

<https://helda.helsinki.fi>

Mullistaako sydämen regeneraation mekanismien tutkimus sydäninfarktin jälkeisen lääkehoidon tulevaisuudessa?

Talman, Virpi

2021

Talman , V 2021 , ' Mullistaako sydämen regeneraation mekanismien tutkimus
sydäninfarktin jälkeisen lääkehoidon tulevaisuudessa? ' , Sydänääni : Suomen kardiologisen
seuran lehti , Vuosikerta. 32 , Nro 3 , Sivut 338-343 .

<http://hdl.handle.net/10138/351026>

unspecified
acceptedVersion

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.

Mullistaako sydämen regeneraation mekanismien tutkimus sydäninfarktin jälkeisen lääkehoidon tulevaisuudessa?

Virpi Talman

FaT, Farmakologian ja lääkekehityksen dosentti

Akatemiatutkija, Farmakologian ja lääkehoidon osasto, Farmasian tiedekunta, Helsingin yliopisto

Tiivistelmä

Sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta kehittyy, koska aikuisen ihmisen sydän ei pysty korjaamaan iskemian aiheuttamaa vauriota. Tämä johtuu pääosin aikuisen sydämen kyvyttömyydestä tuottaa uusia sydänlihassoluja eli kardiomyosyyttejä infarktin aiheuttamassa hapenpuutteessa kuolleiden tilalle. Jotkin muut lajit, kuten seeprakala, sekä vastasyntyneet nisäkkäät sen sijaan pystyvät korjaamaan sydänlihaksen vaurion, mutta nisäkkäillä tämä regeneraatiokyky katoaa muutaman ensimmäisen elinpäivän aikana. Sydämen regeneraation stimuloimiseksi lääkehoidolla on esitetty useita strategioita, ja näistä erityisesti kardiomyosyyttien jakautumisen edistämistä ja sidekudossolujen muuttamista kardiomyosyyteiksi tutkitaan edelleen kiivaasti. Selvittämällä sydämen regeneraation sekä nisäkkäiden postnataalisesta regeneraatiokyvyn katoamisen mekanismeja, voidaan avata uusia mahdollisuuksia tulevaisuuden lääkehoidoille, joilla ihmisenkin sydän saataneen tulevaisuudessa korjaaman itse itsensä.

Johdanto

Sydäninfarktista selviävän potilaan kammion seinämään syntyy hypoksian aiheuttaman solukuoleman ja kudostuhon korjausprosessin seurauksena arpi, joka johtaa neurohumoraalisten kompensatiomekanismien kautta sydämen pumppaustehon heikkenemiseen ja sydämen vajaatoimintaan. Infarktialueen arpeutuminen on ominaista aikuisille nisäkkäille, kun taas jotkin alemmat selkärangaiset, kuten seeprakala ja vesiliskot, sekä nisäkkäistä ainakin vastasyntyneet jyrsijät pystyvät korjaamaan myokardiumin vauriot tuottamalla vauriokohtaan tervettä sydänlihaskudosta (1, 2). Vaikka vastaavaa tutkimusnäyttöä ihmisen sydämen regeneraatiokyvystä ei ole, on hyvin todennäköistä, että täysi regeneraatiokyky on tallella myös ihmisellä syntymän hetkellä. Siihen viittaa muun muassa vastasyntyneen sydäninfarktipotilaan täysi paraneminen ECMO-hoitoa vaatineesta sydämen vajaatoiminnasta (3).

