

Luuta leukaan rasvan kantasoluista

Rasvan kantasolut ovat jokseenkin nuori tulokas kliinisessä käytössä verrattuna luuytimen kantasoluihin, mutta ne ovat jo osoittaneet tehokkuutensa muun muassa luupuutosten kokeellisessa hoidossa. Kasvojen ja kallon alueen luupuutokset ovat kooltaan ja muodoltaan monimutkaisia, ja sen vuoksi niihin on vaikea löytää sopivaa autologista luusiirrettä. Kompleksisen muodon lisäksi luusiirteen pitää olla riittävän vahva, jotta siihen voidaan asettaa purenna kuntoutukselle olennaiset hammasimplantit. Potilashoitoja on jo tehty menestyksekkäästi, eivätkä prekliiniset kokeet ole herättäneet epäilyksiä turvallisuudesta. Kuitenkin vasta riittävä pitkäaikaisseuranta paljastaa mahdolliset haittavaikutukset.

Kasvojen ja kallon alueen vammojen tai kasvainten poiston aiheuttamista luupuutoksista kärsii Euroopassa ja Yhdysvalloissa vuosittain arviolta yli 100 000 potilasta. Tämän lisäksi suuri joukko lapsia kärsii synnynnäisistä kallon ja kasvojen alueen epämuodostumista. Kallon ja kasvojen alueen suurten luudefektien korjaaminen nykyisillä menetelmillä, kuten autologisilla luusiirteillä (vapaat siirteet kallosta, suoliluun harjulta tai verisuonitetut siirteet esimerkiksi suoliluusta tai pohjeluusta) ei kuitenkaan ole optimaalista, minkä vuoksi on syntynyt tarve valmistaa ”ihmisen varaosia” vaihtoehtoisilla menetelmillä.

Aikuisella kantasolut toimivat reservinä eri kudoksissa niiden uusiutumista varten. Uusiutumisen- ja erilaistumiskykyänsä takia kantasoluja pystytään hyödyntämään paitsi kudosten kehityksen tutkimuksessa, myös regeneratiivisessa lääketieteessä kudosteknologian keinoin. Kudosteknologiassa luodaan uusia kudosteknologiaa vaurioituneiden tilalle kantasolujen, solu-

jen kasvua ja erilaistumista ohjaavien tekijöiden ja tukirankana toimivien biomateriaalien avulla.

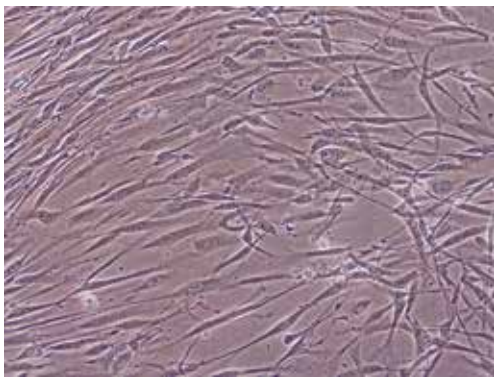
Kasvojen alueen luupuutokset ovat hyvin monimutkaisia muodoltaan, ja leukojen alueella oleviin puutoksiin on usein tarve saada myöhemmin istutettua esimerkiksi hammasimplantit mahdollistamaan purenna kuntoutuksen. Kantasolu- ja kudosteknologian avulla on mahdollista tuottaa juuri oikeankokoisia ja -muotoisia luurakenteita korvaamaan potilaalta puuttuvaa luuta. Kasvatettu luu on myös riittävän lujaa kestämään hammasimplanttien aiheuttaman rasituksen.

Mitä ovat rasvan kantasolut?

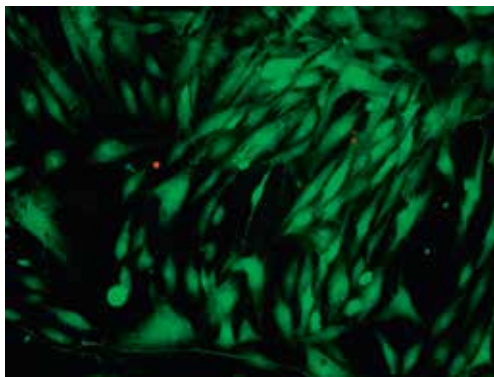
Rasvakudos on ihmiskehon runsaimpia kantasolulähteitä. Siitä saatavat mesenkymaaliset rasvan kantasolut tuottavat uusia rasvasoluja, mutta ne pystyvät soluviljelyolosuhteissa, tiettyjen kasvutekijöiden vaikutuksesta erilaistumaan myös muun muassa luu-, rusto- ja lihassoluiksi. Rasvan kantasolut ovatkin monikykyisiä kantasoluja. Ihmisen rasvakudoksesta kantasolut ”löytyivät” vasta tämän vuosituhannen alussa, joten tutkimusala on suhteellisen nuori, tavallaan murrosiässä (1). Tutkimusala on kasvanut voimakkaasti, ja uusia havaintoja solujen lupaavista käyttökohteista ja ominaisuuksista tulee päivittäin.

