

Täsmädiagnostiikkaa, yksilöllistä hoidon optimointia ja räätälöityjä soluhoitoja

Kantasoluista sykkiviä sydänsoluja

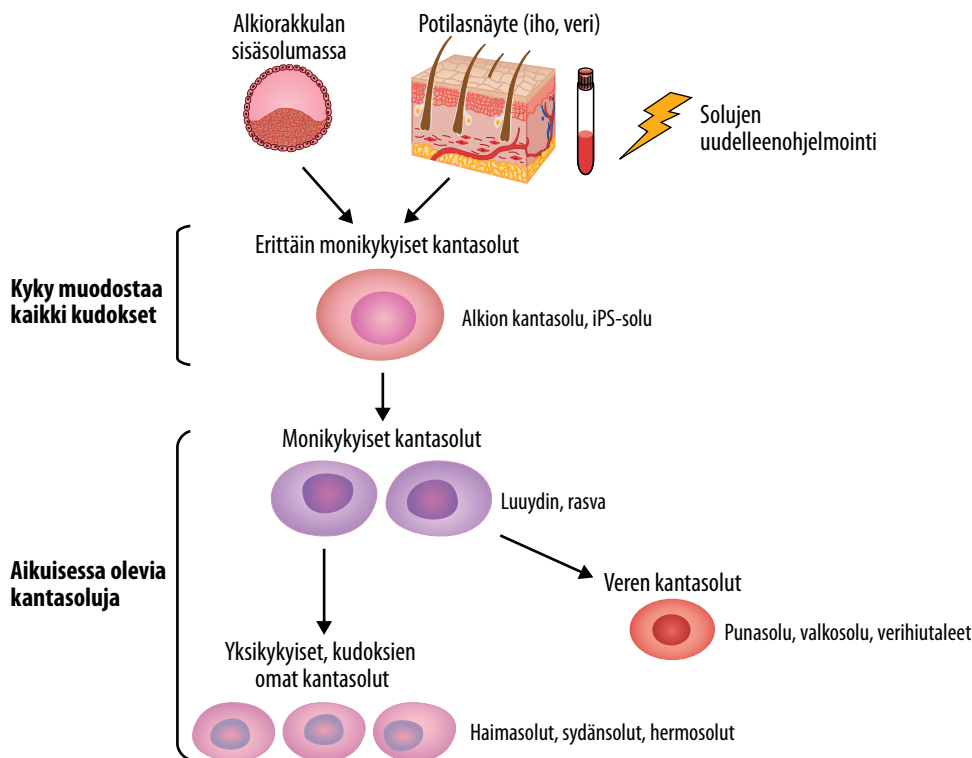
Sydäninfarkti aiheuttaa sydämen arpeutumisen ja toimintakyvyn menetyksen, koska sydän ei pysty itse korjaamaan vahingoittunutta aluetta. Lisääntynyt kantasolutietämys on herättänyt toiveita uusien hoitomuotojen kehittämisestä sydänlihastuhon korjaukseen. Sitä onkin tutkittu viemällä sydämeen erilaisia aikuisessa ihmisessä olevia kantasoluja, mutta valitettavasti tutkimuksissa tehtyjen hoitojen teho on ollut toistaiseksi vähäinen. Yksi erittäin merkittävä uusi tutkimuksen kohde ovat niin sanotut erittäin monikykyiset kantasolut (alkion kantasolut ja aikuisen uudelleenohjelmoidut kantasolut eli iPS-solut). Nämä molemmat ovat kantasoluja, jotka pystyvät periaatteessa erilaistumaan kaikkiksi yksilön soluiksi. iPS-soluja tuotetaan aikuisen jo erilaistuneista soluista, ja ne sisältävät saman genomien kaikkine virheineen kuin solunäytteen luovuttajalla on. iPS-solujen erilaistaminen sydänsoluiksi onkin mahdollistanut esimerkiksi erilaisten perinnöllisten tautien patofysiologian tutkimista laboratorio-olosuhteissa. Kantasoluista erilaistettuja sydänlihassoluja tutkitaan myös lääketestauksessa ja niiden uskotaan mullistavan sekä lääkekehityksen että uusien lääkkeiden turvallisuustestaukset.

