

Simon Andersson, Kalle Luopajarvi, Nalle Pentinmikko ja Pekka Katajisto

Suoliston kantasolut

Suoliston epiteeli uusiutuu jatkuvasti. Uutta solukkoa tuottavat suoliston kantasolut, joiden biologiasta on opittu viime vuosikymmenen aikana paljon. Suoliston kantasolut sijaitsevat erityisessä mikroympäristössä, kantasolulokerossa, joka säätelee kantasolujen määrää ja aktiivisuutta kudoksen tarpeiden mukaisesti. Viime vuosina suoliston kantasoluja on opittu kasvattamaan potilaasta otetuista suolen kudoksenäytteistä ja tuottamaan näin toiminnallista kudosta organoidiviljelmillä. Kudosta muistuttavien organoidien avulla voidaan esimerkiksi seuloa lääkeaineiden vaikutuksia yksilöllisesti sekä tuottaa siirresolukkoa, jossa perinnöllinen geenivirhe on korjattu. Kantasolujen perustutkimus on näin avannut uusia mahdollisuuksia yksilöllistetyn hoidon tueksi.

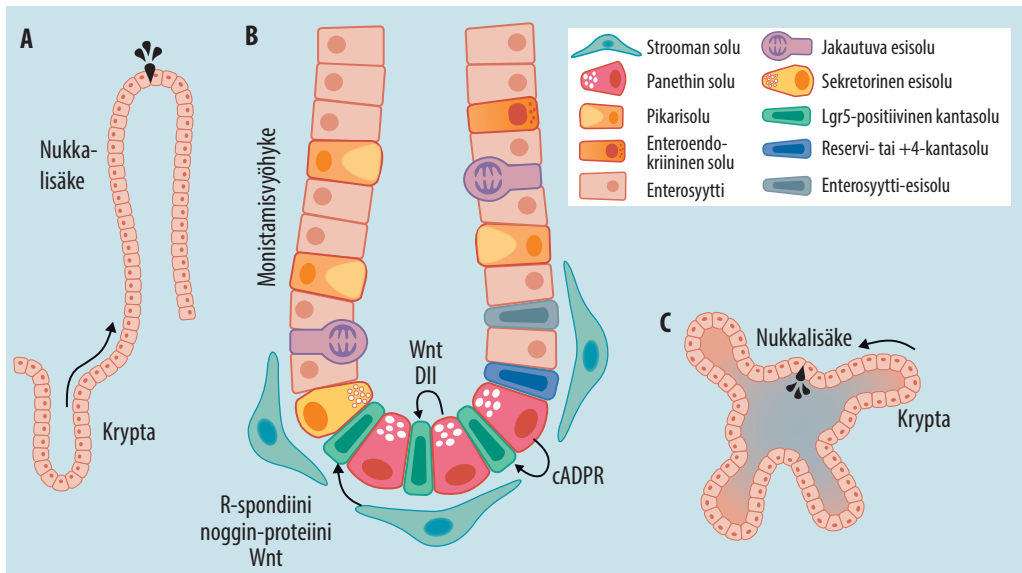
Suoliston päätehtävät ovat ruuansulatus, ravinteiden imeyttäminen, suoliston mikrobiflooran ylläpito ja immunologisen toleranssin kehittäminen. Suolen epiteeli, joka yhden solun paksuisena kerroksena kattaa koko suolen sisäpinnan, on nisäkkäiden nopeimmin uusiutuva kudos, joka ihmisellä uusiutuu suurimmaksi osaksi noin viidessä päivässä (1). Tästä vaikuttavasta uusiutumiskyvystä ja siten suolen elintärkeiden toimintojen ylläpidosta vastaavat suolen kantasolut, joita tutkimalla on kymmenen viime vuoden aikana selvitetty joukko kudosten uusiutumiseen liittyviä periaatteita ja mekanismeja.

Suolen epiteeli kattaa ohutsuolessa sormimaiset luumeniin osoittavat nukkalisäkkeet (villukset) ja niiden välissä olevat kuoppamaiset suolirauhaset (Lieberkühnin kryptat) (KUVA 1A) (1). Paksusuolesta nukkalisäkkeet puuttuvat, mutta kryptat ovat verrattavissa ohutsuolen kryptoihin. Nukkalisäkkeet koostuvat pääosin kolmesta erilaistuneesta solutyypistä, jotka jaetaan kahteen pääryhmään, enterosyytteihin ja sekretorisiin soluihin. Enterosyytit absorboivat ravinteita, kun taas sekretoriset solut jaetaan limaa erittäviin pikarisoluihin sekä laajemmin elimistöön hormoneilla vaikuttaviin enteroendokriinisiin soluihin. Pikarisolujen tuottama lima muodostaa limakerroksen, joka suojaa limakalvoa ja estää bakteeri- ja virusinfektioita.

