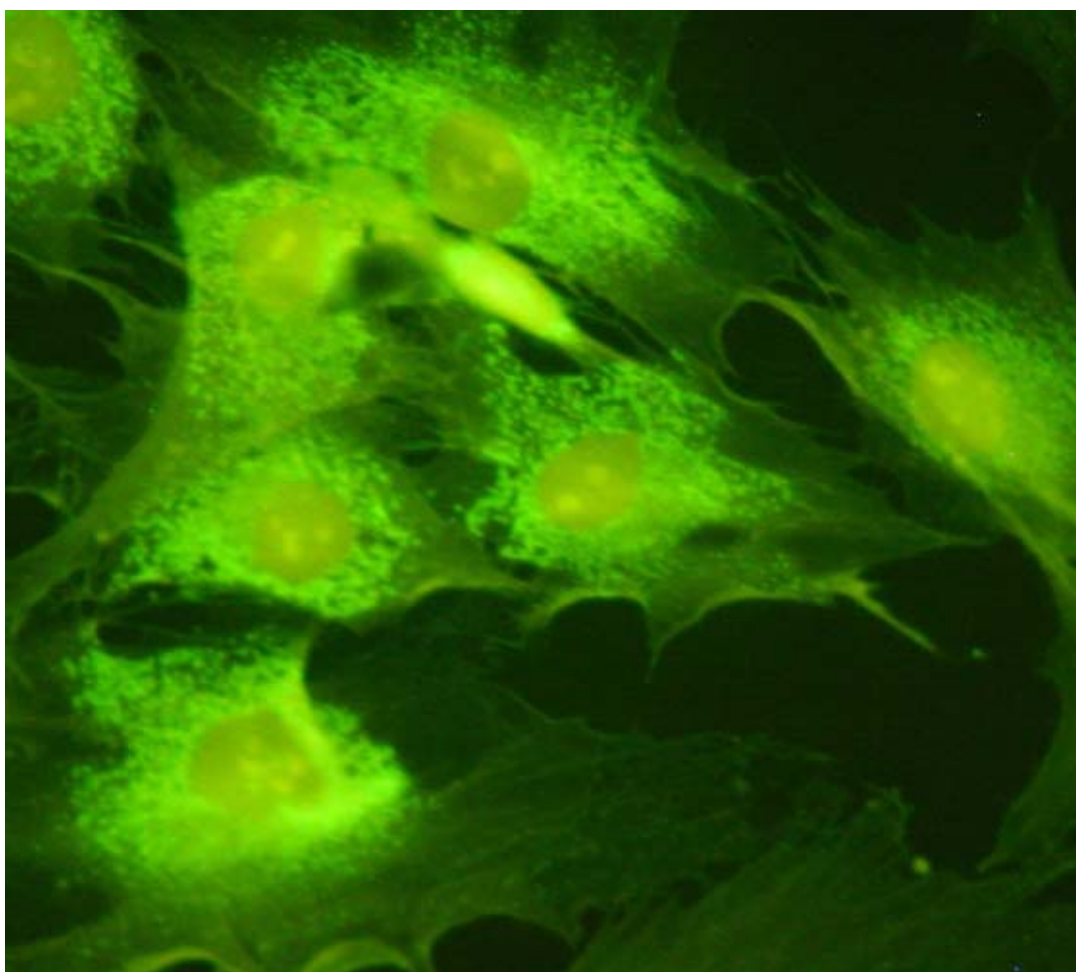


Kantasolutoimiala Suomessa

Toimijoiden näkemyksiä vuonna 2003

Teknologiakatsaus 148/2003



Kantasolutoimiala Suomessa

Toimijoiden näkemyksiä vuonna 2003

Teknologiakatsaus 148/2003

OSA 1

Kantasolualan toimijoille suunnatun kyselyn ja haastattelujen tulokset

Eeva-Liisa Oikarinen

OSA 2

Kantasolutoimialan patenttitilanne

Petra Vartiainen

OSA 3

Liiketoimintamahdollisuuksista kantasolualueella

Pia Kivijärvi

OSA 4

Tieteellinen katsaus

Jarmo Laine, Olli Lassila, Petri Lehenkari, Eeva-Liisa Oikarinen,
Timo Otonkoski, Marjo Salminen, Hannu Sariola,
Timo Tuuri, Kalervo Väänänen



TEKES

Kilpailukykyä teknologiasta

Tekes tarjoaa rahoitusta ja asiantuntijapalveluja kansainvälisesti kilpailukykyisten tuotteiden ja tuotantomenetelmien kehittämiseen. Tekesillä on vuosittain käytettävissä avustuksina ja lainoina noin 390 miljoonaa euroa teknologian kehityshankkeisiin.