Kantasolut voidaan jakaa eri tyypeihin niiden erilaistumiskyvyn mukaan. Alkion sisäsolumassasta saatavat kantasolut sekä aikuisen uudelleenohjelmoidut iPS-solut ovat erittäin monikykyisiä kantasoluja, eli ne voivat erilaistua elimistön miksi tahansa soluiksi. Aikuisen ja sikiön kantasolujen erilaistumiskyky on jo rajallisempi. Luuytimessä ja rasvakudoksessa on monikykyisiä kantasoluja, jotka voivat erilaistua esimerkiksi luuksi tai rustoksi mutta eivät esimerkiksi sydänsoluiksi. Kudospäristen

kantasolujen erilaistumiskyky on jo selkeästi rajallinen, eli ne ovat yksikykyisiä, ja niistä voi erilaistua vain tietyn kudoksen soluja (KUVA 1).

Sydämen vahingoittuessa elimistön omat kantasolut kulkeutuvat vauriopaikalle pääosin luuytimestä, mutta myös sydämen omat kantasolut aktivoituvat. Kantasolut erittävät hormoneja pyrkien pelastamaan vaurioituneet sydänlihassolut, ja joissain tapauksissa ne voivat myös itse erilaistua uusiksi toiminnallisiksi sydänlihassoluiksi. Tuntemattomasta syystä sydän kuitenkin lopettaa vaurion korjaamisen muutamien päivien kuluttua jättäen korjaustyön keskeneräiseksi, jolloin sydänlihaksen arpeutuu (1).

Jotta kantasoluja voitaisiin hyödyntää vaurioituneen sydänlihaksen hoidossa, olisi ymmärrettävä mikä aiheuttaa sydänlihaksen korjausmekanismien, sen ylläpidon sekä aikanaan sen loppumisen. Toistaiseksi on osoitettu, että sydämen omia kantasoluja on nähtävissä nisäkäsalkioiden sydämissä, ja että syntymän jälkeen niissä syntyy enää rajallinen määrä uusia sydänlihassoluja (2). Lisäksi on havaittu, että selkärankaisilla kuten vesiliskoilla, seeprakaloilla ja vastasyntyneillä hiirillä voidaan nähdä sydänlihaksen täydellinen korjautuminen kokeellisesti tuotetun vaurion jälkeen. Vastasyntyneiden hiirten sydämen uusiutumiskyky häviää noin seitsemässä päivässä syntymän jälkeen (3). Ihmisilläkin sydänlihaksen uusiutuu koko elämän ajan: 20-vuotiaalla uusiutumisenopeus on 1,9 % vuodessa ja yli 40-vuotiaalla vielä 0,5 % (4). Mielenkiintoista onkin, mistä erot lajien ja eri-ikäisten yksilöiden välillä johtuvat. Jotta kantasoluja voitaisiin hyödyntää terapeuttisesti sydänpotilaiden hoidossa, olisi ymmärrettävä miten sydämen uudistumiskykyä ohjataan ja mikä johtaa sen päättymiseen.



KUVA 1. Erittäin monikykyiset kantasolut voivat muodostaa yksilön kaikki kudokset, ja niitä voidaan eristää alkion sisäsolumassasta sekä uudelleenohjelmoimalla aikuisen ihmisen jo erilaistuneet solut, kuten ihon fibroblastit, takaisin iPS-kantasoluiksi. Aikuisen ja sikiön kantasolujen erilaistumiskyky on jo rajallisempi. Aikuisessa yksilössä esiintyviä monikykyisiä kantasoluja on esimerkiksi luumytimeissä ja rasvassa, ja niistä voi erilaistua muun muassa veren kantasoluja. Monikykyisistä kantasoluista voi myös erilaistua yksikykyisiä, kudoksen omia kantasoluja, joiden erilaistumiskyky on rajoittunut vain yhteen kudostyyppiin.

Erittäin monikykyiset kantasolut ja niiden merkitys potilaille

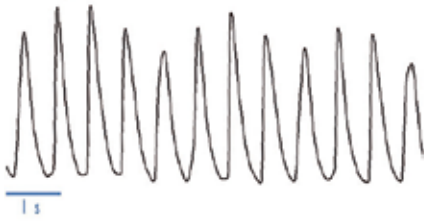
Kun ihmisalkion erittäin monikykyisiä kantasoluja eristettiin ensimmäisen kerran varhaisen vaiheen alkioista (5), monet tutkijat uskoivat, että jo muutamien vuosien kuluttua teknologiaa voitaisiin hyödyntää kudonvaurioiden, sairauksien ja ikääntymisen hoidossa. Kävi kuitenkin nopeasti ilmi, että kantasolujen viljely ja erilaistusmenetelmät olivat melko tehottomia ja työläitä. Erittäin monikykyisten kantasolujen suhteen odotukset keskittyivät nykypäivänä soluterapioita enemmän laboratorio-olosuhteissa tapahtuvaan tautimallintamiseen ja lääkeseulontaan.

