

Väinö Lithovius ja Timo Otonkoski

# Kantasoluista haiman saarekkeiksi ja diabeteksen hoidoksi

Nykytekniikoilla ihmisen erittäin monikykyisiä kantasoluja voidaan erilaistaa haiman saarekkeita läheisesti muistuttaviksi niin kutsutuiksi kantasolusaarekkeiksi. Kantasolusaarekkeet ovat uusi merkittävä työkalu diabeteksen tutkimukseen, sillä niitä voidaan tuottaa tasalaatuisesti loputon määrä ja niiden perimää voidaan muokata verraten helposti. Kantasolusaarekkeet voisivat mahdollistaa tyypin 1 diabeteksen aiempaa laajemman solukorvaushoidon, sillä niillä voidaan ratkaista luovuttajakudoksen rajallinen saatavuus ja mahdollisesti myös hyljinnänestolääkityksen tarve. Kantasolusaarekkeet vastaavat insuliinineritykseltään luovuttajan saarekkeita mutta ovat aineenvaihdunnaltaan osin epäkypsiä. Niihin jää erilaistumisen aikana myös ei-toivottuja solutyyppejä, mikä aiheuttaa ainakin teoriassa turvallisuusrisikin. Kantasolusaarekkeisiin perustuvia kliinisiä tutkimuksia on käynnissä, ja tulokset ovat olleet lupaavia. Mikäli loput tekniset ongelmat ratkaistaan, kantasolusaarekkeet voivat olla insuliinipuutosdiabeteksen hoidon seuraava läpimurto.

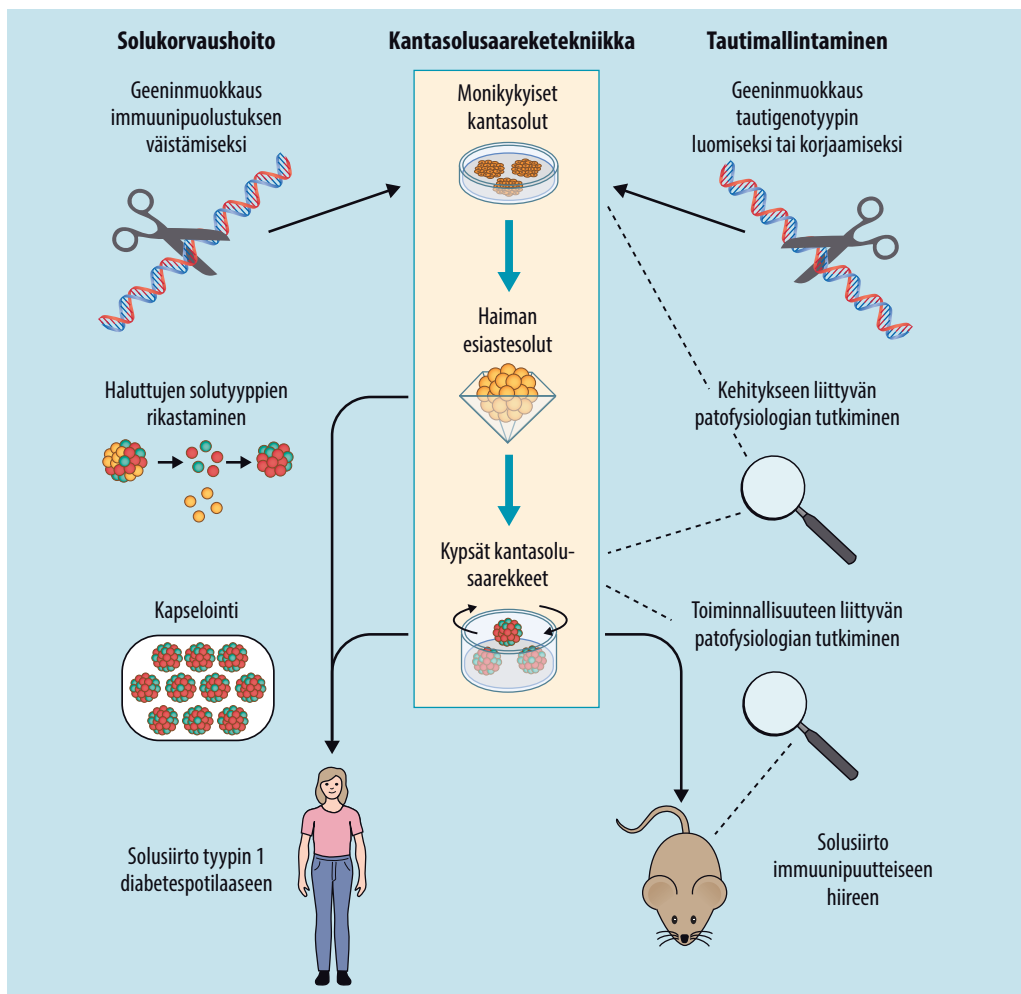
**H**aiman Langerhansin saarekkeilla on keskeinen tehtävä elimistön glukoositasapainon säätelyssä insuliinin ja glukagonin erityksen kautta. Insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutuminen johtaa tyypin 1 diabetekseen, joka on tärkein yksittäinen ”saarekesolusairaus”. Saarekesolujen poikkeavalla toiminnalla on tärkeä merkitys myös tyypin 2 diabeteksen synnyssä. Tunnetaan myös useita yhden geenin patogeenisen variantin aiheuttamia sairauksia, jotka johtuvat insuliininerityksen häiriintymisestä (monogeeninen diabetes ja synnynnäinen hyperinsulinismi).