Kun rasvan kantasolut eristetään, saatu solujoukko on aluksi varsin heterogeeninen ja sisältää kantasolujen lisäksi muun muassa sileän lihaksen soluja, verisuonen endoteelisoluja ja verisoluja (2). Kasvatusolosuhteita muuttamalla voidaankin tukea useiden erisolutyyppien kasvua tästä lähtömateriaalista. Jotta voimme pitää eristettyjä soluja mesenkymaalisina rasvan kantasoluina, solujen täytyy täyttää tälle solutyyppille asetetut kri-

2009



KUVA 1. Rasvan kantasoluja soluviljelymuovilla kasvatettuina.



KUVA 2. Rasvan kantasoluja fluoresoivalla merkkiaineella värjättyinä.

teerit (3). Määritelmän mukaan rasvan kantasolut ovat soluviljelymuoville kiinnittyviä soluja (KUVAT 1 ja 2), joiden pintamolekyyleissä ilmenevät tietyt CD (cluster of differentiation) -markkerit (mesenkymaalista alkuperää osoittavat CD105, CD73 ja CD90), kun taas toiset pintamarkkerit ilmenevät vain vähän tai eivät ollenkaan (muun muassa hematopoieettisia soluja ilmaisevat CD45, CD34, CD14 tai CD11b, CD79a tai CD19 ja HLA-DR). Useat näistä pintamolekyyleistä ovat solujen kiinnittymiseen tai solu-solukontakteihin liittyviä molekyylejä tai solukalvolla sijaitsevia reseptoreja, ja niiden ilmenemistä voidaan tutkia soluista esimerkiksi virtausytometriavulla (2). Lisäksi solujen täytyy kyetä erilaistumaan vähintään rasva-, luu-, ja rustosoluiksi soluviljelmissä (2, 3). Nämä tutkimukset tehdään rutiinimaisesti ennen solujen käyttöä varsinaisiin tutkimuskohteisiin, sillä kriteerin noudattaminen auttaa saatujen tutkimustulosten vertailua sekä omien aiempien tulosten että muissa laboratorioissa saatujen tulosten välillä.

Rasvan kantasolujen käyttö kliinisissä sovelluksissa tarjoaa useita etuja verrattuna muihin kantasolutyyppeihin. Kantasolujen tiheys on rasvakudoksessa huomattavasti suurempi kuin luuytimessä (4). Lisäksi niitä on helppo saada runsaasti esimerkiksi rasvaimuista (2). Kliinisissä sovelluksissa on mahdollista eristää potilaan omasta rasvakudoksesta kantasoluja ja siirtää eristettyjä ja erilaistettuja soluja takaisin samaan potilaaseen (niin sanottu autologinen solusiirto). Näin kudossiirteiden yhteydessä

tavalliselta hyljintäreaktiolta voidaan välttyä. Potilailla on myös yleensä riittävästi rasvakudosta kantasolujen eristystä varten.

Kantasolujen vaikutusmekanismit

Toisin kuin tavanomaisilla lääkkeillä tai esimerkiksi kasvutekijöillä regeneratiivisessa lääketieteessä käytettävillä kantasoluilla voi olla useita mahdollisia vaikutusmekanismeja. Totunnaisesti on ajateltu, että kantasolut itse erilaistuisivat uudiskudoksen soluiksi, luupuutosta hoidettaessa luusoluiksi. Tätä tukevat havainnot rasvan kantasolujen erilaistumispotentialista luusolujen suuntaan (2). Erilaistuminen luusoluiksi käynnistetään soluviljelmissä lisäämällä kasvatusliuokseen muun muassa askorbiinihappoa, deksametasonia tai D-vitamiinia. Lisäksi jotkin luukudosteknologiassa käytetyt tukimateriaalit, kuten bioaktiivinen lasi ja trikalsiumfosfaatti (5) saavat rasvan kantasolut erilaistumaan luusoluiksi. Erilaistumisen myötä solut alkavat ilmentää osteogeenisiä merkkiaineita, kuten alkaalinen fosfataasi, RUNX-2, osterix, osteokalsiini ja osteopontiini. Erilaistumisen loppuvaiheessa solut tuottavat ympärilleen mineralisoitunutta väliainetta.