Vuonna 2007 Shinya Yamanakan tutkimusryhmä osoitti, että aikuisen jo erilaistuneet

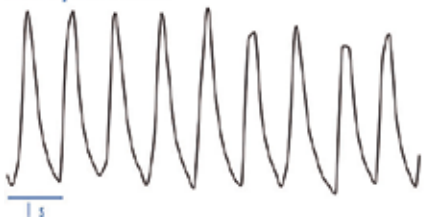
solut saadaan palautettua alkion kantasolujen kaltaisiksi soluiksi viemällä erilaistuneeseen soluun muutamia alkionkantasoluille tärkeitä tekijöitä (KUVA 1) (6). Tämän menetelmän avulla somaattiset solut palautetaan erilaistumattomiksi erittäin monikykyisiksi kantasoluiksi, iPS-soluiksi. Ne voidaan erilaistaa alkion kantasolujen tavoin eri solutyypeiksi, kuten toimiviksi sydänlihassoluiksi. iPS-soluja hyödyntämällä vältetään alkion kantasoluihin liittyvistä eettisistä ongelmista, sillä näitä solulinjoja voidaan tuottaa esimerkiksi aikuisen yksilön ihon fibroblasteista, hiusten keratinsyyteistä tai verestä. Suurin etu iPS-teknologiassa on se, että potilaan geeniperimä siirtyy tämän solunäytteestä valmistettuun kantasolulinjaan. iPS-teknologia luo suuria mahdollisuuksia esimerkiksi erilaisten lääkekehitys- ja

Spontaani syke

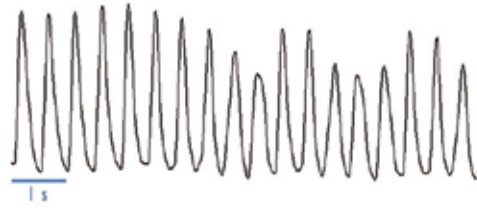
Terve sydänlihassolu



CPVT sydänlihassolu



Adrenaliinivaste



KUVA 2. iPS-soluista erilaistettuja sydänlihassoluja on käytetty sekä perinnöllisten kardiologisten sairauksien fenotyyppien tutkimisessa sekä erilaisten lääkevaikutusten arvioimisessa. Perinnöllinen kammiotakykardia on sydänsairaus, jossa sykkeen tihentyessä potilailla havaitaan rytmihäiriöitä. Kuvassa nähdään iPS-kantasoluista erilaistetuista yksittäisistä sydänlihassolusta mitattua kalsiumsignaalia. Sydänlihassolun sykkiminen perustuu solunsisäisiin kalsiumvirtauksiin, ja kalsiumsignaalin mittaaminen on tärkeää tutkittaessa sydänlihassolujen toiminnallisuutta. Terveestä yksilöstä tuotetussa sydänlihassolussa spontaanin sykkeen aiheuttava kalsiumsignaali on tasainen ja adrenaliini kiihdyttää sykettä pitäen sen kuitenkin tasaisena. Perinnöllistä monimuotoista kammiotakykardiaa sairastavalla spontaanin sykkeen aiheuttava kalsiumsignaali on myös tasainen, mutta sykettä kiihdyttävä adrenaliini aiheuttaa rytmihäiriöitä, joita potilaissakin nähdään.

lääkkeiden turvallisuustestausmallien luomiselle sekä erityisesti geneettisten sairauksien patofysiologian tutkimiselle.

Ensimmäiset ihmisalkion kantasolulinjat ja niistä erilaistetut sydänlihassolut (S) nosivat odotuksia sydäntautien hoitomuotojen kehittymisestä ja loivat uskoa siitä, että näistä soluista voidaan erilaistaa rajaton määrä sydänlihassoluja sydämen kantasoluhoitoihin. Ensimmäisten sydänerilaistamismenetelmien tehokkuus ei kuitenkaan osoittautunut erityisen hyväksi, ja erilaistuneita sydänlihassoluja saatiin prosentuaalisesti pieniä määriä. Alkion kantasolut toimivatkin tärkeänä työkaluna sydänlihassolujen erilaistumisen ja kardiogeneesin ymmärtämisessä.

