

<https://helda.helsinki.fi>

Tautimekanismien jäljille iPS-solujen ja biopankkien avulla

Kilpinen, Helena

2021

Kilpinen , H , Trokovic , R , Loukola , A & Otonkoski , T 2021 , ' Tautimekanismien jäljille iPS-solujen ja biopankkien avulla ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 9 , Sivut 918-924 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo15947.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/344175>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Helena Kilpinen, Ras Trokovic, Anu Loukola ja Timo Otonkoski

Tautimekanismien jäljille iPSC-solujen ja biopankkien avulla

Indusoidut pluripotentit kantasolut, eli iPSC-solut, ovat tavallisista somaattisista soluista tuotettuja kantasoluja, joilla on kyky erilaistua kaikkisi yksilönkehityksen aikana kehittyviksi solutyypeiksi. iPSC-solut ovat lyhyessä ajassa mullistaneet useiden sairauksien tutkimusmahdollisuudet, ja niitä käytetään lisääntyvästi sekä tautimallinnuksessa että uusien lääkkeiden ja hoitomuotojen kehittämisessä. Suurimmat läpimurrot on saavutettu monogeenisten sairauksien tutkimuksessa, jossa potilaista tuotetuilla soluilla on keskeinen rooli, mutta edistysaskeleita on otettu myös monitekijäisten sairauksien ymmärtämisessä. Näytemäärien kasvaessa biopankkien merkitys iPSC-solulinjojen ja niistä kerätyn tiedon systemoidussa tallentamisessa ja hallinnoinnissa on korostunut. Yhdessä genomitiedon kanssa biopankkitoiminta tarjoaa Suomessa erinomaiset edellytykset hyödyntää iPSC-soluja biolääketieteellisessä tutkimuksessa.

Indusoidut pluripotentit kantasolut (induced pluripotent stem cells, iPSC), eli iPSC-solut, ovat tavallisista somaattisista soluista laboratoriossa tuotettuja kantasoluja. Ne kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 2006 Takahashin ja Yamanakan artikkelissa, johon on tähän mennessä viitattu yli 13 500 kertaa (1). Useimmille lääkäreille iPSC-solut lienevät ainakin käsitteen tasolla tuttuja, kenties ”science fiction” -tyyppisten tulevaisuuden hoitojen mahdollistajina. iPSC-solut ovat kuitenkin olleet jo vuosia tärkeässä roolissa biolääketieteellisessä tutkimuksessa, ja niiden merkitys uusien lääke- ja soluhoidojen kehityksessä tulee oletettavasti kasvaamaan (2). Ensimmäiset sovellukset ovat liittyneet monogeenisten sairauksien mekanismien tutkimukseen, mutta laajemmat iPSC-solupankit ovat mahdollistaneet ihmisen genomien ja sen toiminnan tehokkaamman tutkimuksen, mikä on edistänyt myös monitekijäisten sairauksien alttiusmekanismien ymmärtämistä. Tässä katsauksessa selvitämme ensin mitä iPSC-solut ovat tähän mennessä opettaneet sairausmekanismeista ja minkälaisia käytännön sovelluksia tästä on seuraamassa. Lopuksi pohdimme niitä mahdollisuuksia, joita biopankkeihin kerätyt

iPSC-solukokoelmat tarjoavat sairausalttiuden tutkimukselle nyt ja tulevaisuudessa.

Mitä iPSC-solut ovat?

iPSC-solut ovat viljeltyjä soluja, jotka tuotetaan geneettisesti uudelleenohjelmoimalla somaattisista soluista. Uudelleenohjelmointi tarkoittaa sitä, että solussa käynnistetään uinuva geneettinen ohjelma, joka normaalisti on aktiivinen vain varhaisalkion kehityksessä. Tämän seurauksena solu muuttuu alkion solun kaltaiseksi erilaistumattomaksi kantasoluksi, jolla on mahdollisuus lähteä kehittymään kaikkiksi eri solutyypeiksi, joita yksilönkehityksen aikana syntyy (2). Sovellusten kannalta erityisen arvokkaita iPSC-solujen ominaisuuksia ovat: 1) kantasolujen rajaton uusiutumiskyky ilman solunjakautumiseen tavallisesti liittyviä vanhenemisilmiöitä, 2) solujen alkuperäinen genomi, tyyppillisiin laboratoriossa käytettäviin solulinjoihin verrattuna, 3) mahdollisuus ohjata kantasolujen kehittymistä toiminnallisiksi erilaistuneiksi soluiksi, 4) mahdollisuus tuottaa soluja kenestä tahansa, ja 5) genomimuokausmenetelmien (ennen kaikkea CRISPR/

TAULUKKO 1: Esimerkkejä tieteellisistä läpimurroista, jotka on saavutettu iP5-solujen avulla (21–32).