Vaikka totunnaisesti kantasolujen regeneraatiokyky on liitetty niiden plastisuuteen, nykyään on vallalla käsitys että kantasolujen terapeuttiset vaikutukset johtuvat niiden erittämistä parakriinisistä tekijöistä (6). Näiden tekijöiden vaikutusmekanismit voivat liittyä

immuunivasteen säätelyyn, paikallisten solujen kasvun ja erilaistumisen tukemiseen, solu-kuoleman estoon, muiden solujen houkutte- luun vaurioalueelle ja arpikudoksen muodos- tuksen hillintään.

Verisuonten muodostus on kriittinen vaihe uudiskudoksen synnylle myös luukudoksessa. Rasvan kantasolujen tiedetään erittävän teki- jöitä, jotka auttavat verisuonten kasvua (7). Joidenkin lähteiden mukaan ne pystyvät myös itse erilaistumaan verisuonen seinämän endo- teelisolueksi ja toimimaan verisuonten raken- teita tukevana perisytyttinä (8, 9, 10). On kui- tenkin havaittu, että rasvan kantasolujen kyky tukea verisuonten muodostusta heikkenee iän myötä (11).

Autologiset ja allogeeniset solu- siirteet luunmuodostuksessa

Autologisia rasvan kantasoluja on menestyk- sekkäästi käytetty jo useiden potilaiden kallon ja kasvojen alueen luupuutosten hoitoon (12, 13). Potilailta otetaan pieni pala rasvaa, josta eristetään kantasolut ja soluja kasvatetaan tar- koin määritellyissä olosuhteissa useiden viik- kojen ajan. Menetelmä on siten melko työläs ja kustannukset suuret. Allogeenisten solujen käyttö luupuutoshoidoissa mahdollistaisi potilasystävällisemmät hoidot ja halvemmat hoitokustannukset, sillä potilaalta itseltään ei tarvitsisi ottaa rasvaa kantasolujen eristykseen. Allogeenisen luovuttajan soluja voitaisiin säi- lyttää pakkasessa ja ottaa käyttöön tarpeen vaatiessa. Näin välttyttäisiin solujen kasvat- tamisesta aiheutavalta viiveeltä. Allogeeni- sia luuytimen kantasoluja on käytetty muun muassa immunosuppressiivisissa hoidoissa, kuten käänteishyljinnässä jo vuosikymmenen ajan (14). Allogeenisten rasvan kantasolujen käyttöä käänteishyljinnässä on tutkittu hiiri- mallissa (15) ja ihmisellä (16, 17, 18). Mesen- kymaalisten kantasolujen, kuten rasvan kanta- solujen allogeeninen käyttö perustuu näiden solujen heikkoon immunogeenisuuteen, sillä ne eivät ilmennä MHC-luokan II molekyyliä eivätkä T- ja B-soluja stimuloivia molekyyliä (19, 20, 21, 22). Heikko immunogeenisuus viittaa siihen, että allogeenisia rasvan kanta-

YDINASIAT

- ▶▶ Rasvakudos sisältää runsaasti kantasoluja.
- ▶▶ Rasvan kantasoluista voidaan muokata muun muassa luu-, rusto- ja rasvasoluja.
- ▶▶ Rasvakudoksen kantasoluista voidaan tuottaa niin sanottuja henkilökohtaisia varaosia, jotka ovat muoltaan ja kooltaan juuri tarkoitukseen sopivia.
- ▶▶ Kudosteknologisessa luunmuodostuksessa hyödynnetään kantasolujen ohella luun muodostumista tukevia biomateriaaleja.
- ▶▶ Rasvakudoksen kantasolut eivät ole Suomessa vielä kaupallisesti hyödynnettävissä, mutta potilaan hoitoon niitä voidaan käyttää Fimean luvalla.

soluja voitaisiin käyttää myös luupuutosten hoidossa. Tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta ennen varsinaisten hoitojen aloittamista.

Rasvan kantasolujen luunmuodostuskykyä on testattu pääasiassa immuunipuutteisilla eläimillä (23). Tulokset ovat vaihdelleet suuresti, sen mukaan kuinka paljon soluja on käytetty, onko solut erilaistettu ennen siirtoa ja mikä materiaali on ollut käytössä solujen tukimateriaalina. Immunokompetenteilla eläimillä tutkimuksia on tehty vähän. McIntosh ym. ja Lopez ym. (22, 24) tutkivat selkärangan luudutusta allogeenisilla ja syngeneisillä rasvan kantasoluilla, jotka yhdistettiin biomateriaali- tukirankaan. Heidän tutkimuksensa osoittivat, että molemmat solulähteet auttavat luutumista selvästi enemmän kuin pelkkä tukimateriaali ja kaikissa olosuhteissa luuta syntyi enemmän kuin tyhjässä defektissä. Lisäksi neljän viikon kuluttua leikkauksesta tulehdussolujen infiltraatio siirrosalueelle oli merkittävästi pienempi ryhmissä, jotka saivat rasvan kantasoluja, kuin pelkkää tukimateriaalia saaneilla rotilla (22).

