

Hannu Jalanko, Susanna Miettinen ja Heikki Mäkisalo

Suomi 125 vuotta – elinsiirtoja edelleen?

Elinsiirrot ovat vakiinnuttaneet paikkansa käypänä hoitona. Hematologisen kantasolusiirron saa maassamme vuosittain noin 140 potilasta ja kiinteiden elinten siirtoja, joihin tässä teemanumerossa keskitytään, tehdään noin 400 vuodessa. Maassamme tehdään munuaisen, maksan, sydämen, keuhkon, haiman, ohutsuolen ja kehonosan (kasvon) siirtoja sekä niiden yhdistelmiä. Elinsiirron tarvitsijat potevat niin geneettisiä sairauksia kuin hankinnaisia, monitekijäisiä kansantauteja, joiden alati parantuvan ehkäisyyn, diagnostiikan ja hoidon voisi kuvitella vähentävän siirtojen tarvetta tulevaisuudessa. Näin ei välttämättä ole asianlaita. Elinsiirtojen painopiste siirtynee iäkkäämpiin väestöryhmiin ja entistä enemmän hankinnaisia tauteja sairastaviin, eivätkä suomalaisen populaation geeniviatkaan mihinkään katoa. Jo nyt on myös nähtävissä, että maahanmuuttajat rikastuttavat siirtoon johtavien geneettisten sairauksien kirjoa.

Suomalaisen siirtotoiminnan tulokset ovat erinomaiset. Kirurgiset komplikaatiot, akuutit hylkimisreaktiot ja muut varhaisvaiheen ongelmat ovat nykyisin hyvin hoidettavissa. Yli 90 % potilaista on hengissä vuoden kuluttua siirrosta, ja heidän elämänlaatunsa on varsin tyydyttävä (Isoniemi ym., Helanterä ym. tässä numerossa). Jatkuva pula siirteistä jättää kuitenkin osan potilaista hoidon ulkopuolelle. Lisäksi elinsiirtoihin liittyy ratkaisemattomia pitkäaikaisongelmia. Siirteeseen saattaa ilmaantua vuosien kuluessa immunologisia vauriota ja vajaatoimintaa, jonka ainut hoito on uusintasiirto. Pitkäaikainen hyljinnänestolääkitys voi johtaa metabolisiin ja kardiovaskulaarisiin ongelmiin sekä lisätä infektioiden ja syövän ilmaantuvuutta.

Miltä elinsiirtotoiminnan tulevaisuus näyttää? Kehitystyön keskeinen tavoite on ihmisen elinten korvaaminen muilla biologisilla tai täysin keinotekoisilla siirteillä. Tutkimus

eläinperäisten siirteiden, kuten geenimanipuloitujen sian kudosten, käytöstä pysähtyi prioni-infektioiden pelossa 1990-luvun lopulla mutta on saanut jonkin verran uutta nostetta mikrobittomien ja monitransgeenisten eläinten kehittämisen myötä (1). Perinnöllisten ja muidenkin sairauksien hoito geeninsiirroilla on edistynyt hitaasti lähinnä siirtogeenien toiminnan nopean hiipumisen vuoksi. Geeniteknologia kuitenkin kehittyä ja jo nykyisin geenejä voidaan muokata hyvinkin tarkasti esimerkiksi CRISPR-tekniikkaa hyödyntäen tai kontrolloida kemiallisesti tai miRNA-molekyylien avulla geenien luentaan vaikuttavia epigeneettisiä tekijöitä (2,3). Kyseisillä menetelmillä voitaneen tulevaisuudessa vaikuttaa itse perustautiin sekä suojata siirrettä iskemia-reperfuusioauriolta, hylkimiseltä ja fibrotisoitumiselta (4).

Solusiirteiden käytössä erityisesti maksan ja haiman toiminnan korvaajina ongelmana on erilaistuneiden solujen lyhyt elin aika (5). Toivo on asetettu uuteen kantasoluteknologiaan, jossa hyödynnetään embryonaalisia, mesenkymaalisia tai uudelleenohjelmoituja kantasoluja (Miettinen, tässä numerossa). Siirrettävien soluryppäiden suojaamiseksi on kehitetty makroskooppisia ja nanoteknologiaan perustuvia mikroskooppisia kapsseleita, jotka koe-eläimissä ovat osoittaneet toimivuutensa esimerkiksi haiman saarekesolujen osalta (6).

Kolmiulotteinen tulostaminen mahdollistaa potilaan mittojen mukaisten proteesien valmistuksen ja luiden, henkitorven ja virtsateiden rakentaminen on jo kliinistä käytäntöä. Erityisen mielenkiintoinen tutkimusalue on uuden soluteknologian ja kolmiulotteisen tulostamisen yhdistäminen eli biotulostaminen (Miettinen, tässä numerossa). Haasteina biotulostamisessa ovat sopivien biomusteiden puute, tulostusmenetelmän vaurioittava vaikutus herkille soluille sekä verisuoniverkoston luominen suurten ku-

dosrakenteiden ravinteiden ja hapen saannin turvaamiseksi. Kehitys tällä rintamalla on kuitenkin nopeaa (7).