Näiden runsaina esiintyvien solutyypien lisäksi suolen epiteelissä esiintyy immuunipuolustukseen osallistuvia tuft- ja M-soluja (2). Tuft-solut valvovat luumenin sisältöä ja ovat erityisen herkkiä loisille ja viruksille. Aktivoituaan ne erittävät ympäröivään kudokseen tulehdusreaktioita edistäviä interleukiineja. Äskettäin on havaittu tuft-solujen olevan noroviruksen ainoa kohdesolu hiiren suolessa (3). M-solut osallistuvat immuunipuolustukseen siirtämällä luumenissa olevien bakteerien komponentteja esiteltäväksi immuunisoluille.

Suolen kantasolut sijaitsevat kryptojen pohjalla, jossa ne ovat järjestäytyneet säännöllisesti Panethin solujen väliin (KUVA 1B). Panethin-solut erittävät ohutsuolen luumeniin antimikrobiaalisia yhdisteitä kuten lysotsyymiä ja defensiinejä, joiden ansiosta suolirauhaset ovat lähes steriilejä (4). Kantasolut jakautuvat kryptan pohjalla kerran päivässä, ja tytärsoluista toinen liikkuu ylöspäin monistamisvyöhykkeeseen (transit-amplifying zone), missä ne noin kahden päivän kuluessa jakautuvat edelleen neljästä viiteen kertaan, kunnes lopulta erilaistuvat.

Panethin-solut ovat ainoa ohutsuolen erilaistunut solutyypipi, joka ei liiku kryptasta ylöspäin nukkalisäkkeeseen vaan suuntaa kryptan pohjalle. Muut erilaistuvat solut vaeltavat krypta-nukkalisäkeakselia pitkin ja saavutettuaan nukkalisäkkeen pään käyvät läpi ohjelmoituneen solukuoleman sekä karistuvat luumeniin,



KUVA 1. A) Ohutsuolen epiteeli jakautuu kryptoihin, joissa kantasolut sijaitsevat, sekä nukkalisäkkeisiin, joissa erilaistuneet solut huolehtivat muun muassa ravinteiden imeytymisestä. Kantasoluista syntyneet erilaistuneet solut työntyvät ulos kryptasta (nuoli) ja kulkeutuvat nukkalisäkkeiden kärkeä kohti, missä ne lopulta karistuvat suolen lumeniin. B) Kryptan pohjalla on kantasolulokero, jossa kantasolut (vihreä) sijaitsevat Panethin solujen (punainen) välissä. Lokero luo mikroympäristön, joka pitää yllä kantasolujen jakautumista ja suojaa niitä ympäristötekijöiltä. Panethin solut tuottavat kantasoluille tärkeitä Wnt- ja Dll-

kasvutekijöitä sekä viestivät kehon ravinnetilanteesta cADPR-molekyylin avulla. Kun kantasolu jakautuu, toinen tytär soluista liikkuu ylöspäin monistamisvyöhykkeeseen. Reservi- tai +4-kantasolu (sininen) sijaitsee kryptan pohjan tuntumassa ja voi vaurioitilanteessa muodostaa lisää kantasoluja. C) Kolmiulotteisessa viljelyssä kantasoluista kasvatettu organoidi muistuttaa todellista suolta. Kantasolut sijaitsevat kryptoja muistuttavissa ulokkeissa, ja erilaistuneet solut vaeltavat kryptojen väliseen nukkalisäkealueeseen (kaareva nuoli), josta ne karistuvat lumeniin. Organoidiviljelmää voidaan perustaa sekä hiiren että ihmisen soluista.

jossa ne sekoittuvat mikrobien ja sulamattomien ruuan osien kanssa ulosteeksi.

Jo 1950-luvulla tiedettiin, että suolen mitotiset solut sijaitsevat ainoastaan kryptassa ja että tytär solut vaeltavat sieltä pois (5). Vuonna 1974 kaikkien suolen epiteelin solutyypin osoitettiin syntyvän kryptan pohjalla Panethin solujen välissä sijaitsevista hoikista soluista, joita kutsuttiin kryptan pohjan pylväsmäisiksi soluiksi (crypt base columnar cells, CBC) (6). Rotan suolen CBC:t leimattiin ruiskuttamalla eläimiin radioaktiivisesti leimattua tymidiiniä, joka kuuden tunnin jälkeen oli rikastunut kantasoluihin. Kolme päivää myöhemmin leimattu tymidiini nähtiin nukkalisäkkeissä kaikissa erilaistuneissa soluissa ja kahden viikon jälkeen myös Panethin soluissa.

