

Pinja Kettunen, Marja Koskuvi, Jari Koistinaho ja Taisia Rolova

Indusoidut monikykyiset kantasolut aivotutkimuksen välineenä

Indusoidut monikykyiset kantasolut mahdollistavat ihmisen aivosolujen erilaistamisen terveiden ja aivosairauksista kärsivien potilaiden somaattisista soluista. Menetelmä edistää aivosairauksien taustalla vaikuttavien mekanismien selvittämistä ilman alkion kantasoluihin liittyviä eettisiä ongelmia. Nykyisin käytössä olevat tavat erilaistaa aivosoluja indusoiduista tai alkion kantasoluista mallintavat melko hyvin monia aivosairauksiin liittyviä muutoksia. Kolmiulotteiset mallit, kuten aivo-organoidit ja mikrofluidiset sirut, mahdollistavat myös sellaisten monimutkaisten prosessien tutkimisen, joihin totunnaiset kaksiulotteiset soluviljelmät eivät sovellu. Erilaistamismenetelmien tehostuminen ja tarkempi kohdentaminen todennäköisesti mahdollistavat lähivuosina kantasoluihin pohjautuvien diagnostisten seulontamenetelmien ja kliinisten hoitomuotojen kehittämisen ja käyttöönoton.

Elävän tai tuoreen ihmisperäisen kudoksen solumateriaalin saatavuus on yksi aivotutkimuksen suurimmista haasteista. Ihmisen aivosolujen ja -kudoksen tutkimus on yleisesti rajoittunut leikkausten ja ruumiinavausten yhteydessä kerättäviin kudoksenäytteisiin. Niiden saatavuus on kuitenkin rajallista, ja siksi tutkijat ovat joutuneet turvautumaan eläinmalleihin. Vaikka eläinperäiset aivojen solu- ja kudokset lisäävät merkittävästi aivojen rakenteen ja toiminnan ymmärtämistä, eivät ne kuitenkaan koskaan täysin vastaa ihmistä (1). Tämän arvellaan olevan yksi merkittävä syy siihen, miksi eläinmalleissa kehitetyt lääkeaihiot usein hylätään kliinisissä kokeissa, kun siirrytään eläimistä ihmisiin (2). Tutkijat ovat pitkään yrittäneet löytää uusia tapoja tuottaa humaanimateriaalia aivotutkimuksen tarpeisiin. Vuosituhannen vaihteessa alettiin ensimmäistä kertaa kasvattaa aivosoluja ihmisen monikykyisistä eli pluripotentteista kantasoluista (3).

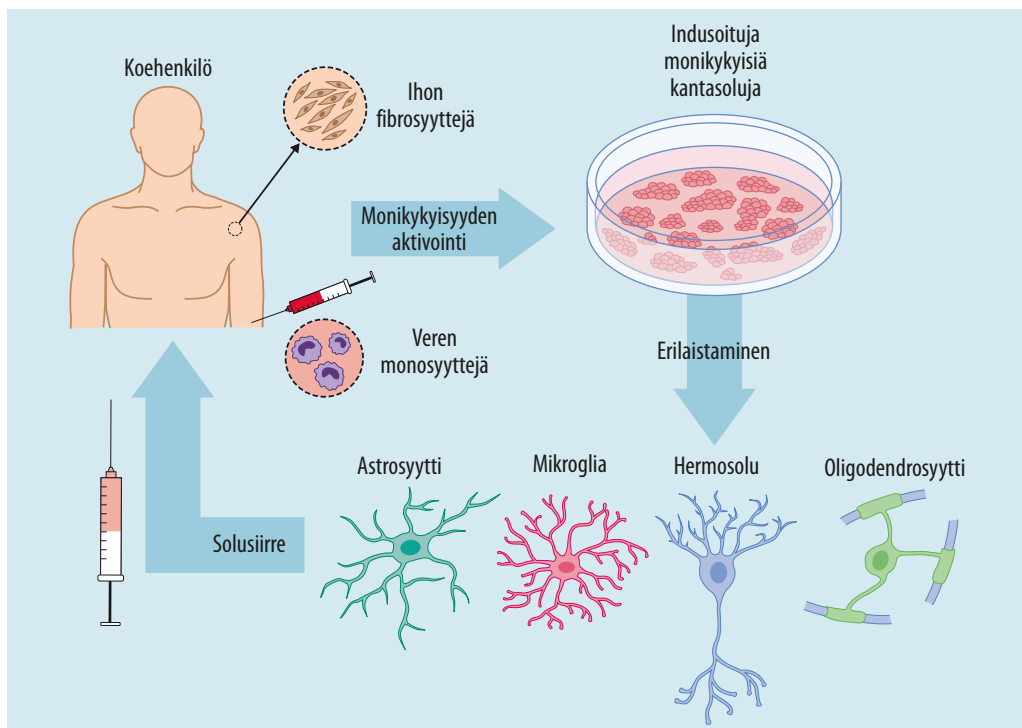
Monikykyisistä kantasoluista uudelleen ohjelmoituihin