Haiman saarekkeiden sairauksien tutkimisen solutasolla on vaativaa, koska kohdekudoksesta ei ole mahdollista ottaa kudoksenäytteitä. Viidentoista viime vuoden aikana on opittu ohjaamaan ihmisen erittäin monikykyisten kantasolujen erilaistumista laboratorioviljelyssä kohti haiman saarekesoluja kantasolusaarekkeiksi. Monikykyisiä kantasoluja voidaan kasvattaa rajattomia määriä, ja niillä on kyky erilaistua minkä tahansa kudoksen suuntaan oikeiden kasvutekijöiden vaikutuksesta. Kantasolujen perimään voidaan muokkaustekniikoil-

la tehdä sairautta aiheuttava tai sille altistava variantti. Kun näistä muokatuista kantasoluista erilaistetaan kantasolusaarekkeita, saadaan tautimalli, jossa yksittäisen variantin vaikutusta saarekesoluihin voidaan tutkia. Tällaisella tautimallinnuksella voidaan löytää esimerkiksi diabetekselle altistavien varianttien solutason mekanismeja sekä seuloa uusia lääkkeitä diabeteksen hoidoksi ([KUVA 1](#)) (1–3).

Tautimallinnuksen lisäksi toinen selkeä käyttötarkoitus kantasolusaarekkeille on insuliinipuutosdiabeteksen hoito ([KUVA 1](#)). Insuliinikorvaushoito on viime vuosina kehittynyt voimakkaasti glukoosisensoreiden ja niiden ohjaamien insuliinipumppujen myötä. Tämän teknologian käyttö on kuitenkin vaativaa, eikä potilaista suuren osan verengluukoosivaihtelua edelleenkaan saada normalisoituksi. Tyypin 1 diabetesta sairastavien elinajan odote on tuoreimmissa analyyseissa edelleen yli kymmenen vuotta lyhyempi kuin diabetesta sairastamattomien (4,5).

Vaihtoehtona insuliinikorvaushoidolle on koko haiman tai saarekkeiden siirto, joka onnistuessaan johtaa insuliinihoitoa parempaan



**KUVA 1.** Yleisperiaatteet kantasolusaarekkeiden käytöstä solukorvaushoidossa ja tautimallintamisessa.

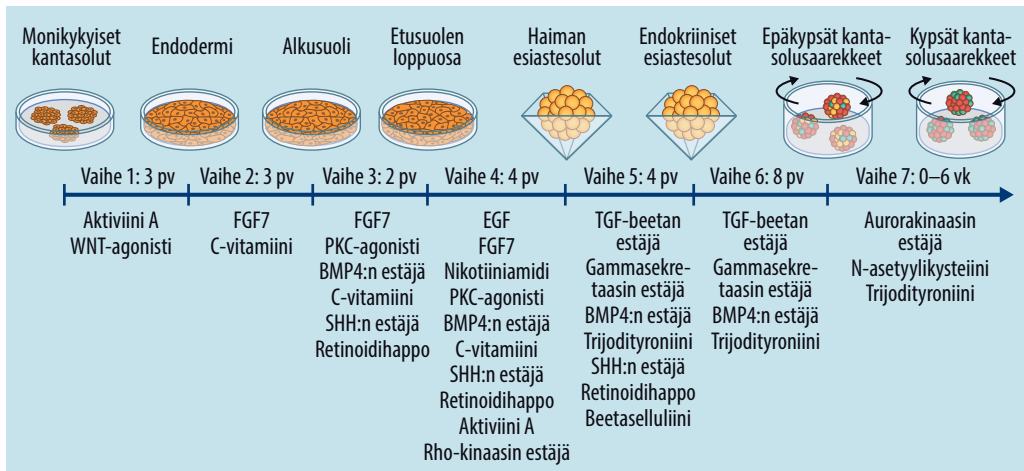
verenglukoosin säätelyyn ja vähäisempään hypoglykemiariskiin (6–8). Kuten muissakin elinsiirroissa, hoidon rajoitteena on luovuttajakudoksen rajallinen saatavuus sekä siirron jälkeen tarvittava hyljinnänestolääkitys. Kantasolusaareketekniikan avulla on mahdollista tuottaa loputtomasti materiaalia siirtoja varten. Kantasolusaarekkeet ovatkin jo edenneet kliinisiin kokeisiin (NCT04786262, NCT03163511 ja NCT05791201).

## Kantasolusaarekkeiden tuottaminen

Kantasolusaarekkeiden erilaistaminen perustuu normaalin kehityksen vaiheittaiseen matkimiseen. Soluja käsitellään kullekin vaiheelle

tärkeillä kasvutekijöillä tai niiden vaikutusta jäljittelevillä lääkeaineilla. Yleisimmin käytetyt menetelmät sisältävät 6–7 vaihetta. Alkuvaiheessa kantasolut ohjataan endodermiksi, alkusuoleksi ja siitä haiman esiasiesolujen kautta saarekkeiden esiasteiksi. Loppuvaiheessa erityisesti beetasolujen kypsyttää lisääviä vaiheita on kehitetty sekä empiirisesti että pyrkimällä jäljittelemään syntymän jälkeisiä olosuhteita, sillä beetasolujen toiminta kypsyy lopullisesti ensimmäisen elinvuoden aikana (9).

