



Kati Juuti-Uusitalo on soluteknologian dosentti, FT, jonka ryhmä kehittää uudelleenohjelmoituihin kantasoluihin perustuvia keliakiamalleja. Hän toimii bioteknologian ja biolääketieteen tekniikan koulutusohjelmassa yliopistonlehtorina Tampereen yliopistossa.



Kuva: Kati Juuti-Uusitalo

Pauliina Kukkoaho ja Fatima Siddique hoitavat kantasoluja steriilissä virtauskaapissa.

Katse viljelymaljaan: Kantasoluista onnistuttiin kasvattamaan keliakiasuoloita

Keliakiatutkimuskeskus on saanut kasvatettua keliakiaa sairastavan kantasoluista suolen pintasoluja. Viljelymaljassa voidaan nyt testata suolen pinnan ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutusta.

Vielä ei täysin tunneta sitä, miten keliakiaa sairastavan suolen pinta, eli epiteeli, toimii yhteisvaikutuksessa eri ympäristötekijöiden kanssa. Tämän selvittäminen on tärkeää, jotta ymmärtäisimme paremmin muun muassa sen, miten keliakia syntyy tai miten sitä voidaan ennaltaehkäistä. Tavoitteena on myös kehittää uusia hoitomuotoja, jotka mahdollistaisivat gluteenipitoisten viljojen syömisen ilman tulehdusta ja suolivauriota.

Tutkimukset koe-eläimillä ja potilailla ovat kalliita ja vievät aikaa. Tämän vuoksi yksinkertaistetut, nopeat ja kustannustehokkaat laboratorioissa käytettävät epiteelitutkimusmallit ovat tär-

keitä, erityisesti edellä mainittujen tutkimusten alkuvaiheessa.

Ohutsuolinäytteiden ja syöpäsolujen tutkimista

Aikaisemmin keliakiaepiteeliin toimintaa tutkittiin käyttämällä tähystystutkimuksen yhteydessä otettuja ohutsuolipaloja. Ohutsuolinäytteiden ottaminen on näytteiden luovuttajalle epämiellyttävä toimenpide ja näytteen ottaminen on lääkärin ja tutkimushoitajien työpanoksen vuoksi hyvin kallista. Kaiken kukkuraksi näytepala pysyy laboratorio-oloissa elossa ja hyväkuntoisena vain muutamia päiviä.

"Tietääksemme näitä keliakikron uudelleenohjelmoituja kantasoluja on meidän lisäksi vain hollantilaistutkimusryhmällä."

Jo 1980-luvulla keliakiatutkimuksessa suolipalojen rinnalla alettiin käyttää kuolemattomia, syöpäkasvaimista eristettyjä suoliepiteelisoluja, joiden avulla on saatu paljon arvokasta tietoa suolen pinnan toiminnasta.

Nykyisin kuitenkin tiedetään, että syöpäsolujen toiminta ei ole samankaltaista kuin normaalien solujen, eikä näissä ole keliakian kannalta olennaista perimää. Näin ollen tilalle on etsitty uusia, paremmin keliakiaepiteelisolun toimintaa muistuttavia solumalleja.

Kahdenlaisia kantasoluja

Uudempina keliakiatutkimusmalleina käytetään kantasoluihin perustuvia epiteelisolumalleja. Kantasolut ovat soluja, jotka voivat erilaistua erilaisiksi elimistön soluiksi.

Keliakiatutkimuksessa on käytetty kahdenlaisia kantasoluja: aikuisen kantasoluja, joita on saatu ohutsuolinäytteistä, sekä niin sanottuja uudelleenohjelmoituja, lähes kaikkikykyisiä kantasoluja.

"Aikuisen" kantasoluja on meillä kaikilla vastasyntyneestä lapsesta vanhukseen. Nämä solut kykenevät erilaistumaan vain tietyn elimen soluiksi, ja vastaavat elintemme uudistumiskyvystä. Keliakiatutkimuksessa on käytetty ohutsuolinäytteistä eristettyjä suolen kuopakkeiden kantasoluja. Suolen kantasolut jakautuvat joka päivä, erilaistuvat ravintoa imeyttäväksi suolisoluiksi ja samalla kiipeävät kohti nukkalisäkkeen kärkeä. Suolisolun elinkaari on vain kolmesta viiteen päivään, jonka vuoksi suolen kantasolujen on jakauduttava aktiivisesti, mutta hallitusti joka päivä.