Sairaus	Geeni ja sen muokkaus	Merkitys	Viite
Neonataali-diabetes	<i>INS</i> ; mutaation korjaus	Beetasolujen kroonisen stressin mekanistiset tutkimukset voivat auttaa uusien diabeteshoitojen kehittämisessä.	(23)
Dystrofinen epidermolysis bullosa (RDEB)	<i>COL7A1</i> ; mutaation korjaus	Vakavan ihosairauden geeniterapian kokeellinen malli.	(24)
Migreeni	<i>KCNK18</i> ; mutaation korjaus	Uuden mekanismin ja potentiaalisen lääkehoitokohteen tunnistaminen migreenissä.	(25)
Dystroglykanopatia	<i>FKRP</i> ; mutaation korjaus	iP5-solujen avulla tunnistettu mahdollinen uusi spesifinen lääkemolekyylä.	(26)
Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)	<i>FUS</i> ; mutaation korjaus	Uuden mekanismin ja potentiaalisen lääkehoitokohteen tunnistaminen ALS:ssä.	(6)
Leukodystrofia (Alexanderin tauti)	<i>GFAP</i> ; mutaation korjaus	iP5-soluihin perustuva sairausmalli paljastaa uusia mekanismeja leukodystrofioiden taustalta.	(27)
Tuberooinen skleroosi	<i>TSC1/2</i> ; mutageneesi	Kantasolumalli paljastaa mahdollisen terapeuttisen ikkunan.	(28)
Skitsofrenia	<i>FURIN</i> rs4702, <i>FURIN</i> , <i>SNAP91</i> , <i>TSNARE1</i> ja <i>CLCN3</i>	iP5-lähtöisten neuroneiden geenimuokkaus mahdollistaa useiden alttiusgeenien yhteisten riskimekanismien tunnistamisen.	(29)
Neuropsykiatriset häiriöt	Genomin laajuinen	Sairauksiin assosioituvien geenisäätelyelementtien globaali toiminnallinen kartoitus iP5-lähtöisissä neuroneissa.	(30)
Alzheimerin tauti	<i>APOE4</i> ; mutageneesi	<i>APOE4</i> mutaation vaikutusten karakterisointi iP5-lähtöisissä hermosoluissa ja organoideissa.	(31)
Parkinsonin tauti	Terveet solut	iP5-lähtöisten neuroniprekursoreiden menestykseäs käyttö Parkinsonin taudin hoidossa kädellisissä.	(7)
Sydäninfarkti	Terveet solut	iP5-lähtöisten kardiomyosyyttien menestykseäs käyttö sydäninfarktin hoidossa kädellisissä.	(32)

Cas9) hyvä toimivuus (3). iP5-solut eroavat siis oleellisesti syöpäsoluista, joilla myös on rajaton kasvukapasiteetti, mutta joiden genomi on usein hyvinkin poikkeava ja erilaistumiskyky huono.

iP5-solujen tuottoon käytetään nykyään menetelmiä, joilla solujen genomiin ei kajota (4). Koska uudelleenohjelmointiin voidaan käyttää rutiinimaisesti kerättäviä soluja, kuten tumallisia verisoluja, iP5-soluja on mahdollista tuottaa suuresta joukosta ihmisiä. Koska näiden solujen yksilöllinen geneettinen tausta säilyy uudelleenohjelmoinnissa lähes koskemattomana, ne edustavat väestössä normaalisti esiintyvää geneettistä vaihtelua (5). Tämä mahdollistaa erilaisten toiminnallisten solu- ja kudostyypien luomisen, joissa voidaan tutkia tiettyjen genotyyppien, kuten tunnettujen tautimutaatioiden, vaikutusta solujen toimintaan. Tämä mahdollistaa monia sellaisia tutkimuskysymyksiä, joita ”kokonaisia ihmisiä” tutkittaessa ei voitaisi ku-

vitellakaan. Hyvänä esimerkkinä tästä toimivat erilaisten hermosolujen yksityiskohtaiset toiminnalliset tutkimukset (esimerkkejä **TAULUKOSSA 1**).