Tutkimusryhmämme on osallistunut tähän kehitystyöhön yhdistelemällä parhaita paloja aiemmista protokollista (10–12). Seitsemänvaiheisessa menetelmässämme ensimmäiset neljä vaihetta soluja kasvatetaan petrimaljoille kiinnittyneinä. Tämän jälkeen saarekkeiden



**KUVA 2.** Kantasolusaarekkeiden tuottaminen Barsbyn ym. menetelmällä (13,17).

BMP = luun morfogeneettinen proteiini (bone morphogenetic protein), EGF = epidermaalinen kasvutekijä, FGF = fibroblastikasvutekijä, PKC = proteiinkinasi C, SHH = sonic hedgehog, TGF = transformoiva kasvutekijä, WNT = wingless- ja int-1-signaalireitti

esiasteissa olevat solut siirretään levyille, jotka sisältävät tuhansittain saarekkeen kokoisia mikrokuoppia. Saarekkeet muodostuvat näihin muotteihin, joista ne irrotetaan viimeisten kolmen vaiheen kasvatukseen pyöriville maljoille. Menetelmämme erityispiirteenä on viikkojen mittainen kypsytytys solujen jakautumista hillitsevän molekyylin vaikutuksessa (**KUVA 2**) (13).

Alalla on käytössä muitakin toimivia protokollia, joista osassa solut ovat koko kasvatuksen kolmiulotteisina pallomaisina rakenteina (14). Tämä mahdollistaa suurimittaisemman kliiniseen käyttöön soveltuvan tuotannon bioreaktoreissa. Osa taas perustuu haluttujen solupopulaatioiden rikastamiseen virtaussytometrialla, mikä parantaa lopullisten kantasolusaarekkeiden puhtautta mutta vähentää saantia (15,16).

## Kuinka läheisesti kantasolusaarekkeet vastaavat luonnollisia saarekkeita?

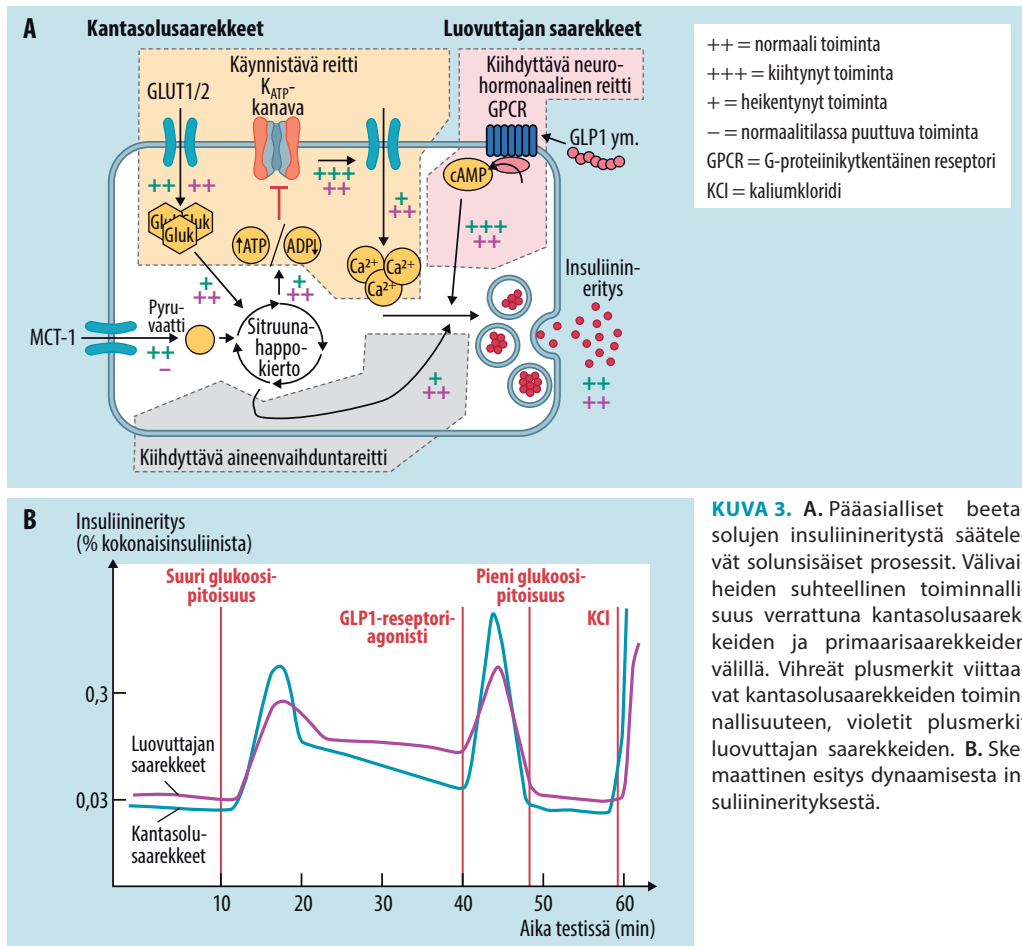
Beetasolujen keskeisin tehtävä on erittää joka hetki sopiva määrä insuliinia verengluukoosipitoisuuden liiallisen suurenemisen välttämiseksi. Kartoitimme kaikki erityistä hallinnoivan solunsisäisen prosessin välivaiheet vertaamalla kantasolusaarekkeita elinluovuttajan saarekkeisiin (**KUVA 3**) (17). Glukoosin säätelämä insuliinieritys oli kantasolusaarekkeissamme

yltä tehokasta kuin luovuttajalta eristetyissä saarekkeissa, kun niitä erilaistettiin ensin kolme viikkoa ja kypsytettiin vielä kolme viikkoa (**KUVA 3**).

Verengluukoosipitoisuuden aistiminen beetasoluissa perustuu glukoosiaineenvaihdunnan aiheuttaman solunsisäisen adenosiinitrifosfaatin (ATP) -pitoisuuden suurenemiseen. Havaitsimme, että kantasolusaarekkeiden glykolyysisä ja sitruunahappokierrossa oli eroja luovuttajan saarekkeisiin verrattuna (**KUVA 3**). Sen sijaan solukalvolla tapahtuva ATP-pitoisuuden suurenemiseen reagoivan kaliumkanavan sulkeutuminen ja sitä seuraava eksosytoosi oli kantasolusaarekkeissa samanlainen kuin luovuttajan soluissa. Myöhemmissä tutkimuksissamme olemme havainneet näiden metabolisten erojen vähenevän tai jopa katoavan, kun solujen annetaan edelleen kehittyä hiirten elimistössä.