Äskettäin Liu ym. (25) tutkivat koirilla allogeenisten rasvan kantasolujen käyttöä kriittisen koon kalloluupuutoksen hoidossa. Kriitti-

2011

sen koon luupuutos ei parane itsestään, vaan luu korvautuu sidekudoksella. Allogeeniset solut eivät aiheuttaneet systeemistä immuunivastetta, ja allogeeniset sekä autologiset rasvan kantasolut muodostivat uudisluaa yhtä tehokkaasti. Heidän kokeessaan fluoresoivalla merkkiaineella leimatut siirretyt solut – niin autologiset kuin allogeenisetkin – tulivat osaksi uudisluaa eivätkä epäilyksistä poiketen hävinneet siirron jälkeen.

Tällä hetkellä on käynnissä useita tutkimuksia, joissa tutkitaan rasvan kantasolujen mahdollisuuksia kliinisessä potilashoidossa. Yhdysvaltain terveystieteiden tutkimuskeskuksen kliinisten kokeiden tietokannassa (<http://clinicaltrials.gov>) on listattuna 113 rasvan kantasolujen käyttöön kohdistuvaa kliinistä koetta. Näistä kokeista kuusi kohdistuu luunmuodostuskykyyn. Allogeenisia rasvan kantasoluja tutkitaan tai on tutkittu 15 kliinisessä kokeessa, kuten esimerkiksi avanteiden, jänne- ja pehmytkudosdefektien, aivoinfarktin, nivelreuman ja käänteishyljinnän hoidossa. Tähän mennessä ei vakavia haittavaikutuksia ole raportoitu. Useimmat näistä tutkimuksista perustuvat rasvan kantasolujen immuunivastetta ja tulehdusreaktioita hillitseviin ominaisuuksiin, eikä varsinaista kudosten uudismuodostusta tavoitella.

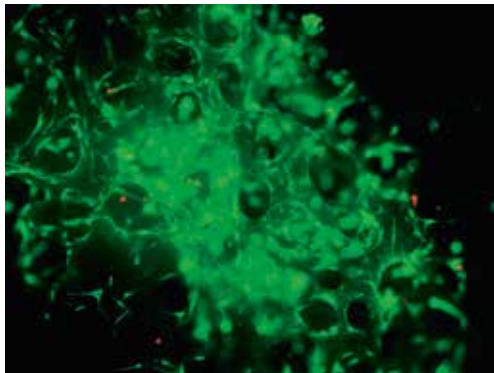
Omat potilaamme

Tampereen yliopiston Regea kudospankki ja solukeskus ovat valmistaneet Fimean antamalla luvalla kantasolutuotteita rasvakudoksesta. Niitä on käytetty 24 rusto- ja luupuutospotilaan hoitoon kolmessa eri sairaalassa (HUS, TAYS, KSKS). Ensimmäisistä hoidoista on kulunut jo lähes kahdeksan vuotta. Hoidoissa on käytetty biohajoavana tukirakenteena joko bioaktiivista lasia tai beeta-trikalsiumfosfaattia. Luusiirteen koon ja muodon määrittää titaaniverkosta tai biohajoavasta verkosta valmistettu muotti yhdessä tukirakenteen ja solujen kanssa.

Hoitoja voidaan tehdä sekä potilaille, joilla kudospuutos käsittää vain luun ja joilla puutoksen ympärillä on riittävästi pehmytkudosta, että potilaille, joilla luupuutoksen lisäksi



KUVA 3. Ortopantomogrammi potilaasta, jolla on laaja ameloblastooma alaleuan etuosassa, jonka hoidoksi suunnitellaan laajaa blokkiresektiota. (Kuva: Veikko Tuovinen, KSKS)



KUVA 4. Rasvan kantasoluja kiinnittyneenä huokoiseen beeta-TCP-biomateriaaliin.