Kantasolujen tunnistaminen helpottui vuonna 2007, kun osoitettiin, että CBC:t ilmentä-

vät Lgr5-pintareseptoria (leucine-rich-repeat-containing G-protein-coupled receptor 5) (7). Suolistosyövissä tapahtuvista Wnt-signaalointireitin muutoksista valikoitiin 80 geenin ryhmä. Näistä geeneistä suurin osa ilmeni in situ -hybridisaation perusteella laajasti normaalissa suolessa, mutta pieni osa osoitti spesifistä ilmentymistä kryptan pohjalla Panethin solujen välissä.

Yksi näistä oli *Lgr5*. Kun *Lgr5* löydettiin kantasoluista, sen toimintaa ei vielä tunnettu, mutta myöhemmin havaittiin, että se on itse asiassa kantasoluille välttämätön Wnt-signaaloinnin vahvistaja, joka moninkertaistaa Wnt-kasvutekijöiden tehon kohdesolussaan (8). Yksittäistä Lgr5-positiivista solua seuraamalla osoitettiin, että kaikki erilaistuneet solut nukkalisäkkeissä olivat lähtöisin Lgr5-positiivisista soluista ja että vielä monen kuukauden jälkeenkin lei-

matut Lgr5-positiiviset solut pysyivät kryptan pohjalla. Samalla soluseurantamenetelmällä on sittemmin osoitettu, että *Lgr5* ilmentyy myös monien muiden kudosten kantasoluissa, esimerkiksi mahalaukussa, haimassa, maksassa, munuaisissa ja maitorauhasissa (9).

Seuraava iso edistysaskel oli Lgr5-positiivisten kantasolujen eristäminen ja viljeleminen *in vitro* (10). Käyttämällä kantasoluille tunnetusti tärkeitä komponentteja kehitettiin kasvutekijäsekoitus, jolla kantasoluja pystyttiin säilyttämään maljalla niin, että ne jakautuivat ja erilaistuivat lähes normaalisti. Tämä menetelmä mullisti kantasolubiologian ja loi pohjan organoidien eli ”minikudoksien” kasvattamiselle useiden muidenkin kudosten kantasoluista. Organoidit kasvatetaan tyypillisesti soluväliaineen proteiineista koostuvassa kolmiulotteisessa geelissä, jossa kantasoluista voidaan sopivien kasvutekijöiden avulla tuottaa kyseisen kudoksen solu- ja kudoshierarkiaa muistuttavia organoideja (KUVA 1).

Suolen organoidit muistuttavat todellista suolta monella tavalla. Kantasolut sijaitsevat organoidien kryptoissa, joissa ne jakautuvat ja tuottavat esisoluja, jotka jakautuvat edelleen ja tuottavat epiteelin kaikkia solutyppejä. Organoidien avulla suolen epiteelin uudistumista on voitu tutkia entistä kontrolloidummin. Ne tarjoavatkin erinomaisen työkalun kantasolubiologiaan, syöpätutkimukseen ja uusien lääkeaineiden seulontaan.

Kantasolulokero

Yksilön kantasolut sijaitsevat erityisissä mikroympäristöissä, kantasolulokeroissa (kantasolujen pesä, niche) (11). Suolistossa tämä lokero on kryptan pohjalla, missä Lgr5-positiiviset kantasolut sijaitsevat. Lokeron tehtävä on suojella kantasoluja ympäristön rasituksilta ja estää erilaistumiseen johtavien signaalireittien toimintaa. Lisäksi kantasolulokero määrittää, kuinka paljon kantasoluja on. Liian vähäinen määrä voi johtaa kudoksen uusiutumiskyvyn heikkenemiseen, kun taas suuri kantasolumäärä lisää liikakasvun ja syövän riskiä.