iP5-solujen käyttö sairausmekanismien mallintamisessa

Monogeenisia sairauksia tunnetaan nykyisin yli 6 000. Vaikka valtaosa niistä on hyvin harvinaisia, ne muodostavat yhdessä merkittävän sairausryhmän (6–8 % väestöstä; www.eurordis.org), ja yksilötasolla monet niistä ovat erittäin vakavia. Vaikka sairauteen liittyvä geenivirhe pystytään nykyisin usein tunnistamaan, se ei tarkoita sitä, että sairauden hoidon kannalta oleellinen mekanismi olisi välttämättä selvä. Monogeenisiin sairauksiin ei yleensä ole tarjolla parantavaa hoitoa eikä usein edes hyvää oireenmukaista hoitoa. Suurin toivo asetetaan

geenihoitoihin, joiden mahdollisuudet ovat nopeasti paranemassa. Potilaan iPS-soluihin perustuva sairauden mallintaminen tarjoaa erinomaisen mahdollisuuden geenihoitojen kehittämiseen.

TAULUKKON 1 on kerätty joitakin viime vuosien läpimurtoja, jotka osoittavat miten iPS-solullinointaminen voi johtaa sairauden spesifisen molekulaarisen mekanismin jäljille ja mahdollistaa siten toivottavasti täsmällisen hoidon kehittämisen. Näissä tutkimuksissa on usein käytetty genomimuokkausta, jonka avulla on voitu tarkasti verrata sairaan (mutaatiota kantavan) ja terveen (mutaatiokorjatun) solun välistä toiminnallista eroa. Esimerkkejä löytyy hyvin erilaisista sairauksista, jotka vaurioittavat erityyppisiä soluja. Hermosolujen erilaistus on yksi pisimmälle edistyneistä sovellusalueista, ja esimerkiksi monien rappeuttavien neurologisten sairauksien, kuten ALS:n, mekanismien selvittäessä hoitomahdollisuuksissa alkaa vihdoin pilkottaa valoa aiemmin sysimustan tunnelin päässä (6). Lisäksi soluterapia iPS-soluista erilaistetuilla hermosoluilla alkaa viimein näyttää mahdolliselta Parkinsonin taudin hoidossa (7).

iPS-solut ja biopankit

iPS-soluhankkeet ovat viime vuosina muuttuneet yhä laajemmiksi. Tähän on syynä toisaalta se, että solulinjojen tuotto on tehostunut – mutta ennen kaikkea se, että vaihtelu solulinjojen välillä on suurta ja merkittävien biologisten erojen havaitsemiseksi tarvitaan tarpeeksi suuri näytemäärä (5,8). Tähän mennessä maailmassa on perustettu ainakin 12 iPS-solukokoelmaa, jotka sisältävät sekä terveiden verrokkihenkilöiden, että potilaiden soluja ja jotka tarjoavat tutkijoille mahdollisuuden näiden solujen käyttöön (9). Toistaiseksi useimmat näistä solulinjoista ovat peräisin yksittäisten tutkijoiden hankkeista, jotka ovat halunneet jakaa arvokkaan tutkimusmateriaalinsa koko tutkijayhteisön kanssa. Tutkimusten julkaisijat ja rahoittajat tukevat lisääntyvästi tällaista käytäntöä.

Joitakin vuosia sitten perustettiin ensimmäiset laajat hankkeet, joiden tavoitteena on tuottaa mahdollisimman suuri määrä erilaisia geneettisiä taustoja edustavia korkealaatuisia

iPS-solulinjoja tutkijoiden käyttöön. Tällaisia hankkeita ovat muun muassa Human Induced Pluripotent Stem Cell Initiative (HipSci) (www.hipsci.org) Isossa-Britanniassa ja Next-Gen Consortium Yhdysvalloissa (5,10). Esimerkiksi HipSci-hanke on säilönyt biopankkiin iPS-solulinjoja yli 700 luovuttajasta. Näissä hankkeissa merkillepantavaa on se, että kaikki solulinjat on linkitetty kattaviin molekulaarisiin tietoihin, kuten koko genomiin ja RNA:n sekvenssiin sekä laajoihin proteomiikka-analyysihin, jotka ovat myös tutkijoiden käytettävissä.