KUVA 5. Ortopantomogrammi hammasimplanttien asettamisen jälkeen. Leuan kärjessä on kompaktiluuta. Kuvassa näkyy myös rekonstruktiossa käytetty titaaniverkko ja rekonstruktiolevy. (Kuva: Veikko Tuovinen, KSKS)



KUVA 6. Ortopantomogrammi proteettisen toteutuksen jälkeen. Yksi hammasimplantti on menetetty. (Kuva: Veikko Tuovinen, KSKS)

puuttuu myös ympäröivää pehmytkudosta. Jälkimmäisessä tapauksessa käytetään hyväksi niin sanottua ektooppista luunmuodostusta, eli luu kasvatetaan lihaksen sisällä tai ihonalaiskudoksessa ja siirretään maturaation jälkeen verisuonitetun siirteen avulla varsinaiselle puutosalueelle yhdessä ympäröivän pehmytkudoksen kanssa.

Toinen potilaamme on hoidettu yhteistyössä Keski-Suomen keskussairaalan (hammas-, suu- ja leukasairauksien poliklinikan) ja toinen HUS:n (suu- ja leukasairauksien klinikka) kanssa.

POTILAS 1. Kyseessä on keski-ikäinen mies, jolla oli uusiutunut ameloblastooma alaleuan kärjen alueella (KUVA 3).

Potilaalta otettiin noin 200 ml ihonalaista rasvaa, josta eristettiin puhdistilalaboratoriossamme kantasolut. Kantasoluja kasvatettiin laboratoriossa neljän viikon ajan, minkä jälkeen ne istutettiin biomateriaaliin (betatrikalsiumfosfaatti, Chronos, Synthes, Oberdorf, Sveitsi) (KUVA 4). Tähän yhdistettiin vielä 12 mg rhBMP-2-kasvutekijä (InductOS, Wyeth Europa, Berkshire, UK).

Ameloblastooman poistoleikkauksen yhteydessä potilaalle tuli laaja, noin 10 cm:n mittainen luupuutos leukaluuhun, joka korjattiin samassa leikkauksessa edellä esitetyllä kantasolusiirteellä. Tämä yhdistelmä laitettiin titaaniverkosta valmistettuun muottiin ja asetettiin suoraan luupuutosalueelle. Koska pehmytkudosta ei jouduttu poistamaan, verkko voitiin peittää huolellisesti lihaksilla ja muulla pehmytkudoksella mahdollistaen mahdollisimman hyvän verisuonittumisen.

Noin puoli vuotta myöhemmin alueelle asetettiin kuusi hammasimplanttia, joista yksi jouduttiin myöhemmin poistamaan (KUVA 5). Proteettinen kuntoutus tehtiin niin sanotun Dolder-kiskon ja irrotettavan proteesin avulla (KUVA 6). Potilaan seuranta-aika on nyt noin viisi vuotta.

POTILAS 2. Kyseessä on keski-ikänen ohittanut mies, jolta oli poistettu suulaesta uusinut hyvänlaatuinen mutta paikallisesti aggressiivinen keratokysta vuosia aiemmin. Tuolloin potilaalta oli poistettu puolet yläleuasta (yläleukaluusta) pehmytkudoksineen, ja hänellä oli käytössä niin sanottu obturaattoriproteesi sulkemassa yhteyden suuontelon ja poski-nenäonteloiden välissä (KUVA 7).

Potilaalta otettiin noin 200 ml ihonalaista rasvaa, josta eristettiin puhdistilalaboratoriossamme kantasolut. Kantasoluja kasvatettiin laboratoriossa kolmen viikon ajan, minkä jälkeen ne istutettiin biomateriaaliin (betatrikalsiumfosfaatti, Chronos, Synthes, Oberdorf, Sveitsi). Tähän yhdistettiin vielä 12 mg rhBMP-2-kasvutekijä (InductOS, Wyeth Europa, Berkshire, UK). Tämä yhdistelmä laitettiin titaaniverkosta valmistettuun muottiin ja asetettiin suoran vatsalihaksen sisälle kehitymään.



KUVA 7. Potilas 2:n kliininen tilanne muutama vuosi uusiutuneen keratokystan poiston jälkeen. Laajan avanteen sulkemiseen potilas käyttää akryylistä valmistettua niin sanottua obturaattoriproteesia. Kuvassa näkyvä intubaatioputki liittyy nukutuksessa tehtävään tutkimukseen. (Kuva Karri Mesimäki, HUS). Julkaistu IJOMS:n luvalla.

