



UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

Publisher's version

Authors: Narkilahti Susanna, Hovatta Outi, Elovaara Irina
Name of article: Kantasolut multippeliskleroosin hoidossa
Year of publication: 2009
Name of journal: Duodecim
Volume: 125
Number of issue: 9
Pages: 965-973
ISSN: 0012-7183
Discipline: Medical and Health sciences / Neurology and psychiatry
Language: fi
School/Other Unit: School of Medicine

URL:

http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/etusivu?p_p_id=dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_spage=%2Fportlet_action%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_tunnus=duo98031&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_frompage=haku&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_hakusana=Kantasolut+multippeliskleroosin+hoidossa

URN: <http://urn.fi/urn:nbn:uta-3-791>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Kantasolut multippeliskleroosin hoidossa

Multippeliskleroosi on krooninen etenevä demyelinoiniva keskushermoston sairaus, jossa tulehduksellinen autoimmuunivaste, keskushermoston rappeutuminen ja aksonivaurio johtavat invalideettiin sairauden edetessä. Nykyisellä lääkityksellä taudin tulehdusreaktiota voidaan hillitä, mutta hermosolu- ja myeliinivaurioon ei juuri pystytä vaikuttamaan. Soluterapioiden kehittäminen saattaa tarjota uuden keinon estää hermosolujen tuhoa ja edistää aivokudoksen regeneraatiota. Luuytimen kantasolusiiirtoa on jo käytetty immuunireaktioita muuntavana hoitona vaikeassa MS-taudissa. Kokeellista näyttöä sikiöperäisten ja ihmisalkion kantasoluista erilaistettujen esihermosolujen kudoksia korjaavasta ja suojaavasta vaikutuksesta on saatu eläinmallissa. Soluhoitojen kehittäminen uusiksi tehokkaiksi terapiamuodoiksi MS-tautiin on meneillään, mutta tarvitaan vielä paljon tutkimusta, ennen kuin kliiniseen käyttöön päästään.

Multippeliskleroosi eli MS-tauti on krooninen tulehduksellinen keskushermoston sairaus, joka 85 %:lla potilaista alkaa aaltomaisena. Lähes kaikissa tapauksissa aaltomaisena käynnistynyt sairaus etenee toissijaiseen progressioon 15–25 vuoden kuluessa. MS-taudin esiintyvyys Suomessa on maailman suurimpia, noin 100/100 000. Eräillä alueilla, kuten Seinäjoella, se yltää jopa määrään 200/100 000. Aiheuttajaa ei toistaiseksi tunneta eikä patogeneesistä ole tarkkaa tietoa. Perintötekijöiden altistava vaikutus on kuitenkin hyvin tunnettu (Tienari 2006).

Nykykäsitöksen mukaan sairauden tulehdusmuutosten synnyssä autoimmuunien CD4⁺-T-lymfosyyttien hakeutumista keskus-

hermostoon pidetään keskeisenä (Elovaara ja Soilu-Hänninen 2006). Tämän ohella CD8⁺-T-soluja pidetään varhaisen aksonivaurion yhtenä tärkeimmistä aiheuttajista. Immunologiseen tapahtumaketjuun osallistuu suuri joukko erilaisia tulehdustekijöitä, kuten adheesiomolekyylejä, kemokiineja ja niiden reseptoreita, matriksin metalloproteiinaaseja, tulehdusta sääteleviä sytokiineja sekä vasta-aineita. Yhdessä nämä edistävät tulehdussolujen pääsyä keskushermostoon ja niiden lisääntymistä. Soluliikenteen seurauksena aivoihin kertyy T- ja B-lymfosyyttien, makrofagien ja mikroglia-solujen muodostamia tulehdussolukertymiä eli MS-plakkeja, joissa todetaan myös gliosia sekä aksonien ja oligodendrosyyttien katoa. Nämä rappeumamuutokset muodostavat rakenteellisen pohjan toimintakyvyn heikkenemiselle taudin edetessä.

Beetainterferoni, glatirameeriasetaatti ja natalisumabi ovat nykyään keskeisiä MS-taudin hoidossa, mutta niiden teho on etenkin rappeutumismuutoksien hillitsemisessä rajallinen. Tulevaisuudessa soluterapioiden kehittäminen MS-tautiin saattaa tarjota uuden keinon estää hermosolujen tuhoa ja edistää aivokudoksen regeneraatiota. Kantasoluhoitojen kehittäminen on kuitenkin vielä kokeellisessa vaiheessa.

Kantasolut

Kantasolusiiirtoja pidetään mahdollisina tulevaisuuden hoitoina useisiin neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kuten Parkinsonin tautiin, aivohalvaukseen, Huntingtonin tautiin, amyotrofiseen lateraaliskleroosiin, Alzheimerin tautiin, MS-tautiin ja selkäydinvaurioon. Näiden tavoitteiden saavuttaminen edellyttää kuitenkin paljon lisää tutkimusta. Kantasoluhoitojen

ensisijainen tavoite on tuottaa uusia korvaavia hermo- ja hermotukisoluja vaurioituneiden tai kuolleiden solujen tilalle sekä parantaa solujen elinympäristöä.

Kantasolutyyppit. Kantasolut voivat jakautuessaan muodostaa uuden kantasolun ja toisen erilaistuvan solun. Aikuisen ja sikiön kudospärisien kantasolujen erilaistumiskyky on rajallisempi kuin kohtuun kiinnittymättömän alkion sisäsolumassasta saatavien kantasolujen, jotka voivat erilaistua elimistön kaikkisi soluiksi (Skottman ja Hovatta 2006) (**TAULUKKO 1**). Monet kudospäriset, erityisesti mesenkymaaliset kantasolut, joita eristetään esimerkiksi luuytimeistä tai rasvakudoksesta, erilaistuvat useiksi solutyypeiksi. Sikiön ja aikuisen hermostossa on pieniä määriä hermo-kantasoluja ja esiasteisia soluja, jotka voivat erilaistua hermo- ja hermotukisoluiksi. Uusia solutyyppijä edustavat uudelleen ohjelmoidut monikykyiset solut, jotka erilaistuvat alkion kantasolujen tapaan (Aalto-Setälä ym. 2007). Niiden kliinisten sovellusten mahdollisuuksista ei ole vielä tietoa.