Pluripotentit kantasolut ovat varhaisen alkion soluja, joilla on kyky erilaistua kaikkien kudosten

tyyppien soluiksi, kuten sydän-, luu-, lihas- tai aivosoluiksi. Erilaistuvan solun identiteetti määräytyy sen mukaan, minkälaisille geenien säätelytekijöille se altistuu (4). Voimme matkia tätä prosessia laboratorio-oloissa ja siten tuottaa pluripotentteista kantasoluista kehon eri soluja. Aluksi pluripotentteja kantasoluja saatiin hedelmöityshoidoissa käyttämättä jääneistä alkioista. Niiden käyttöön liittyy paljon eettisiä kysymyksiä (5). Alkion kantasoluista on kuitenkin pystytty tuottamaan genomimuokkauksella arvokkaita tautimalleja, jotka mahdollistavat aivosairauksiin johtavien geenimutaatioiden tutkimisen (6).

Kantasolututkimuksessa tapahtui läpimurto vuonna 2007, kun japanilaiset tutkijat Shinya Yamanaka ja Kazutoshi Takahashi kehittivät tavan tuottaa kantasoluja ihmisen somaattisista soluista (7). Nämä esimerkiksi ihmisen ihosoluista uudelleen ohjelmoidut kantasolut eli indusoidut pluripotentit kantasolut (iPS-solut, induced pluripotent stem cells) vastaavat monilta ominaisuuksiltaan alkion pluripotentteja kantasoluja (6,8,9).

Menetelmä perustuu monikykyisyyden aktivoimiseen pakottamalla neljän geenin ilmentyminen maljalla kasvatetuissa ihosoluissa



KUVA 1. Ihon fibroblasteista tai veren monosyyteistä tuotetaan indusoituja monikykyisiä kantasoluja (iPS-soluja), joista voidaan erilaistaa kehon eri kudostyyppien soluja, kuten aivosoluja. Eriلاistettuja soluja voidaan tulevaisuudessa käyttää esimerkiksi solusiirteinä potilaiden hoidossa.

(**KUVA 1**). Alkuperäisessä menetelmäjulkaisusaan Takahashi kumppaneineen yli-ilmensivät transkriptiotekijät oct3/4, klf4, sox2 ja c-myc ihmisen ihon fibroblasteissa käyttämällä retrovirusvektoreita (7–9). Sittemmin tekniikat somaattisten solujen indusoimiseksi ovat kehittyneet. Tutkimusryhmää johtava professori Yamanaka sai urauurtavasta löydöksestä lääketieteen Nobelin palkinnon vuonna 2012.

Kantasoluista tuotetut soluviljelmät tuottavat tietoa aivosairauksista

Aivotutkijat ovat ottaneet indusoidut kantasolut vastaan innokkaasti. Tähän mennessä on kehitetty useita menetelmiä hermosolujen ja yleisimpien hermotukisolutyypin, kuten astrosyyttien, mikrogliaisolujen ja oligodendrosyyttien erilaistamiseksi iPS-soluista tai alkion kantasoluista (10). Lisäksi nykyään on mahdollista tuottaa hermosolujen eri alatyyppejä, kuten glutamatergisiä, GABAergisiä ja keskiaivojen dopaminergisiä hermosoluja (4).

Eriلاistamismenetelmät mahdollistavat kontrolloitujen laboratoriotutkimusten tekemisen maljalla kasvatetuilla ihmisen aivosoluilla. Tämä tuo laboratoriossa tehtävän aivotutkimuksen huomattavasti lähemmäksi potilasta kuin esimerkiksi jyrsijän soluilla ja kudoksilla tehtävä tutkimus sekä avaa mahdollisuuksia yksilöllisen lääketieteen kehittymiselle. Kantasoluperäiset aivosolut soveltuvat hyvin kaikkiin solubiologisiin tutkimusmenetelmiin, esimerkiksi immunosytokemiallisiin värjäykseen, sähköfysiologisiin mittauksiin, elävän solun kuvantamiseen tai omiikoihin, kuten transkriptomiikkaan, proteomiikkaan ja lipidomiikkaan.

iPS-soluista tuotetut kaksi- ja kolmiulotteiset aivosoluviljelmät mallintavat monia jo aiemmin kuolemanjälkeisissä ja kuvantamistutkimuksissa tehtyjä löydöksiä. Esimerkiksi hermoston rappeumasairauksia aiheuttavat perinnölliset mutaatiot aiheuttavat solumalleissa samanlaista aggregoituvien proteiinien kertymistä kuin potilaiden aivoissa (11).

