteiinien ja lähetti-RNA:iden kerääntymisen solun toiselle reunalle, mikä johtaa niiden epätasaiseen jakautumiseen solun jakau-

tuessa. Tuloksena on epäsymmetrinen solun jakautuminen, jossa toinen tytär soluista perii erilaistumista ja toinen kantaisuutta ohjaavia tekijöitä (KUVA 2). Esimerkiksi rintarauhasen epiteelin kantasolujen sijaintia ei tunneta tarkkaan, mutta niiden uskotaan olevan tiehyitä reunustavan kaksikerroksisen epiteelin luminaalisten solujen alla, jossa ne aktivoituttuaan tuottavat soluja jakautumalla epäsymmetrisesti. Näille basaalisille kantasoluille muodostuu kantasolulokero ympäröivien luminaalisten solujen lisäksi tyvikalvosta, strooman fibroblasteista, hematopoieettisista makrofaageista ja eosinofiileistä sekä tiheästä soluväliaineen verkosta (5). Tämän tyyppinen lokero tarjoaa hyvät edellytykset tytär solujen kohtalon määrätymiseen kontaktin perusteella. Kantasolun jakautuessa epäsymmetrisesti toinen tytär soluista myös menettää kontaktin lokeroon ja päätyy luminaaliseen kerrokseen (KUVA 2). Rintaepiteelin kantasolujen epäsymmetristä jakautumista ei kuitenkaan ole pystytty vielä kiistattomasti osoittamaan.

Soluväliaine voi vaikuttaa kantasolun toimintaan myös fysikaalisella koostumuksellaan. Esimerkiksi mesenkymaaliset kantasolut ja lihaksen satelliittisolut aistivat soluväliaineen jäykkyyttä, mikä vaikuttaa niiden erilaistumisprosessiin (6, 7). Lisäksi ankkurointi välittää tietoa ympäristön mekaanisesta rasituksesta. Kudoksen venyessä voi venyvä integriinisidos

aktivoida kantasolussa vasteen uusiutua tai erilaistua (4). Joidenkin solujen on havaittu jakautuvan joutuessaan mekaanisen rasituksen alaiseksi (8, 9).

Yllättäen näyttäisi siis siltä, että sopivan suuruisen fysikaalinen ja kemiallinen rasitus on hyväksi kantasoluille. Mekaanisen rasituksen lisäksi kantasolulokeroihin on usein liitetty pieni happipitoisuus ja pieni pH-aste (3). Pieni happipitoisuus aktivoi soluissa HIF-transkriptiotekijän, mikä tehostaa solun selviytymismekanismeja ja HIF-aktivaation onkin osoitettu olevan tärkeä kantaisuuden ylläpitäjä hematopoieettisissa soluissa. Uudemmat tutkimukset kuitenkin vihjaavat, että esimerkiksi luuytimessä ei ole happipitoisuuden ja pH:n suhteen eriauvia paikkoja, mikä tarkoittaisi, ettei se olekaan erityinen ominaisuus hematopoieettiselle kantasolulokerolle. HIF-aktivaatio saattaa siis olla muiden tekijöiden aiheuttama (2). Vaikka pieni pH- ja happipitoisuus eivät intuitiivisesti olekaan soluille suotuisia tekijöitä, ovat useat tutkimukset osoittaneet sopivan tasoisen stressin aiheuttavan kantasolujen toiminnalle tärkeiden korjausreittien ja epäsymmetrisen solunjakautumisen aktivoimisen (10, 11). Kantasolulokero saattaaakin toimia puskurina ympäristön fysikaaliselle rasitukselle pitäen sen kantasolujen selviytymismekanismeja stimuloivalla tasolla.



**KUVA 2. Epäsymmetrinen jakautuminen kantasolulokerossa.** Lokeroon integriinien ja kadheriinien välityksellä kiinnittynyt kantasolu polarisoituu kohtaan vaikuttavien proteiinien ja lähetti-RNAiden suhteen ennen solunjakautumista. Solun toiselle pinnalle kerääntyy PAR-proteiinien muodostama keskittymä, jonka avulla tumasukkula ohjautuu poikittain kanta-

solun ja sidoksen suhteen. Kantaisena pysyvään tytär solun puolelle kertyy kantasoluohjelmaa ajavia tekijöitä, kuten Notch-signaalia aktivoivia proteiineja ja lähetti-RNA:ita. Toiseen tytär solun puolelle kertyy erilaistumisohjelmaa edistäviä ja Notch-signaalia estäviä tekijöitä.