Ohutsuolessa kantasolut sijaitsevat erilaistuneiden Panethin solujen väleissä (KUVA 1B). Pa-

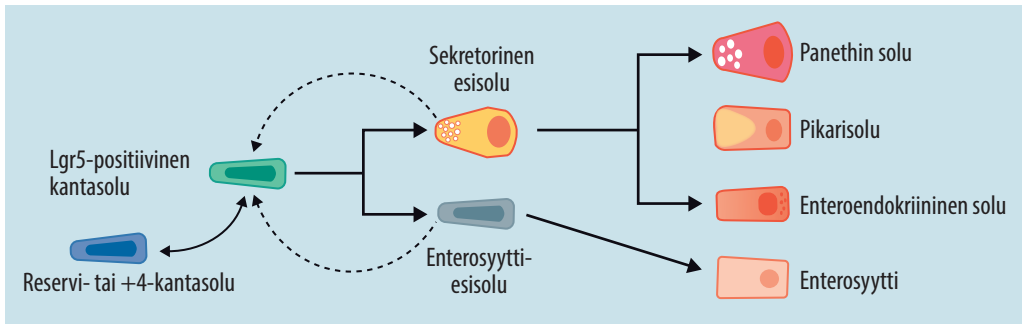
nethin solut osallistuvat synnynnäisen immuuniteetin toimintaan säätelemällä mikrobiflooran koostumusta. Vuonna 2009 havaittiin, että nämä solut myös tuottavat kantasoluille tärkeitä Wnt-, DII- ja epidermaalaisia kasvutekijöitä (KUVA 1B) (10). Myöhemmin osoitettiin, että Panethin solut aistivat yksilön ravitsemustilaa. Kun ruokaa saadaan runsaasti, Panethin solut ohjaavat kantasoluja tuottamaan lisää ravinnon imeytymiseen tarvittavaa kudosta. Ravinnon vähetessä ne lisäävät kantasolujen määrää, jotta ravinnon lisääntyessä sen imeytymiseen tarvittavan kudoksen tuottaminen nopeutuu (12).

Paksusuolessa kantasolujen tukitehtävää hoitavat Panethin solujen sijaan muut sekretoisen linjan solut (13). Tämän lisäksi suoliston kantasolulokeroon kuuluvat oleellisesti myös epiteelinalaiset strooman solut, jotka tuottavat paitsi Wnt-ligandeja ja erilaistumista estäviä luun morfogeneettisen proteiinin (BMP) estäjiä, myös Wnt-signaalia vahvistavia R-spondiineja, joiden reseptori on edellä mainittu Lgr5-kantasolumarkkeri (14).

Epiteelisolujen muovautuvuus

Tiheä jakautumistahti altistaa kantasolut erilaisille vaurioille. Lgr5-positiivisten kantasolujen lisäksi kryptassa on ehdotettu olevan erillinen, hitaammin jakautuva ja vaurioita paremmin kestävä kantasolupopulaatio. Osin historiallisista syistä tätä populaatiota kutsutaan usein +4-kantasoluiksi, mikä viittaa niiden sijaintiin kryptan pohjalta laskien (KUVA 1B). Tällaisen toisen kantasolupopulaation on esitetty muodostavan hierarkian, jossa harvoin jakautuvat kantasolut tuottaisivat nopeasti jakautuvia kantasoluja ja vähentäisivät näin vaurioiden syntymistä hitaasti jakautuvissa soluissa.

Vaikka hierarkkista mallia ei olekaan suoraan todistettu vääräksi, matemaattiset mallit suolen kantasoludynamiikasta tukevat yhden kantasolupopulaation mallia (15). Lisäksi mahdollisen toisen kantasolupopulaation tutkiminen on osoittautunut hankalaksi puuttuvien markkereiden vuoksi. Useiden eri geenien (*Bmi1*, *Lrig1*, *Hopx*, *Tert*) ilmentymisen on ehdotettu määrittävän Lgr5-positiivisista soluista erillistä kantasolupopulaatiota, mutta myöhemmissä



KUVA 2. Normaalisti Lgr5-positiiviset kantasolut tuottavat sekretorisen ja enterosyyttilinjan esisoluja. Esisolut jakautuvat edelleen ja tuottavat erilaistuneita soluja. Vauriotilanteessa solujen erilaistumishierarkia muuttuu (kaarevat nuolet). Tällöin esisolut taikka reservi- tai +4-kantasolut voivat muuntua takaisin Lgr5-positiivisiksi kantasoluiksi ja takaavat kudoksen palautumisen tasapainotilanteeseen.

tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että nämä geenit ilmentyvät ”+4-sijainnin” lisäksi laajasti kryptan pohjalla ja myös Lgr5-positiivisissa soluissa (2).