Autologiset ja allogeeniset solusiirteet. Autologiset eli potilaan omat kantasolut eivät aiheuta hyljintää. Toisaalta niiden käyttö ei ole tarkoituksenmukaista tiloissa, joiden syntyyn perinnölliset tekijät myötävaikuttavat. Allogeeniset eli lahjoitetut solusiirteet aiheuttavat hyljintää myös veri-aivoesteeseen suojaamassa keskushermostossa. Keskushermoston samanaikainen sairaus voi vaikeuttaa tätä reaktiota (Barker ja Widner 2004). Allogeenisiin kantasolusiirtoihin on liitettävä aina hylkimisenestolääkitys.

Kantasolusiirteiden käyttö neurologisissa sairauksissa

Parkinsonin tautia on kokeellisesti hoidettu yli kymmenen vuoden ajan solusiirteillä, jotka ovat pärisin abortoitujen ihmiskiöiden aivokudoksesta. Kyseessä ovat olleet esihermosolut, eivät varsinaiset kantasolut. Muutamien potilaiden kliininen tila on kohentunut pitkäaikaisesti, ja solusiirteet ovat pysyneet elossa ja integroituneet aivokudokseen. Kuitenkin haittavaikutuksina on raportoitu mm. pakko-

liikkeitä noin 7–15 %:lla hoidetuista. Solusiirtohoidon kehitystä on hidastanut mm. sikiöperäisen kudoksen rajallinen saatavuus ja vaikeus kontrolloida sen laatua. Parkinsonin taudin hoidon kehittämisessä onkin keskitytty erilaistamaan dopamiinia erittäviä hermosoluja muista kantasolulähteistä. Toistaiseksi eläinkokeissa ei ole saatu riittävä näyttöä solujen kyvystä integroitua kohdekudokseen, erittämään dopamiinia ja lieventämään oireita tehokkaasti (Lindvall ym. 2004, Lindvall ja Kokaia 2006).

Aivohalvauspotilaille on tehty kliinisiä hoitokokeita, joissa solusiirteenä on käytetty hermosolujen kaltaisiksi erilaistettuja teratokarsinomasoluja (NT-2). Solusiirteillä on saavutettu jonkinasteisia suotuisia hoitovasteita muutamilla potilailla, mutta lisätutkimuksia tarvitaan hoidon tehokkuuden osoittamiseksi. Kokeellisissa aivohalvausmalleissa hoitoja on kokeiltu eri kantasolutyypeillä. Suotuisat vaikutukset ovat johtuneet lähinnä siirtosolujen kyvystä erittää tekijöitä, jotka edistävät kohdekudoksen solujen selviytymistä ja toimintaa. Siirtosolut eivät ole kuitenkaan korvanneet kuolleita soluja, remyelinisoineet aksoneita eivätkä korjanneet vaurioituneita yhteyksiä (Lindvall ym. 2004, Lindvall ja Kokaia 2006). Huntingtonin tautia on hoidettu sikiöperäisillä soluilla pienillä määrillä potilaita, joista osalla taudin kehitys on hidastunut (Lindvall ja Kokaia 2006).

MS-taudin kantasoluhoidot

Hematopoeettinen kantasolusiirto. MS-taudin tulehdusta ja siitä johtuvaa soluvauriota on pyritty ehkäisemään autologisin solusiirroin potilailla, joilla sairaus on etenevä ja lääkeresistentti. Nämä hoidot ovat toistaiseksi kliinisessä tutkimusvaiheessa. Tarkoituksena on tuhota potilaan omat reaktiiviset CD4-T-, CD8-T- ja B-solut suuriannoksella solunsalpaajahoidolla, jotta immunologinen hyökkäys keskushermostoa vastaan loppuisi. Hematopoeettinen kantasolusiirto tarvitaan verenmuodostuksen palauttamiseksi. Siinä autologisia kantasoluja kerätään ennen solunsalpaajahoidoa kasvutekijästimuloinnin avulla, minkä jälkeen ke-

TAULUKKO 1. Kantasolutyyppit ja niiden ominaisuudet.

Tyyppi	Lähde	Erilaistumispotentiaali	Esimerkki
Alkion kantasolut	Alkio	Kykenevät muodostamaan kaikki yksilön solutyyppit ja kudokset	Muodostavat yksilön kaikki kudossolutyyppit ja istukan
Kudosperäiset kantasolut	Sikiön kudος (abortoitu) Lapsivedestä ja napaverestä eristetyt solut Aikuisen kudosperäiset solut	Kykenevät muodostamaan useiden kudosten solutyyppijä	Rasvakudoksen kantasolut muodostavat esim. rasva-, rusto- ja luukudosta

rätyt solut siirretään solunsalpaajahoidon jälkeen takaisin potilaaseen sellaisenaan tai puhdistettuna CD34⁺-kantasolupopulaationa (Xu ym. 2006, Statkute ym. 2007).

Eurooppalaisesta retrospektiivisesta tutkimuksesta julkaistiin 183 MS-potilaalle tehtyjen autologisten kantasolusiirtojen tulokset (Saccardi ym. 2005). Potilaat olivat vaikeasti liikuntarajoitteisia, mihin sopii suuri EDSS-pisteiden (Expanded Disability Status Scale) keskiarvo 6,5 (vaihteluväli 3,5–9,0) ennen hoidon aloitusta. Noin 42 kuukautta solusiirron jälkeen 63 %:lla potilaista neurologinen tila joko parani tai säilyi ennallaan ilman uusia pahenemisvaiheita. Itse solusiirtoon liittyi yli puolella potilaista haittavaikutuksia, kuten kuumetta, allergiaa ja infektoita, sekä ohimeneviä neurologisia häiriöitä. Vuosien 1995–2000 aikana solusiirtoihin liittyi noin 5 %:n kuolleisuus, joka johtui pääasiassa busulfaanin käytöstä (Saccardi ym. 2005). Solusiirroista huolimatta tauti eteni kuolemaan noin 5 %:lla potilaista.