Pluripotenteista kantasoluista tuotetuilla malleilla voidaan lisäksi sukeltaa aikaisempaa syvemmälle eri aivosolutyypin rooleihin ja niiden välisiin vuorovaikutuksiin. iPS-soluista tuotetuissa malleissa on esimerkiksi havaittu, että Alzheimerin taudin aiheuttavat mutaatiot ja sen geneettiset riskitekijät häiritsevät niin hermosolujen, astroosyyttien kuin mikroglia-solujenkin toimintaa (11–13). Muutokset yhdessä solutyypissä vaikuttavat yleensä haitallisesti muihin solutyyppeihin. Perinnöllistä Alzheimerin tautia aiheuttava preseniiliini 1 -geenin mutaatio esimerkiksi muuttaa astroosyyttien toimintaa, mikä häiritsee yhteisviljelmissä terveiden hermosolujen toimintaa (10).

Suurin osa kantasoluihin perustuvista malleista hyödyntää tunnettuja aivosairauksia aiheuttavia perinnöllisiä mutaatioita. Myös sporadisten tautimuotojen tutkiminen on tullut mahdolliseksi iPS-solujen käyttöönoton myötä. Se on tärkeä edistysaskel, sillä suurella osalla aivosairauksista kärsivistä potilaista ei ole tunnettua syytä sairauteen, ja kantasolumalleilla niitä voidaan etsiä.

iPS-soluilla palaamme kehityksellisten sairauksien juurille

iPS-soluista tuotetut solumallit vastaavat ominaisuuksiltaan sikiönkehityksen aikaisia soluja (14). Siksi monet tutkijat ovat kyseenalaistaneet iPS-soluista tuotettujen mallien soveltuvuuden myöhemmässä iässä ilmenevien sairauksien, kuten muistisairauksien tutkimukseen. Se on lisännyt tarvetta kehittää erilaistamismenetelmiä, jotka tuottavat yhä kypsempiä hermosoluja.

Toisaalta nykyiset kantasolujen erilaistamismenetelmät sopivat erinomaisesti varhaisen yksilönkehityksen aikaisista häiriöistä johtuvien neurologisten tai psykiatristen sairauksien, kuten skitsofrenian ja autismin kirjon tutkimiseen. iPS-soluista tuotetuissa skitsofreniamalleissa on havaittu muutoksia hermosolujen sähköisessä toiminnassa ja aivosolujen kehityksessä sekä merkkejä lisääntyneestä tulehduksesta (14). Autismi kirjoja tutkivissa malleissa taas on havaittu muutoksia hermoverkkojen toimin-

Ydinasiat

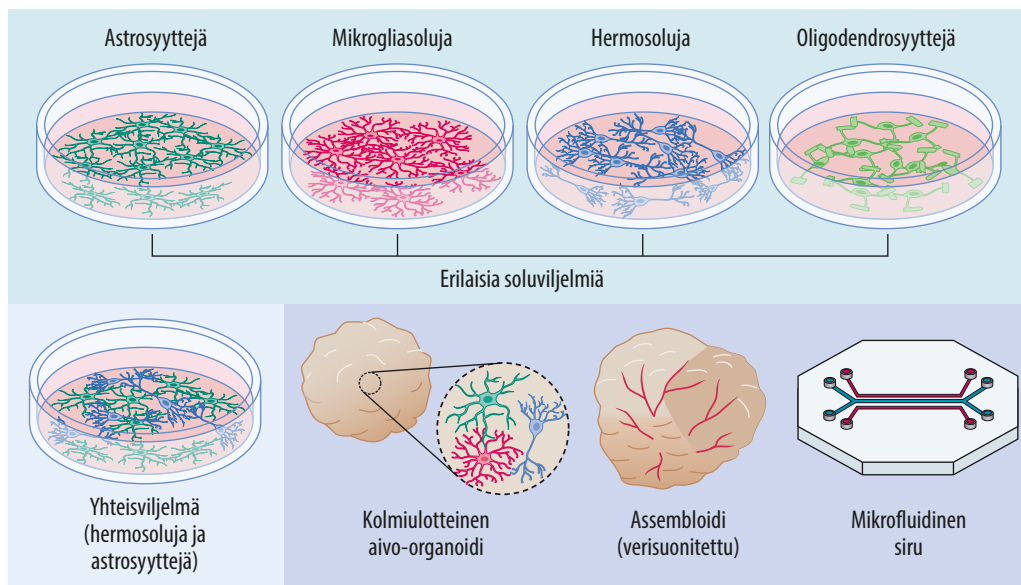
- ▶ Alkion kantasoluilla ja somaattisista soluista tuotetuilla kantasoluilla eli iPS-soluilla on kyky erilaistua lähes kaikiksi kehon solutyypeiksi.
- ▶ Niitä käytetään monipuolisesti aivosairauksien tutkimiseen sekä uusien hoitomuotojen kehittämiseen.
- ▶ iPS-soluja käyttämällä voidaan tutkia aivosairauksien mekanismeja suoraan potilaan omilla soluilla ja tulevaisuudessa todennäköisesti esimerkiksi räätälöidä yksilöllisiä lääkkeitä.
- ▶ Kolmiulotteiset kudokset kuten organoidit parantavat mahdollisuuksia selvittää kudostason tautimekanismeja.
- ▶ Kantasolupohjaisten menetelmien kliininen käyttö lisääntyy tulevaisuudessa, ja muun muassa solusiirteiden turvallisuutta testataan jo.

nallisissa kytkeytyneisyydessä ja glutamatergisten hermosolujen aktiivisuudessa (15).