Viime vuosina kantasoluista erilaistettujen sydänlihassolujen tutkimus on keskittynyt erityisesti sydänlihassoluerilaistuksen tehokkuuden kasvattamiseen, puhtaiden sydänlihassolupopulaatioiden tuottamiseen sekä siihen, että solujen toiminnalliset ominaisuudet

ja kypsyyks vastaisivat mahdollisemman hyvin aikuisen ihmisen sydänlihassoluja. Erilaistetut sydänsolut ilmentävät monia sydämen toimintaa ja kehittymistä ohjaavia geenejä, ja niissä on osoitettu olevan ionikanavia ja reseptoreita, jotka tekevät niistä sähköfysiologisesti aktiivisia ja reagoivia.

Tähän mennessä iPS-solujen tutkimus on keskittynyt suurimmaksi osaksi perinnöllisten kardiologisten sairauksien fenotyyppien tutkimiseen sekä erilaisten lääkevaikutusten arvioimiseen (KUVA 2). iPS-soluista erilaistettujen sydänlihassolujen in vitro -analyysi voi auttaa perinnöllisiin sydänsairauksiin liittyvien sydänvaurioiden ja rytmihäiriömekanismien tutkimusta. Perinnöllisiä sydänsairauksia on aiemmin tutkittu eläinsolujen ja transgeenisten hiirimallien avulla, mutta nämä mallit eivät ilmennä sairauksien fenotyyppiä samalla tavoin kuin ihmismalli. iPS-teknologian avulla tästä ongelmasta voidaan päästä yli, ja sen avulla onkin ansiokkaasti mallinnettu useita

2003

sydänperäisiä tauteja ja osoitettu, että näissä soluissa nähdään sama fenotyyppi kuin potilaissa. Muun muassa seuraavia sairauksia on mallinnettu iPS-solujen avulla: perinnöllinen kammiotakykardia (CPVT) (7, 8, 9), pitkä QT- oireyhtymä (LQT) 1 (10), LQT2 (11, 12), LQT3 (13), dilatoiva kardiomyopatia (14) ja hypertrofinen kardiomyopatia (15).

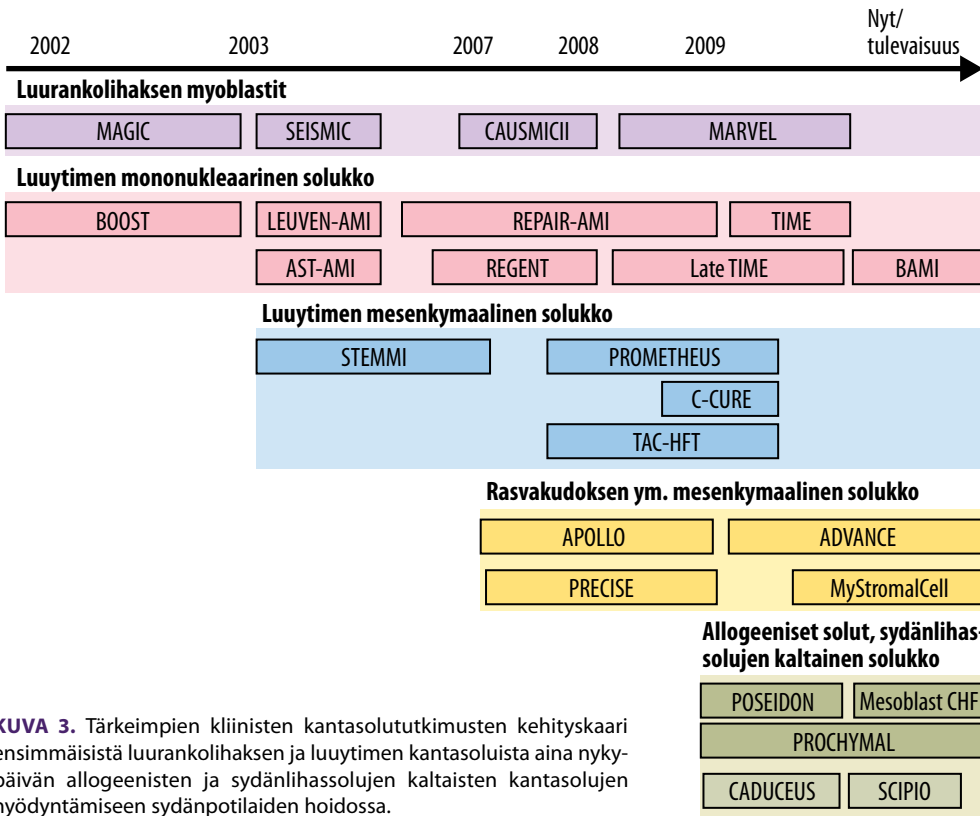
iPS-soluista erilaistetut potilasspesifiset sydänsolut tarjoavat myös turvallisen alustan kardiovaskulaaristen lääkkeiden arviointiin niin alkuvaiheen lääkeselontaan, farmakokiineetikkatutkimuksiin kuin prekliinisiin kokeisiin. iPS-teknologian avulla voidaan luoda erilaisia sydänlääkkeiden kehitys- ja turvallisuustestausmalleja ja kehittää jopa potilaskohtaisia täsmälääkkeitä. iPS-soluista erilaistettuja sydänlihassoluja voidaan kuitenkin hyödyntää myös muiden kuin sydänlääkkeiden tutkimuksessa, esimerkiksi tutkittaessa lääkevaikutusta QT-ajan pidentymiseen. Lääkkeiden poisveto markkinoilta on suuri taakka lääketeollisuudelle, ja yleinen ongelma näissä tapauksissa ovat lääkkeiden odottamattomat haittavaikutukset sydämeen. Tulevaisuudessa onkin toivottavaa ja oletettavaa, että iPS-soluista erilaistettuja sydänlihassoluja hyödynnetään kaikkien lääkkeiden turvallisuustestauksissa. Lääkkeiden vaikutusta QT- aikaan, kuten muitakin kliinisesti tärkeitä lääkevasteita, on jo onnistuttu mallintamaan iPS-soluista erilaistetuissa sydänlihassoluissa (11, 12). iPS-soluilla on myös osoitettu, että samaa mutaatiota kantavien potilaiden kliinisessä kuvassa havaittavat erot nähdään myös iPS-tautimalleissa (16). Tämä on rohkaisevaa erityisesti sen kannalta, että teknologian avulla voidaan selvittää potilaissa havaittavien samasta mutaatiosta johtuvien fenotyyppien eroavuutta mutta lisäksi myös kehittää potilaskohtaisia täsmälääkkeitä.