Edellä kuvatut iPS-soluja sisältävät biopankit palvelevat ennen kaikkea tutkimusta. Lisäksi on alettu perustaa kliiniseen käyttöön soveltuvia solupankkeja, joihin kerätään sellaisia iPS-solulinjoja, jotka on tuotettu menetelmillä, jotka täyttävät soluterapiavalmisteelle asetetut kriteerit. Tällaisten solulinjojen tuottaminen on kallista ja niitä on toistaiseksi vähän. iPS-solututkimuksen edelläkävijä Japani johtaa kliinisiin sovelluksiin tähtäävää työtä. Japanissa on perustettu erityinen solupankki, joka perustuu homotsygoottisia HLA-haplotyyppisiä edustavien luovuttajien soluihin (11). Vain 90 solulinjan arvioidaan kattavan 50 % kaikista japanilaisista kudostyypeistä, ja tähän solukokoelmaan perustuvia kliinisiä kokeita on jo aloitettu. Yamanakan perustama iPS-tutkimuskeskus CiRA (www.cira.kyoto-u.ac.jp) alkoi jo vuonna 2015 tarjota kliiniseen käyttöön soveltuvia solulinjoja asiakkailleen (12).

Suomessakin on aloitettu yhteistyö iPS-solulinjoja tuottavien palvelukeskusten ja biopankkien välillä (13,14). Tavoite on, että jatkossa kaikki potilaista tehtävät iPS-solulinjat talletetaan biopankkeihin, joiden kautta niitä voidaan hyödyntää laajasti monenlaisissa tutkimushankkeissa. Biopankit voivat myös merkittävällä tavalla auttaa iPS-solulinjojen tuottamiseen soveltuvien potilaiden tunnistamisessa. Suomessa toimii yhteensä 11 biopankkia (www.biopankki.fi; **TAULUKKO 2**), joista kuusi on sairaalabiopankkeja. Koko Suomen kattavassa FinnGen-hankkeessa (www.finnngen.fi) tullaan vuoteen 2023 mennessä tuottamaan genomitietoa yhteensä 500 000 biopankkisuostumuksen antaneesta suomalaisesta. FinnGen-hankkeessa, kuten muissakin biopankkitutkimuksissa, bio-

TAULUKKO 2: Suomessa toimii kuusi alueellista sairaalabiopankkia ja viisi muuta biopankkia.

Alueelliset sairaalabiopankit
Auria Biopankki / TYKS auriabiopankki.fi
Helsingin Biopankki / HUS helsinginbiopankki.fi
Itä-Suomen Biopankki / KYS ita-suomenbiopankki.fi
Keski-Suomen Biopankki / KSSHP ksshp.fi/biopankki
Pohjois-Suomen Biopankki Borealis / OYS ppshp.fi/Tutkimus-ja-opetus/Biopankki
Tampereen Biopankki / TAYS tays.fi/biopankki
Muut biopankit
Arctic Biobank / Oulun yliopisto www.oulu.fi/ltk/ArcticBiobank
Suomen Hematologinen Rekisteri ja Biopankki (FHRB) hematologinenbiopankki.fi
Suomen Terveystalon Biopankki / Terveystalo suomenterveystalonbiopankki.fi
THL Biopankki / THL thl.fi/biopankki
Veripalvelun Biopankki / SPR veripalvelu.fi/tutkimus/biopankkitoiminta

pankinäytteistä tuotettu genomitieto palautuu biopankkeihin, missä se on kaikkien tutkijoiden käytettävissä (15).

Sairaalabiopankit voivat palvella iPS-soluihin perustuva tutkijaa tunnistamalla aineistostaan potilaat, joilla on tutkijan tarpeisiin sopiva kliininen ja geneettinen profiili, ja olemalla yhteydessä potilaisiin sekä pyytämällä heiltä suostumus näytteen luovutukseen iPS-solulinjan pystyttämiseksi. Esimerkiksi Helsingin Biopankkiin palautuu FinnGen-hankkeelta genomitietoa yli 100 000 potilaasta, ja soveltuvien potilaiden tunnistamisessa voidaan käyttää genomitiedon lisäksi kaikkea HUS Tietoaltaasta löytyvää, reaaliaikaisesti päivittyvää kliinistä tietoa (esimerkiksi diagnoosit, hoitotoimenpiteet, sairauskertomukset sekä laboratorio- ja kuvantamistulokset). Suomalaisten biopankkien biopankkisuostumuksessa kysytään myös lupaa myöhempään yhteydenottoon, jonka valtaosa myöntää. Suomessa on siten poikkeuksellisen hyvät edellytykset laajamittaiseen iPS-solulinjojen keräämiseen ja hyödyntämiseen biolääketieteellisessä tutkimuksessa.