Samanlaisia tutkimustuloksia on saatu myös pienemmällä potilasmäärillä. **INTERNET-OHEIS-AINEISTON TAULUKOSSA** on esitetty vähintään 20 potilasta sisältävät tutkimukset. Edellä mainitun taulukon ja äskettäin julkaistun katsauksen (van Wijmeersch ym. 2008) perusteella vaikeaa tai etenevää MS-tautia sairastavista yli 60 %:lla neurologinen tila on pysynyt samana tai parantunut seuraavien kolmen vuoden aikana. Nämä tulokset ovat lupaavia, mutta lisää pitkäaikaisnäyttöä hoitojen tehokkuudesta tarvitaan. Satunnaistettuja vertailevia tutkimuksista isommilla potilasmäärillä on tehtävä.

Soluhoidot ovat aiheuttaneet aivojen tilavuuden lyhytaikaista pienenemistä. Ei kuiten-

kaan tiedetä, johtuuko se taudin etenemisestä vai tulehduksen vähenemisestä. Potilaiden tarkka valinta on tärkeää, jotta hoitomuodossa voidaan saavuttaa tarvittava turvallisuus ja tehokkuus.

Autologisten solusiirtojen ongelmana on myös geneettinen alttius MS-taudille. Sen vuoksi T- ja B-solujen uudistamisesta ei ole välttämättä kovin pitkäaikaista hyötyä, koska uudet solut voivat muuttua myös immunologisesti reaktiivisiksi. Sekundaarisen autoimmuunioireyhtymän vaara on olemassa. Autologisten siirtojen sijaan on ehdotettu myös allogeenisten solusiirteiden käyttöä MS-taudissa, joskin tällöin käänteishyljinnän riski on suurempi.

Meneillään on useita ensimmäisen ja toisen vaiheen kliinisiä hoitokokeita, joissa tutkitaan sekä autologisten että allogeenisten hematopoeettisten tai mesenkymaalisten kantasolujen tehoa vaikeassa MS-taudissa (www.clinicaltrials.gov).

Hoitojen mahdolliset solulähteet

Keskushermoston esihermosolut ja kantasolut. Myeliinin uudismuodostus eli remyelinisaatio on MS-taudille tyypillinen tapahtuma, jossa aivojen omat esioligodendrosyytit pyrkivät korjaamaan myeliinitupen vauriota. Tämä sisäsyntyinen myeliinin uudismuodostus on kuitenkin rajallista, ja sen seurauksena syntynyt aksonia peittävä myeliinituppi on ohut. Myeliinin puutteellisen muodostuksen syy voi olla tulehduksen haitallinen vaikutus esioligodendrosyyttien kypsymiseen ja mobilisaatioon tai määrään. Aksonin pinta saattaa olla myeliinaatiota hylkivä (Martino ja Pluchino 2006).

Aikuisen ihmisen keskushermoston kantasolujen on todettu lisääntyvän ja erilaistuvan aivoja vaurioittavien traumausten, stressin ja liikunnan seurauksena. Endogeenisten esihermosolujen ja kantasolujen määrää, erilaistumista ja selviytymistä voidaan lisätä kasvutekijöiden ja lääkeaineiden avulla ainakin kokeellisissa eläinmalleissa (Goldman 2005, Martino ja Pluchino 2006). Ei ole selvää, riittääkö endogeenisen solureservin aktivointi parantamaan

MS-taudin kliinispatologista kuvaa.

Mesenkymaalisia kantasoluja saadaan muun muassa luuytimestä ja rasvakudoksesta. Niillä on tulehdusta hillitsevä vaikutus useissa sairauksissa.

Siten niiden on otaksuttu edistävän myös remyelinisaatiota ja aksonien regeneraatiota.

Eläinkokeet ovat muun muassa osoittaneet, että laskimoon tai paikallisesti aivokammioihin ruiskutetut allogeeniset mesenkymaaliset kantasolut vähentävät oireita MS-taudin kokeellisessa autoimmuunienkefalomyeliitti- eli EAE-mallissa. Mesenkymaalisten kantasolujen todettiin paikantuvan aivokudoksen tuhoalueille ja erilaistuvan aivokudoksen astrocyteiksi, hermosoluiksi ja oligodendrosyyteiksi (Karussis ym. 2006). Toisessa vertailevassa tutkimuksessa osoitettiin kuitenkin, että allogeeniset hermokantasolusiirteet vähensivät EAE:n kliinisiä oireita mutta mesenkymaalisilla kantasolusiirteillä ei ollut vastaavaa vaikutusta (Pluchino ym. 2003).

Sekä luuytimen että rasvan mesenkymaalisten kantasolujen kyvystä erilaistua hermoston soluiksi on ristiriitaisia tuloksia (Chen ym. 2006). Erilaistetut solut ovat ilmentäneet hermosolujen merkkiaineita, mutta toiminnallisuuden osoittaminen on ollut vaikeaa. Luuytimen mesenkymaalisten kantasolujen on kuitenkin osoitettu kulkeutuvan aivokudokseen tulehdusvälitteisten signaalien ohjaamina ja erittävän erilaisia hermokasvutekijöitä, jotka hillitsevät tulehdusta (Chen ja Chopp 2006). Täten mesenkymaalisilla kantasoluilla saattaa olla käyttöä MS-taudin hoidossa. Hyvin pieniä hoitokokeita on tehty MS-potilailla, mutta pää-

telmät niiden perusteella ovat ennenaikaisia.