Teknologiaohjelmien avulla maahamme luodaan uutta teknologiaosaamista yritysten, tutkimuslaitosten ja korkeakoulujen yhteistyönä. Ohjelmien tavoitteena on nostaa teknologista kilpailukykyämme tulevaisuuden keskeisillä teollisuuden toimialoilla. Tällä hetkellä Tekesillä on käynnissä noin 35 teknologiaohjelmaa.

Copyright Tekes 2003. Kaikki oikeudet pidätetään.

Tämä julkaisu sisältää tekijänoikeudella suojattua aineistoa, jonka tekijänoikeus kuuluu Tekesille tai kolmansille osapuolille. Aineistoa ei saa käyttää kaupallisiin tarkoituksiin. Julkaisun sisältö on tekijöiden näkemys, eikä edusta Tekesin virallista kantaa. Tekes ei vastaa mistään aineiston käytön mahdollisesti aiheuttamista vahingoista. Lainattaessa on lähde mainittava.

ISSN 1239-758X
ISBN 952-457-140-4

Sisäsivut: DTPage Oy

Esipuhe

Kantasolutoimiala on maailmanlaajuisesti voimakkaasti kehittyvä bioteknologian osa-alue, joka lupaa paljon ja jonka todellisesta annista tiedämme kuitenkin vielä vähän.

Kantasolutoimiala Suomessa 2003 -selvityksessä on esitetty laajasti aktiivisten alan toimijoiden näkemyksiä sekä tutkijoiden vapaasti tuottaman tieteellisen johdannon että tutkija–yritys-kyselyn tulosten muodossa. Selvityksessä keskitytään Suomen tilanteeseen kansainvälisessä perspektiivissä.

Selvitys koostuu neljästä itsenäisesti luettavasta osiosta, tieteellisestä johdannosta, kantasolutoimijoiden kyselyn ja haastattelun tuloksista, patenttikartoituksesta sekä liiketoimintamallien kartoituksesta.

Tekijät toivovat, aiheesta kiinnostunut lukija saisi lisätietoa helposti avautuvassa muodossa. Kantasolutoimialan kehitys on vielä lapsenkengissä ja alan hahmottaminen saatikaan tulevaisuuden ennustaminen on aktiivisille toimijoillekin erityisen haasteellista. Tulevaisuus tulee paljastamaan, kuinka hyvin tässä teoksessa esitetyt visiot tulevat toteutumaan.