Nykykäsityksen mukaan +4-solut ovat niin sanottuja reservikantasoluja, jotka aktivoituvat vasta Lgr5-positiivisiin kantasoluihin kohdistuvan vaurion seurauksena (KUVA 2). Reservikantasoluina toimivien solujen olemassaoloon viittaavat esimerkiksi havainnot siitä, että Lgr5-positiivisten solujen hävittäminen ei pysäytä epiteelin uusiutumista (16). Lgr5-positiivisten solujen tärkeyden osoittavat kuitenkin kokeet, joissa niiden keinotekoinen poistaminen herkisti suolta säteilyn aiheuttamille vaurioille (17).

Vauriotilanteita tarkemmin tutkittaessa on yllättäen havaittu, että selkeän hierarkian sijaan hyvin monenkaltaiset suolen solut pystyvät toimimaan reservikantasoluina. Esimerkiksi ionisoivan säteilyn tai solunsalpaajien seurauksena sekretorisen linjan eri soluiksi erikoistuvat solut tai jopa täysin erilaistuneet Panethin solut voivat palautua takaisin Lgr5-positiivisiksi kantasoluiksi ja palauttaa epiteelin uusiutumiskyvyn (18,19). Sittenkin myös enterosyyteiksi erilaistuvien solujen on osoitettu toimivan reservikantasoluina (20).

Nykytiedon valossa vaikuttaakin siltä, että kryptan solut ovat hämmästyttävän muovautumiskykyisiä, ja että lähes mikä tahansa kryptan solu voi palautua kantasolulokeron ansiosta kantasoluksi ja turvata näin suolen uusiutumisen. Tämän lisäksi Lgr5-positiivisista soluista

on löytynyt yllättävä *Mex3a*-geeniä ilmentävä alajoukko, jonka solut jakautuvat muita Lgr5-positiivisia soluja harvemmin ja kestävät paremmin DNA-vaurioita (15,21,22). On siis mahdollista, että raportoidut +4-kantasolujen ominaisuudet selittyvätkin osittain Lgr5-positiivisten solujen heterogeenisuudella ja osittain erilaistuneiden solujen plastisella muovautumisella kantasoluiksi.

Kuinka nämä vaurioissa aktivoituvat eri mekanismit suhtautuvat toisiinsa? Toistaiseksi on vielä epäselvää, mitkä solutyypit ja mekanismit ovat merkittävästi vastuussa regeneraatiosta fysiologisten vaurioiden yhteydessä tai vaihtelee mekanismi erityyppisten vaurioiden välillä. Lisäksi muovautuvuutta on toistaiseksi tutkittu vain eläinmalleilla.

Kantasolut ja suolistosairaudet

Mahalaukun ja suoliston syövä aiheuttavat maailmanlaajuisesti toiseksi eniten syöpäkuolemia (23). Jo 1800-luvun lopulla syövän ehdotettiin muodostuvan kudoksessa uinuvista embryonaalisista kantasoluista (24). Nykyään tiedetään, että embryonaalisia kantasoluja ei alkionkehityksen jälkeen ole, vaan kudosten uusiutumiskyvystä vastaavat kudosspesifiset kantasolut. Vielä 2000-luvun alussakaan ei kuitenkaan tunnettu kantasolujen osuutta suolistosyöpien patologiassa. Työkalut tämän selvittämiseksi paranivat Lgr5-kantasolumarkkerin löytämisen myötä, ja pian pystyttiin osoittamaan, että ainakin eläinmalleissa suolen

adenoomat syntyvät todennäköisimmin juuri kantasolujen mutaatioiden vuoksi (7,25).

Myöhemmin on havaittu, että adenoomista löytyy normaalin kudoksen kaltainen soluhierarkia, jossa mutatoituneet Lgr5-positiiviset solut ylläpitävät kasvaimen kasvua ja jossa nämä solut poistamalla pystytään hillitsemään primaarikasvaimen kasvua (26). Näiden hiiritutkimuslöydösten perusteella syövän kasvua estävän hoidon tulisi kohdistua kasvaimen kantasoluihin, niin sanottuihin syöpäkantasoluihin (cancer stem cell) (27).

Kasvaimen muut solut ovat kuitenkin muovautuvia normaalin kudoksen tapaan, ja syöpäkantasolujen poiston jälkeen erilaistuneemmat syöpäsolut muuntuvat Lgr5-positiivisiksi kantasoluiksi (26). Varsinaiset kantasolut eivät kuitenkaan ole ainoita soluja, jotka mutatoituessaan voivat synnyttää kasvaimia, vaan tulehdustekijöiden ja erittäin rasvapitoisen ravinnon on osoitettu muuttavan suolen muita soluja kantasolujen kaltaisiksi ja lisäävän näin suoliston kasvainten määrää ainakin hiirikoikeissa (28).