Kantasolupohjaisista aivosolumalleista saaduilla tuloksilla on merkitystä myös aivosairauksien ennustekijöiden tunnistamisen ja diagnostisten menetelmien kehittämisen kannalta. Eräs tutkimus esimerkiksi osoitti, että muutokset skitsofreniaa sairastavien potilaiden iPS-soluista erilaistettujen hermosolujen sähköisessä aktiivisuudessa korreloivat potilaan oireiden, kuten aistiharhojen, tunnetason vetäytyvyyden ja tiettyjen kognitiivisten kykyjen kanssa (16). Muutokset liittyivät hermosolujen natriumkanavien toimintaan.

Kolmiulotteiset kudokset mahdollistavat monimutkaisten aivoprosessien tutkimisen

Viime vuosina kaksikulotteisten soluviljelmien rinnalle on alettu kehittää kolmiulotteisia malleja, joilla voidaan tutkia yhä monimutkaisempia biologisia ilmiöitä (KUVA 2). Organoidit ovat yksinkertaistettuja kudokset ja elinmalleja,



KUVA 2. Pluripotentista kantasoluista voidaan tuottaa erilaisia kaksikulotteisia soluviljelmiä sekä kolmiulotteisia malleja, kuten organoideja, assembloideja ja mikrofluidisilla siruilla kasvatettavia veri-aivoesteen malleja.

joissa useat solutyypit muodostavat järjestäytyneitä kudusrakenteita. Esimerkiksi jo varhaisiin aivo-organoideihin muodostuu aivokuorelle tyypillinen kerrosrakenne (KUVA 3) (17).

Kolmiulotteiset organoidimallit avaavat meille ikkunan seurata sellaisia aivojen kehityksen aikaisia kudostason prosesseja, joita ei ole voitu aikaisemmin tutkia elävillä ihmisen soluilla. Organoideja käyttämällä pystymme mallintamaan sitä, miten esimerkiksi skitsofrenialle tai autismin kirjolle altistavat geenimutaatiot vaikuttavat aivokudoksen normaalien rakenteiden, kuten aivokuoren eri kerrosten tai hermostoloverkkojen muodostumiseen.

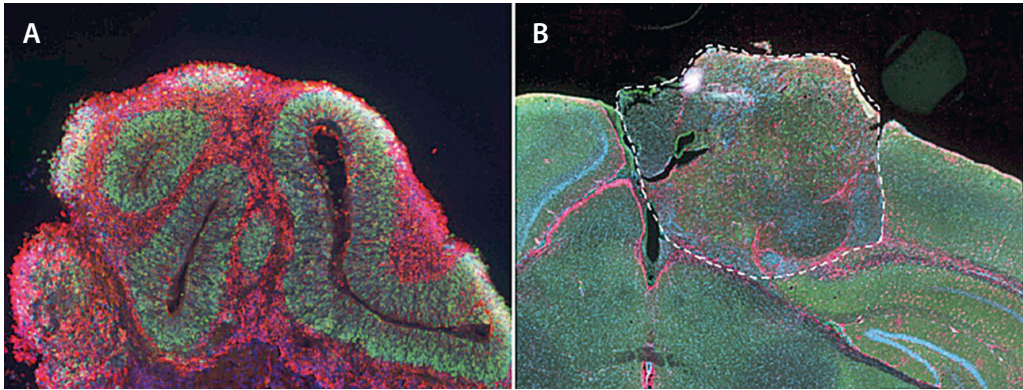
Organoidimallia käyttämällä havaittiin, että skitsofrenialle altistava *disrupted in schizophrenia 1 (DISC1)* -mutaatio häiritsee kuorikerrosten muodostumista (18). Myös useisiin psykiatriin ja neurologisiin sairauksiin liittyvää kiihdyttävien glutamatergisten ja hillitsevien GABAergisten hermostolujen välistä epätasapainoa on voitu tutkia tarkemmin organoidimallien avulla. Skitsofreniaa sairastavien kaksosten soluista tuotetuissa aivo-organoideissa on todettu kehittyvän spontaanisti tavallista suurempi määrä hiljentäviä GABAergisiä hermostoluja kuin silloin, kun organoidit on tuotettu terveen kaksosten soluista (19). Lisäksi hermostolujen

erilaistuminen on tavallista nopeampaa, mikä todennäköisesti häiritsee aivojen normaalia kehitystä. Samantapaisia muutoksia on havaittu myös autismin kirjoa ja Downin oireyhtymää mallintavista organoideista (20,21).