## Lokero ympäristön signaalien välittäjänä

Ohutsuolen epiteeli on kehomme nopeimmin uusiutuva kudoks. Epiteeli uusiutuu täysin viidessä päivässä. Ohutsuolen kantasolut sijaitsevat eräänlaisissa kuopissa, Lieberkühnin kryptissa, missä ne ovat fyysisesti suojassa kulkevan ruokamassan aiheuttamalta mekaaniselta rasitukselta. Kryptien pohjalla sijaitsevat erikoistuneet Paneth-solut ympäröivät kantasoluja (KUVA 3). Paneth-solut tuottavat ohutsuolen luumeniin antimikrobiaalisia entsyymejä kuten lysosyymiä ja defensiinejä, suojellen näin kantasolunaapureitaan. Mikrobin torjunnan lisäksi Paneth-solut ylläpitävät kantasoluja tuottamalla kantasolujen tarvitsemia Wnt- ja EGF-kasvutekijöitä ja erilaisumista estäviä Notch-ligandeja (12). Paneth solut, toisin kuin muut suolen epiteelin solutyypit, vaeltavat erilaistuessaan kryptien pohjalle ephriinien ja niiden reseptorien välisen kaksisuuntaisen viestinnän välityksellä. Koska kantasolut ovat riippuvaisia Paneth-soluista ja Wnt-kasvutekijästä, rajoittuu niiden sijainti myös kryptien pohjalle. Tällä mekanismilla lokero hallitsee kantasolujen määrää ja estää aktiivisesti uusiutuvan epiteelin kasvupotentiaalin karkaamisen käsistä. Paneth-solujen määrää taas rajoittaa niiden keskinäinen inhibiio, joka tapahtuu Notch-signaloinin kautta. Ohutsuoli tarjoaakin toistaiseksi parhaiten karakterisoidun kantasolusysteemin, jossa

### TIETOLAATIKKO.

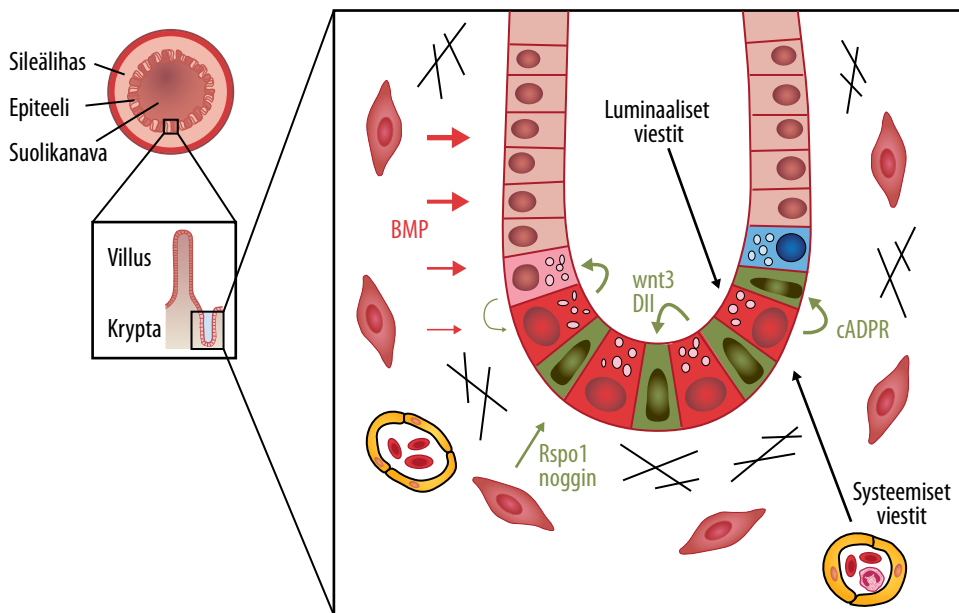
**Kantasolulokero.** Paikka jossa ympäröivän kudoksen signaalit säätelevät kantasolujen toimintaa kudoksen parhaaksi.

**Kantaisuus.** Solun kyky tuottaa jakautuessaan sekä tytärsoluja, jotka erilaistuvat kudoksen eri solutyypeiksi, ja samalla tuottaa uusi – kantaisuutta ylläpitävä – kopio itsestään.