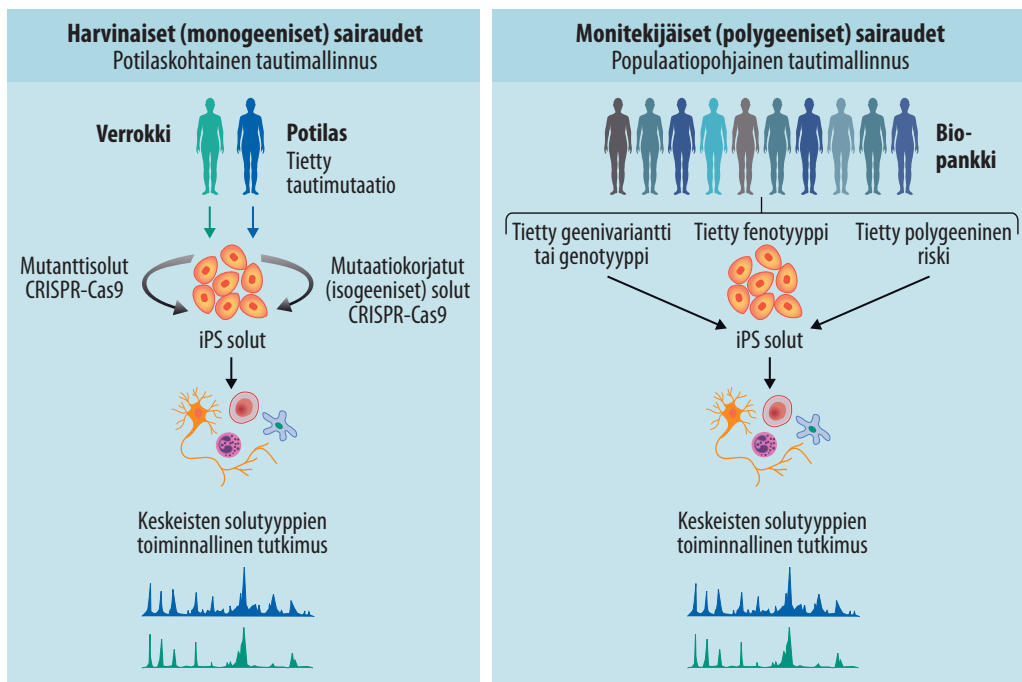
iPS-solut ja monitekijäiset sairaudet

iPS-soluihin perustuva tautimekanismien mallintaminen on jo osoittanut vahvuutensa yhden geenin aiheuttamien harvinaisten sairauksien tutkimuksessa. On ilmeistä, että vastaavaa lähestymistapaa voidaan soveltaa myös yleisempien monitekijäisten sairauksien mekanismien tutkimiseen.

Genominlaajuisten assosiaatiotutkimusten (genome-wide association study, GWAS) kautta on löydetty suuri joukko geenivariantteja, jotka liittyvät monitekijäisiin sairauksiin, kuten diabetekseen ja Alzheimerin tautiin sekä muihin neurodegeneratiivisiin sairauksiin. Tästä tiedosta potilaalle mahdollisesti koitua hyöty edellyttää kuitenkin, että geneettisen riskin solu- ja kudostason mekanismit tunnetaan yksityiskohtaisesti. Ainoastaan tätä kautta voidaan löytää sairauden syntymekanismiin suoraan vaikuttavia lääkehoidon kohteita. Kaksi seikkaa vaikeuttaa huomattavasti näiden mekanismien jäljitystä: 1) vaikka GWAS-tulokset kertovat, mitkä genomien alueet liittyvät sairausriskiin, jäävät tarkat kausaaliset geenivariantit usein tunnistamatta ja 2) useimmat näistä varianteista sijaitsevat genomien ei-koodaavilla alueilla, missä niiden oletetaan vaikuttavan kudospesifisen geeninsäätelyn kautta.

Koska useimpia sairauksien kannalta keskeisiä solu- ja kudostyyppisiä ei voida saada toiminnallisesti tutkittavaksi (esimerkiksi sydänlihas, hermosolut), iPS-solut tarjoavat ainutlaatuisen mahdollisuuden: potilaan omista soluista tuotetusta iPS-solulinjasta voidaan erilaistaa näitä solutyyppisiä läheisesti muistuttavia eläviä soluja. Esimerkkejä tutkimuksista, joissa on hyödynnetty erilaistettuja iPS-soluja polygeenisten sairauksien tutkimisessa, onkin alkanut jo ilmaantua muun muassa silmäsairauksissa (verkkokalvon pigmenttiepiteelisolut) (16) ja skitsofreniassa (kortikaalioneuronit) (17).

iPS-solujen käyttöön sekä tutkimuksessa että lääketieteessä liittyy kuitenkin edelleen paljon haasteita, joiden voittamiseksi tehdään määrätietoista työtä. Suurin haaste on, kuinka tuottaa riittävän laajasti erilaistuneita soluja, joiden toimintaa ohjaavat mekanismit ovat niin