Allogeeniset esihermosolut ja kantasolut. Esihermosoluja ja hermokantasoluja saadaan raskauden keskeytyksen jälkeen sikiön keskushermoston kudoksesta. Hermokantasolut ja esisolut vaikuttavat moninaisesti remyelinaatioon ja toiminnalliseen korjaantumiseen estämällä arpimuodostusta, hillitsemällä tulehdusreaktiota ja toimimalla hermoston kasvutekijöiden erittäjinä. Ne tukevat endogeenisten kudosperäisten kantasolujen selviytymistä ja parantavat solujen toimintaa ja muodostavat myös myeliinia tuottavia oligodendrosyyttejä (Martino ja Pluchino 2006).

Eläinkokeissa on saatu tietoa siitä, että hermotukisolujen kaltaisiksi erilaistetut hiiren sikiön solut aikaansaavat myeliinin uudismuodostusta akuutissa demyelinaatiossa (Perez-Bouza ym. 2005) ja kroonisen MS-taudin mallissa (Hardison ym. 2006). Laskimoon ja aivokammioihin siirretyt sikiön ja vastasyntyneen hiiren hermokantasolut ovat paikantuneet vaurioituneille valkean aineen alueille EAE-mallissa, jossa ne ovat erilaistuneet muun muassa oligodendrosyyteiksi. Samoin solusiirto on lieventänyt oireita EAE-mallin kroonisessa vaiheessa (Pluchino ym. 2003, Einstein ym. 2006). Sikiöperäisten kantasolujen käyttöä rajoittaa kuitenkin niiden huono saatavuus (abortoidut sikiöt), minkä vuoksi niistä tuskin tulee koskaan kliinisissä hoidoissa laajasti käytetty solulähde.

Ihmisalkion kantasolut. Erittäin hyvä ja abortoituneen sikiön soluja paremmin kontrolloitavissa oleva lähde ovat ihmisalkion kantasolulinjat. Niistä voidaan erilaistaa esihermosoluja. Alkion kantasoluilla on rajaton kyky jakaantua ja erilaistua miksi tahansa kehon solutyypiksi. Viime vuosina on saatu käyttöön hyviä ihmisalkion kantasolulinjoja, jotka pian täyttävät kliinisen hoidon edellyttämät vaatimukset (Inzunza ym. 2005, Skottman ja Hovatta 2007). Alkion kantasolulinjoja saadaan hedelmöityshoidossa käyttämättä jääneistä 5–6 päivän ikäisistä alkioista kontrolloiduissa olosuhteissa. Nämä solut ovat hyvänlaatuisia ja kromosomistoltaan normaaleja toisin kuin kokeellisissa tutkimuksissa usein käytetyt teratokarsinoomasolut, joihin ne usein sekoi-

TAULUKKO 2. Kantasolut multipeliskleroosin hoidossa.

Solutyyppi	Lähde	Käyttötapa	Käyttötarkoitus	Nykytilanne	Huomioitavaa
Hemato- poeettiin- set kanta- solut	Luuynin (kerä- tään verestä)	Solunsalpaaja- hoidon jälkeen systeemisesti	Luuytimen toiminnan pa- lauttaminen reaktiivisten CD4-T-, CD8-T- ja B-solu- jen tuhoamisen jälkeen	Kliinisessä käytös- sä, tulokset kan- nustavia	Turvallisuutta ja tehok- kuutta parannettava
Mesenky- maaliset kanta- solut	Luuynin	Laskimoon sys- teemisesti Aivokammioihin paikallisesti	Hermokudoksessa: solukorvaushoito tulehduksen lievittäminen	Kokeellista tutki- musta	Kyky erilaistua hermo- kudokseksi epäselvä Kulkeutuminen hermo- kudokseen rajallista systeemisen annon jälkeen
	Rasva- kudos	Kuten luuytimen mesenkymaaliset solut?	Kuten luuytimen mesenky- maaliset solut?	Tulevaisuuden kokeellista tutki- musta	Helppo saatavuus Käyttäytyvät kuin luu- ytimen vastaavat solut Tehokkuus ja turvalli- suus osoitettava
Hermoku- doksen kanta- solut	Oma her- moku- dos	Potilaan oman kantasolureser- vin aktivointi	Hermokudoksen solu- korvaushoito	Kokeellista tutki- musta	Tehokkuus epäselvä
	Abortoi- tuneen sikiön hermo- kudos	Paikallisesti aivoihin	Hermokudoksen solu- korvaushoito	Kokeellista tutki- musta	Siirtokudoksen saata- vuus ja turvallisuus ongelmia
	Alkion kanta- solut	Paikallisesti aivoihin	Hermokudoksen solu- korvaushoito	Kokeellista tutki- musta	Hyvä solumateriaalin lähde Tehokkuus ja turvalli- suus todistettava

tetaan (Andrews ym. 2007). Ihmisalkiosta erilaistetuilla hermokantasoluilla ajatellaan olevan samanlainen vaikutus MS-taudin hoidossa kuin sikiön aivokudoksesta peräisin olevilla soluilla.

Hiiren alkion kantasoluista erilaistetut oligodendrosyytit ovat korjanneet myeliiniä useissa demyelinaation eläinmalleissa (Brütle ym. 1999). Ihmisalkion kantasoluista erilaistetut oligodendrosyytit ovat myelinoineet hiiren selkäytimen aksoneita shiverer-hiirissä, joilta puuttuu myeliini (Izrael ym. 2007). Rotan kokeellisessa selkäydinvauriossa ne ovat edistäneet toiminnallista parantumista (Faulkner ja Keirstead 2005). MS-taudin EAE-mallissa aivokammioihin ruiskutetut ihmisalkion kantasoluista erilaistetut hermosolut kulkeutuivat Ben-Hurin ym. (2007) tutkimuksessa aivoparenkyymin tulehdusalueille. Kulkeutuminen ja erilaistuminen oligodendrosyyteiksi oli tosin vähäistä verrattuna vastaaviin hiiren sikiöperäisiin soluihin. Ero saattoi johtua hyljinnästä

ihmisperäisiä soluja kohtaan, sillä tutkimuksessa ei käytetty immunosuppressiivista lääkitystä.