Mietittäessä tulevaisuuden kantasolujahoitoja, on iPS-solujen etuna niiden autologisuus. Näin ollen potilaaseen voitaisiin siirtää hänen omiaan, saman geeniperimän omaavia kantasoluja tai niistä erilaistettuja soluja. Kantasoluhoidoihin liittyen iPS-solutekniikan haasteena on tuottaa riittävä määrä autologisia soluja kustannustehokkaasti, mutta kuitenkin turvallisesti.

Kliiniset soluhoidot aikuisen kantasoluilla

Sydämen toiminnanvajaukseen liittyvät monenlaiset muutokset kudoksissa. Sydänlihassolujen supistumiskyvyn heikkeneminen ja määrän väheneminen, toimimattomien sidekudosarpialueiden kehittyminen ja sydämen seinämän oheneminen sekä laajeneminen kukin erikseen, tai yhdessä ilmetessään estävät ja haittaavat sydämen normaalia toimintaa. Erilaisilla soluhoidoilla pyritäänkin 1) epäsuorasti tehostamaan ja lisäämään toimivan sydänkudoksen määrää lisäämällä verisuonitusta, muokkaamalla solunulkoisen väliaineen laatua, tehostamalla jäljellä olevien sydänlihassolujen suojamekanismeja tai vaikuttamalla kudoksen tulehdus- ja puolustusreaktioihin, 2) suoraan lisäämään toimivan kudoksen määrää ja siten tehostamaan sydänkudoksen toimintaa korvaamalla menetetty solukko supistumiskykyisellä lihassolukolla tai -kudoksella tai 3) aktivoimaan sydämen omia kudoksen uudelleenmuodostusmekanismeja tehostamalla sydänlihassolujen, sydämen kantasolujen tai muiden toimiviksi sydänlihassoluiksi erilaistuvien solujen (esimerkiksi sydämen sidekudossolut) jakautumista ja erilaistumista.