Tekijät

OSA 1

Kantasolualueen toimijoille suunnatun kyselyn ja haastattelujen tulokset

Eeva-Liisa Oikarinen

Ohjausryhmä

Petri Lehenkari, OYS

Pirkko Suhonen, Oulun seudun osaamiskeskus

Teppo Tuomikoski, Tekes



TEKES

Sisältö

1	Tiivistelmä	1
2	Lyhyt johdatus kantasoluihin	3
3	Kantasolutoimijoiden esittely	4
3.1	Tutkijat ja tutkimusryhmät	4
3.2	Yritykset	4
3.3	Rahoittajat	4
3.4	Muut tahot	4
4	Www-pohjaisen kyselyn tulokset	5
4.1	Tutkijat	5
4.1.1	Kantasolututkimustoiminta	5
4.1.2	Kantasolujen käsittely ja hallitseminen	5
4.1.3	Soveltava kantasolututkimustoiminta ja kantasolujen kliinisistä käyttömahdollisuuksista	5
4.1.4	Kantasolututkimukseen liittyvä julkaisutoiminta	5
4.1.5	Eettisiä näkökohtia	5
4.1.6	Kantasolututkimuksen rahoituspohja ja sen kehittäminen	6
4.1.7	Kantasolututkimustoiminnan yhteydet teollisuuteen	6
4.1.8	Esityksiä kantasolututkimustoiminnan kehittämiseksi	6
4.2	Yritykset	7
4.2.1	Kantasoluteknologia osana yritysten liiketoimintaa	7
4.2.2	Kantasoluihin suoraan liittyvä liiketoiminta	7
4.2.3	Kantasolulähteiden kiinnostavuus ja kiinnostus kantasolujen eri käyttömahdollisuuksiin	7
4.2.4	Kantasolujen käsittelyyn ja hallitsemiseen liittyvien tutkimuskohteiden tärkeys	8
4.2.5	Eettisiä näkökohtia	8
4.2.6	Yhteistyö	10
4.2.7	Kantasolututkimustoiminnan ja alan yhteistyöverkoston kehittäminen Suomessa	10
4.2.8	Yritysten esityksiä kantasoluteknologiaa hyödyntävän yritystoiminnan kehittämiseksi	10
4.3	Yhteenveto kyselyn tuloksista	10
5	Haastattelujen tulokset	12
5.1	Tutkijat	12
5.1.1	Yleistä kantasolututkimuksesta	12
5.1.2	Kantasoluterapian kehityksestä ja haasteista	12
5.1.3	Kliinisiä ja kaupallisia näkymiä	12
5.1.4	Suomen vahvuuksista ja heikkouksista	13
5.1.5	Suomen tilanne kansainvälisessä perspektiivissä	13
5.1.6	Kantasolututkimuksen kehittäminen	13
5.1.7	Näkemyksiä yhteistyöstä ja verkostoitumisesta	14
5.1.8	Rahoituksen aikajänteestä	14

5.2	Yritykset	14
5.2.1	Kantasolutoimiala yrityksen liiketoiminnan kannalta	14
5.2.2	Kantasolutoimialan tulevaisuus	15
5.2.3	Näkemyksiä yhteistyöstä	15
5.2.4	Suomen mahdollisuudet kansainvälisessä kilpailussa	15
5.3	Muut tahot	15
5.3.1	Suomen opetusministeriö	15
5.3.2	Suomen Akatemia	15
5.3.3	Tekes	16
5.3.4	Sitra	16
5.3.5	Kansainväliset sijoittajat	16
5.3.6	Kantasolujen patentointimahdollisuudet	17
5.4	Yhteenveto haastattelun tuloksista	17
6	Kansainvälinen tilanne	19
6.1	Englanti	19
6.2	Ruotsi	19
6.3	Muut maat	21
7	Tutkijoiden ja yritysten toimenpide-esityksiä kantasolualan edistämiseksi	22
8	Kirjallisuus	24
Liitteet		
1	Web-kyselyyn vastanneet ja/tai haastatellut tutkijat ja asiantuntijat	25
2	Kantasolututkimus Suomessa vuonna 2003	26
3	Web-kyselyyn vastanneet yritykset	30

1 Tiivistelmä

Tämä selvitystyö toteutettiin Tekesin ja Oulunseudun osaamiskeskuksen toimeksiannosta 1.4.–31.8.2003 välisenä aikana. Työn tarkoituksena oli kartoittaa Suomen kantasolututkimuksen nykytilaa ja liiketoimintamahdollisuuksia. Selvitys perustuu ensisijaisesti kantasolututkijoille ja potentiaalisille kantasoluteknologiaa hyödyntäville bioalan yritysten edustajille laadittujen Web-kyselyjen vastauksiin sekä henkilökohtaisiin haastatteluihin ja puhelin keskusteluihin. Kyselyyn, joka lähetettiin noin 40 tutkijalle, saatiin vastaus 26 tutkijalta. 15 kyselyä lähetettiin bioalan yrityksille, ja vastauksia saatiin 9. Henkilökohtaisesti haastateltiin yhteensä noin 25 tutkijaa tai yritysedustajaa. Puhelinkeskusteluja käytiin useita.