KUVA. Potilaskohtainen ja populaatiopohjainen tautimallinnus. Potilaskohtainen tautimallinnus perustuu potilaista ja verrokkihenkilöistä tuotettujen solujen vertailuun, ja se on yleinen tapa tutkia monogeenisiä sairauksia. CRISPR-Cas9-tekniikan laajamittainen käyttöönotto ihmisen soluissa vuonna 2013 mahdollisti yksittäisten mutaatioiden korjaamisen sekä luomisen, mikä on merkittävästi parantanut potilaskohtaisen tautimallinnuksen tarkkuutta. Polygeenisten sairauksien tutkimuksessa on myös hyödynnetty potilaskohtaista tautimallinnusta jonkin verran, mutta koska vaaditut näytemäärät ovat niissä suuria, biopankkeihin perustuva populaatiopohjainen tautimallinnus on tehokkaampi lähestymistapa.

lähellä oikeita kudossoluja, että niistä voidaan tehdä hyödyllisiä päätelmiä. Kausaalisten geenivarianttien tunnistamisen kannalta keskeisiä menetelmiä ovat polygeenisia ominaisuuksia, kuten geenien ilmentymistasoja, säätelevien geenialueiden (expression quantitative trait loci, eQTL) kartoitus ja näiden yhdistäminen GWAS-signaalien kanssa.

Toisin kuin monogeenisissä sairauksissa, polygeenisille sairauksille altistavien yksittäisten geenivarianttien vaikutus on pieni, ja luotettavien tulosten saaminen edellyttää yleensä suuria näytemääriä, mikä on iPS-solukokoelmien osalta vaikeaa. Teknologian kehittyminen on kuitenkin ratkaisemassa monia ongelmia. Hyvä esimerkki tästä on mahdollisuus sekvensoida yksittäisiä soluja, jonka ansiosta useiden eri henkilöiden solulinjoja voidaan erilaistaa yhtä aikaa samoilla viljelyalustoilla. Jokainen solu voidaan sen jälkeen yhdistää luovuttajaansa sekvensointitiedon perusteella (18).

iPS-soluihin perustuvan tutkimuksen yksi tärkeimmistä tavoitteista on uusien lääkekehitykseen soveltuvien kohteiden tunnistaminen ja varmistaminen, mikä edellyttää laajan kokeellisen työn kautta saavutettavaa ymmärrystä spesifisten genotyyppien ja solun toiminnan välisestä yhteydestä. Ensi vaiheessa tämä tarkoittaa yksittäisen mutaation tai tautiin assosioituvan geenivariantin mekanistista tutkimusta (niin sanottu potilaskohtainen tautimallinnus) (KUVA). Laajemmat iPS-solupankit mahdollistavat kuitenkin myös toisentyypisiä lähestymistapoja. Tutkittavat solulinjat voidaan esimerkiksi valikoida niihin liittyvän polygeenisen riskialttiuden (polygenic risk score, PRS) (19) tai tietyn fenotyypin perusteella. Tällöin voidaan tutkia tiettyjen tautimekanismien tai genomimuokkauksella luotujen riskivarianttien toimintaa erilaisissa geneettisissä taustoissa (niin sanottu populaatiopohjainen tautimallinnus) (KUVA).

Ydinasiat

- ▶ iPS-solut ovat tavallisista somaattisista soluista tuotettuja kantasoluja, joilla on kyky erilaistua kaikkisi yksilön solutyypeiksi.
- ▶ iPS-soluja käytetään tutkimuksessa monipuolisesti, sekä tautimallinnuksessa että uusien lääkkeiden ja hoitomuotojen kehittämässä.
- ▶ iPS-solujen käyttö perinteisessä tautimallinnuksessa on toistaiseksi keskittynyt monogeenisiin sairauksiin, joiden saralla on tehty useita läpimurtoja.
- ▶ Myös monitekijäisten sairauksien tutkimus on vähitellen alkanut hyödyntää iPS-soluja, erityisesti kudosspesifisen geeninsäätelyn paremman ymmärtämisen kautta.
- ▶ iPS-solujen laaja keräys biopankkeihin mahdollistaa tulevaisuudessa populaatiopohjaisen tautimallinnuksen, jossa koko väestön geneettinen informaatio on keskeisessä roolissa.