Ensimmäiset sydämen soluhoidotutkimukset raportoitiin yli 15 vuotta sitten (17), ja sydämen vajaatoimintapotilaiden solutransplantaatiot alkoivat ranskalaisen Philippe Menaschén tutkimuksilla vuosituhanen alussa (18). Kliiniset tutkimukset aloitettiin luurankolihasen myoblasteilla, joista on **KUVAN 3** mukaan edetty portaittain luuytimen solukosta aina varsinaisiin sydänlihassoluihin. Soluja voidaan annostella sydämeen lihasinjektioina, infuusiona sepelvaltimon suoniin tai laskimoihin sekä epikardiaalisesti sydämen pinnalle. Vaurioituneelle tai heikosti toimivalle sydämelle mahdollisesti hyödyllisiä transplantoitavia solutyyppisiä tai näistä karakterisoituja alatyyppejä raportoidaan jatkuvasti uusia. Kokeellisissa tutkimuksissa hoitojen teho on hyvä tai erinomainen, kliinisissä tutkimuksissa teho on kuitenkin näitä vähäisempi ja hoidon kustannukset moninkertaistuvat.



KUVA 3. Tärkeimpien kliinisten kantasolututkimusten kehityskaari ensimmäisistä luurankolihas- ja luuytimen kantasoluista aina nyky-päivän allogeenisten ja sydänlihassolujen kaltaisten kantasolujen hyödyntämiseen sydänpotilaiden hoidossa.

Vaikka optimaalinen soluhoito saataisiinkin kuljetettua sydänlihakseen, on uuden solukon pysyminen elossa ja sopeutuminen vaurioituneeseen ympäristöön valitettavan heikkoa. Tätä on pyritty parantamaan yhdistämällä soluja erilaisiin biomateriaaleihin. Onnistunut esimerkki tästä lähestymistavasta on laboratorioissa soluttomaksi tehtyyn sydämen matriisitukirankaan ruiskutettujen solujen uudelleen muodostama toimiva sydän (19).

Tuore meta-analyysi (20) sydänlihakseen ruiskutetuista potilaan omista luuytimen soluista iskeemisen sydänsairauden hoidossa osoitti julkaistujen tutkimusten tutkimusasetelmien heikkoudet: 37 tutkimuksesta 25 (68 %) ei ollut satunnaistettuja. Analyysi perustui 11 tutkimukseen, joissa soluhoitoja annettiin yhteensä 272 potilaalle 492:sta seurattua potilaasta. Keskimääräinen sydämen toiminnan paraneminen soluhoitoja saaneilla potilailla verrokkeihin nähden oli hieman alle 5 %. Yleisin seuranta-aika oli kuusi kuukautta.

Hoitojen teho oli parempi niillä, joille voitiin soluhoidon lisäksi tehdä ohitusleikkaus. Sepelvaltimoihin annettujen solujen vaikutusta arvioitiin meta-analyysissä (21) 16 tutkimuksesta, joissa yhteensä 1 641 potilaasta 984 sai soluhoitoja. Suuri potilasmäärä ja pienten (alle 30 potilasta) tutkimusten jättäminen pois mahdollistaa hyvin hoidon tehon arvioinnin. Vasemman kammion ejektiofraktiota (EF) suureena käyttäen sydämen toiminta parani soluhoitoa saaneilla keskimäärin 2,6 % muita potilaita enemmän ja hoitovaikutus tehostui 5,6 %:iin vaikeampaa vajaatoimintaa sairastavilla.

Lupaavampia tuloksia on saatu käytettäessä potilaan omia sydämen kantasolujasolusiirteinä. SCIPIO-tutkimuksessa annettiin sepelvaltimoinfuusiona eteiskorvakepalasta laboratorioissa kasvatettuja potilaan omia sydämen kantasoluja (22). Vuoden seurannassa hoidettujen potilaiden sydämen toiminta parani (27,5 %:sta 41,2 %:iin), infarktiarven

YDINASIAT

- » Solujen uudelleen ohjelmointi eli niin sanottu iPS-teknologia mahdollistaa, että kenestä tahansa voidaan tuottaa erittäin monikykyisiä kantasoluja, jotka on mahdollista erilaistaa miksi tahansa yksilön kudokseksi.
- » Kantasolut mahdollistavat sekä terveiden että geneettisesti sairaiden solujen tutkimisen.
- » Kantasoluista erilaistettujen sydänsolujen avulla voimme ymmärtää paremmin, mikä solutason muutos aiheuttaa varsinaisen sairauden ja sen kliiniset oireet.
- » Kantasoluista erilaistetut sydänsolut mahdollistavat lääkekehityksen ja turvallisuustestaukset laboratorio-oloissa ihmisen soluilla.
- » Kantasoluhoidot tulevat olemaan uusi hoitomuoto totunnaisen lääkehoidon ja kirurgian rinnalla.

koko pieneä ja vasemman kammion toimivan kudoksen määrä kasvoi. Toisessa tutkimuksessa (23) sydämen kantasoluhoidolla ei kuitenkaan ollut vaikutusta sydämen toiminnallisiin suureisiin, mutta vuoden jälkeen tehdyssä magneettikuvassa havaittiin infarktiarven pienenemisen.