Myös Alzheimerin taudin tutkimus on hyötynyt kolmiulotteisista malleista. Alzheimerin taudille tyypillistä tau-patologiaa ei ole pystytty mallintamaan kunnolla tavallisissa kaksikulotteisissa soluviljelmissä (22). Se on rajoittanut taudin tutkimusta, sillä tau-proteiinin kertymisen on arveltu ennustavan kognitiivisten kykyjen heikkenemistä jopa paremmin kuin helpommin mallinnettavissa olevan amyloidipatologian (23). Viime vuosina tau-proteiinin kertymistä hermosäievytyhtejä muistuttaviksi aggregaateiksi on kuitenkin saatu aikaan kolmiulotteisissa aivo-organoideissa (22).

Kehitteillä on todenmukaisempia aivomalleja ulkoisten riskitekijöiden tutkimiseen

Ensimmäiset menetelmät organoidien erilaistamiseksi perustuivat solujen spontaaniin ja ohjaamattomaan erilaistumiseen. Nykyisillä malleilla voidaan mallintaa kohdennetummin eri aivoalueita, kuten aivokuorta tai aivo-



KUVA 3. Pluripotentista kantasoluista voidaan tuottaa erilaisia kaksiuotteisia soluviljelmiä sekä kolmiuotteisia malleja, kuten organoideja, assembloideja ja mikrofluidisilla siruilla kasvatettavia veri-aivoesteen malleja. Kolmiuotteisten aivo-organoidien avulla voidaan tutkia sellaisia kudostason prosesseja, joiden tutkimiseen tavanomaiset kaksiuotteiset soluviljelmät eivät sovellu. Valomikroskooppikuvat immunofluoresenssin avulla värjätystä iPS-soluista tuotetusta aivo-organoidista, jossa näkyy nuorille organoideille tyypillinen histologinen rakenne. **A.** Hermosolut näkyvät punaisina, erilaistumattomat solut vihreinä ja tumat sinisinä. **B.** Hiiren aivoihin implantoitu aivo-organoidi. Organoidi on rajattu kuvassa valkoisella katkoviivalla. Hermosolut näkyvät purppuranvärisinä, astroosyytit punaisina, tumat sinisinä ja muu kudos vihreänä.

jen sisäosia. Eri aivoalueiden organoideja on myös alettu yhdistää kootuiksi organoideiksi (assembloids) (24).

Lisäksi aivo-organoideihin on yritetty kasvattaa verisuonitusta. Se lisäisi entisestään mallien todenmukaisuutta, sillä veri-aivoeste ja sen endoteelisolut vuorovaikuttavat hermosolujen ja hermotukisolujen kanssa ja muokkaavat niiden kehitystä (25). Organoideissa verisuonitusta on pyritty saamaan aikaan joko lisäämällä viljelmään endoteelisoluja tai istuttamalla organoidi jyrsijän aivoihin, missä se integroituu ympäröivään kudokseen (26,27). Samalla verisuonitus takaa hapen ja ravinteiden pääsyn organoidin sisälle ja vähentää organoidin sisäosien kuolioitumisen riskiä. Myös aivoinfarktien tutkimus hyötyisi todennäköisesti verisuonitetuista organoidimalleista, sillä sairaus johtuu verisuonen tukkiutumisen aiheuttamasta hapenpuutteesta (28).

Kantasoluista tuotettavat kolmiuotteiset mallit eivät rajoitu organoideihin. Mikrofluidisissa siruissa eri solutyyppäjä istutetaan millimetrin levyisiin kanaviin, joiden välillä kulkeestettä, kuten kasvatusliuosta tai keinotekoisia aivo-selkäydinnestettä (KUVA 2). Mallit sopivat erinomaisesti esimerkiksi veri-aivoesteen tutkimiseen. Mikrofluidisia siruja ja iPS-soluja

yhdistelevässä mallissa havaittiin, että Huntingtonin tautia kantavat kantasolut muodostavat esteen, jonka kyky estää proteiinien kulkua on heikompi kuin terveillä verrokeilla (29). Lisäksi he havaitsivat, että tulehduksenvälittäjäaineet vähentävät tiiviiden liitosten kannalta tärkeän proteiinin ilmentymistä ja samalla lisäävät veri-aivoesteen läpäisevyyttä.

Aivoesteitä mallintavat mikrofluidiset sirut voisivat olla hyödyllisiä myös tutkittaessa erilaisten taudinaiheuttajien pääsyä aivoihin. Tutkijat ovat esimerkiksi havainneet, että Parkinsonin taudille tyypillistä aggregoitunutta alfasynukleiinia löytyy aivojen lisäksi suolistosta (30). Se on herättänyt kysymyksen, pystyykö aggregoitunut alfasynukleiini siirtymään suolistosta aivoihin ja siten laukaisemaan Parkinsonin taudin kehittymisen. Mikrofluidisia malleja voitaisiinkin käyttää muun muassa tällaisen suoliston ja aivojen välisen vuorovaikutuksen tutkimiseen.