Tällainen asetelma hyödyttää myös lääkkeiden prekliinistä testaamista, koska mahdollisia lääkeaineita voidaan testata in vitro solumalleissa, jotka edustavat todellisia riskigenotyyppejä. Onkin arvioitu, että geneettisen informaation hyödyntäminen lääkekehityksessä saattaisi jopa kaksinkertaistaa uusien lääkkeiden onnistumisprosentin (20). Tämä on johtanut useisiin julkisen ja yksityisen sektorin välisiin avoimiin tutkimushankkeisiin, joissa geneettisellä informaatiolla on keskeinen rooli. Esimerkkejä ovat FinnGen-projekti Suomessa sekä Open Targets-projekti (www.opentargets.org) Isossa-Britanniassa, joista jälkimmäisessä hyödynnetään jo nyt laajasti HipSci-solupankin iPS-soluja.

iPS-solut ovat siten monipuolinen työkalu sekä harvinaisten että yleisten sairauksien mekanistiselle tutkimukselle. Vaikka solumallit eivät koskaan voi täysin vastata kokonaista organismia, tarjoaa iPS-solujen ainutlaatuinen kehityspotentiaali mahdollisuuden tuottaa myös normaalia fysiologiaa hyvin mallintavia kolmiulotteisia elinmalleja eli organoideja. Esi-

merkiksi aivo-, munuais-, maksa- ja keuhko-organoidit on hyvin kuvattu, ja niissä voidaan mallintaa kyseisen elimen keskeisiä toimintoja (21).

Fysiologisen vastaavuuden parantamiseksi on kehitetty myös muita menetelmiä. Esimerkiksi erilaisia hermosoluja voidaan kasvattaa yhdessä, jolloin voidaan tutkia terveiden ja sairaiden solujen vuorovaikutusta tai sitä, miten eri solutyypit vaikuttavat toisiinsa erilaisissa olosuhteissa. Erityisen arvokasta näissä elinmalleissa on se, että ne edustavat ihmisen kudoksia. Malliorganismeissa tehdyt havainnot eivät useinkaan vastaa tilannetta ihmisen soluissa, ja niiden lääketieteellinen hyöty jää siten vähäiseksi. Esimerkiksi Alzheimerin taudin hoitoon on kehitetty lukuisia ehdokaslääkkeitä, jotka ovat vaikuttaneet erittäin lupaavilta jyrsijämalleissa, mutta eivät ole lunastaneet lupauksia kliinisissä kokeissa (22).

Lopuksi

iPS-solujen käyttö lääketieteessä on vielä uutta ja hakee muotojaan. Näiden kantasolujen ainutlaatuinen potentiaali on kuitenkin jo käynyt selväksi. Keskityimme niihin mahdollisuuksiin, joita iPS-solut tarjoavat sairauksien ymmärtämiselle ja uusien lääkehoitojen kehittämiseksi. Hyvin karakterisoidujen iPS-solulinjojen kerääminen biopankkeihin on edellytys sille, että tätä uutta mahdollisuutta voidaan tehokkaasti hyödyntää. ■

HELENA KILPINEN, FT, genomibioologian apulaisprofessori
Helsinki Institute of Life Science (HiLIFE), Molekulaaristen ja integratiivisten biotieteiden tutkimusohjelma, Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM)

RAS TROKOVIC, FT, kantasolubiologian dosentti
Kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma,
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

ANU LOUKOLA, FT, molekyyliigenetiikan dosentti
Helsingin Biopankki, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

TIMO OTONKOSKI, LKT, lastentautien erikoislääkäri, lääketieteellisen kantasolututkimuksen professori
Kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma,
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Lastentaudit, Helsingin yliopisto ja HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