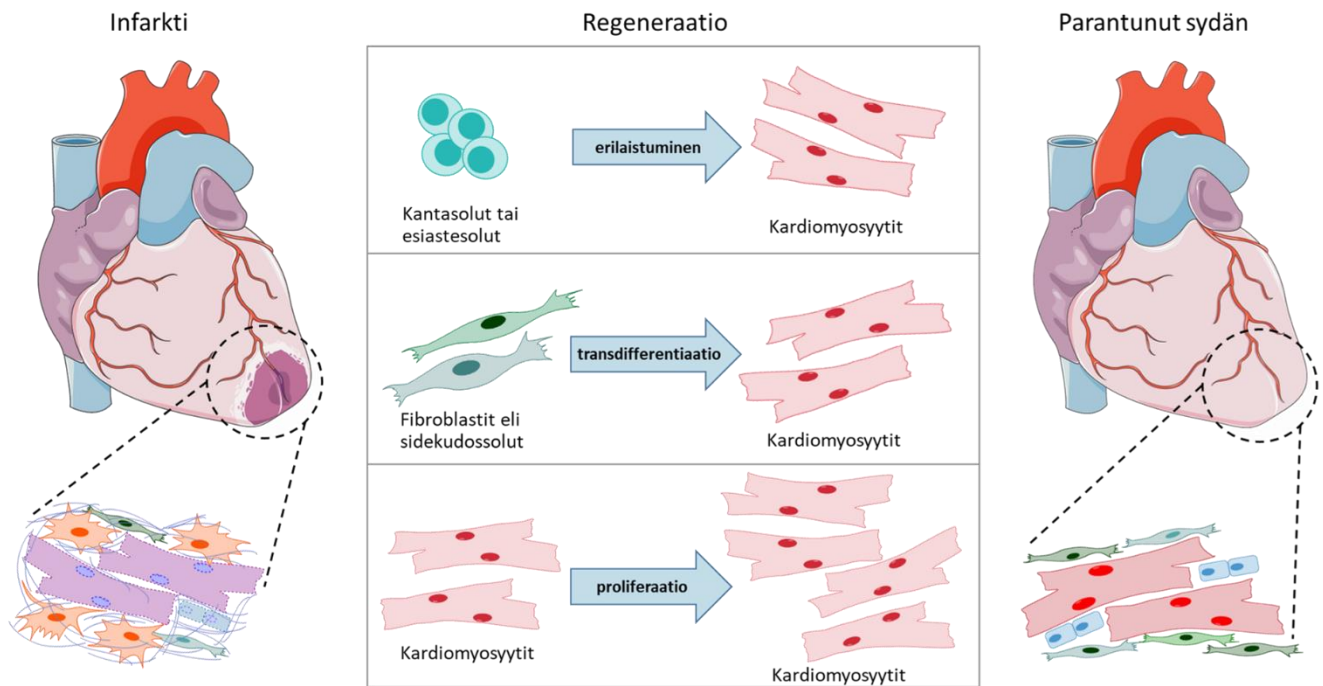
Infarktin aiheuttaman vaurion korjaamiseksi on esitetty monenlaisia strategioita. Kirjoittaessaan sydämen regeneratiivisista hoidoista Sydänäänen numerossa 31:2 Esko Kankuri keskittyi soluterapiaan (4), jota on viimeisten 20 vuoden aikana tutkittu runsaasti kliinisissä kokeissa. Soluhoidojen teho on ollut vaihteleva, ja

tulokset ovat olleet kokonaisuudessaan pettymys niille asetettuihin odotuksiin nähden. Annostelutavasta riippuen noin 3–11 % annostelluista soluista on sydämessä kuusi päivää annostelun jälkeen, ja suurin osa soluista päättyy muualle elimistöön (5). Solu- ja kudosterapian sydämen toimintaa parantava vaikutus näyttää johtuvan siirrettävien solujen aiheuttamasta paikallisesta makrofaagivälitteisestä tulehdusreaktiosta, jonka seurauksena sidekudossolujen toiminta sekä infarktialuetta ympäröivän myokardiumin soluväliaineen koostumus muuttuvat parantaen vaurioituneen alueen mekaanisia ominaisuuksia ja siten sydämen toimintaa (6). Vakuuttavaa näyttöä uusien sydänlihassolujen syntymisestä eli sydämen regeneraatiosta soluhoidon seurauksena ei ole, ja vastaavan kaltaisia vaikutuksia on saatu aikaan injektoimalla sydämeen elävien solujen sijaan hajotettuja soluja tai luonnollista immuunijärjestelmää aktivoivaa tsyymosaani-polysakkaridia.

Sydämen regeneraatiota edistävien lääkehoitojen kehittäminen sen sijaan on vasta varhaisvaiheessa. Rationaalista lääkekehitystä varten on ensin ymmärrettävä sydämen regeneraatiota edistävät ja rajoittavat molekyyli-tason mekanismit nykyistä paremmin. Tässä kirjoituksessa pyrin tiivistämään tämänhetkisen ymmärryksen sydämen regeneraation mekanismeista. Lisäksi kuvaan lääkekehityksen kannalta mielenkiintoisia viimeaikaisia löydöksiä, jotka saattavat tulevaisuudessa johtaa uusien lääkkeiden kehittämiseen ja infarktin jälkeisen vajaatoiminnan hoidon mullistumiseen.