Yhdysvalloissa yksityinen yritys sai juuri äskettäin luvan aloittaa selkäydinvauriopotilailla kliiniset hoitokokeet ihmisalkioiden kantasoluista erilaistetuilla oligodendrosyyttisolulla (www.geron.com). MS-taudin kliinisissä hoitokokeissa ei ole vielä käytetty ihmisalkion kantasoluja.

TAULUKOSSA 2 on esitetty tiivistelmä kantasoluista, niiden lähteistä ja mahdollisista käytötavoista MS-taudin hoidossa.

Solusiirtojen ongelmat

Ei ole vielä selvää, millä tavalla solut olisi parasta siirtää potilaaseen. Siirto ei saisi aiheuttaa lisätraumaa. MS-tauti on hajapesäkkeinen, mikä luo haasteen solujen saamiselle vaurioalueelle. Myös siirtosolujen hengissä pysyminen on turvattava. MS-taudin kokeellisissa malleissa

YDINASIAI

- ▶▶ MS on monimuotoinen sairaus, jossa tulehdus ja sitä seuraava hermoston rappeutuminen johtavat ajan mittaan pahenevaan invaliditeettiin.
- ▶▶ Nykyinen vaikuttaa pääasiassa tulehdusta hillitsevästi ja sitä kautta estää hermoston rappeutumista.
- ▶▶ Luuydinsiirrot tulehduksellisen immuunireaktion hillitsemiseksi ovat yhä useammin osa vaikean MS-taudin hoitoa.
- ▶▶ Kantasoluhoidot, joilla pyritään niin tulehduksen hillitsemiseen kuin hermosolujen ja myeliinin korjaamiseen, voivat olla osa tulevaisuuden hoitoa.
- ▶▶ Potentiaalisimmat kantasolulähteet näihin hoitoihin ovat rasvakudoksen kantasolut ja ihmisalkion kantasolulinjoista erilaistettavat aivokudoksen kantasolut.

solusiirtoja on tehty verenkiertoon tai aivokammioihin, joista niillä on paremmat mahdollisuudet kulkeutua aivojen tulehdusalueille kuin paikallisesta aivoparenkyymin annetusta ruiskeesta. Laskimoon annetut kantasolut ovat kulkeutuneet aivokudokseen, vaikkakin vain pieninä määrinä. MS-taudille tyypilliset tulehdustekijät säätelevät siirtymistä helpottavien reseptorien ilmentymistä kantasoluissa, mikä voi selittää solujen päätyksen aivokudokseen (Martino ja Pluchino 2006). Aivokammioihin siirretyt solut ovat kulkeutuneet hyvin aivokudokseen tulehdusalueille MS-taudin koe-eläinmalleissa (Ben-Hur ym. 2007).

Selviämisen kannalta hermokantasolujen siirto pieninä ryhminä voi olla parempi vaihtoehto kuin yksittäisten solujen siirto, koska solut selviytyvät paremmin kontaktissa toistensa kanssa. Hengissä pysymiseen vaikuttaa myös käynnissä oleva tulehdusreaktio. Tulehdus voi toimia kemotaktisena houkuttimena, jonka avulla siirretyt solut vaeltavat tulehdusalueelle. Pieni tulehdus saattaa olla solujen erilaistumista lisäävä tekijä, kun taas voimakas tulehdus

voi aiheuttaa siirrettyjen solujen kuoleman. Tehokas hyljinnänestolääkitys saattaa vähentää tulehdusreaktiota (Barker ja Widner 2004, Martino ja Pluchino 2006).

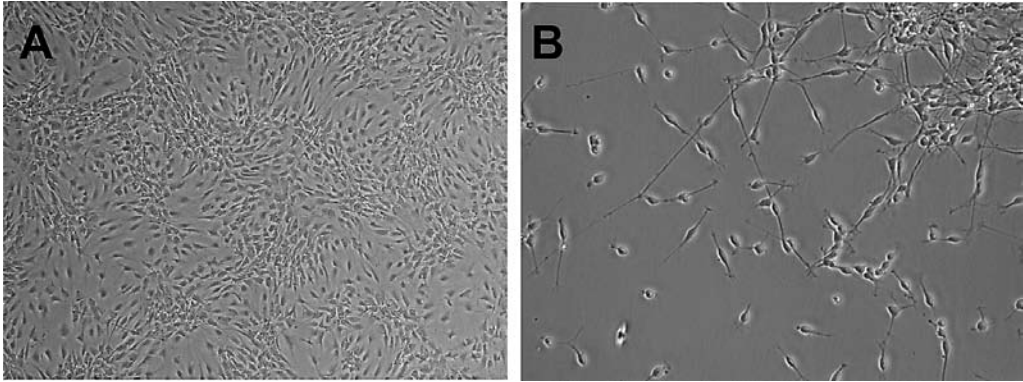
Kantasoluhoidon ongelmat

Veren kantasolujen siirroista on 40 vuoden kokemus. Menetelmänä solusiirto on turvallinen, mutta ongelmaton se ei ole. Aivoihin tehtävät kantasolusiirrot aiheuttavat suuremman toimenpideriskin kuin systeeminen antotapa, mutta mitään suuria vammautumis- tai kuolleisuuslukuja ei ole raportoitu. Julkaistuja tutkimustuloksia ei tosin ole vielä suuria määriä.