Valmiin tukirangan hyödyntäminen on luopuavimpia tekniikoita tekoelinten valmistuksessa. Tukirankana voidaan käyttää joko luovuttajalta peräisin olevaa, soluttomaksi käsiteltyä kudosta tai synteettisiä materiaaleja. Elottomasta materiaalista tehtyjen tekoelinten kehitys on ollut viime vuosina vilkkainta sydämen osalta ja nykyiset kehonsisäiset pumpit toimivat luotettavasti vuosien ajan ja voivat korvata sydänsiirteiden etenkin iäkkäillä ihmisillä (Kiss ym. tässä numerossa).

Siirretään tulevaisuudessa totunnaisia elimiä tai niiden muunnelmia, haaveena on niin kutsutun toiminnallisen toleranssin luominen, jolloin potilaan immunosuppressiivisen lääkityksen lopettaminen nopeasti siirron jälkeen ei johda hylkimiseen. Näin lääkityksen haittavaikutukset häviäisivät ja siirteiden toimintaikä piteneisi. Toleranssia on koe-eläimälle pystytty luomaan monin tavoin, mutta ihmisillä ratkaisua ei ole vielä löytynyt. Yksi keino on tehdä hematologisten kantasolujen ja munuaisen siirto samalta elävältä luovuttajalta, jolloin luovuttajaperäiset kiertävät valkosolut eivät reagoi siirrettä kohtaan. Ongelmana on erityisesti kantasolusiirron vaatima raskas oheishoito, jonka

vähentämiseksi on kehitetty useampiakin lääketoimintoja (8). Maailmanlaajuisesti yhdistelmäsiirron saaneita potilaita on kourallinen ja osa pärjää ilman lääkitystä. Toinen lähestymistapa on ruiskuttaa potilaaseen immunosuppressiivisia soluja, kuten luuytimen mesenkymaalisia kantasoluja tai verenkierrosta eristettäviä säätelijä-T-lymfosyyttejä (Treg) estämään hylkimisreaktiota (9,10). Eläinkokeissa Treg-solujen ja mesenkymaalisten kantasolujen käytöstä on selkää näyttöä immunologisten solujen toiminnan hillitsijoina, mutta ihmisillä kontrolloidut tutkimukset ovat vasta käynnistyneet. Erityisen mielenkiintoinen tavoite on saada aikaan siirteessä paikallinen immunosuppressio, jolloin lääkityksen systeemiset haittavaikutukset jäävät pois. Tällöin siirteeseen istutetaan nanopartikkeleita, joista immunosuppressiivista lääkettä erittyy tasaisesti ympäröivään kudokseen ja suojelee sitä hylkimisreaktiolta (11).

Suomen täyttyessä 125 vuotta elinsiirtoja tarvittaneen edelleen. Uudet menetelmät, kuten soluteknologiat, kolmiulotteinen tulostaminen, geenien ja immunologisten solujen toiminnan kontrollointi, sekä nanoteknologia tulevat kuitenkin muokkaamaan elinsiirtotoimintaa. Elimet eroavat toiminnaltaan suuresti toisistaan, ja niinpä uudet ratkaisut lienevät myös elinkohtaisia. ■

HANNU JALANKO, professori, osastonylilääkäri
HYKS Lastenkliniikka

SUSANNA MIETTINEN, FT, dosentti, solu- ja kudosteknologian apulaisprofessori, Aikuisten kantasolut -ryhmän johtaja
BioMediTech ja Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Tampereen yliopisto

HEIKKI MÄKISALO, professori, osastonylilääkäri
Elinsiirto- ja maksakirurgia, HYKS Vatsakeskus

SIDONNAISUUDET

Hannu Jalanko ja Susanna Miettinen: Ei sidonnaisuuksia
Heikki Mäkisalo: Luentopalkkio (Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas)

KIRJALLISUUTTA

1. Cooper D, Ezzelarab M, Hara H, ym. The pathobiology of pig-to-primate xenotransplantation: a historical review. *Xenotransplantation* 2016;23:83–105.
2. Delhove J, Qasim W. Genome-edited T cell therapies. *Curr Stem Cell Rep* 2017;3:124–36.
3. Peters F, Manintveld O, Betjes M, ym. Clinical potential of DNA methylation in organ transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:843–50.
4. Mas V, Le T, Maluf D. Epigenetics in kidney transplantation: Current evidence, predictions, and future research directions. *Transplantation* 2016;100:23–38.
5. Hakonen E, Toivonen S, Jalanko H, Otonkoski T. Ihmisen kantasolut haima- ja maksasairauksien hoidossa. *Duodecim* 2014; 130:1973–80.
6. Tasciotti E, Cabrera F, Evangelopoulos M, ym. The emerging role of nanotechnology in cell and organ transplantation. *Transplantation* 2016;100:1629–38.
7. Ravnin D, Leberfinger A, Koduru S, ym. Transplantation of bioprinted tissues and organs. *Ann Surgery* 2017;266:48–57.
8. Oura T, Cosimi A, Kawai T. Chimerism-based tolerance in organ transplantation: preclinical and clinical studies. *Clin Exp Immunology* 2017;189:190–6.
9. Johnson CL, Soeder Y, Dahlke MH. Mesenchymal stromal cells for immunoregulation after liver transplantation: the scene in 2016. *Current opinion in organ transplantation* 2016;21:541–9.
10. Romano M, Tung S, Smyth L, Lombardi G. Treg therapy in transplantation: a general overview. *Transplant Int* 2017;30:745–53.
11. Martinez J, Evangelopoulos M, Bhanvare R ym. Multistage nanovectors enhance the delivery of free and encapsulated drugs. *Curr Drug Targets* 2015;16:1582–90.