Omaa solukkoa, tehostettua solukkoa vai kenties muiden parempaa solukkoa?

C-CURE-tutkimuksessa (24) verrattiin normaalin hoitokäytännön tai sen lisäksi katetrilla sydänlihaksen ruiskutettujen solujen vaikutusta sydämen toimintaan iskeemistä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Solut kerättiin kunkin potilaan luuytimestä ja ennen hoitoa solut stimuloitiin kasvutekijöiden avulla. Puolen vuoden seurannassa soluhoidon saaneiden potilaiden sydämen vasemman kammion toiminta parani (EF 27,5 %:sta 34,5 %:iin). Verrokkien tulos ei muuttunut al-

2006 kutilanteesta. Hoidon kliinistä tehoa mitattiin

kuuden minuutin kävelytestillä, jossa soluhoidon saaneiden tulos parani noin 84 %:lla potilaista. Verrokkiryhmässä testin tulos parani noin puolella potilaista.

Koska sairaiden ja ikääntyneiden potilaiden kantasolujen paras terapeuttinen teho saattaa olla heikentynyt, pyrittiin POSEIDON-tutkimuksessa (25) arvioimaan potilaan omien solujen ja terveiden luovuttajien allogeenisten luuytimen solujen turvallisuutta iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla. Tutkimuksen 31 potilasta jaettiin autologisiin ja allogeenisiin ryhmiin. Vuoden jälkeen kliinisin parametrein (kuuden minuutin kävely, NYHA-luokka, elämänlaatu) mitattuna autologiset solut tehosivat jonkin verran allogeenisia paremmin, vaikka infarktiarven koko pieneä kummassakin ryhmässä. Allogeenisia soluja kohtaan ei kehittynyt uusia HLA-vastaineita. Tämän ensimmäisen vaiheen tutkimuksen tulosta voi varovasti katsoa kahdella tavalla: potilaan omat solut eivät ehkä olekaan heikompia kuin terveen luovuttajan ja allogeenisten solujen antoon ei näyttäisi liittyvän merkittävää hyljintää.

Lopuksi

Luuydinperäiset kantasolusiirrot ovat houkutteleva terapiamuoto niiden suhteellisen helpon toimenpiteen vuoksi, mutta niiden avulla ei ole pystytty tuottamaan uutta sydänkudosta. Lisäksi uusien solujen sopeutuminen ja pysyminen elossa vaurioituneessa ympäristössä on edelleen suuri haaste. Sydänvaurioiden korjaamisessa on tutkittu sekä autologisia että allogeenisia soluja ja erilaisia soluja kuten esimerkiksi luurankoliaksen myoblasteja, luuytimen kantasoluja, sydämen omia kantasoluja sekä kantasoluista erilaistettujen sydänlihassoluja. Soluja on annettu suoraan sydänlihaksen ruiskuttamalla, sepelvaltimokierron kautta tai systeemisesti sekä epikardiaalisina siirteinä. Solutransplantaatiohoitojen onnistuminen on monen tekijän yhteissumma ja tällä hetkellä optimaalinen solusiirre ja antotapa ovat kiihkeän tutkimuksen kohteena. Sen lisäksi, että solujen täytyy selvittää itse transplantaatiovaiheesta, niiden on kulkeu-

duttava kohdekudokseensa ja oltava toiminnallisia sinne päästyään sekä integroiduttava kohde-elimeseen. Teknologian haasteena ovat myös suuret hoitokustannukset. Tutkimukset erittäin monikykyisillä kantasoluilla (alkion kantasolut ja iPS-solut) auttavat tutkijoita ymmärtämään paremmin, miten sydänlihassolut erilaistuvat ja mitkä tekijät ohjaavat tätä prosessia. Tulevaisuudessa tämä auttaa sydämeen kohdistuvien soluhoidojen tarkempaa ohjausta

ja säätelyä. iPS-solut auttavat jo tänä päivänä erityisesti perinnöllisistä sydänsairauksista kärsiviä potilaita, kun taudin patofysiologiaa ymmärretään paremmin ja myös lääkitystä voidaan kehittää tehokkaammaksi ja turvallisemmaksi. Tavoitteena onkin, että tulevaisuudessa hoidon yksilöllisessä toteutuksessa voidaan hyödyntää potilaan omista soluista erilaistettuja sydänlihassoluja sekä diagnoosissa että hoidon optimoinnissa. ■