Mahdolliset strategiat sydämen regeneraation edistämiseksi

Sydänvaurion jälkeinen regeneraatio seeprakalalla ja vastasyntyneillä jyrksijöillä alkaa inflammaatiovasteella, jossa immuunijärjestelmä siivoaa kuolleiden solujen jäämät pois. Sitä seuraa arpeutuminen, jossa sidekudossolut eli fibroblastit muodostavat vaurioalueelle arven. Samanaikaisesti verisuonten endoteelisolut alkavat muodostaa vaurioalueelle uusia verisuonia, minkä jälkeen kammionseinämän sydänlihassolut jakautuvat ja vaeltavat vaurioalueelle, jossa arpikudos korvautuu uudella sydänlihaskudoksella. Aikuisen sydämen regeneraatiokyvyn puute johtuu ensisijaisesti sydänlihassolujen kykenemättömyydestä jakautua. Aikuisen ihmisen sydämessä vain noin 0,5–2,0 % sydänlihassoluista uusiutuu vuosittain (7), eikä uusiutuminen riitä sydäninfarktin aiheuttaman solutuhon korjaamiseen. Tulevaisuuden regeneratiivisten lääkehoitojen kehittämisen perustaksi on esitetty useita erilaisia strategioita (kuva 1). Ensimmäisenä pinnalla oli sydämen kantasolujen tai esiasestesolujen aktivoiminen jakautumaan, vaeltamaan vaurioalueelle sekä erilaistumaan siellä kardiomyosyyteiksi. Tämä tutkimuslinja koki kuitenkin kovan iskun vuonna 2018, kun 31 Piero Anversan tutkimusryhmän julkaisemaa, sydämen c-Kit⁺-kantasoluja ja niiden roolia sydämen regeneraatiossa käsittelevää artikkelia vedettiin pois vilpin vuoksi (8). Tämänhetkinen konsensus on, ettei sydämessä ole kantasoluja eivätkä sydämen paikalliset esiasestesolut osallistu merkittävästi uusien sydänlihassolujen tuottamiseen (9, 10).



Kuva 1. Mahdollisia strategioita infarktin jälkeisen regeneraation aikaansaamiseksi. Sydäninfarktin seurauksena infarktialueen solut kuolevat. Vaurioaluetta ympäröivän kudoksen fibroblastit aktivoituvat, vaeltavat vaurioalueelle ja erilaistuvat runsaasti kollageenia ja muita soluväliaineen proteiineja erittäviksi myofibroblasteiksi, jotka muodostavat infarktialueelle arven. Arpikudoksesta puuttuvat infarktin seurauksena kuolleet, sydämen toiminnan kannalta keskeiset kardiomyosyytit ja verisuonten endoteelisolut. Infarktialueen korjaamiseksi on esitetty useita strategioita, joiden avulla vaurioituneelle alueelle voitaisiin tuottaa uusia sydänlihassoluja paikallisesti sydämessä. Selkeyden vuoksi sydänlihaskudosta kuvaaviin piirroksiin on otettu mukaan vain kardiomyosyytit, endoteelisolut, fibroblastit ja myofibroblastit, ja muut sydämen solutyypit, kuten immuunijärjestelmän solut ja perisytyt, on jätetty pois.

Infarktialueen arpikudoksen muodostumisesta vastaavat pääasiassa sydänkudoksen paikalliset fibroblastit, jotka aktivoituvat vaurion seurauksena ja erilaistuvat niin kutsutuiksi myofibroblasteiksi saaden samalla sileälihassolujen ominaisuuksia (11). Myofibroblastit erittävät runsaasti kollageenia ja muita soluväliaineen proteiineja suojaen siten sydäntä kammion seinämän ruptuurilta infarktinjälkeisen korjauksen alkuvaiheessa. Myöhemmässä vaiheessa niistä on kuitenkin enemmän haittaa kuin hyötyä, ja pitkäkestoinen fibroblastien aktivaatio aiheuttaa sydänkudoksen fibroosia myös infarktialueen ulkopuolella. Kun Shinya Yamanakan ryhmä onnistui uudelleenohjelmoimaan fibroblasteja kantasoluiksi geenisiirrolla, jossa solut saatiin tuottamaan kantasoluille ominaisia transkriptiotekijöitä (12–14), useat tutkimusryhmät ryhtyivät selvittämään transkriptiotekijäyhdistelmää, jolla fibroblastit saataisiin muutettua suoraan kardiomyosyyteiksi. Tämä strategia mahdollistaisi liiallisen sidekudoksen muodostumisen pysäyttämisen sekä uusien sydänlihassolujen tuottamisen samalla kertaa.

Kardiomyosyytin kaltaisia spontaanisti supistuvia soluja on onnistuttu tuottamaan fibroblasteista useilla eri transkriptiotekijä- ja mikro-RNA-geenihoidoilla soluviljelmissä (ks. 15 ja 16). Geenihoidoja on myös tutkittu koe-

eläimillä, ja vaikka hoidot ovatkin parantaneet infarktoidun sydämen toimintaa (17, 18), fibroblastien muuttumista kardiomyosyyteiksi *in vivo* on vaikea osoittaa. On todennäköistä, että vaikutus sydämentoimintaan johtuu ainakin osittain infarktin yhteydessä annetun geenihoidon suojaavasta vaikutuksesta eikä niinkään sydämen regeneraatiosta. Ihmisen fibroblastien transdifferentiaatio kardiomyosyyteiksi on myös onnistunut *in vitro* pelkkien pienmolekyylien avulla (19), mikä avaa mielenkiintoisen mahdollisuuden lääkehoidon kehittämiseksi.