**Solujen plastisuus.** Jo erilaistumassa olevat solut pystyvät kääntämään erilaistumisohjelmansa ja palauttamaan kantaisuuden saadessaan riittävän voimakkaita viestejä ympäröivältä lokerolta.

kantasolujen ja niiden lokeron välisiä vuorovaikutuksia voidaan tutkia myös solumaljalla. Eristämällä Paneth- ja kantasoluja kudoksesta voidaan niitä viljellä soluväliaineesta muodostetussa matriisissa. Yhdessä nämä solutyypit muodostavat rakenteita, joissa ilmenee kaikkia ohutsuolen epiteelin solutyyppejä. Solut ovat myös järjestyneet kuten kudoksessa – kantasolut ovat kryptien pohjalla Paneth-solujen väleissä. Ohutsuolen tavoin paksusuolen epiteelin kantasolut sijaitsevat kryptien pohjalla. Niitä reunustavien solujen on ehdotettu toimivan Paneth-solujen tapaan ja muodostavan tärkeän osan kantasolulokeroa.

Koska ohutsuoli on ilmeinen kehon ravintotilanteen aistija, se tarjoaa mielenkiintoisen mallin tutkia kantasolulokeron mahdollista toimintaa ympäristön tilanteen tulkitsijana ja tälle sopivan vasteen aiheuttajana. Yilmaz ja Katajisto havaitsivatkin tutkimuksessaan, että Paneth-solut kykenevät aistimaan ympäristön ravintotilanteen ja tämän perusteella säätelemään viereisten kantasolujen aktiivisuutta (13) (KUVA 3). Kun ravintoa oli vähän, solun metabolian keskeisen säätelijän mTORC1:n toiminta hiljentyi. Tämä johti siihen, että Paneth-solut tuottivat enemmän cADPR-viestimolekyylä, mikä lisäsi kantasolujen uusiutumista muiden solutyypin tuoton kustannuksella. Kun ravintotilanne palasi normaaliksi, kantasolut alkoivat tuottaa erilaistuneempia esisoluja lisäten näin kudoksen uusiutumismuutoksia. Kantasolulokero siis toimii kehon ravintotilanteen aistijana ja säätelee kantasolujen toimintaa sekä kudosten uusiutumista sen mukaisesti. Onkin mielenkiintoista pohtia, voidaanko näitä havaintoja heijastaa kehon muihin kantasolulokeroihin, sillä usealle kudostyypille olisi edullista säädellä uusiutumismuutoksia saatavilla olevien resurssien mukaan. Esimerkiksi valorytmi säätelee kehon ja solujen toimintaa kellogeenien aktiivisuuden välityksellä. Mendez-Ferrer ym. havaitsivat hematopoieettisten solujen mobilisoituvan aktiivisemmin verenkiertoon päiväsaikaan. He huomasivat, että päiväsaikaan keskushermoston viesti esti kantasolulokeron soluja tuottamasta SDF1-kemokiiniä, tekijää joka houkuttelee hematopoieettisia kantasolu-



**KUVA 3. Suolen epiteelin kantasolulokero on erityisen dynaaminen.** Ohutsuolen epiteelin kantasolut (vihreä) sijaitsevan Lieberkühnin kryptien pohjalla, missä ne ovat puristuneet niitä ylläpitävien Panethsolujen (punainen) väliin. Kantasolun jakautuessa, toisesta tyttärestä tulee yleensä aktiivisesti jakautuva ja erilaistuva monistajasolu (harmaa). Paneth solut ylläpitävät viereisten solujen kantaisuutta tuottamalla wnt3- ja Dll-kasvutekijöitä. Lisäksi Paneth solut kykenevät aistimaan ympäristön ravinnetilannetta ja sen perusteella ohjaamaan kantasolujen toimintaa. Vähäinen ravinto madalttaa Paneth-soluissa mTORC1-kompleksin aktiivisuutta, mistä Paneth-solut viestivät

kantasolu naapureilleen cADPR-viestimolekyylin välityksellä. cADPR lisää kantasolujen määrää estämällä erilaistuvien monistajasolujen tuottamista. Ympäristön strooman solut tuottavat kantasolujen toimintaa tehostavaa R-spondin1:tä (Rspo1) ja BMP:n erilaiselta viestiltä suojaavaa noggin-proteiiniä. Kantasolujen toiminnan pettäessä, voi erilaistumassa oleva uinuva solu (sininen) muuntua takaisin kantaiseksi ja palauttaa kudoksen kantasolupopulaation. Suolen kantasolujen toimintaa ohjaavat lokeron viestit välittävät siis kantasoluille tietoa sekä kudoksen paikallisista että koko yksilöä koskevista oloista.