Kahdeksan kuukauden kuluttua potilaalta irrotettiin niin sanottu TRAM-lihaskieleke, jonka sisällä oli kehittynyt halutun mallinen ja kokoinen luu, joka voitiin verisuonitettuna siirtää lihaksineen luupuutosalueelle. (KUVAT 8 A-D)

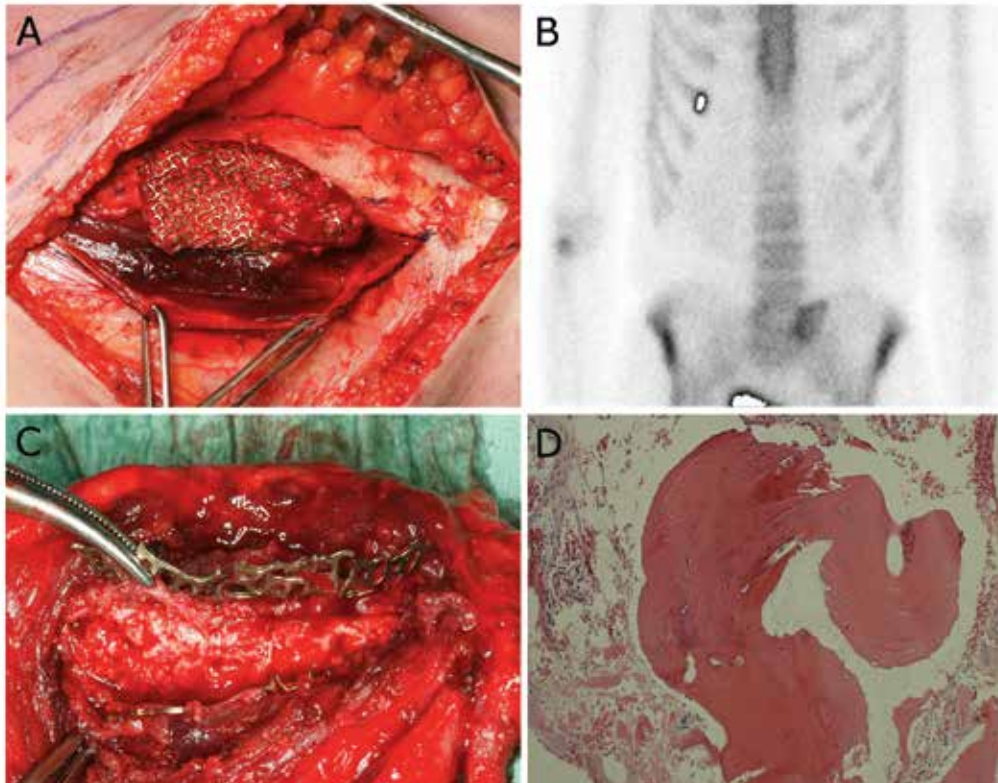
Neljä kuukautta myöhemmin tähän muodostuneeseen luuhun asetettiin hammasimplantit ja niihin kuuden kuukauden luutumisaajan päätyttyä proteettiset rakenteet (KUVAT 9 A-C).

Riskit

Yksilöllisiin soluhuutoihin liittyy aina riskiä. On mahdotonta varmistaa, että jokaisesta potilaasta otetut kantasolut tuottaisivat uudisluuta yhtä tehokkaasti. Nämä erot voitaisiin osittain välttää allogenisen solusiirron avulla, jolloin voitaisiin käyttää tutkitusti tehokkaita soluja, mutta kuten lääketieteessä yleensä, vaste hoidolle on lopulta aina yksilöllistä.

Liian heikon luunmuodostumisen lisäksi kantasolujen käyttöön liittyy riski kasvainten muodostumisesta. Koska soluhuutoja on tehty verraten vähän, tuumorigeenisuuden riskiä ei voida vahvistaa tai sulkea pois (26). Barkholt ym. (26) raportoivat kaksi potentiaalista mekanismia, jolla mesenkymaaliset kantasolut voisivat aiheuttaa kasvainten muodostusta: 1) kantasolut itsessään muuttuvat pahanlaatuisiksi ja välttävät elimistön puolustusmekanismit immunomodulatiivisten ominaisuuksiensa

2013



KUVA 8. A) Kantasolusiirre asetettiin titaaniverkon sisällä suoraan vatsalihakseen, B) Luusiirteen maturoitumista seurattiin radiologisesti, C) Kahdeksan kuukauden kuluttua implantoinnista kantasolusiirre nostettiin TRAM-kielekkeen avulla esiin, D) Kielekkeen noston yhteydessä otetussa luunäytteessä nähdään kypsää luuta (Kuva julkaistu IJOMS:n luvalla)



KUVA 9. A) Ortopantomogrammissa nähdään titaaniverkon sisälle muodostunut luu siirrettynä luupuutosalueelle. Muodostuneeseen luuhun on asetettu neljä hammasimplanttia, joiden varaan on tehty proteettinen siltarakenne. B) Siltarakenne suussa kuvattuna edestäpäin. C) Siltarakenne suulaen puolelta. Suulaen laaja avanne on täysin sulkeutunut, ja alueelle on kasvanut uusi limakalvo (vrt. alkutilanne kuvassa 7) (Kuvat Jari Mauno, HUS)

ansioista tai 2) kantasolut auttavat olemassa olevia syöpäsoluja välttämään elimistön puo- lustusjärjestelmän. Lisäksi ne lisäävät kasvain- massan kasvua edistämällä muun muassa veri- suonten muodostusta.