Kaikkikykyiset kantasolut voi uudelleenohjelmoida

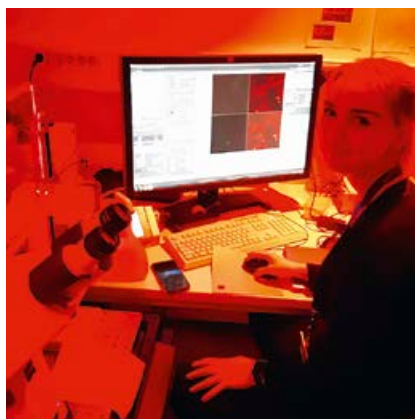
Toinen suolimalleissa käytetty kantasolutyyppejä on uudelleenohjelmoitua lähes kaikkikykyisiä kantasoluja. Vuonna 2007 **Shinya Yamanaka** osoitti, että mikä tahansa jo täysin erilaistunut ihmissolu on mahdollista muuttaa kantasoluksi. Tällä uudelleenohjelmointimenetelmällä solun "kello kääntyy taaksepäin", ja solu toimiikin kuin kantasolu.

Nämä uudelleenohjelmoitua kantasolut (engl. induced pluripotent stem cells, iPSC) voivat erilaistua kaikiksi



Kuva: Helka Kaunisto

– Sorrenton kansainvälisessä keliakiakokouksessa esittelimme ensi kerran tuloksiamme keliakiasuolesta, joka on erilaistettu keliakikron lähes kaikkikykyisistä kantasoluista, kertoo Kati Juuti-Uusitalo.



Kuva: Kati Juuti-Uusitalo

Pauliina Kukkoaho tarkastelee kaikkikykyisistä kantasoluista kasvatettua suolta erikoismikroskoopilla. Näytteen värjätyt osiot erottuvat parhaiten punavalossa.

muiksi ihmisen solutyypeiksi paitsi uudeksi alkioiksi. Tästä keksinnöstä Yamanaka sai vuonna 2012 yhdessä **John B. Gurdonin** kanssa lääketieteen ja fysiologian Nobelin palkinnon.

Jo 2010-luvun alusta lähtien sekä suolen kantasoluista että uudelleenohjelmoitua kantasoluista on onnistuttu kasvattamaan kolmiulotteisia solumalleja eli organoideja, jotka kasvaessaan muodostavat ikään kuin rakkulan, jossa suolen sisäpinta on kohti rakkulan sisäosaa.

Organoideja on tuotettu myös keliakikoiden suolen kantasoluista. Organoidien suljettu rakenne ei kuitenkaan

mahdollista ympäristötekijöiden, kuten ravintoaineiden tai mikrobin vaikutusten tutkimusta.

Katse kaksikulotteiseen suolen pintaan

Organoideja osataan jo avata ja kasvatetaan kaksikulotteisesti, mutta tähänastiset julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, etteivät nämä epiteelisolut ulkoisesti muistuta kypsiä suolen pinnan soluja.

Uudelleenohjelmoitua kantasolut on mahdollista erilaistaa toiminnallisiksi suolisoluiksi alusta loppuun saakka tasisella alustalla, kaksikulotteisesti. Kaksikulotteisesti kasvatettujen epiteelisolujen yläpinta vastaa suolen sisäosaa. Tälle yläpinnalle on näppärä annostella ruoan osasia, mikrobeja tai lääkeaineita, ja tutkia näiden vaikutuksia helposti, nopeasti ja kustannustehokkaasti.

Tampere edelläkävijänä keliakiatutkimuksessa

Tampereen yliopiston Keliakiatutkimuskeskuksessa olemme onnistuneet erilaistamaan kaksikulotteisessa viljelmässä toiminnallisia suolisoluja (Saari, Siddique ym. IJMS 2022). Meillä Keliakiatutkimuskeskuksessa on uudelleenohjelmoitua kantasoluja myös keliakikolta. Tietääksemme näitä keliakikron uudelleenohjelmoitua kantasoluja on meidän lisäksi vain hollantilaistutkimusryhmällä.

Alustavien, vielä julkaisemattomien tulosten perusteella uskallamme sanoa, että ryhmämme pystyy erilaistamaan keliakikron kantasolut toiminnalliseksi suolen pinnaksi (Kukkoaho, Siddique, Tanner, Juuti-Uusitalo).

Toiveissamme on, että saisimme lähiaikoina lisätietoa, miten gluteenin osaset tai muut ympäristötekijät vaikuttavat tällaisen keliakiaipotilaiden soluista alkunsa saaneen suolen pinnan toimintaan, ja eroaako tämä terveiden ihmisten vastaavanlaisen suolimallin toiminnasta. ●

Artikkeli: Saari J, Siddique F ym. Toward Xeno-Free Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Small Intestinal Epithelial Cells. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(3), 1312; <https://doi.org/10.3390/ijms23031312>