Tulehdukselliset suolistosairaudet ovat yhä suurempi ongelma erityisesti kehittyneissä maissa (29). Tähän tautiperheeseen kuuluvien tautien (Chronin tauti sekä haavainen ja välimuotoinen paksusuolitulehdus) tarkka etiologia on vielä epäselvä, mutta monet ympäristötekijät vaikuttavat merkittävästi taudin syntyyn. Strooman immuunisolujen lisäksi kantasoluja tukevien Panethin solujen on hiirikoikeissa havaittu osallistuvan tulehduksellisten suolistosairauksien muodostumiseen (29,30). Mielenkiintoista on myös, että tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavien epiteeli ylläpitää tautitilanteessa havaittuja geenien ilmentymisen muutoksia myös organoidiviljelmissä (31). On mahdollista, että tulehdukselliset suolistosairaudet vaikuttavat myös suoliston kantasoluihin ja niiden kykyyn tuottaa toimintakykyistä epiteeliä senkin jälkeen, kun muut ympäristön vaikutukset on eliminoitu.

Vaikka suolistosyöpien geneettinen tausta tunnetaan jo verrattain hyvin, kerryttävät hallitsemattomasti jakautuvat syöpäsolut lisämutaatioita, jotka yhdessä perinnöllisten ja ympäristötekijöiden kanssa lisäävät suoliston syöpien

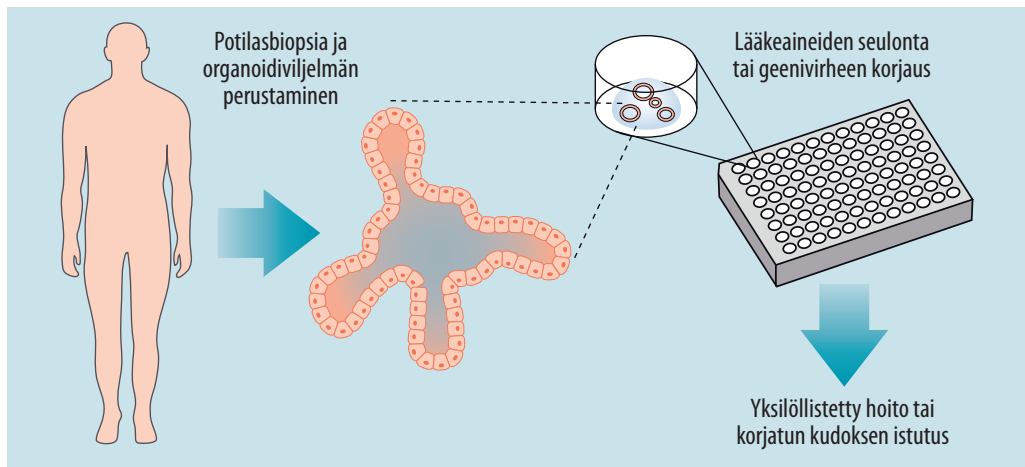
Ydinasiat

- ▶ Suolisto uusiutuu jatkuvasti, kun jakautuvat kantasolut tuottavat uutta epiteeliä.
- ▶ Lgr5 on merkkiaine aktiivisesti jakautuville kantasoluille, jotka voidaan mahdollisen vaurion jälkeen korvata reservikantasoluista tuotetuilla uusilla Lgr5-positiivisilla kantasoluilla.
- ▶ Kantasoluja voidaan viljellä laboratoriolosuhteissa, joissa ne muodostavat toiminnallisia minikudoksia, organoideja.
- ▶ Organoidiviljelmien avulla voidaan yksilöllistää suoliston epiteeliin vaikuttavien sairauksien hoitoja.

laajakirjoisuutta (32,33). Potilaista otetuista suolen kudoksenäytteistä voidaan kuitenkin jo perustaa organoidiviljelmiä sekä vertailla kunkin potilaan terveen kudoksen ja muuntuneiden solujen vastetta saatavilla oleviin hoitomenetelmiin (KUVA 3) (34,35). Näillä menetelmillä suolistosyöpien hoito voidaan jatkossa ehkä toteuttaa nykyistä yksilöllisemmin.