KIRJALLISUUTTA

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663–76.
2. Weltner J, Trokovic R, Otonkoski T. Indusoidit pluripotentit kantasolut lääketieteellisessä tutkimuksessa. *Duodecim* 2014;130:785–92.
3. Hockemeyer D, Jaenisch R. Induced pluripotent stem cells meet genome editing. *Cell Stem Cell* 2016;18:573–86.
4. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, ym. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2009;85:348–62.
5. Kilpinen H, Goncalves A, Leha A, ym. Common genetic variation drives molecular heterogeneity in human iPSCs. *Nature* 2017;546:370–5.
6. Wang H, Guo W, Mitra J, ym. Mutant FUS causes DNA ligation defects to inhibit oxidative damage repair in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nat Commun* 2018;9:3683.
7. 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.
8. Schwartzentruber J, Foskolou S, Kilpinen H, ym. Molecular and functional variation in iPSC-derived sensory neurons. *Nat Genet* 2018;50:54–61.
9. Engle SJ, Blaha L, Kleiman RJ. Best practices for translational disease modeling using human iPSC-derived neurons. *Neuron* 2018;100:783–97.
10. DeBoever C, Li H, Jakubosky D, ym. Large-scale profiling reveals the influence of genetic variation on gene expression in human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2017;20:533–46.
11. Nakatsuji N, Nakajima F, Tokunaga K. HLA-haplotype banking and iPSC cells. *Nat Biotechnol* 2008;26:739–40.
12. Umekage M, Sato Y, Takasu N. Overview: an iPSC cell stock at CiRA. *Inflamm Regen* 2019;39:17.
13. Trokovic R, Weltner J, Nishimura K, ym. Advanced feeder-free generation of induced pluripotent stem cells directly from blood cells. *Stem Cells Transl Med* 2014;3:1402–9.
14. Kyttälä A, Moraghebi R, Valensisi C, ym. Genetic variability overrides the impact of parental cell type and determines iPSC differentiation potential. *Stem Cell Reports* 2016;6:200–12.
15. Palotie A. FinnGen-tutkimus luo perustaa genomitiedon hyödyntämiseksi terveydenhuollossa. *Duodecim* 2018;134:1545–7.
16. Smith EN, D'Antonio-Chronowska A, Greenwald WW, ym. Human iPSC-derived retinal pigment epithelium: a model system for prioritizing and functionally characterizing causal variants at AMD risk loci. *Stem Cell Reports* 2019;12:1342–53.
17. Shao Z, Noh H, Bin Kim W, ym. Dysregulated protocadherin-pathway activity as an intrinsic defect in induced pluripotent stem cell-derived cortical interneurons from subjects with schizophrenia. *Nat Neurosci* 2019;22:229–42.
18. Cuomo ASE, Seaton DD, McCarthy DJ, ym. Single-cell RNA-sequencing of differentiating iPSC cells reveals dynamic genetic effects on gene expression. *Nat Commun* 2020;11:810.
19. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, ym. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
20. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, ym. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet* 2015;47:856–60.
21. McCauley HA, Wells JM. Pluripotent stem cell-derived organoids: using principles of developmental biology to grow human tissues in a dish. *Development* 2017;144:958–62.
22. Mullane K, Williams M. Preclinical models of Alzheimer's disease: relevance and translational validity. *Curr Protoc Pharmacol* 2019;84:e57.
23. Balboa D, Saarimäki-Vire J, Borshagovski D, ym. Insulin mutations impair beta-cell development in a patient-derived iPSC model of neonatal diabetes. *Elife* 2018;7:e38519.
24. Jackow J, Guo Z, Hansen C, ym. CRISPR/Cas9-based targeted genome editing for correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa using iPSC cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:26846–52.
25. Pettingill P, Weir GA, Wei T, ym. A causal role for TRESK loss of function in migraine mechanisms. *Brain* 2019;142:3852–67.
26. Kim J, Lana B, Torelli S, ym. A new patient-derived iPSC model for dystroglycanopathies validates a compound that increases glycosylation of alpha-dystroglycan. *EMBO Rep* 2019;20:e47967.
27. Li L, Tian E, Chen X, ym. GFAP mutations in astrocytes impair oligodendrocyte progenitor proliferation and myelination in a hiPSC model of Alexander disease. *Cell Stem Cell* 2018;23:239–51.
28. Blair JD, Hockemeyer D, Bateup HS. Genetically engineered human cortical spheroid models of tuberous sclerosis. *Nat Med* 2018;24:1568–78.
29. Schrodde N, Ho SM, Yamamoto K, ym. Synergistic effects of common schizophrenia risk variants. *Nat Genet* 2019;51:1475–85.
30. Song M, Yang X, Ren X, ym. Mapping cis-regulatory chromatin contacts in neural cells links neuropsychiatric disorder risk variants to target genes. *Nat Genet* 2019;51:1252–62.
31. Lin YT, Seo J, Gao F, ym. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron* 2018;98:1294.
32. Shiba Y, Gombibuchi T, Seto T, ym. Allogeneic transplantation of iPSC cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature* 2016;538:388–91.

SIDONNAISUDET

Helena Kilpinen: Apuraha (Open Targets)

Ras Trokovic: Ei sidonnaisuuksia

Anu Loukola: Ei sidonnaisuuksia

Timo Otonkoski: Apuraha (Novo Nordisk Fonden), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD, Novo Nordisk, Lilly), luottamustoimet (Suomen lääketieteen säätiö, hallintoneuvoston jäsen), Lastentautien tutkimussäätiö, hallintoneuvoston jäsen), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion, Novo Nordisk)

VASTUUTOIMITTAJA

Pekka Lahdenne