Aivo-organoidia on hyödynnetty useiden neurotrooppisten virusten, kuten zika-, sytomegalo- ja herpes simplex -virusten keskushermostovaikutusten tutkimukseen (31). Virusten tropismin selvittämisen lisäksi ihmisen kantasoluista johdetut aivo-organoidit mahdollistavat virusten vaikutusten tutkimuksen aivojen

solurakenteeseen, hermosolujen ja muiden aivosolujen toimintaan, luontaisen immunitettiin vasteisiin sekä antiviraalisten lääkeaineiden testaamiseen.

Koronaviruspandemia herätti kysymykset, voiko SARS-CoV-2 siirtyä aivoihin ja miten se käyttäytyy aivoihin päästessään. Aivokammioiden suonipunosten endoteelisolut ovat olleet organoidimalleissa herkkiä koronavirusinfektioille, ja infektio lisää veren ja aivo-selkäydinnesteen erottavan veri-likvoriesteen läpäisevyyttä. On ehdotettu, että suonipunokset saattavat toimia reittinä, jota pitkin virus pääsee aivoihin (32).

iPS-solujen käyttö kliinisessä ympäristössä

Toistaiseksi suurin osa iPS-soluja hyödyntävästä tutkimuksesta on ollut biologista perustutkimusta, mutta niiden hyödyntäminen uusien aivosairauksien hoitomuotojen, kuten pienmolekyylisten peptidi- ja geenilääkkeiden kehitystyössä lisääntyy voimakkaasti (33). Mahdollisuus tuottaa ihmisperäisiä ja taudin, mutaation tai geneettisen variantin kannalta spesifisiä aivosoluja saattaa tehdä iPS-soluista johdetuista aivomalleista jyräjän aivosolumalleja relevantimman ja paremmin potilaan lääkähoidon vasteita ennustavan mallin. Indusoitujen kantasolujen käyttö kliinisessä ympäristössä mahdollistaisi lääkähoidon yksilöllisen räätälöinnin ilman että potilaiden täytyy käydä läpi pitkäjäisiä ja kalliita lääkekokeiluja, joihin liittyy mahdollisia haittavaikutuksia. Tämä edellyttäisi kuitenkin toisaalta sekä potilaan stratifointiin että aivosolumallien hoitovasteiden arviointiin soveltuvien merkkiaineiden kehitystyötä (34).

Myös mahdollisuuksia käyttää kantasoluista tuotettuja soluja korvaamaan potilaan omia tuhoutuneita soluja ja kudoksia tutkitaan. Potilaan omista tai HLA-isogeenisistä iPS-soluista tuotetut solusiirteet ovat houkuttelevia, sillä ne aiheuttavat todennäköisesti vähemmän hylkimisreaktioita kuin tavanomaiset siirteet (35). Toiveena on löytää ratkaisuja esimerkiksi selkäydinvammojen ja kroonisten haavojen hoitamiseen (36,37). Myös hermoston rappeumasai-

rauksia, kuten Alzheimerin tautia ja amyotrofista lateraaliskleroosia (ALS) sairastavia voidaan toivottavasti auttaa tulevaisuudessa kantasoluista tuotetuilla solusiirteillä.

Ensimmäiset kliiniset kokeet kantasoluista tuotettujen solusiirteiden käyttämisestä Parkinsonin taudin hoidossa on jo aloitettu. Japanilainen tutkimusryhmä sai vuonna 2018 luvan injektoida iPS-soluista erilaistettuja dopaminergisiä hermosoluja Parkinsonin taudista kärsivien potilaiden aivoihin. Tutkimuksen pääasiallinen tarkoitus on selvittää solusiirteiden turvallisuutta potilaille. Viime kädessä tutkimus tähtää kuitenkin Parkinsonin taudissa tuhoutuneiden hermosolujen korvaamiseen potilaan aivoissa (38). Euroopan ensimmäinen vastaava tutkimus sai luvan ensimmäisen ja toisen (IIa) vaiheen kokeisiin loppuvuodesta 2022. Tutkimusta johtaa Malin Parmar Lundin yliopistosta (39).

Kantasolujen käytön haasteet ja ratkaisut

iPS-solujen suurin etu verrattuna alkion kantasoluihin on, että niitä voidaan tuottaa kenen tahansa soluista. Ihon fibroblastien lisäksi lähtömateriaalina käytetään esimerkiksi verinäytteestä eristettyjä yksitumaisia soluja. Toistaiseksi erilaistamismenetelmät ovat olleet niin hitaita ja työläitä, ettei iPS-solujen laajamittainen kliininen käyttö ole ollut mahdollista. Yhä kohdennetumpia ja tehokkaampia erilaistamismenetelmiä on kuitenkin kehitteillä. Esimerkiksi astrozyyttejä pystytään nykyisin erilaistamaan 4–7 viikon kuluessa, kun siihen kului aikaisemmin puoli vuotta, ja tiettyjen hermosolujen tuottamiseen kuluva aika taas on lyhentynyt parista kuukaudesta muutamaan päivään (4).