Vastaavasti tulehduksellista suolistosairautta sairastavasta potilaasta eristettyjen solujen vastetta erilaisiin ympäristön ärsykkeisiin, esimerkiksi ravintoon ja mikrobiomiin, voidaan tutkia organoideilla. Organoidiviljelmit mahdollistavat myös perinnöllisten tautien hoidon paremman kohdentamisen ja ovat jo ohjanneet yksittäisten potilaiden räätälöityjä hoitoja (36). Tulevaisuudessa myös geenivirheiden korjaaminen sekä suolen epiteelin osittainen korvaaminen muokattujen organoidisiirännäisten avulla on mahdollista (37,38).

Vaikka organoidit mahdollistavat kudostyyppisen kasvatuksen, niiden avulla on vaativaa mallintaa epiteelin ja mesenkymaalisen kudoksen vuorovaikutusta tai mikrobiomin merkitystä suolen lumenissa. Tämän korjaamiseksi kehitetään kudossiruja ("organ-on-a-chip") eli kasvatetaan keinotekoisesti luoduissa kanavissa suolen epiteeliä, jolloin mikrobit tai vaikkapa lääkeaineet voidaan annostella "suolensisäisesti" (37).



KUVA 3. Potilaasta otetuista biopsioista perustetussa organoidiviljelmässä kantasolut tuottavat toiminnallista suoliston epiteeliä. Viljelmä mahdollistaa lääkeaineiden vaikutuksen seulonnan potilaan terveestä ja taudista eristetystä kudoksesta. Tulevaisuudessa perinnölliset geenivirheet voidaan ehkä korjata viljelmässä ja istuttaa organoidit takaisin palauttamaan kudoksen normaalia toimintaa.

Lopuksi

Tieto kudaskantasoluista on lisääntynyt merkittävästi viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana. Suolen kantasolujen tutkimus on paitsi valaissut suolen uudistumisen dynamiikkaa, myös edesauttanut muiden kudosten kantasolujen tunnistamista ja niiden toiminnan ymmärtämistä. Vaikka ymmärrämme jo verrattain hyvin suoliston tasapainotilanteessa vaikuttavien signaalireittien toiminnan, kantasolujen merkitys ja muutokset useiden suolistosairauksien yhteydessä vaativat lisää tutkimustyötä. Menetelmien kehittyessä pystymme kuitenkin hienovaraisemmin lähestymään kan-

tasolujen ja niiden ympäristön vuorovaikutuksia. Uusimmat tutkimukset ovat paljastaneet jopa aiemmin tuntemattomia solutyyppisiä ja korjanneet aikaisempia käsityksiä solujen luokittelusta (39).

Perinnöllisistä geenivirheistä johtuvien suolisto-ongelmien korjaaminen tarkan geenimuokkauksen avulla on jo mahdollista organoidiviljelmissä (37). Muokattuja organoideja pystytään lisäksi jo istuttamaan epiteeliin eläinmalleissa, mikä avaa uusia mahdollisuuksia lähitulevaisuudessa (KUVA 3) (37,40). Suoliston kantasolubiologia ja organoidiviljelmät luovat näin ollen hyvän pohjan yksilöllistetylle lääketieteelle suolistoon liittyvissä sairauksissa. ■

SIMON ANDERSSON, FM, tohtorikoulutettava
KALLE LUOPAJÄRVI, filosofian ylioppilas,
 tutkimusavustaja

NALLE PENTINMIKKO, FM, tohtorikoulutettava
 Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta ja biotekniikan instituutti, HiLIFE, Helsingin yliopisto

PEKKA KATAJISTO, FT, dosentti, apulaisprofessori
 Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta ja biotekniikan instituutti, HiLIFE, Helsingin yliopisto
 Institutionen för Biovetenskap och näringslära, Karolinska institutet, Ruotsi