Kolmas, viime vuosina eniten huomiota saanut strategia tulevaisuuden regeneratiivisten hoitojen kehittämiseksi on sydämessä olevien sydänlihassolujen solusyklin aktivaatio ja jakautumisen edistäminen. Endogeeninen sydämen regeneraatio mm. seeprakalalla ja vastasyntyneillä jyrksijöillä tapahtuu vaurioaluetta ympäröivässä kammionseinämässä olevien kardiomyosyyttien jakautumisen kautta (20, 21). Aikuisilla nisäkkäillä kardiomyosyyttien solusykli ja solunjakautuminen eivät kuitenkaan aktivoitu vaurion seurauksena, eikä aikuisen hiiren kardiomyosyyteissä havaita samanlaista geeniverkoston aktivaatiota kuin vastasyntyneiden hiirten soluissa vaurion jälkeen (22). Kardiomyosyyttien solusyklin aktivointi ja jakautumisen indusointi onkin tällä hetkellä laajalti lupaavimpana pidetty strategia regeneratiivisten hoitojen kehittämiseksi.

Metabolia ja muut kardiomyosyyttien jakautumista säätelevät mekanismit

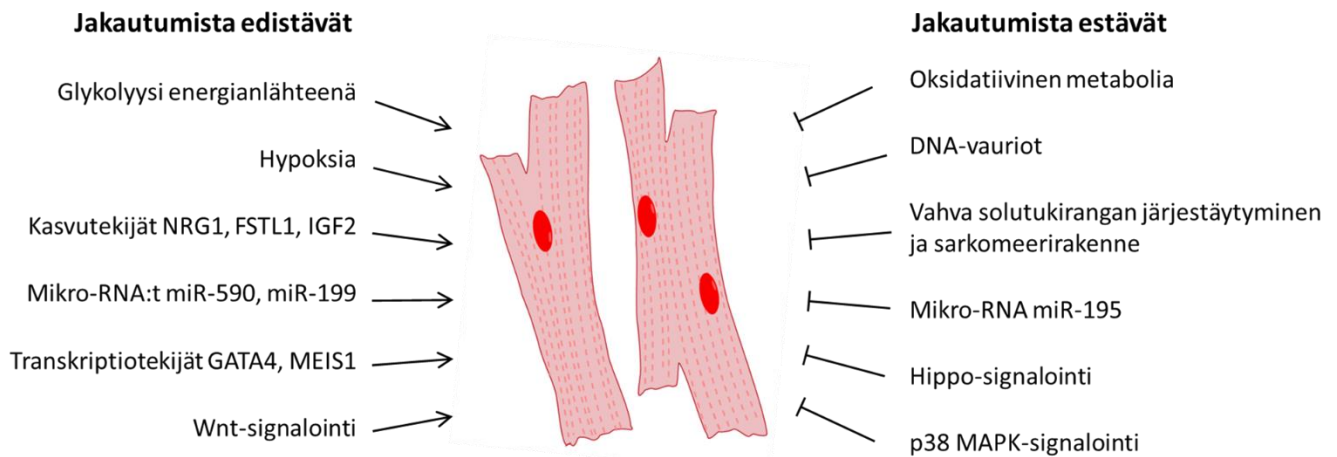
Jyrksijöillä todettu sydämen regeneraatiokyvyn katoaminen ensimmäisen elinviikon aikana johtuu siitä, että sydänlihassolut vetäytyvät solusyklistä eivätkä enää vastaa ympäristön signaaleihin aktivoimalla jakautumiseen johtavia mekanismeja. Tarkkoja sydämen regeneraatiota ja regeneraatiokyvyn katoamista sääteleviä mekanismeja ei kuitenkaan tunneta. Alan huippututkijoiden konsensuslausuman mukaan näiden mekanismien selvittäminen on keskeisen tärkeää sydämen uusiutumiskykyä edistävien hoitojen kehittämisen kannalta (10). Aikuisen sydänlihassolupopulaatio ei myöskään ole homogeeninen uusiutumispotentiaalin näkökulmasta, ja osa soluista on todennäköisesti herkempiä jakautumista edistävälle signaaleille, kun taas osa ei mahdollisesti kykene jakautumaan. Jakautumaan kykenevien kardiomyosyyttien ominaisuuksien tunnistaminen onkin regeneratiivisten hoitojen kehittämisen kannalta toinen keskeinen avoin kysymys (10). Tunnettuja sydänlihassolujen jakautumista edistäviä ja estäviä tekijöitä on esitetty kuvassa 2.