Jos hoidoissa käytetään erilaistamattomia alkion kantasoluja, on olemassa hyvänlaatuisten kasvaimien – teratoomien – riski. Se on yksi lisäsyys solujen erilaistamiselle vähintään esihermosoluiksi ennen siirtoa. Erilaistettavat solut eivät muodosta yhtä helposti teratoomia, ja ne toimivat paremmin kohdekudoksessa. Myös mesenkymaaliset kantasolut muodostivat kasvaimia systeemisen annon jälkeen koe-eläimillä, minkä on osoitettu johtuvan solujen geneettisistä muutoksista soluviljelyn aikana (Tolar ym. 2007). Täten solusiirteiden tarkka karakterisointi ennen siirtoa on ehdottoman tärkeää. Solujen hankinta, testaus, viljely puhdistiloissa, säilytys ja jakelu uuden kudoslain (547/2007) mukaisesti vähentävät sekä hallitsemattomien muutosten että infektioiden vaaraa.

Kantasolujen vääränlainen integraatio aivokudokseen voi aiheuttaa toimintahäiriön. Häiriö saattaisi ilmetä esimerkiksi epileptisinä kohtauksina. Allogeenisiin solusiirtoihin liittyy hyljintää estävä lääkitys. Nykyiset ohjelmat B-solujen estäjineen aiheuttavat onneksi vähemmän haittavaikutuksia kuin vanhemmat. Altius infektiolle ja kasvaimille on kuitenkin aina ongelmallista. MS-taudin tausta on osittain geneettinen (Elovaara ja Soilu-Hänninen 2006). Täten autologiset kantasolut voivat olla luonnostaan alttiita tulehduksen haitallisille vaikutuksille ja niiden regeneraatiokyky heikko.

Suuri haaste soluhoidon kehittämisessä MS-tautiin samoin kuin muihin neurologisiin sairauksiin tai vammoihin on eläinkokeista saatujen tulosten oikea tulkinta. Eläinmalleissa



KUVA 1. Aikuisen ihmisen rasvakudoksesta eristetyt mesenkymaaliset kantasolut (A) ja ihmisalkion kantasolulinjasta erilaistettut hermosolut (B) – osa MS-taudin hoitoa tulevaisuudessa? Kuvat: Susanna Miettinen ja Riikka Lappalainen, Regea.

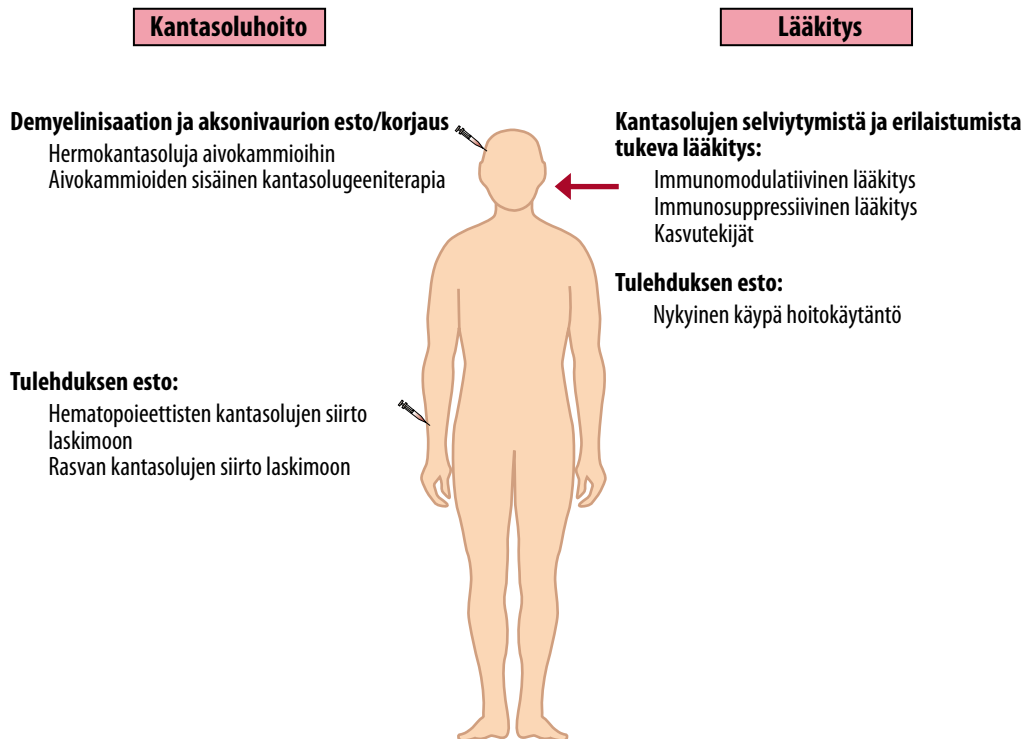
on vaikeaa jäljitellä ihmisen sairautta ja käytetyt parametrit hoidon tehokkuuden mittaamisessa eläinkokeilla ovat ongelmallisia. Ennen kliinisiä tutkimuksia solujen toiminta on kuitenkin varmistettava eläinkokein, vaikka lajienväliset siirrot eivät välttämättä anna oikeaa kuvaa immuunivasteesta tai solujen liittyemisestä kudoksiin. Lajienvälinen solujen hyljintä on todellinen ongelma; ihmissolut eivät toimi jyrjissä samoin kuin ne mahdollisesti toimisivat ihmisperäisessä ympäristössä. Toiminnallisten tutkimusten suorittaminen kädellisillä voisi olla parempi vaihtoehto, mutta kalleuden ja mahdollisten eettisten kysymysten vuoksi niitä ei voida suorittaa kovin paljoa.

Viranomaiset Euroopassa ja Yhdysvalloissa rinnastavat nykyään soluhoidot lääkehoitoihin. Kliiniset hoitokokeet ovat luvanvaraisia. Tärkein vaatimus on hoidon turvallisuuden ja hyödyn osoittaminen prekliinisissä kokeissa. Euroopassa kantasoluhoidoja koskeva lainsäädäntö on edennyt jo varsin pitkälle. Kantasoluhoidoja sääntelee EU-asetus pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettävistä lääkkeistä (EC No 1394/2007). Se tuli voimaan 30.12.2008. Asetuksessa viitataan valmistuksen osalta hyviä tuotantotapoja (good manufacturing practice, GMP) koskeviin ohjeisiin, joten kliiniseen käyttöön tarkoitetut kantasolulinjat on tuotettava lääkkeiden laatuvaatimuksia vastaavien määräysten mukaisesti puhdistilaympäristössä.