ja luuytimeen. Näin solut vapautuivat lokerostaan verenkiertoon, missä niiden toimintaa tarvitaan enemmän päivällä ja palautuivat lokeroon, missä ne pystyivät uusiutumaan kehon ollessa levossa (14).

### Kantasolulokeron merkitys ikääntymisessä

Kantasolujen kyky jakautua ja uusiutua on riski keholle, sillä liiallinen ja hallitsematon solunjakautuminen voi altistaa kudoksen kasvaimen synnylle. Lokeron yksi tärkeimmistä tehtävistä onkin pitää kasvua rajoittavat ja lisäävät viestit oikeassa tasapainossa. Ikääntymisessään tasapaino näiden viestivirtojen välillä

saattaa muuttua. Esimerkiksi ikääntyneen hematopoieettisen kantasolulokeron on havaittu suosivan homogeenisemmän kantasolupopulaation syntyä (15). Tämä saattaa selittää, miksi eri-ikäisiin hiiriin istutetut leukemialle alttiit hematopoieettiset kantasolut aiheuttivat vanhoilla hiirillä enemmän myeloproliferatiivista tautia kuin nuorilla (16). Toisaalta kudoksen ikääntyessä sen uusiutumiskyky heikkenee huomattavasti. Tämän ohella ikääntymiseen liittyvät sairaudet johtuvat usein kantasolujen viallisesta toiminnasta.

Ikääntymiselle on useita syitä, mutta kaikki niistä johtavat lopulta siihen, että kantasolujen toiminta heikkenee eivätkä ne kykene tuottamaan uusia toiminnallisia soluja ku-

## YDINASIAT

- ▶ Kantasolujen toiminnasta ja ylläpidosta huolehtii kantasolulokero.
- ▶ Lokero aistii kudoksen ja kehon tilaa, minkä perusteella se ohjaa kantasoluja toimimaan sopivalla tavalla.
- ▶ Kantasolujen toiminta häiriintyy usein sen lokeron viallisen viestinnän takia, mikä voi johtaa esimerkiksi kudoksen ikääntymiseen tai liikakasvuun.

doksen tarpeeseen (17). Onko kantasolulokero osasyllinen ikääntyneiden kantasolujen heikentyneeseen toimintaan? Uusimmat tutkimukset viittaavat, että näin saattaa olla. Ju ym. testasivat heikosti toimivan hematopoeettisen kantasolulokeron kykyä ylläpitää nuoria toiminnallisia kantasoluja. Istutetut nuoret kantasolut tuottivat hyvin nopeasti ikääntyneelle kudokselle tyypillisesti verta, jossa myeloidilinjan solut ovat ylläpidettyinä (18). Lisäksi istutettujen solujen kyky löytää luuytimen kantasolulokero oli heikentynyt. Toisaalta Ryu ym. havaitsivat, että hiiren spermatogeneesi jatkui odotettua pidempään, kun ituradan kantasoluja siirrettiin nuoren hiiren kiveksiin (19). Koe osoitti, että toiminnallinen kantasolulokero pystyy ylläpitämään kantasoluja odotettua pidempään ja täten vanhenevan lokeron kantaisuutta ylläpitävän viestinnän heikkeneminen saattaa selittää kantasolujen häviämisen.