Myös solujen kasvatuksessa havaittavaa vaihtelevuutta pyritään hallitsemaan työn automatisoinnilla ja vakioiduilla kasvatusmenetelmillä. Esimerkiksi perustutkimuksessa käytettävät eläinperäiset tuotteet voidaan nykyisin korvata keinotekoisesti tuotetuilla vaihtoehdoilla, joiden sisältöä voidaan kontrolloida tarkemmin. Tämä on tärkeää myös kliiniseen käyttöön tuotettavien solumateriaalien turvallisuuden varmistamiseksi. Solusiirteet eivät saa sisältää

jäämiä viruksista tai ei-toivottuja soluja, eikä niiden tuottamiseen saa käyttää eläinperäisiä ainesosia (40).

Myös mahdolliset genomimuutokset tulee selvittää. Nykyisin iPS-solujen monikykyisyys voidaan jo aktivoida genomiin integroituvien retrovirusten sijaan esimerkiksi episomaalisia vektoreita tai CRISPR-Cas9-geenisaksia käyttäen (41). Myös erilaisia valikointimenetelmiä solupopulaatioiden puhdistamiseksi ennen siirrostusta on yritetty, ja ne ovat toimineet mainiosti eläinmalleissa (42). Näistä syistä onkin oletettavissa, että tulevaisuudessa yhä useampien sairauksien hoidossa kokeillaan kantasoluperäisiä solukorvaushoitoja.

PINJA KETTUNEN, FM, väitöskirjatutkija
Neurotieteen tutkimuskeskus, Helsinki Institute of Life Science, Helsingin yliopisto

MARJA KOSKUVI, FT, tutkijatohtori
Karolinska Institutet ja Helsingin yliopisto

JARI KOISTINAHO, LT
Johtaja, Helsinki Institute of Life Science
Neurofarmakologian professori, farmasian tiedekunta, Helsingin yliopisto

TAISIA ROLOVA, FT, tutkijatohtori
Neurotieteen tutkimuskeskus, Helsinki Institute of Life Science, Helsingin yliopisto

Lopuksi

Kantasoluista tuotetut solu- ja kudospallit ovat tärkeä lisä aivotutkimuksen työkalupakkiin. iPS-soluja käyttämällä voidaan tutkia aivosairauksien taustalla vaikuttavia mekanismeja suoraan potilaiden omilla soluilla. Menetelmiin liittyy rajoitteita, mutta toisaalta ne ovat uudenlaisten hoitomuotojen ja diagnostisten välineiden kehittämisen kannalta hyvin lupaavia. ■

* * *

Kiitämme akatemiatutkija Hiramani Dhunganaa ja laboratorioteknikko Maria Semenovaa Helsingin yliopistosta kuvan 3 mikroskooppikuvista.

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET
Pinja Kettunen: Ei sidonnaisuuksia
Marja Koskovi: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö, Instrumentariumin tiedesäätiö)

Jari Koistinaho: Apuraha (Aranda Pharma Ltd, Ono Pharma Ltd, Boehringer-Ingelheim Ltd), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Teva Ltd Finland), luottamustoimet (Instrumentarium, Suomen Kulttuurirahasto, Research Council of Norway, Irish Research Council, Science Foundation of Ireland, Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, National Fund for Scientific Research, The French National Research Agency)