ESKO KANKURI, LT, dosentti

Biomedicum, Helsingin yliopisto, Biolääketieteen laitos, farmakologia

ARI HARJULA, ylilääkäri, professori

HUS, Helsinki

TOMMI PÄTILÄ, LT, erikoislääkäri

Lasten sydän- ja elinsiirtokirurgia, Lastenkliniikka, HUS

KIRSI PENTTINEN, DI, tohtorikoulutettava

KATRIINA AALTO-SETÄLÄ, LKT, professori

Biolääketieteellisen teknologian yksikkö ja

Lääketieteellinen yksikkö

Tampereen yliopisto

ja

TAYS Sydänsairaala

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Beating heart cells – Targeted diagnostics, individual optimization of therapy and tailored cell therapies

Myocardial infarction causes scarring and loss of functional capacity of the heart, because the heart is itself unable to repair the damaged area. While the development of new forms of treatment for the repair of myocardial destruction has actually been investigated by introducing into the heart various stem cells present in an adult human, the efficacy of the treatments conducted in the studies has so far unfortunately been low. Embryonic stem cells and iPS cells are a highly significant research subject. Cardiomyocytes differentiated from stem cells are being studied also in drug testing, and they are expected to revolutionize drug development and safety tests of novel drugs as well as enable personalized medication in the future.

KIRJALLISUUTTA

1. Garbern JC, Lee RT. Cardiac stem cell therapy and the promise of heart regeneration. *Cell Stem Cell* 2013;12:689–98.
2. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, ym. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98–102.
3. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, ym. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* 2011;331:1078–80.
4. Mollova M, Bersell K, Walsh S, ym. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:1446–51.
5. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, ym. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145–7.
6. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, ym. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861–72.
7. Fatima A, Xu G, Shao K, ym. In vitro modeling of ryanodine receptor 2 dysfunction using human induced pluripotent stem cells. *Cell Physiol Biochem* 2011;28:579–92.
8. Jung CB, Moretti A, Mederos y Schnitzler M, ym. Dantrolene rescues arrhythmogenic RYR2 defect in a patient-specific stem cell model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *EMBO Mol Med* 2012;4:180–91.
9. Kujala K, Paavola J, Lahti A, ym. Cell model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia reveals early and delayed afterdepolarizations. *PLoS One* 2012;7:e44660.
10. Moretti A, Bellin M, Welling A, ym. Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1397–409.
11. Itzhaki I, Maizels L, Huber I, ym. Modelling the long QT syndrome with induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011;471:225–9.
12. Lahti AL, Kujala VJ, Chapman H, ym. Model for long QT syndrome type 2 using human iPSCs demonstrates arrhythmogenic characteristics in cell culture. *Dis Model Mech* 2012;5:220–30.
13. Ma Z, Koo S, Finnegan MA, ym. Three-dimensional filamentous human diseased cardiac tissue model. *Biomaterials* 2014;35:1367–77.
14. Sun N, Yazawa M, Liu J, ym. Patient-specific induced pluripotent stem cells as a model for familial dilated cardiomyopathy. *Sci Transl Med* 2012;4:130ra47.
15. Lan F, Lee AS, Liang P, ym. Abnormal calcium handling properties underlie familial hypertrophic cardiomyopathy pathology in patient-specific induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2013;12:101–13.
16. Matsa E, Rajamohan D, Dick E, ym. Drug evaluation in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells carrying a long QT syndrome type 2 mutation. *Eur Heart J* 2011;32:952–62.
17. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, ym. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998;4:929–33.
18. Menasché P, Haggè AA, Scorsin M, ym. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279–80.
19. Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK, ym. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med* 2008;14:213–21.
20. Tian T, Chen B, Xiao Y, Yang K, Zhou X. Intramyocardial autologous bone marrow cell transplantation for ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2014;233:485–92.
21. Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, ym. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:989–98.
22. Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, ym. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S54–64.
23. Malliaras K, Makkar RR, Smith RR, ym. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CARDiosphere-Derived aUTologous stem CELls to reverse ventricular dysfunction). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:110–22.
24. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, ym. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2329–38.
25. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, ym. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow – derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA* 2012;308:2369–79.