Eläinmalleissa ja soluviljelmillä tehdyistä kokeista saadut tulokset mesenkymaalisten ja rasvan kantasolujen syöpäriskistä ovat olleet toistaiseksi ristiriitaisia (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36), joten lisätutkimuksia tarvitaan myös tällä saralla. Asiantuntijat painottavat huolellista solujen kasvuolosuhteiden opti- mointia solujen transformaatioiden välttämi- seksi. Lisäksi tutkimukset tulee tehdä hyvien tutkimuskäytäntöjen mukaisesti, sillä jo nyt osa kantasolujen syöpävaaraa osoittavista tut- kimuksista on paljastunut huolimattomasti tehdyiksi. Kantasoluviljelmät ovat kontami- noituneet syöpäsolulinjoilla, jolloin tulok- seksi saadaan vääriä transformaatiolöydöksiä. Tähän mennessä ei kasvaimia ole diagnosoitu

mesenkymaalisia kantasoluja saaneilla potilail- la, mutta lopullisten päätelmien tekemiseksi tarvitaan pitkäaikaisseurantoja. Vastuullisuus oikeasta potilasvalinnasta on myös ensiarvoi- sen tärkeää.

Lopuksi

Rasvakudos on hyvä kantasolujen lähde, ja sii- tä saatavat kantasolut voivat erilaistua muun muassa luusoluiksi. Tampereen yliopiston Re- gea kudospankki- ja solukeskuksessa on hoi- dettu 24 potilaan luu- tai rustovaurio potilaan omien rasvakudoksen kantasolujen avulla. Kunkin potilaan hoito on ollut yksilöllisesti räätälöityä, ja hoidot on toteutettu Fimean val- mistusluvalla. Tulokset ovat olleet rohkaisevia, mutta prekliinisiä ja kliinisiä lisätutkimuksia tarvitaan, ennen kuin hoitomuoto muuttuu kokeellisesta hoidosta Käypä hoito -suositus- ten mukaiseksi hoidoksi. ■

RIITTA SEPPÄNEN, LT, HLL, Tekn. tri (h.c.)

Kudosteknologiaturkimuksen professori

Regea kudospankki ja solukeskuksen lääketieteellinen johtaja

SUSANNA MIETTINEN, FT

Solubiologian dosentti, Aikuisten kantasolut-ryhmän johtaja

SIDONNAISUUDET

Riitta Seppänen: Ei sidonnaisuuksia

Susanna Miettinen: Ei sidonnaisuuksia

Summary

Bone to the chin from adipose-derived stem cells

Adipose-derived stem cells have already proven their effectivity, for instance in the experimental treatment of bone defects. Bone defects in the facial and cranial region are complicated, and finding a suitable autologous bone transplant for them is difficult. Stem cell treatments have already been carried out successfully, and preclinical experiments have aroused no concerns about safety. We describe means to prepare so-called personal replacements for bone defects from the patient's own stem cells isolated from the adipose tissue, and the course of experimental therapy of two stem cell patients.