Ikääntymisen merkit näkyvät usein myös hiuksissa. Hiusta ja karvaa tuottavat karvatupen kantasolut sijaitsevat kahdessa toiminnallisesti eriävässä lokerossa. Tupen pohjalla sijaitsevat karvan kasvun aikaansaavat kantasolut ovat yhteydessä tupenalaiseen mesenkymaaliseen kudokseen. Nämä mesenkymaaliset solut tuottavat Wnt-ligandeja, jotka saavat kantasolut jakautumaan. Nämä kantasolut tuottavat pääosin erilaistuvaa karvanvarren

solukkoa. Poistamalla kyseiset solut laserin avulla havaittiin, että ne ovat välttämättömiä karvan välittömälle kasvulle, mutta eivät kantasolulokeron pitkäaikaiselle ylläpitämiselle. Sen sijaan hieman ylempänä karvatupen pullistumassa sijaitsevat kantasolut osallistuvat karvanvarren kasvuun tuottamalla soluja, jotka vaeltavat tupen pohjalle erilaistumaan, mikäli siellä olevat solut vaurioituvat (20). Normaaliolosuhteissa suurin osa näistä soluista kuitenkin pysyttelee pullistumassa ja jakautuu vain ylläpitäen kantaisuuttaan. Solujen uinuvaa tilaa ylläpidetään lokeron BMP-signaalien avulla. Keyes ym. havaitsivat ikääntyneen hiustupen kantasolulokeron tuottavan enemmän juuri kyseisiä BMP-kasvutekijöitä, joka selittää karvan tuoton tyrehtymisen. Vanha lokero voitiin kuitenkin ”nuorentaa” vähentämällä BMP-kasvutekijöiden määrää (21). Lisäksi parabioosi, jossa vanhan hiiren verenkierro on yhdistetty nuoren hiiren kanssa, aiheuttaa samankaltaisen kantasoluaktiivisuuden nuorentumisen vanhoissa hiirissä. Tämä osoittaa, että myös systeemiset viestit pystyvät vaikuttamaan kantasolun toimintaan, minkä takia lokeron verisuonistolla on tärkeä rooli kantasolujen toiminnan säätelyssä.

### Kantasolulokeron itsestään järjestäytyminen

Toiminnallisen kantasolulokeron kyky ylläpitää vanhenevia kantasoluja pidempään viittaa siihen, että lokeron osuus kantaisuuden säilyttäjä on merkittävä. Ohutsuolen epiteelin tapauksessa kantasoluilla on mekanismeja toipua yllättävästä vauriosta, esimerkiksi kantasolujen tuhoutumisesta. Lokerossa sijaitsee Paneth-solujen lisäksi pitkäikäisiä osittain erilaistuneita ja jakautumattomia soluja, jotka kykenevät muuttumaan jakautuviksi kantasoluiksi tarvittaessa (22, 23). Tällainen mekanismi on tarpeellinen erityisesti nopeasti uusiutuvassa kudoksessa. Jatkuvasti jakautuvat kantasolut keräävät virheitä perimäänsä, mikä voi johtaa niiden toiminnan estymiseen. Jakautumattomat solut eivät sen sijaan kerää virheitä samalla tahdilla. Kantasolulokero pystyykin palauttamaan yksikön toiminnan

aktiivomalla erilaistuneempia soluja takaisin kantaisiksi.

Samankaltaisia havaintoja solujen plastisuudesta, eli kyvystä palautua kantaiseksi on tehty sekä keuhko- että mahaepiteelin kantasolulokeroissa (24, 25). Kantasolulokeron voimaa kantasolun kohtalon määrääjänä kuvaavat hyvin myös kantasolujen istutuskokeet niille epätyypillisiin ympäristöihin. Esimerkiksi uroshiirten soluja kiveksistä, aivoista ja luuytimestä on istutettu naarashiirten rintarauhasiin yhdessä rintarauhasen omien kantasolujen kanssa (26). Solujen annettiin kasvaa ja muodostaa toiminnallinen rintarauhanen, minkä jälkeen ne analysoitiin. Suurimmassa osassa tapauksista, rauhasen epiteelin osana oli uroshiiristä peräisin olleita soluja. Paikallinen mikroympäristö oli muuntanut solut tuottamaan kohdekudosta.

