

Development of gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons from human pluripotent stem cells

Carina Lund¹, Kristiina Pulli¹, Venkatram Yellapragada¹, Paolo Giacobini^{2,3}, Karolina Lundin⁴, Sanna Vuoristo¹, Timo Tuuri⁴, Parinya Noisa^{1,5}, Taneli Raivio^{1,6}

Stem Cell Reports, julkaistu verkossa 14.7.2016

Ihmisen pluripotentista kantasoluista gonadotropiinin vapauttajahormonia erittäviä hermosoluja

Gonadotropiinin vapauttajahormonia (GnRH) erittävien hermosolujen eli GnRH-neuronien kehityksen ja toiminnan tutkimiseksi laboratorio-olosuhteissa on kehitetty ihmisen erittäin monikykyisiin eli pluripotentteihin kantasoluihin perustuva solumalli. Siitä tulee tärkeä työkalu murrosikä- ja lisääntymishäiriöiden tutkimukseen.

Murrosiän viivästyminen tai puuttuminen voi johtua sitä ohjaavien GnRH-hermosolujen kehityksen ja toiminnan häiriöistä. GnRH-hermosolujen on esitetty syntyvän alkionkehityksen aikana keskushermoston ulkopuolella alkion pintaektodermin paksuuntuman – hajuplakodin – alueella, mistä ne vaeltavat hypotalamukseen. Ihmisen GnRH-neuronien varhaisia syntyvaiheita, migraatiota ja kypsymistä lisääntymisjärjestelmää ohjaaviksi soluiksi on kuitenkin ollut lähes mahdotonta tutkia. Tämä puolestaan on jarruttanut murrosiän säätelymekanismien selviämistä.

GnRH-hermosolujen tutkimiseksi kehitetty solumalli perustuu ihmisen pluripotenttien kantasolujen (alkion kantasolut ja aikuisen soluista indusoidut pluripotentit kantasolut eli iPS-solut) käyttöön. Erilaistamisprotokolla kestää yhteensä noin 30 päivää, ja sen lopussa GnRH-positiiviset solut (10–15 % kaikista soluista) erittävät GnRH:ta voimakkaasti soluviljelynesteeseen ja ilmentävät hermosolujen pintamerkkiaineita. Pluripotentit kantasolut

erilaistettiin ensin etuaivomerkkiaineita ilmentäviksi hermokantasoluiksi, jotka sen jälkeen altistettiin FGF8-kasvutekijälle. FGF8:n tiedetään olevan välttämätön GnRH-hermosolujen synnylle. Solujen erilaistumista hermosoluiksi stimuloitiin Notch-estäjällä.

Tämä on ensimmäinen julkaistu protokolla GnRH-hermosolujen erilaistamisesta ihmisen pluripotentista kantasoluista. Käyttämällä potilasperäisiä iPS-soluja sekä erilaisia genomieditointitekniikoita GnRH-hermosolujen kantasolumallia voidaan jatkossa hyödyntää aivan uudella tavalla murrosikä- ja lisääntymisjärjestelmän häiriöiden tutkimuksessa. ■

¹Fysiologia, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto;

²Inserm, Jean-Pierre Aubert Research Center, Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain, Lille Cedex, France; ³School of Medicine, University of Lille, France; ⁴Nais-
tentaudit ja synnytykset, HYKS; ⁵School of Biotechnology, Institute of Agricultural Technology, Suranaree University of Technology, Thailand; ⁶Lastentautien tutkimuskeskus, HYKS.