Taisia Rolova: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Pound P, Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *J Transl Med* 2018;16:304.
2. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, ym. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014;32:40–51.
3. Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, ym. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001;19:1129–33.
4. Tao Y, Zhang SC. Neural subtype specification from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2016;19:573–86.
5. Volarevic V, Simovic Markovic B, Gazdic M, ym. ethical and safety issues of stem cell-based Therapy. *Int J Med Sci* 2018; 15:36–45.
6. Halevy T, Urbach A. Comparing ESC and iPSC-based models for human genetic disorders. *J Clin Med* 2014;3:1146–62.
7. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, ym. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861–72.
8. Kilpinen H, Trokovic R, Loukola A, ym. Tautimekanismien jäljille iPSC-solujen ja biopankkien avulla. *Duodecim* 2021; 137:918–24.
9. Weltner J, Trokovic R, Otonkoski T. Indusoidut pluripotentit kantasolut lääketieteellisessä tutkimuksessa. *Duodecim* 2014;130:785–92.
10. Li L, Chao J, Shi Y. Modeling neurological diseases using iPSC-derived neural cells: iPSC modeling of neurological diseases. *Cell Tissue Res* 2018;371:143–51.
11. Kondo T, Asai M, Tsukita K, ym. Modelin Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* 2013;12:487–96.
12. Oksanen M, Petersen AJ, Naumenko N, ym. PSEN1 mutant iPSC-derived model reveals severe astrocyte pathology in Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports* 2017; 9:1885–97.
13. Konttinen H, Cabral-da-Silva MEC, Ohtonen S, ym. PSEN1 Δ E9, APPsw, and APOE4 confer disparate phenotypes in human iPSC-derived microglia. *Stem Cell Reports* 2019;13:669–83.
14. Räsänen N, Tiihonen J, Koskivi M, ym. The iPSC perspective on schizophrenia. *Trends Neurosci* 2022;45:8–26.
15. Deneault E, White SH, Rodrigues DC, ym. Complete disruption of autism-susceptibility genes by gene editing predominantly reduces functional connectivity of isogenic human neurons. *Stem Cell Reports* 2018;11:1211–25.
16. Page SC, Sripathy SR, Farinelli F, ym. Electrophysiological measures from human iPSC-derived neurons are associated with schizophrenia clinical status and predict individual cognitive performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119:e2109395119.
17. Lancaster MA, Renner M, Martin C. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* 2013;501:373–9.
18. Qian X, Su Y, Adam CD, ym. Sliced human cortical organoids for modeling distinct cortical layer formation. *Cell Stem Cell* 2020;26:766–81.e9.
19. Sawada T, Chater TE, Sasagawa Y, ym. Developmental excitation-inhibition imbalance underlying psychoses revealed by single-cell analyses of discordant twins-derived cerebral organoids. *Mol Psychiatry* 2020;25:2695–711.
20. Mariani J, Coppola G, Zhang P, ym. FOXP1-dependent dysregulation of GABA/glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders. *Cell* 2015; 162:375–90.
21. Xu R, Brawner AT, Li S, ym. OLIG2 drives abnormal neurodevelopmental phenotypes in human ipsc-based organoid and chimeric mouse models of down syndrome. *Cell Stem Cell* 2019;24:908–26.e8.
22. Gonzales C, Armijo E, Bravo-Alegria J, ym. Modeling amyloid beta and tau pathology in human cerebral organoids. *Mol Psychiatry* 2018;23:2363–74.
23. Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, ym. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain* 2017;140:3286–300.
24. Kelley KW, Paşca S Human brain organogenesis: toward a cellular understanding of development and disease. *Cell* 2022; 185:42–61.
25. Wu KW, Mo JL, Kou ZW, ym. Neurovascular interaction promotes the morphological and functional maturation of cortical neurons. *Front Cell Neurosci* 2017;11:290.
26. Cakir B, Xiang Y, Tanaka Y, ym. Engineering of human brain organoids with a functional vascular-like system. *Nat Methods* 2019;16:1169–75.
27. Mansour AA, Gonçalves JT, Bloyd CW, ym. An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. *Nat Biotechnol* 2018;36:432–41.
28. Song G, Zhao M, Chen H, ym. The application of brain organoid technology in stroke research: challenges and prospects. *Front Cell Neurosci* 2021;15:646921.
29. Vatine GD, Barrile R, Workman MJ, ym. Human iPSC-derived blood-brain barrier chips enable disease modeling and personalized medicine applications 2019;995–1005.e6.
30. Schaeffer E, Kluge A, Böttner M, ym. Alpha synuclein connects the gut-brain axis in Parkinson's disease patients - a view on clinical aspects, cellular pathology and analytical methodology. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:573696.
31. Depla JA, Mulder LA, Vieira de Sá R, ym. Human brain organoids as models for central nervous system viral infection. *Viruses* 2022;14:634.
32. Pellegriani L, Albecka A, Mallery DL, ym. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell* 2020;27:951–61.
33. Farkhondeh A, Li R, Gorshkov K, ym. Induced pluripotent stem cells for neural drug discovery. *Drug Discov Today* 2019; 24:992–9.
34. Arneric SP, Kern VD, Stephenson DT. Regulatory-accepted drug development tools are needed to accelerate innovative CNS disease treatments. *Biochem Pharmacol* 2018;151:291–306.
35. Xu H, Wang B, Ono M, ym. Targeted disruption of HLA genes via CRISPR-Cas9 generates iPSCs with enhanced immune compatibility. *Cell Stem Cell* 2019;24:566–78.e7.
36. Sugai K, Sumida M, Shofud T, ym. First-in-human clinical trial of transplantation of iPSC-derived NS/PCs in subacute complete spinal cord injury: study protocol. *Regen Ther* 2021;18:321–33.
37. Gorecka J, Kostiuik V, Fereydooni A, ym. The potential and limitations of induced pluripotent stem cells to achieve wound healing. *Stem Cell Res Ther* 2019;10:87.
38. Takahashi J. iPSC cell-based therapy for Parkinson's disease: a Kyoto trial. *Regen Ther* 2020;13:18–22.
39. Parmar M, Kirkeby A, Widner H, ym. Swedish Medical Products Agency grants approval for clinical study of new stem cell based Parkinson's disease treatment. *Lund: Lund University* 20.10.2022. <https://lunduniversity.lu.se/article/swedish-medical-products-agency-grants-approval-clinical-study-new-stem-cell-based-parkinsons>.
40. Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges. *Cell Stem Cell* 2020;27:523–31.
41. Weltner J, Balboa D, Katayama S, ym. Human pluripotent reprogramming with CRISPR activators. *Nat Commun* 2018; 9:2643.
42. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, ym. Human iPSC cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 2017;548:592–6.