Solukoostumukseltaan kantasolusaarekkeet olivat hyvin lähellä luovuttajan saarekkeita sisältäen sopivan määrän alfa-, beeta- ja delta-soluja. Mukana oli kuitenkin myös suoliston enterokromaffiinisoluja vastaavia soluja, joita ei normaalisti esiinny haimassa (18).

Immuunipuutteisiin hiiriin siirrettynä kantasolusaarekkeet alkoivat noin kahden kuukauden kuluessa pienentää hiirten verengluukoosipitoisuutta ihmisen normaalia pitoisuutta vastaavaksi eli hiiren normaalia pitoisuutta



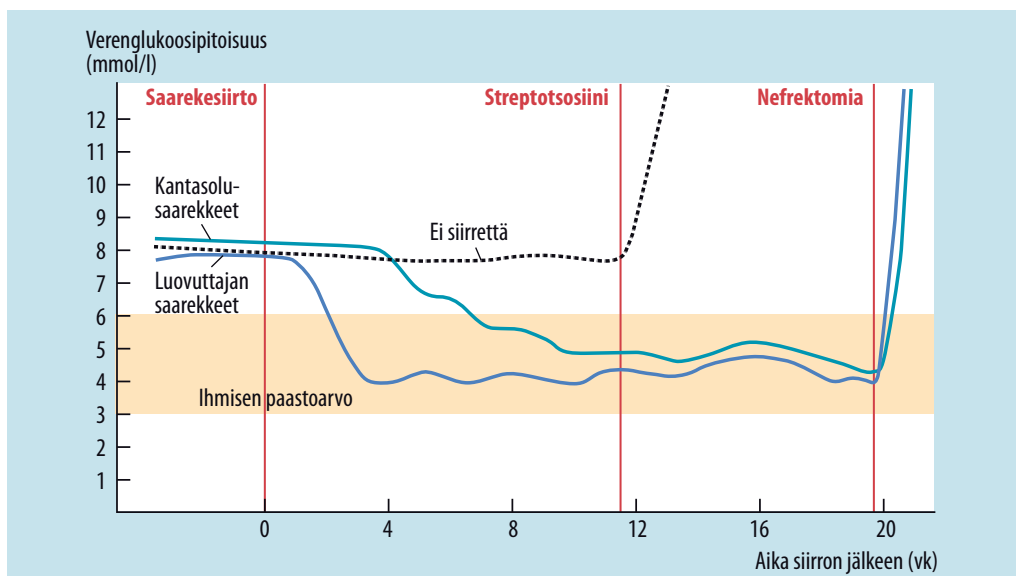
**KUVA 3.** A. Pääasialliset beetasolujen insuliinieritystä säätelevät solunsisäiset prosessit. Välivaiheiden suhteellinen toiminnallisuus verrattuna kantasolusaarekkeiden ja primaarisaarekkeiden välillä. Vihreät plusmerkit viittaavat kantasolusaarekkeiden toiminnallisuuteen, violetit plusmerkit luovuttajan saarekkeiden. B. Skaattainen esitys dynamisesta insuliinierityksestä.

pienemmäksi. Tällaisten ihmisperäistä kantasolusaarekesiirrettä kantavien hiirten verengluukoosipitoisuus ei suurentunut tuhottuamme hiiren omat beetasolut ihmisbeetasolut säästävällä yhdisteellä, toisin kuin hiirillä, joille ei ollut tehty siirrettä. Siirrettä kantavien hiirten verengluukoosipitoisuus kuitenkin suureni heti kun poistimme kirurgisesti ihmissiirteet. Tämä osoittaa, että kantasolusaarekesiirteet kykenivät itsenäisesti estämään diabeteksen kehittymisen (KUVA 4). Yksittäisten solujen lähetti-RNA:n sekvensoinnissa beetasolujen geenien ilmentyminen oli suurelta osin aikuisen saarekkeita vastaavaa erilaistuksen loppuvaiheessa ja erityisesti kun ne olivat kypsyneet siirteinä hiirissä. Kantasolusaarekkeet muistuttavat siis läheisesti ihmisen saarekesoluja, ja niillä on kyky säädellä itsenäisesti hiiren verengluukoosipitoisuutta.

## Käyttö tautimallinnuksessa

Useimpien diabetekselle altistavien geenivarianttien tarkkaa molekyyli-tason mekanismia ei ole selvitetty, ja uusia assosiaatioita löydetään jatkuvasti (19). Kantasolusaareketekniikka, yhdistettynä kantasolujen perimän muokkaukseen, on tähän tarkoitukseen paras käytössä oleva malli. Kantasolusaarekkeissa voidaan tutkia niin vialliseen haiman kehitykseen kuin epänormaaliin beetasolujen toimintaan liittyviä geenivirheitä.

Harvinaisilla monogeenisillä diabetestyypeillä on kliinisesti vahva ilmiäisy, mikä tulee mallinnettaessa selkeästi esiin, ja ensimmäiset onnistuneet tautimallinnusprojektit ovat keskittyneet tämän tyyppisiin vikoihin. Tutkimusryhmämme ja muut tutkimusryhmät ovat selvittäneet muun muassa *STAT3*-, *insuliini*-,



**KUVA 4.** Hiiren verenglukoosipitoisuus kantasolu- tai primaarisaarekesiirron jälkeen. Hiirellä on normaalisti ihmistä suurempi verenglukoosipitoisuus. Streptotsosiini on hiiren beetasolut tuhoava yhdiste. Nefrektomiassa saarekesiirrettä kantava munuainen poistetaan.