**NALLE PENTINMIKKO, FM, tohtorikoulutettava**

**PEKKA KATAJISTO, FT, dosentti**  
Ryhmänjohtaja, Akatemiaturkija

#### **SIDONNAISUUDET**

**Nalle Pentinmikko:** Ei sidonnaisuuksia

**Pekka Katajisto:** Ei sidonnaisuuksia

## Lopuksi

Kantasolut vastaavat kudosten uudistumisesta, mutta ne tarvitsevat oikeanlaisia ohjeita pitääkseen yllä tasapainon solujakautumisen ja erilaistumisen välillä. Mikä on tällaisten tapahtumien osuus ja merkitys vanhenevassa kudoksessa on vielä selvittämättä, mutta on selvää että kantasolulokero säätelee kantasolujen toimintaa ja pystyy viesteillään hidastamaan niiden ikääntymistä. Oppimalla lisää tästä lokeron ja kantasolujen välisestä vuoropuhelusta, voimme löytää keinoja vaikuttaa heikkenevään kantasolujen toimintaan ja mahdollisesti estää vanhenemiseen liittyviä tauteja. Myös kantasoluterapiastrategiat nojaavat lokeron ja kantasolujen välisen vuoropuhelun voimaan ja sen jäljittelemiseen solumaljalla. ■

## Summary

### **Microenvironment directs the life of stem cells**

The regeneration of human tissues requires actively dividing tissue-specific stem cells. These cells are maintained and functionally regulated by a specific microenvironment, the stem cell niche. The niche provides protection and produces signals that guide stem cell division and differentiation. As a consequence, the niche plays a significant role in maintaining the tissue throughout life, and thus impaired tissue regeneration associated with aging may be partly due to the non-functional stem cell niche.

## KIRJALLISUUTTA

1. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978; 4:7–25.
2. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014;505:327–34.
3. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006;6:93–106.
4. Chen S, Lewallen M, Xie T. Adhesion in the stem cell niche: biological roles and regulation. *Development* 2013;140:255–65.
5. Lu P, Werb Z. Patterning mechanisms of branched organs. *Science* 2008;322: 1506–9.
6. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006;126:677–89.
7. Gilbert PM, Havenstrite KL, Magnusson KE, ym. Substrate elasticity regulates skeletal muscle stem cell self-renewal in culture. *Science* 2010;329:1078–81.
8. Aragona M, Panciera T, Manfrin A, ym. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors. *Cell* 2013;154:1047–59.
9. Dupont S, Morsut L, Aragona M, ym. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature* 2011;474:179–83.
10. Houtkooper RH, Mouchiroud L, Ryu D, ym. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism. *Nature* 2013;497:451–7.
11. Ito K, Carracedo A, Weiss D, ym. A PML-PPAR- $\delta$  pathway for fatty acid oxidation regulates hematopoietic stem cell maintenance. *Nat Med* 2012;18:1350–8.
12. Sato T, van Es JH, Snippert HJ, ym. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature* 2011;469:415–8.
13. Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lamming DW, ym. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature* 2012;486:490–5.
14. Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* 2008;452:442–7.
15. Vas V, Senger K, Dörr K, Niebel A, Geiger H. Aging of the microenvironment influences clonality in hematopoiesis. *PloS One* 2012;7:e42080.
16. Vas V, Wandhoff C, Dörr K, Niebel A, Geiger H. Contribution of an aged microenvironment to aging-associated myeloproliferative disease. *PloS One* 2012; 7:e31523.
17. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194–217.
18. Ju Z, Jiang H, Jaworski M, ym. Telomere dysfunction induces environmental alterations limiting hematopoietic stem cell function and engraftment. *Nat Med* 2007;13:742–7.
19. Ryu BY, Orwig KE, Oatley JM, Avarbock MR, Brinster RL. Effects of aging and niche microenvironment on spermatogonial stem cell self-renewal. *Stem Cells* 2006;24:1505–11.
20. Rompolas P, Greco V. Stem cell dynamics in the hair follicle niche. *Semin Cell Dev Biol* 2014;25–26:34–42.
21. Keyes BE, Segal JP, Heller E, ym. Nfatc1 orchestrates aging in hair follicle stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:E4950–9.
22. Buccacki SJ, Zecchini HI, Nicholson AM, ym. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5. *Nature* 2013;495:65–9.
23. Roth S, Franken P, Sacchetti A, ym. Paneth cells in intestinal homeostasis and tissue injury. *PloS One* 2012;7:e38965.
24. Stange DE, Koo BK, Huch M, ym. Differentiated Troy+ chief cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium. *Cell* 2013;155:357–68.
25. Tata PR, Mou H, Pardo-Saganta A, ym. Dedifferentiation of committed epithelial cells into stem cells in vivo. *Nature* 2013;503:218–23.
26. Smith GH, Medina D. Re-evaluation of mammary stem cell biology based on in vivo transplantation. *Breast Cancer Res* 2008;10:203.