Syntymän yhteydessä sydänlihassolujen ympäristö muuttuu rajusti. Veren happiosapaine kasvaa, verenkierron ravinteiden koostumus muuttuu lipidipainotteiseksi, ja sydänlihakseen kohdistuva kuormitus lisääntyy merkittävästi systeemisen verenkierron verenpaineen noustessa. Vastatakseen ympäristön muutokseen sekä lisääntyneeseen kuormitukseen sydänlihaksen siirtyä sokerin anaerobisen hajottamisen sijaan käyttämään pääasiallisena energianlähteenään verenkierron rasvojen hapettamista (22). Yksi oksidatiivisen aineenvaihdunnan regeneraatiota rajoittavista mekanismeista on reaktiivisten happiradikaalien synty sekä niiden aiheuttamat DNA-vauriot (23). Krooninen systeeminen hapenpuute vähentää oksidatiivista metaboliaa sydämessä ja saa aikaan aikuisten hiirten sydämen regeneraation sepelvaltimoligaatiolla aiheutetun infarktin

jälkeen (24). Energia-aineenvaihdunnan pakottaminen takaisin sokerin anaerobiseen hajottamiseen eli glykolyysiin estämällä sitruunahappokierto malonaatilla saa myös aikaan sydämen regeneraation aikuisilla hiirillä (25), mikä vahvistaa edelleen aineenvaihdunnan keskeisen roolin sydänlihassolujen jakautumisen ja siten sydämen regeneraation säätelijänä. Vaikka kaikkia yksityiskohtia aineenvaihdunnan muutosten vaikutusmekanismeista sydänlihassolujen solusykliin ei vielä tunneta, niillä on osoitettu olevan keskeinen rooli myös ihmisen sydänlihassolujen jakautumiskyvyn säätelyssä (26). Lisäksi muut aineenvaihduntareitit, kuten mevalonaatti- ja ketoaineenvaihdunta, näyttävät säätelevän sydänlihassolujen jakautumista (27, 28).

Oksidatiivisen metabolian lisäksi sydänlihassolujen jakautumista rajoittaa aikuisen sydänlihassolujen tarkkaan järjestäytynyt solutukiranka ja sarkomeerirakenne (29). Sydämen kuormituksen noustessa syntymän jälkeen sydänlihassolujen on vastattava lisääntyneeseen työmäärään uudelleenorganisoimalla sarkomeerit strukturoiduksi supistuskoneistoksi, ja solun jakautuminen edellyttäisi koko sarkomeerirakenteen purkamista ja uudelleen rakentamista, mikä vaatii valtavasti energiaa. Voidaankin ajatella, että erittäin pitkälle erilaistuneiden kardiomyosyyttien pitää jakautuakseen muuttua hieman vähemmän erilaistuneiksi, epäkypsemmiksi kardiomyosyyteiksi.

Molekyylitasolla tunnetaan useita solujen signaalireittejä sekä geenien ilmentymistä sääteleviä tekijöitä, jotka säätelevät sydänlihassolujen jakautumista. Solujen pinnalla oleviin reseptoreihin vaikuttavista kasvutekijöistä ainakin follistatiinin kaltainen proteiini-1 (FSTL1) ja neureguliini-1 edistävät hiiren sydämen regeneraatiota (30, 31). Solunsisäisistä signaalireiteistä Wnt-, Notch- ja Hippo-signaalireitit osallistuvat sydänlihassolujen solusyklin ja jakautumisen säätelyyn (32). Geenien ilmentymistä säätelevistä transkriptiotekijöistä erityisesti transkriptiotekijä GATA4 on keskeinen sydänlihassolujen uusiutumisen kannalta (33), ja GATA4:n määrän lisääminen geenihoidolla parantaa hiiren sydämen regeneraatiota (34). Jatkuvasti lisääntyvä tutkimusnäyttö nostaa myös ei-koodaavat RNA:t (ncRNA, non-coding RNA) eli RNA-molekyylit, jotka eivät koodaa proteiineja vaan säätelevät geenien ilmentymistä, keskeisiksi sydämen regeneraation säätelijöiksi. Useat mikro-RNA:t, pitkät ncRNA:t ja rengasmaiset RNA:t osallistuvat kardiomyosyyttien solusyklin ja siten niiden jakautumisen säätelyyn (35).