KIRJALLISUUTTA

1. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, ym. Multi-lineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211–28.
2. Lindroos B, Suuronen R, Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev* 2011; 7:269–91.
3. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, ym. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315–7.
4. Valina C, Pinkernell K, Song YH, ym. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodelling after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2667–77.
5. Waselau M, Patrikoski M, Juntunen M, ym. Effects of bioactive glass S53P4 or beta-tricalcium phosphate and bone morphogenetic protein-2 and bone morphogenetic protein-7 on osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *J Tissue Eng* 2012;3:2041731412467789.
6. de Girolamo L, Lucarelli E, Alessandri G, ym. Mesenchymal stem/stromal cells: a new “cells as drugs” paradigm. Efficacy and critical aspects in cell therapy. *Curr Pharm Des* 2013;19:2459–73.
7. Rehman J, Traktuev D, Li J, ym. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004;109:1292–8.
8. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, ym. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 2004;109:656–63.
9. Madonna R, Geng YJ, De Caterina R. Adipose tissue-derived stem cells: characterization and potential for cardiovascular repair. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1723–9.
10. De Francesco F, Tirino V, Desiderio V, ym. Human CD34/CD90 ASCs are capable of growing as sphere clusters, producing high levels of VEGF and forming capillaries. *PLoS One* 2009;4:e6537.
11. Madonna R, Renna FV, Cellini C, ym. Age-dependent impairment of number and angiogenic potential of adipose tissue-derived progenitor cells. *Eur J Clin Invest* 2011;41:126–33.
12. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, ym. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38:201–9.
13. Sándor GK, Numminen J, Wolff J, ym. Adipose stem cells used to reconstruct 13 cases with crano-maxillofacial hard-tissue defects. *Stem Cells Transl Med* 2014;3: 530–40.
14. Ringden O, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells for treatment of acute and chronic graft-versus-host disease, tissue toxicity and hemorrhages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:65–72.
15. Yañez R, Lamana ML, García-Castro J, Colmenero I, Ramírez M, Bueren JA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells* 2006; 24:2582–91.
16. Fang B, Song Y, Liao L, Zhang Y, Zhao RC. Favorable response to human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplant Proc* 2007;39:3358–62.
17. Fang B, Song Y, Lin Q, ym. Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs.-host disease in two children. *Pediatr Transplant* 2007;11:814–7.
18. Fang B, Song Y, Zhao RC, Han Q, Lin Q. Using human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as salvage therapy for hepatic graft-versus-host disease resembling acute hepatitis. *Transplant Proc* 2007;39:1710–3.
19. Niemeyer P, Kornacker M, Mehlhorn A, ym. Comparison of immunological properties of bone marrow stromal cells and adipose tissue-derived stem cells before and after osteogenic differentiation in vitro. *Tissue Eng* 2007;13:111–21.
20. Niemeyer P, Vohrer J, Schmal H, ym. Survival of human mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue after xenogenic transplantation in immunocompetent mice. *Cytotherapy* 2008;10:784–95.
21. McIntosh K, Zvonic S, Garrett S, ym. The immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes in vitro. *Stem Cells* 2006;24:1246–53.
22. McIntosh KR, Lopez MJ, Borneman JN, Spencer ND, Anderson PA, Gimble JM. Immunogenicity of allogeneic adipose-derived stem cells in a rat spinal fusion model. *Tissue Eng Part A* 2009;15:2677–86.
23. Scherberich A, Müller AM, Schäfer DJ, Banfi A, Martin I. Adipose tissue-derived progenitors for engineering osteogenic and vasculogenic grafts. *J Cell Physiol* 2010;225:348–53.
24. Lopez MJ, McIntosh KR, Spencer ND, ym. Acceleration of spinal fusion using syngeneic and allogeneic adult adipose derived stem cells in a rat model. *J Orthop Res* 2009;27:366–73.
25. Liu G, Zhang Y, Liu B, Sun J, Li W, Cui L. Bone regeneration in a canine cranial model using allogeneic adipose derived stem cells and coral scaffold. *Biomaterials* 2013;34:2655–64.
26. Barkholt L, Flory E, Jekerle V, ym. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies: bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy* 2013;15:753–9.
27. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:568–84.
28. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, ym. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306: 1568–71.
29. Mohseny AB, Suzhai K, Romeo S, ym. Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2. *J Pathol* 2009;219:294–305.
30. Mareschi K, Ferrero I, Rustichelli D, ym. Expansion of mesenchymal stem cells isolated from pediatric and adult donor bone marrow. *J Cell Biochem* 2006;97:744–54.
31. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, ym. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143–7.
32. Tarte K, Gaillard J, Lataillade JJ, ym. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells: occurrence of aneuploidy without transformation. *Blood* 2010;115:1549–53.
33. Cousin B, Ravet E, Poglio S, ym. Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both in vitro and in vivo. *PLoS One* 2009;4:e6278.
34. Yu JM, Jun ES, Bae YC, Jung JS. Mesenchymal stem cells derived from human adipose tissues favor tumor cell growth in vivo. *Stem Cells Dev* 2008;17:463–73.
35. Zhao BC, Zhao B, Han JG, Ma HC, Wang ZJ. Adipose-derived stem cells promote gastric cancer cell growth, migration and invasion through SDF-1/CXCR4 axis. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1382–9.
36. MacIsaac ZM, Shang H, Agrawal H, Yang N, Parker A, Katz AJ. Long-term in vivo tumorigenic assessment of human culture-expanded adipose stromal/stem cells. *Exp Cell Res* 2012;318:416–23.