Kantasolusiirrot MS-taudin mahdollisena hoitona

Kokeellisten ja kliinisten tutkimuksien tähänastisten tulosten perusteella näyttää siltä, että solusiirroista kehittyy hoitoja vaikeisiin neurologisiin sairauksiin. MS-taudissa on tärkeää tehdä järjestelmällistä tutkimustyötä erityyppisillä kantasoluilla.

Ihmisalkion kantasolut erilaistuvat kaikkiksi eri soluiksi (KUVA 1). Tämä on tärkeää MS-taudin kaltaisessa sairaudessa, jossa esiintyy usean solutyyppin katoa. Alkion kantasolut aiheuttavat muiden lahjoitettujen solujen tapaan hyljintää. Ulkomaisten tutkimusten perusteella voidaan arvioida, että Suomessa kliinisen kantasolupankin tulisi sisältää ainakin noin 400 ihmisalkion kantasolulinjaa, jotta solulähteen ja vastaanottajan kudostyyppit olisivat riittävän samankaltaiset (Taylor ym. 2005). Tumansiirtotekniikan kehitys mahdollistaisi kudostyyppiltään vastaanottajan kanssa samanaisten kantasolujen valmistamisen yksittäiselle potilaalle. Tällaisten solujen tuottaminen on onnistunut hiirillä (Wakayma ym. 2001), mutta ihmisellä se on osoittautunut erittäin vaikeaksi. Viimeisin suuri edistysaskel tällä saralla on ihmisen erilaistuneiden solujen uudelleen ohjelmointi kantasoluiksi, jotka voidaan erilaistaa halutuiksi solutyyppiksi. Tekniikka on hyvin uusi, eivätkä nykyiset solut ole turvalli-



KUVA 2. Kantasolusiirrot osana MS-taudin hoitoa.

sia. Geeninsiirtomenetelmien kehittyessä näitä soluja voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa käyttää hoidoissa (Aalto-Setälä ym. 2008).

Tulevaisuudessa saattaa olla mahdollista myös yhdistää erityyppisiä kantasoluja. Mesenkymaaliset solut saattavat lievittää tulehdusta ja vähentää immunogeenisuutta, ja hermokantasolut ehkä auttavat regeneraatiota. Immuunivastetta muuntavat lääkkeet ja kasvutekijät tukevat solujen selviämistä. Kantasoluvälitteinen geeniterapia mahdollistaisi MS-

taudin lääkehoidon tulehdusalueella ja samalla tukisi solujen selviytymistä ja erilaistumista. Se voisi myös edistää myeliinin uudismuodostusta ja aksonien regeneraatiota (KUVA 2).

Kantasolusiirtojen kehittäminen kliiniseksi hoidoksi vie aikaa. Hoitojen turvallisuus ja tehokkuus on osoitettava mahdollisimman aukottomasti ennen kliinisiä tutkimuksia. MS-taudin lääkehoito on kallista ja tuloksiltaan rajallista, ja parempia hoitoja kaivataan. Solusiirroista kehittyä mahdollisesti sellaisia. ■

SUSANNA NARKILAHTI, FT, vanhempi tutkija
Tampereen yliopisto, TAYS
sekä Solu- ja kudosteknologiakeskus Regea
Biokatu 12
33520 Tampere

OUTI HOVATTA, LKT, professori
Karolinska Institutet
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Tampereen yliopisto, TAYS
sekä Solu- ja kudosteknologiakeskus Regea

IRINA ELOVAARA, LKT, professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos
ja TAYS, neurologian ja kuntoutuksen vastuualue