Kuva 2. Esimerkkejä kardiomyosyyttien solusykliä ja jakautumista säätelevistä tekijöistä. Jakautumista edistävät tekijät on kuvattu vasemmalla ja estävät tekijät oikealla. NRG1 = neureguliini-1, FSTL1 = follistatiinin kaltainen proteiini 1, IGF2 = insuliininkaltainen kasvutekijä 2, p38 MAPK = p38 mitogeneinaktivoitu proteiinikinaasi.

Solutyyppien välisten interaktioiden merkitys

Sydänlihassolujen lisäksi verisuonten endoteelisolujen on todettu reagoivan infarktin aiheuttamaan kudostuhoon eri tavalla aikuisilla kuin vastasyntyneillä hiirillä (36). Immuunijärjestelmän solut sekä sidekudossolut sen sijaan reagoivat aikuisilla ja vastasyntyneillä hiirillä paikallisen hapenpuutteen aiheuttamaan kudovaurioon samanlaisella geenien ilmentymisvasteella. Endoteelisolujen merkitystä korostaa myös seeprakaloilla tehty tutkimus, jossa osoitettiin verisuonten endoteelisolujen olevan ensimmäisiä sydänlihaksen vaurioalueelle saapuvia/vaeltavia soluja (37). Tämä nopea verisuonten uudismuodostus oli välttämätön ilmiö sydänlihassolujen jakautumisen aktivoitumiselle – jos verisuonten uudismuodostusta viivästettiin, regeneraatiota ei tapahtunut. On selvää, että useat solutyypit vaikuttavat sydämen uusiutumiseen, mutta erityisesti sydänlihassolut sekä verisuonten endoteelisolut ovat keskeisiä kohdesoluja uusien regeneratiivisten lääkehoitojen kehitykselle (38).

Regeneratiivisten lääkehoitojen tulevaisuudennäkymät

Mahdollisten tulevaisuuden regeneratiivisten lääkehoitojen tutkimuksessa painopistealueita ovat infarktialueen revaskularisaation edistäminen endoteelisoluja stimuloimalla, fibroblastien muuttaminen kardiomyosyyteiksi infarktialueella ja sen läheisyydessä, sekä kardiomyosyyttien jakautumisen edistäminen. Sydämen paikallisten solujen lisäksi regeneratiivisten lääkehoitojen mahdollisia kohdesoluja ovat immuunijärjestelmän solut, joiden välittämän inflammaatioreaktion hillitseminen vaurioalueella saattaa edesauttaa regeneraatiota (39). Infarktialueen revaskularisaation edistämiseen tähtäävää verisuonten endoteelikasvutekijä (VEGF) -geeniterapiaa tutkitaan jo kliinisissä kokeissa (40), ja fibroblastien muuttamista kardiomyosyyteiksi yhdistelmägeeniterapian avulla tutkitaan eläinkokeissa (15). Pienmolekyyleillä aikaansaataa fibroblastien

transdifferentiaatiota kardiomyosyyteiksi ei sen sijaan ole voitu tutkia eläinkokeissa, sillä yhdistekombinaatio toimii vain ihmisen, ei koe-eläinten, fibroblasteilla (19).

Kardiomyosyyttien jakautumista edistävien lääkkeiden kehittämistä varten on jo olemassa useita potentiaalisia lääkevaikutuksen kohteita ja vaikutusmekanismeja. Lähtökohtana lääkehoidon kehittämiseksi voi olla joko sydänlihassolujen jakautumista edistävien mekanismien aktivointi tai jakautumista estävien mekanismien esto. Geeniterapiaan liittyvästä tutkimuksesta on hiljattain julkaistu laaja katsaus (41), ja erityisesti Mauro Giaccan tutkimusryhmän tulokset mikro-RNA miR-199a:lla tehdystä geeniterapiasta osoittavat geeniterapian potentiaalin. MiR-199a-geenihoito sai aikaan sydämen regeneraation sioilla, mutta voimakas ja pitkäkestoinen jakautuminen sai aikaan liiallisen epäkypsien kardiomyosyyttien kertymisen sydämeen aiheuttaen useimmille hoidetuille sioille äkillisen rytmihäiriöperäisen kuoleman (42). Pienmolekyylisistä yhdisteistä solunsisäisten signaalireittien kautta vaikuttavien glykogeensyntaasikinaasi-3:n (GSK-3) estäjän ja p38 mitogeneeniaktivoidun proteiinkinaasin (p38 MAPK) estäjän yhdistelmä aktivoi solusyklin sekä vastasyntyneen että aikuisen kardiomyosyyteissä *in vitro* (43). Tämä yhdistelmä hyödyntää samanaikaisesti jakautumista edistävien mekanismien (Wnt-signaali) aktivointia ja sitä estävien mekanismien (p38 mitogeneeniaktivoidun proteiinkinaasin signaalireitti) estoa. Hiljattain julkaistu tutkimus malonaattihoidon regeneratiivisesta vaikutuksesta aikuisessa hiiressä vaikuttaa myös lupaavalta: se edistää sydänlihassolujen jakautumista ohjaamalla sydänlihassolut käyttämään glykolyysiä energianlähteenä ja toisaalta estää jakautumista rajoittavia mekanismeja kuten oksidatiivista metaboliaa ja happiradikaalien aiheuttamia DNA-vaurioita (25).