*YIPF5*-, *MANF*-, *HNF1A*-, *HNF1B*-, *HNF4A*-, *PDX1*- ja *RFX6*-geenien mutaatioiden aiheuttamien diabetestyyppien mekanismeja (20–29). Tautimallinnuksesta saatavaa tietoa voidaan ideaalitulanteessa hyödyntää diabeteksen hoidossa, esimerkiksi yksilöllisiä lääkkeitä suunniteltaessa.

Kypsiä kantasolusaarekkeita tuottavien protokollien ja kehittyneempien geeninmuokkausmenetelmien ansiosta on myös realistista alkaa tutkia tyyppin 1 ja 2 diabetekselle altistavien, myös ei-koodaavalla alueella sijaitsevien varianttien solutason mekanismeja. Kantasoluperäisiä beetasoluja voidaan tutkia in vitro yhdessä esimerkiksi veren T-solujen, viruksien tai sytokiinien kanssa (30). On myös mahdollista erilaistaa nämä kantasolusaarekkeet tyyppin 1 diabetesta sairastavan somaattisista soluista uudelleenohjelmoiduista kantasoluista, jolloin hänen geneettisen taustansa vaikutusta voidaan tutkia ja eristää T-soluja samasta potilaasta niiden sytotoksisten vaikutusten autologiseen tutkimukseen (31,32).

Tyyppin 2 diabetesta on pyritty mallintamaan hiljentämällä altistavien varianttien geenejä, joskin moni tällaisista homotsygoottisista mutaatioista johtaisi itse asiassa monogeenisen diabetesmudon kehittymiseen (33,34). Pitkä-

aikaisempaa taudinkehitystä, esimerkiksi beetasolujen metabolista taakkaa, voidaan tutkia siirtämällä kantasolusaarekkeet immuunipuutteisiin hiiriin ja altistamalla niitä vaikkapa rasvaiselle ruokavaliolle. Uusien lääkkeiden etsiminen diabetekseen on myös mahdollista kantasolusaarekkeiden avulla, sillä niiden ehtymätön määrä ja perimän muokkaus auttavat lääkekirjastojen seulomisessa halutun genotyypin osalta.

Erilaisten diabetesmallien lisäksi olemme tehneet tautimallin liiallista insuliinineritystä aiheuttavasta synnynnäisestä hyperinsulinismista (*ABCC8*- ja *KCNJ11*:n hiljentävät geenimutaatiot) (35). Kantasolusaarekemalli mahdollistaa lääkeseulonnan tähän sairauteen, jossa kaikki potilaat eivät saa vastetta nykyisistä insuliinineritystä hillitsevistä lääkkeistä.

## Käyttö solukorvaushoidoissa

Kantasolusaarekkeet voisivat mahdollistaa tyyppin 1 diabeteksen hoidon laajamittaisen siirtymisen insuliinikorvaushoidosta solukorvaushoittoon. Saarekesolusiirrolla saavutetaan parempi verenglukoosipitoisuuden hallinta, ja siirron avulla erityisesti hypoglykemiariski vähenee (6–8). Haiman saarekkeet soveltuvat elinsiirtoi-

## Ydinasiat

- ▶ Erittäin monikykyisistä kantasoluista voidaan erilaistaa laboratorioviljelyssä haiman Langerhansin saarekkeita vastaavia kantasolusaarekkeita.
- ▶ Kantasolusaarekkeiden ja geeninmuokauksen avulla voidaan luoda kliinisesti relevantteja tautimalleja diabeteksen patofysiologian tutkimukseen.
- ▶ Kantasolusaarekkeisiin perustuvasta tyyppin 1 diabeteksen solukorvaushoidosta on ensimmäisissä kliinisissä tutkimuksissa saatu lupaavia tuloksia.
- ▶ Kliinistä käyttöä varten kantasolusaarekkeita pyritään muokkaamaan geneettisesti immuunivastetta väistäviksi ja niiden turvallisuutta ja tehoa optimoidaan.

hin, sillä jokainen saareke toimii itsenäisesti, kunhan se on yhteydessä verenkiertoon.

Insuliiniriippumattomuuden saavuttaminen solukorvaushoidolla vaatii useimmiten kahdesta kolmeen aivokuolleen luovuttajan saarekkeiden siirron, ja siirto joudutaan usein uusimaan seurannassa (36). Luovuttajan saarekkeiden rajallisen saatavuuden, niiden eristämiseen vaadittavan erityisosaamisen ja laitteiston sekä erityisesti hyljinnänestolääkityksen tarpeen vuoksi solukorvaushoito ei kuitenkaan ole diabeteksen valtavirtaa. Maissa, joissa se on rutiinikäytössä, indikaatioita ovat vakava hypoglykemiaaipumus ja vaikeat diabeteksen komplikaatiot, varsinkin jos potilas saa muun elinsiirron vuoksi joka tapauksessa hyljinnänestolääkkeitä. Kantasolusaarekkeiden avulla olisi kuitenkin mahdollista kiertää saarekkeiden vähyyden ja hyljinnäneston tarpeen muodostamat ongelmat, jolloin hoitoa voitaisiin antaa useammalle jo ennen vaikeiden komplikaatioiden kehittymistä.