SIDONNAISUUDET

SUSANNA NARKILAHTI, OUTI HOVATTA, IRINA ELOVAARA: Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

- Aalto-Setälä K, Silvennoinen O, Otonkoski T. Ihmisen erilaistuneiden solujen uudelleenohjelmointi kantasoluiksi. *Duodecim* 2008;124:215–6.
- Asahara T, Kalka C, Isner JM. Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. *Gene Ther* 2000;7:451–7.
- Barker RA, Widner H. Immune problems in central nervous system cell therapy. *NeuroRx* 2004;1:472–81.
- Ben-Hur T, van Heeswijk RB, Einstein O, ym. Serial in vivo MR tracking of magnetically labeled neural spheres transplanted in chronic EAE mice. *Magn Reson Med* 2007;57:164–71.
- Brustle O, Jones KN, Learish RD, ym. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 1999;285:754–6.
- Burt RK, Cohen BA, Russell E, ym. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood* 2003;102:2373–8.
- Chen J, Chopp M. Neurorestorative treatment of stroke: cell and pharmacological approaches. *NeuroRx* 2006;3:466–73.
- Chen Y, Teng FY, Tang BL. Coaxing bone marrow stromal mesenchymal stem cells towards neuronal differentiation: progress and uncertainties. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:1649–57.
- Einstein O, Grigoriadis N, Mizrachi-Kol R, ym. Transplanted neural precursor cells reduce brain inflammation to attenuate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol* 2006;198:275–84.
- Elovaara I, Soilu-Hänninen M. Nykykäsitys multipeliskleroosin patogeneesista. *Duodecim* 2006;122:2239–47.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, ym. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis – an interim analysis of efficacy. *J Clin Immunol* 2000;20:24–30.
- Faulkner J, Keirstead HS. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors for the treatment of spinal cord injury. *Transpl Immunol* 2005;15:131–42.
- Goldman S. Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. *Nat Biotechnol* 2005;23:862–71.
- Guillaume DJ, Johnson MA, Li XJ, Zhang SC. Human embryonic stem cell-derived neural precursors develop into neurons and integrate into the host brain. *J Neurosci Res* 2006;84:1165–76.
- Hardison JL, Nistor G, Gonzalez R, Keirstead HS, Lane TE. Transplantation of glial-committed progenitor cells into a viral model of multiple sclerosis induces remyelination in the absence of an attenuated inflammatory response. *Exp Neurol* 2006;197:420–9.
- Karussis D, Grigoriadis S, Polyzoidou E, Grigoriadis N, Slavin S, Abramsky O. Neuroprotection in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:250–4.
- Laine J, Otonkoski T. Kantasolusiirrot – tulevaisuuden hoitomuoto? *Suom Lääkäril* 2002;57:3357–61.
- Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature* 2006;441:1094–6.
- Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat Med* 2004;10 Suppl:542–50.
- Martino G, Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:395–406.
- Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, ym. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood* 2003;102:2364–72.
- Ni XS, Ouyang J, Zhu WH, Wang C, Chen B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of efficacy and safety at three yr of follow up in 21 patients. *Clin Transplant* 2006;20:485–9.
- Perez-Bouza A, Glaser T, Brustle O. ES cell-derived glial precursors contribute to remyelination in acutely demyelinated spinal cord lesions. *Brain Pathol* 2005;15:208–16.
- Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 2004;95:9–20.
- Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, ym. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature* 2003;422:688–94.
- Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, ym. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood* 2005;105:2601–7.
- Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, ym. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp Hematol* 2008;36:922–8.
- Skottman H, Hovatta O. Culture conditions for human embryonic stem cells. *Reproduction* 2006;132:691–8.
- Statkute L, Verda L, Oyama Y, ym. Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:317–29.
- Taylor CJ, Bolton EM, Pocock S, Sharples LD, Pedersen RA, Bradley JA. Banking on human embryonic stem cells: estimating the number of donor cell lines needed for HLA matching. *Lancet* 2005;366:2019–25.
- Tienari P. MS-taudin epidemiologia ja genetiikka. Kirjassa: Elovaara I, Pirttilä T, Färkkilä M, Hietaharju A, toim. Kliininen neuroimmunologia. Helsinki: Yliopistopaino 2006, s. 98–102.
- Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, ym. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2007;25:371–9.
- van Wijmeersch B, Sprangers B, Dubois B, Waer M, Billiau AD. Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Multiple Sclerosis: perspective on mechanisms of action. *J Neuroimmunol* 2008;197:89–98.
- Wakayama T, Tabar V, Rodriguez I, Perry AC, Studer L, Mombaerts P. Differentiation of embryonic stem cell lines generated from adult somatic cells by nuclear transfer. *Science* 2001;292:740–3.
- Xu J, Ji BX, Su L, Dong HQ, Sun XJ, Liu CY. Clinical outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:1851–5.
- Zhang YW, Denham J, Thies RS. Oligodendrocyte progenitor cells derived from human embryonic stem cells express neurotrophic factors. *Stem Cells Dev* 2006;15:943–52.

Summary

Stem cells in therapy of multiple sclerosis

In multiple sclerosis, inflammatory autoimmune response, degeneration of the central nervous system and axonal damage eventually lead to disability. The inflammatory reaction can be controlled with current medication, whereas the neuronal and myelin damage is practically uncontrollable. Cell therapies may provide a new means to prevent nerve cell destruction and promote the regeneration of brain tissue. Bone marrow stem cell transplantation has been used as an immune response modifying therapy in severe MS. Experimental evidence of corrective and protective effects on tissues by preneuronal cells differentiated from fetal and embryonal human stem cells has been obtained in an animal model.



Apurahoja haettavana

Suomen Lääketieteen Säätiön ja Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin apurahat 2009

Suomen Lääketieteen Säätiön, Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Lydia ja K.G. Lindbergin Duodecim-säätiön lääkäreille ja lääketieteen opiskelijoille tarkoitetut apurahat määrältään yhteensä noin 1 000 000 € julistetaan haettaviksi.

Jaettavat apurahat

Apurahat on jaettu kahteen luokkaan:

- 1) Kannustusapuraha myönnetään tutkimushankkeisiin lääketieteen opiskelijoille ja lisensiaateille enintään 4 000 €/hakija. Kannustusapurahaa ei myönnetä ennen hakuaajan päättymistä väitelleille.
- 2) Tutkimusapuraha 4 kuukauden ajaksi (enintään 9 000 €) tai 8 kuukauden ajaksi (enintään 18 000 €) päätoimista tutkimustyötä varten. Dosentit ja professorit eivät varttuneina tutkijoina tule kyseeseen. Apurahan saajien on pyydettäessä annettava selvitys apurahan käytöstä.

Hakumenettely

Kannustusapurahaa tai tutkimusapurahaa haetaan samalla lomakkeella. Vain yhden lajin apurahaa voi hakea. Kannustusapuraha myönnetään vain kerran, tutkimusapurahan voi saada kaksi kertaa.

Hakemus tulee tehdä verkkolomakkeella, joka löytyy osoitteesta <http://www.suomenlaaketieteensaatio.fi/apuraha/> tai www.duodecim.fi/apuraha. Sivut avataan hakijoille 1.5.2009 ja hakemuksen tulee olla tallennettu viimeistään maanantaina **1.6.2009 klo 16.00**. Hakemus on myös postitettava yhtenä allekirjoitettuna kappaleena (ei faksina eikä sähköpostina) määräaikaan mennessä (kotimaan postileima 1.6. hyväksytään) osoitteella Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Apurahat, PL 713, 00101 Helsinki. Liitteitä ei huomioida hakemuksia käsiteltäessä.

Tiedusteluihin vastaa sihteeri Pirjo Kyrönaho (09) 6188 5202, sähköposti: pirjo.kyronaho@duodecim.fi. Katso myös Duodecim-seuran ja Suomen Lääketieteen Säätiön www-sivut: www.duodecim.fi ja www.suomenlaaketieteensaatio.fi.