Solujen jakautumista edistävän lääkehoidon merkittävänä riskinä on kontrolloimaton solunjakautuminen, joka aiheuttaisi ongelmia sydämen toiminnan lisäksi myös muiden elinten toiminnassa sekä lisäksi syövän kehittymisen riskiä merkittävästi. Sydänlihassolujen jakautumista edistävien lääkehoitojen kehittämisessä keskeisessä roolissa ovatkin lääkkeiden kohdentaminen vain haluttuun kohde-elimeen tai sen osaan sekä ajallisesti tarkkaan kontrolloitu lyhytkestoinen hoito. Lääkeaineiden kohdennettu annostelu sydänlihakseen esimerkiksi iskeemiselle alueelle sydänlihaksessa voi tulevaisuudessa olla mahdollista esimerkiksi nanopartikkeleiden avulla (44, 45) tai annostelemalla lääkeaineet hitaasti vapauttavana valmisteena suoraan infarktialueen läheisyyteen esimerkiksi sepelvaltimon kautta pallolaajennuksen yhteydessä tai sydämen pinnalle epikardiaalisesti asetettavan, lääkettä kontrolloidusti vapauttavan biomateriaalin avulla (46, 47). Vaikka nämä uudet annostelutavat ovat vielä kehitysasteella, ne saattavat tulevaisuudessa mahdollistaa myös useamman lääkeaineen ajallisesti kontrolloidun annostelun, mikäli regeneraation aikaansaaminen vaatii usean lääkeaineen yhdistelmää jaksotetulla annostelulla. Haasteista huolimatta viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana otetut harppaukset antavat vakuuttavaa näyttöä siitä, että perustutkimuksen kautta lisääntyvä ymmärrys sydämen regeneraation mekanismeista ja soveltavan tutkimuksen kautta tulevat teknologiset ratkaisut mm. lääkkeiden kohdennettuun annosteluun johtavat tulevaisuudessa regeneratiivisen lääkehoidon kehittämiseen. Ainoaksi kysymykseksi jääkin: kuinka nopeasti?

Viitteet

1. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14:529-41.
2. Karra R, Poss KD. Redirecting cardiac growth mechanisms for therapeutic regeneration. *J Clin Invest.* 2017;127:427-436.
3. Haubner BJ, Schneider J, Schweigmann U, ym. Functional Recovery of a Human Neonatal Heart After Severe Myocardial Infarction. *Circ Res.* 2016;118:216-221.
4. Kankuri E. Sydämen regeneratiiviset hoidot. *Sydänääni.* 2020;31:274-277.
5. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, ym. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation.* 2005;112:1150-156.
6. Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA, ym. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy. *Nature.* 2020;577:405-409.
7. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, ym. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;324:98–102.
8. Davis DR. Cardiac stem cells in the post-Anversa era. *Eur Heart J.* 2019;40:1039–1041.
9. van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M, ym. c-kit+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature.* 2014;509:337-341
10. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, ym. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation.* 2017;136:680-686.
11. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res.* 2016;365:563-81.
12. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663-676.
13. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, ym. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131:861-872.

14. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, ym. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007; 318:1917-1920.
15. Sadahiro T, Ieda M. In vivo reprogramming as a new approach to cardiac regenerative therapy. *Semin Cell Dev Biol*. 2021, (in press, online ahead of print) <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.06.019>
16. Garry GA, Bassel-Duby R, Olson EN. Direct reprogramming as a route to cardiac repair. *Semin Cell Dev Biol*. 2021; (in press, online ahead of print) <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.05.019>
17. Mathison M, Singh VP, Gersch RP, ym. "Triplet" polycistronic vectors encoding Gata4, Mef2c, and Tbx5 enhances postinfarct ventricular functional improvement compared with singlet vectors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1656–1664
18. Jayawardena TM, Finch EA, Zhang L, ym. MicroRNA induced cardiac reprogramming in vivo: evidence for mature cardiac myocytes and improved cardiac function. *Circ Res*. 2015;116:418–424.
19. Cao N, Huang Y, Zheng J, ym. Conversion of human fibroblasts into functional cardiomyocytes by small molecules. *Science*. 2016;352:1216-1220.
20. Jopling C, Sleep E, Raya M, ym. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature*. 2010;464:606-609.
21. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, ym. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science*. 2011;331:1078–80.
22. Lopaschuk GD, Jaswal JS. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56:130-140.
23. Puente BN, Kimura W, Muralidhar SA, ym. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell*. 2014;157:565-579.
24. Nakada Y, Canseco DC, Thet S, ym. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. *Nature*. 2017;541:222–227.
25. Bae J, Salamon RJ, Brandt EB, ym. Malonate Promotes Adult Cardiomyocyte Proliferation and Heart Regeneration. *Circulation*. 2021;143:1973-1986.
26. Mills RJ, Titmarsh DM, Koenig X, ym. Functional screening in human cardiac organoids reveals a metabolic mechanism for cardiomyocyte cell cycle arrest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:E8372-E8381.

27. Talman V, Teppo J, Pöhö P, ym. Molecular Atlas of Postnatal Mouse Heart Development. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010378.
28. Mills RJ, Parker BL, Quaife-Ryan GA, ym. Drug Screening in Human PSC-Cardiac Organoids Identifies Pro-proliferative Compounds Acting via the Mevalonate Pathway. *Cell Stem Cell.* 2019;24:895-907.e6.
29. Ali H, Braga L, Giacca M. Cardiac regeneration and remodelling of the cardiomyocyte cytoarchitecture. *FEBS J.* 2020;287:417-438.
30. Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, ym. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. *Nature.* 2015; 525:479–485.
31. D’Uva G, Aharonov A, Lauriola M, ym. ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nat Cell Biol.* 2015;17:627–638.
32. Foglia MJ, Poss KD. Building and re-building the heart by cardiomyocyte proliferation. *Development.* 2016;143:729-740.
33. Välimäki MJ, Ruskoaho H. Targeting GATA4 for cardiac repair. *IUBMB Life.* 2020;72:68-79.
34. Malek Mohammadi M, Kattih B, Grund A, ym. The transcription factor GATA4 promotes myocardial regeneration in neonatal mice. *EMBO Mol Med.* 2017;9:265-279.
35. Abbas N, Perbellini F, Thum T. Non-coding RNAs: emerging players in cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration. *Basic Res Cardiol.* 2020;115:52.
36. Quaife-Ryan GA, Sim CB, Ziemann M, ym. Multicellular transcriptional analysis of mammalian heart regeneration. *Circulation.* 2017;136:1123–1139.
37. Marín-Juez R, Marass M, Gauvrit S, ym. Fast revascularization of the injured area is essential to support zebrafish heart regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113:11237–11242.
38. Talman V, Kivelä R. Cardiomyocyte-Endothelial Cell Interactions in Cardiac Remodeling and Regeneration. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:101
39. Broughton KM, Wang BJ, Firouzi F, ym. Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration. *Circ Res.* 2018;122:1151-1163.
40. Korpela H, Järveläinen N, Siimes S, ym. Gene therapy for ischaemic heart disease and heart failure. *J Intern Med.* 2021;290:567-582.

41. López AE, Bauzá MDR, Cuniberti L, ym. Gene Therapy: Targeting Cardiomyocyte Proliferation to Repopulate the Ischemic Heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;78:346-360.
42. Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, ym. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs. *Nature*. 2019;569:418-422.
43. Uosaki H, Magadum A, Seo K, ym. Identification of chemicals inducing cardiomyocyte proliferation in developmental stage-specific manner with pluripotent stem cells. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6:624-633.
44. Ferreira MPA, Ranjan S, Kinnunen S, ym. Drug-Loaded Multifunctional Nanoparticles Targeted to the Endocardial Layer of the Injured Heart Modulate Hypertrophic Signaling. *Small*. 2017;13:1701276.
45. Rahikkala A, Santos HA. Kohdennetut nanolääkkeet voivat muokata tulevaisuuden terveydenhoitoa. *Duodecim*. 2020;136:1318-1325.
46. Ezazi NZ, Ajdary R, Correia, A, ym. Fabrication and Characterization of Drug-Loaded Conductive Poly(glycerol sebacate)/Nanoparticle-Based Composite Patch for Myocardial Infarction Applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;12:6899-6909.
47. Zhu D, Li Z, Huang K, ym. Minimally invasive delivery of therapeutic agents by hydrogel injection into the pericardial cavity for cardiac repair. *Nat Commun*. 2021;12:1412.

Sidonnaisuudet

Virpi Talman: Ei sidonnaisuuksia.