Kantasolusaareketekniikkaan perustuva solukorvaushoito on kliinisissä tutkimuksissa. Ensimmäiset tutkimukset aloitettiin jo vuonna 2014 Yhdysvalloissa (NCT03163511). Ne perustuivat haiman esiastesoluihin, jotka oli suljettu immuunipuolustusta väistävään umpi-

naiseen kapseliin tai hyljinnänestoa vaativaan avoimeen kapseliin, jotka asetettiin ihon alle. Suuri osa esiastesoluista erilaistui siirron jälkeen spontaanisti muiksi kuin beetasoluiksi, eikä yksikään potilas päässyt eroon insuliinihoidosta (37,38).

Vuodesta 2021 on ollut käynnissä toinen kliininen tutkimus (NCT04786262), jossa kantasolusaarekkeiksi asti erilaistettuja soluryppäitä on siirretty porttilaskimon kautta maksaan, samaan tapaan kuin elinluovuttajan saarekkeita siirrettäessä menetellään. Kokeista ei ole saatavilla tieteellisiä julkaisuja, mutta tutkimuksesta vastaavan yrityksen (Vertex) lehdistötiedotteiden ja konferenssiesitysten mukaan kaikki 14 potilasta ovat hyötäneet hoidosta, ja suurin osa on päässyt kokonaan eroon insuliinipistoksista. Eräillä diabetekseen keskitetyillä lääkealan suuryrityksillä on myös omat kantasolusaarekehjelmansa, joiden tuloksista ei ole vielä julkista tietoa.

## Kantasolusaarekkeisiin perustuvan solukorvaushoidon haasteet

Ensimmäinen selvä haaste hoidon laajamittaisen käyttöönoton kannalta on hyljinnänestosta eroon pääseminen. Prekliinisissä tutkimuksissa on löydetty useita tapoja tehdä kantasolusaarekkeista näkymättömiä immuunijärjestelmälle. Tähän on käytetty muun muassa HLA-tekijöiden hiljentämistä, luonnollisten tappajasolujen (NK-solut) tunnistamisen estämistä sekä tolerogeenisen immuunivasteen kiihdyttämistä esimerkiksi *CD47*- ja *PD-L1*-geenejä ilmentämällä (39–42). Näiden muokkausten avulla kantasolulinjoista tulee myös yleisluovuttajalinjoja, jolloin samaa linjaa voidaan käyttää useille potilaille, mikä pienentää kustannuksia.

Usealla alan yrityksellä on kliinisiin tutkimuksiin tähtäävässä tutkimusputkessaan immuunipuolustusta geneettisesti väistäviä kantasolusaarekkeita, ja ensimmäinen tutkimus on saanut aloitusluvan (NCT05565248). Immuuniväistä voidaan toteuttaa hiirissä myös eristävällä kapselointitekniikalla, mutta ihmisissä viersesinereaktio tukahdutti kapselin sisällä olevat siirteet ensimmäisissä tutkimuksissa. Verisuonituksen mahdollistavaa kapselointia käytetään



kuitenkin edelleen siirteiden eristämiseksi kehosta niiden turvallisuuden parantamiseksi.

Toinen kehityskohde ovat kantasoluperäiseen kudokseen liittyvät riskit. Soluviljelyolosuhteiden vaikutuksesta linjoihin voi rikastua kasvuetua antavia onkogeenisia mutaatioita (43,44). Epätäydellinen erilaistumisen seurauksena siirrettävissä kantasolusaarekkeissa voi olla mukana haiman esiastesoluja, jotka voivat erilaistua endokriinisten solujen lisäksi esimerkiksi ruuansulatusentsyymejä erittäviksi haiman asinaari- eli rauhasrakkulasoluiksi ja muodostaa kookkaitakin haimatiehytkystia, joita onkin nähty useimmissa prekliinissä tutkimuksissa.

Ongelmatilanteessa olisi tärkeää päästä eroon siirteestä, ja yksinkertaisimmillaan tämä voidaan tehdä lopettamalla hyljinnänestolääkitys. Keino ei kuitenkaan toimi, mikäli siirteestä on tehty immuunipuolustukselle näkymätön, jolloin on tärkeää, että soluihin on muokattu turvamekanismi, esimerkiksi lääkkeillä aktivoitava itsemurhakytkin, tai niiden jakautumiskyky on tehty riippuvaiseksi ulkoisesti annettavasta aineenvaihduntatuotteesta kuten tyimiidiinistä (45–47). Nykyisin kliinisesti yleisin saarekkeiden siirtopaikka, maksa, on siirteen kirurgisen poiston kannalta hyvin ongelmallinen. Siksi saarekesiirteiden alkuaikoina tutkitut vaihtoehdot, esimerkiksi ihonalainen tai lihaksensisäinen siirtopaikka, ovat saaneet uutta huomiota alan tutkimuksessa.

Kolmanneksi, solusiirteen tehokkuus vaatii edelleen parantamista. On osoitettu, että luovuttajan saarekkeista suurin osa tuhoutuu pian porttilaskimoon tehtävän siirron jälkeen, ja saarekkeiden ensipäivien selviytyminen on huonoa myös muissa siirtopaikoissa. Hoitoa voitaisiin mahdollisesti tehdä turvallisemmaksi ja edullisemmaksi minimoimalla alkuvaiheen tuhoutumista. Pitkän aikavälin selviytymisen kannalta solusiirteiden tulisi myös kestää metabolista stressiä ja erityisesti tyypin 1 diabetespotilaiden osalta välttää autoimmuuteettia, mihin immuuniväistö myös auttaa.

Siirron jälkeisten tapahtumien tutkimiseen on rajallinen määrä tutkimusmenetelmiä. Olemme siksi viime aikoina kehittäneet kantasolusaarekesiirteiden PET-kuvantamista tur-

vallisuuden ja tehon mittaamenetelmäksi yhdessä Turun PET-keskuksen asiantuntijoiden kanssa (48).