SIDONNAISUUDET
 Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
 Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* 2009;71:241–60.
2. Clevers H. The intestinal crypt: a prototype stem cell compartment. *Cell* 2013;154:274–84.
3. Wilen CB, Lee S, Hsieh LL, ym. Tropism for tuft cells determines immune promotion of norovirus pathogenesis. *Science* 2018;360:204–8.
4. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:20–32.
5. Stevens CE, Leblond CP. Rate of renewal of the cells of the intestinal epithelium in the rat. *Anat Rec* 1947;97:373.
6. Cheng H, Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat* 1974;141:537–61.
7. Barker N, van Es JH, Kuipers J, ym. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007;449:1003–7.
8. Lau Wd, Peng WC, Gros P, ym. The R-spondin/Lgr5/Rnf43 module: regulator of Wnt signal strength. *Genes Dev* 2014;28:305–16.
9. Koo BK, Clevers H. Stem cells marked by the R-spondin receptor LGR5. *Gastroenterology* 2014;147:289–302.
10. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, ym. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009;459:262–5.
11. Penttinenmikko N, Katajisto P. Mikroöympäristö ohjaa kantasolujen elämää. *Duodecim* 2014;130:1965–72.
12. 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.
13. Sasaki N, Sachs N, Wiebrands K, ym. Reg4+ deep crypt secretory cells function as epithelial niche for Lgr5+ stem cells in colon. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:E5399–407.
14. Farin HF, Van Es JH, Clevers H. Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of Paneth cells. *Gastroenterology* 2012;143. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.031.
15. Snippert HJ, van der Flier LG, Sato T, ym. Intestinal crypt homeostasis results from neutral competition between symmetrically dividing Lgr5 stem cells. *Cell* 2010;143:134–44.
16. Tian H, Biehs B, Warming S, ym. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature* 2011;478:255–9.
17. Metcalfe C, Kljavin NM, Ybarra R, ym. Lgr5+ stem cells are indispensable for radiation-induced intestinal regeneration. *Cell Stem Cell* 2014;14:149–59.
18. van Es JH, Sato T, van de Wetering M, ym. Dll1+ secretory progenitor cells revert to stem cells upon crypt damage. *Nat Cell Biol* 2012;14:1099–104.
19. Buczacck SJ, Zecchini HI, Nicholson AM, ym. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5. *Nature* 2013;495:65–9.
20. Tetteh PW, Basak O, Farin HF, ym. Replacement of lost Lgr5-positive stem cells through plasticity of their enterocyte-lineage daughters. *Cell Stem Cell* 2016;18:203–13.
21. Barriga FM, Montagni E, Mana M, ym. Mex3a marks a slowly dividing subpopulation of Lgr5+ intestinal stem cells. *Cell Stem Cell* 2017;20. DOI: 10.1016/j.stem.2017.02.007.
22. Grun D, Lyubimova A, Kester L, ym. Single-cell messenger RNA sequencing reveals rare intestinal cell types. *Nature* 2015;525:251–5.
23. Stewart BW, Wild CP, toim. World Cancer Report 2014. Geneva: World Health Organization 2014. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
24. Sell S. On the stem cell origin of cancer. *Am J Pathol* 2010;176:2584–94.
25. Barker N, Ridgway RA, Es JH, ym. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 2009;457:608.
26. de Sousa e Melo F, Kurtova AV, Harnoss JM, ym. A distinct role for Lgr5(+) stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature* 2017;543:676–80.
27. Salven P. Kantasolut syövässä. *Duodecim* 2014;130:1983–9.
28. Beyaz S, Mana MD, Roper J, ym. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors. *Nature* 2016;531:53–8.
29. Kolho KL, Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet: mikä vialla? *Duodecim* 2017;133:1701–9.
30. Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, ym. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013;503:272–6.
31. Dotti I, Mora-Buch R, Ferrer-Picon E, ym. Alterations in the epithelial stem cell compartment could contribute to permanent changes in the mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2017;66:2069–79.
32. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, ym. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546–58.
33. Mäkelä J, Klintrup K, Rautio T. Kolorektaalisyöpä yleistyy alle 50-vuotiailla. *Duodecim* 2018;134:5–6.
34. Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, ym. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science* 2018;359:920–6.
35. Fujii M, Shimokawa M, Date S, ym. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis. *Cell Stem Cell* 2016;18:827–38.
36. Saini A. Cystic fibrosis patients benefit from mini guts. *Cell Stem Cell* 2016;19:425–7.
37. Nakamura T, Sato T. Advancing intestinal organoid technology toward regenerative medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018;5:51–60.
38. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, ym. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2016;8:344ra84.
39. Haber AL, Biton M, Rogel N, ym. A single-cell survey of the small intestinal epithelium. *Nature* 2017;551:333–9.
40. Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, ym. Reconstruction of the human colon epithelium in vivo. *Cell Stem Cell* 2018;22. DOI: 10.1016/j.stem.2017.11.012.

SUMMARY

Intestinal stem cells

Intestinal epithelium renews constantly. This results from continuous divisions of intestinal stem cells, which have received much attention during the last decade. Stem cells are located at a specialized microenvironment, niche, that regulates the stem cell pool. Recently developed methods to culture intestinal stem cells as tissue resembling organoids, also from patient-derived stem cells, allow screening of drug responses and production of gene-corrected transplantable tissues. Basic research of intestinal stem cells has opened possibilities to support personalized medicine.