## Lopuksi

Kantasolusaarekkeet ovat saavuttamassa merkittävän aseman diabeteksen tutkimustyökaluna, ja on odotettavissa, että kantasolusaarekkeita hyödyntävät tutkimukset tuovat uutta tietoa diabeteksen mekanismeista sekä lääkkeellisistä keinoista beetasolujen suojelemiseksi.

Suomessa on edelleen Euroopan suurin tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus (49). Jos diabeteksen solukorvaushoidon jäljellä olevat haasteet onnistutaan ratkaisemaan, siitä saattaa tulla osa diabeteksen rutiinimaista hoitoa. On mahdollista, että solukorvaushoidolla voitaisiin saavuttaa sekä merkittävää inhimillisen kärsimyksen lievenemistä hoitotulosten paranemisen myötä että insuliinipistosten ja komplikatioiden vähenemiseen liittyvää hoitokustannusten pienenemistä.

Esitiedot ensimmäisen kypsillä kantasolusaarekkeilla toteutetun tutkimuksen hoitotuloksista ovat lupaavia. Suomessa on syytä pysyä mukana tässä kehityksessä säilyttämällä ennakkoluuloton asenne kehittyneisiin hoitotuotteisiin (ATMP, advanced therapeutic medicinal product) perustuvia hoitoja kohtaan. Yleisellä tasolla pääasiallinen este Euroopassa kehittyneiden hoitotuotteiden käyttöönottoon ei ole teknisten ja tieteellisten innovaatioiden puute vaan translaatioon tarvittava suuri pääoman määrä ja raskas säätelyprosessi (50). ■

**VÄINÖ LITHOVIUS, LT, yleislääkäri, tutkijatohtori**  
Kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

**TIMO OTONKOSKI, LKT, lastenendokrinologian erikoislääkäri, lääketieteellisen kantasolututkimuksen emeritusprofessori**

Kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto  
Uusi lastensairaala, HUS

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Niina Matikainen

### SIDONNAISUUDET

Väinö Lithovius: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö)

Timo Otonkoski: Apuraha (Novo Nordisk -säätiö), luottamustoimet (Suomen Lääketieteen Säätiö, neuvottelukunnan jäsen; Lastentautien tutkimussäätiö, hallintoneuvoston jäsen), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion Oy, Novo Nordisk, Desentum Oy)

## KIRJALLISUUTTA

- Kilpinen H, Trokovic R, Loukola A, ym. Tautimekanismin jäljille iPSc-solujen ja biopankkien avulla. *Duodecim* 2021; 137:918–24.
- Weltner J, Trokovic R, Otonkoski T. Indusoidut pluripotentit kantasolut lääketieteellisessä tutkimuksessa. *Duodecim* 2014;130:785–92.
- Hakonen E, Toivonen S, Jalanko H, ym. Ihmisen kantasolut haima- ja maksasairauksien hoidossa. *Duodecim* 2014; 130:1973–80.
- Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, ym. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015;313:37.
- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, ym. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477–86.
- Gorn L, Faradj RN, Messinger S, ym. Impact of islet transplantation on glycemic control as evidenced by a continuous glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:221–8.
- Rickels MR, Pelecekis AJ, Markmann E, ym. Long-term improvement in glucose control and counterregulation by islet transplantation for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4421–30.
- Holmes-Walker DJ, Gunton JE, Hawthorne W, ym. Islet transplantation provides superior glycemic control with less hypoglycemia compared with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Transplantation* 2017;101:1268–75.
- Henquin JC, Nenquin M. Dynamics and regulation of insulin secretion in pancreatic islets from normal young children. *PLOS One* 2016;11:e0165961.
- Rezania A, Bruin JE, Arora P, ym. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 2014;32:1121–33.
- Nostro MC, Sarangi F, Yang C, ym. Efficient generation of NKX6-1 pancreatic progenitors from multiple human pluripotent stem cell lines. *Stem Cell Rep* 2015;4:591–604.
- Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, ym. Generation of functional human pancreatic  $\beta$  cells in vitro. *Cell* 2014;159:428–39.
- Barsby T, Ibrahim H, Lithovius V, ym. Differentiating functional human islet-like aggregates from pluripotent stem cells. *STAR Protoc* 2022;3:101711.
- Velazco-Cruz L, Song J, Maxwell KG, ym. Acquisition of dynamic function in human stem cell-derived  $\beta$  cells. *Stem Cell Rep* 2019;12:351–65.
- Nair GG, Liu JS, Russ HA, ym. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived  $\beta$  cells. *Nat Cell Biol* 2019;21:263–74.
- Mahadalkar PU, Scheibner K, Pfluger S, ym. Generation of pancreatic  $\beta$  cells from CD177+ anterior definitive endoderm. *Nat Biotechnol* 2020;38:1061–72.
- Balboa D, Barsby T, Lithovius V, ym. Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. *Nat Biotechnol* 2022;40:1042–55.
- Veres A, Faust AL, Bushnell HL, ym. Charting cellular identity during human in vitro  $\beta$ -cell differentiation. *Nature* 2019;569:368–73.
- Suzuki K, Hatzikoulas K, Southam L, ym. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature* 2024;627:347–57.
- Saariäki-Vire J, Balboa D, Russell MA, ym. An activating STAT3 mutation causes neonatal diabetes through premature induction of pancreatic differentiation. *Cell Rep* 2017;19:281–94.
- Balboa D, Saariäki-Vire J, Borshagovski D, ym. Insulin mutations impair beta-cell development in a patient-derived iPSC model of neonatal diabetes. *eLife* 2018;7:e38519.
- De Franco E, Lytrivi M, Ibrahim H, ym. YIPF5 mutations cause neonatal diabetes and microcephaly through endoplasmic reticulum stress. *J Clin Invest* 2020;130:6338–53.
- Montaser H, Patel KA, ym. Loss of MANF causes childhood-onset syndromic diabetes due to increased endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 2021;70:1006–18.
- González BJ, Zhao H, Niu J, ym. Reduced calcium levels and accumulation of abnormal insulin granules in stem cell models of HNF1A deficiency. *Commun Biol* 2022;5:779.
- Hermann FM, Kjærgaard MF, Tian C, ym. An insulin hypersecretion phenotype precedes pancreatic  $\beta$  cell failure in MODY3 patient-specific cells. *Cell Stem Cell* 2023;30:38–51.e8.
- Teo AKK, Lau HH, Valdez IA, ym. Early developmental perturbations in a human stem cell model of MODY5/HNF1B pancreatic hypoplasia. *Stem Cell Rep* 2016;6:357–67.
- Vethe H, Bjørlykke Y, Ghila LM, ym. Probing the missing mature  $\beta$ -cell proteomic landscape in differentiating patient iPSC-derived cells. *Sci Rep* 2017;7:4780.
- Wang X, Sterr M, Ansarullah, ym. Point mutations in the PDX1 transactivation domain impair human  $\beta$ -cell development and function. *Mol Metab* 2019;24:80–97.
- Ibrahim H, Balboa D, Saariäki-Vire J, ym. RFX6 haploinsufficiency predisposes to diabetes through impaired beta cell function. *Diabetologia* 2024;67:1642–62.
- Chandra V, Ibrahim H, Halliez C, ym. The type 1 diabetes gene TYK2 regulates  $\beta$ -cell development and its responses to interferon- $\alpha$ . *Nat Commun* 2022;13:6363.
- Millman JR, Xie C, Van Dervort A, ym. Generation of stem cell-derived  $\beta$ -cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun* 2016;7:11463.
- Leite NC, Sintov E, Meissner TB, ym. Modeling type 1 diabetes in vitro using human pluripotent stem cells. *Cell Rep* 2020;32:107894.
- Zeng H, Guo M, Zhou T, ym. An isogenic human ESC platform for functional evaluation of genome-wide-association-study-identified diabetes genes and drug discovery. *Cell Stem Cell* 2016;19:326–40.
- Xue D, Narisu N, Taylor DL, ym. Functional interrogation of twenty type 2 diabetes-associated genes using isogenic human embryonic stem cell-derived  $\beta$ -like cells. *Cell Metab* 2023;35:1897–914.e11.
- Lithovius V, Saariäki-Vire J, Balboa D, ym. SUR1-mutant iPSc cell-derived islets recapitulate the pathophysiology of congenital hyperinsulinism. *Diabetologia* 2021;64:630–40.
- Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, ym. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:519–32.
- Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, ym. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Rep Med* 2021;2:100466.
- Keymeulen B, De Groot K, Jacobs-Tulleneers-Thevissen D, ym. Encapsulated stem cell-derived  $\beta$  cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes. *Nat Biotechnol* 2023. DOI:10.1038/s41587-023-02055-5.
- Hu X, White K, Olroyd AG, ym. Hypoimmune induced pluripotent stem cells survive long term in fully immunocompetent, allogeneic rhesus macaques. *Nat Biotechnol* 2024;42:413–23.
- Yoshihara E, O'Connor C, Gasser E, ym. Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes. *Nature* 2020; 586:606–11.
- Chimienti R, Baccaga T, Torchio S, ym. Engineering of immune checkpoints B7-H3 and CD155 enhances immune compatibility of MHC-I–/– iPSCs for  $\beta$  cell replacement. *Cell Rep* 2022;40:111423.
- Gerace D, Zhou Q, Kenty JHR, ym. Engineering human stem cell-derived islets to evade immune rejection and promote localized immune tolerance. *Cell Rep Med* 2023;4:100879.
- Merkle FT, Ghosh S, Kamitaki N, ym. Human pluripotent stem cells recurrently acquire and expand dominant negative P53 mutations. *Nature* 2017;545:229–33.
- Lezmi E, Jung J, Benvenisty N. High prevalence of acquired cancer-related mutations in 146 human pluripotent stem cell lines and their differentiated derivatives. *Nat Biotechnol*. julkaistu verkossa 9.1.2024. DOI:10.1038/s41587-023-02090-2.
- Qadir MMF, Álvarez-Cubela S, Belle K, ym. A double fail-safe approach to prevent tumorigenesis and select pancreatic  $\beta$  cells from human embryonic stem cells. *Stem Cell Rep* 2019;12:611–23.
- Liang Q, Monetti C, Shutova MV, ym. Linking a cell-division gene and a suicide gene to define and improve cell therapy safety. *Nature* 2018;563:701–4.
- Sartori-Maldonado R, Montaser H, Soppi I, ym. Thymidylate synthase disruption to limit cell proliferation in cell therapies. *Mol Ther* 2024;32:2535–48.
- Lithovius V, Lahdenpohja S, Ibrahim H, ym. Non-invasive quantification of stem cell-derived islet graft size and composition. *Diabetologia*, julkaistu verkossa 14.6.2024. DOI:10.1007/s00125-024-06194-5.
- Parviainen A, But A, Siljander H, ym. Decreased incidence of type 1 diabetes in young Finnish children. *Diabetes Care* 2020;43:2953–8.
- Fischer P, Reiss T, Mahlich J, ym. Unlocking the value of innovative medicines: Insights from the advanced therapy medicinal products (ATMP) innovation systems in Germany and Sweden. *Health Policy Technol* 2023;12:100744.