Haastattelujen ja kyselyjen perusteella Suomen kantasolututkimuksen nykytilannetta voidaan kuvailla siten, että Suomessa tehdään laaja-alaisesti sekä aikuisen että alkion kantasoluihin perustuvaa tutkimusta. Kuitenkin pelkästään kantasoluihin keskittyviä tutkijoita on Suomessa toistaiseksi vähän. Suomesta puuttuu vielä todellinen kantasolukulttuuri, jollainen on tunnistettavissa esimerkiksi Ruotsissa. Kantasoluihin liittyvä tutkimustoiminta on luonteeltaan vielä perustutkimuksellista, mutta kaiken kaikkiaan on nähtävissä kehittymistä soveltavaan suuntaan. Potentiaalisia kantasolututkimuksen hyödyntäjäyrityksiä on Suomessa toistaiseksi vähän, mutta suomalaisilla yrityksillä on kuitenkin jo näkemyksiä siitä, miten kantasoluja voidaan tulevaisuudessa hyödyntää liiketoiminnassa. Todellisten liiketoimintaodotusten nähdään olevan vielä vuosien päässä, joskin muutamissa sovelluksissa liiketoimintaan uskotaan päästävän selvästi nopeammin. Merkittävää kantasoluliiketoimintaa uskottiin olevan olemassa kymmenen vuoden kuluessa, ja alalle odotetaan syntyvän uutta yritystoimintaa.

Yritykset näkivät, että vuonna 2010 kantasolualalla

- Suomessa toimii useita pieniä innovatiivisia tutkijavetoisia yrityksiä
- Suomessa on yrityksiä, joiden pääliiketoiminta perustuu kantasoluteknologiaan
- Kehitettävät tuotteet voivat olla esimerkiksi solulinjoja tai geenimanipuloituja solulinjoja. Liiketoiminta puolestaan voi liittyä esimerkiksi lääketestaukseen, säätelymolekyyleihin, elimistön kudosaaurioiden hoitoon, verisiirännäisiin, materiaalikehitykseen, soluvalmisteiden tuottoon ja jakeluun, potilashoitoon...
- Varsinainen tuotteistus menee luultavasti vuoden 2010 tuolle puolen.

Tutkijat näkevät kantasolututkimuksen keskittyvän tällä hetkellä perustutkimusalueelle, mutta tulevaisuudessa ennistä enemmän sovelluksiin. Alalla uskottiin olevan merkittäviä mahdollisuuksia sekä kliinisessä että kaupallisessa mielessä. Tutkijoiden näkemykset kantasolusovellusten ilmaantumisen aikajänteestä vaihtelivat välillä 5–20 vuotta. Terapiasovellusten uskottiin syntyvän nopeammin aikuisen kantasolujen kuin alkion kantasolujen puolelta, mutta aikuisen ja alkion kantasolututkimusta toivottiin tuettavan tasapuolisesti. Tutkijat kaipasivat parempia yhteyksiä mahdollisiin tutkimuksen hyödyntäjätahoihin. Yritysyhteistyön esteeksi koettiin yhteistoimintaa tukevien rakenteiden puute. Tutkijoiden mielestä alalla tarvittaisiin pitkäjänteistä perustutkimuksen rahoitusta ja perustiedon lisäämistä, mikä uskotaan myös tukevan innovaatioiden syntyä. Myös tuki kehittyvälle soveltavalle tutkimukselle koettiin tärkeäksi, samoin kuin yhteistyöverkostojen luominen kansallisella ja kansainvälisellä tasolla. Suomella koettiin olevan kansallisia vahvuuksia esimerkiksi tukielimistöön liittyvien sovellusten alueella. Suomessa uskotaan jo olevan tutkimusprojekteja, joista voidaan odottaa syntyvän alalle uusia start-up-yrityksiä ehkä seuraavan viiden vuoden aikana. Tutkijat näkivät usliiketoimintamahdollisuuksia mm. lääke/toksisuustestausten, solumallien, geeninsiirron, soluterapian ja muiden hoitosovellusten, sekä kudosteknologian alueella.

Myös yritykset näkivät kantasolujen lupauksen suureksi, ja myös niissä toivottiin tutkijoiden ja yritysten suurempaa verkottumista. Samalla nähtiin, että yhteistyötä yritysten ja tutkijoiden välillä haittaa tutkijoiden fokuksen puute. Oma kantasoluosaamista yrityksissä oli toistaiseksi vielä vähän. Yritysten näkökulmasta kantasolutoimiala on alkuvaiheissaan ja sovellukset vielä kaukana. Aikuisen kudoksen kantasolujen kaupallistettavuuden nähtiin olevan selvästi lähempänä kuin alkion kantasolujen. Tästä syystä, sekä alkion kantasoluihin liittyvien eettisten ongelmien takia aikuisten kantasolujen hyödyntäminen nähtiin kiinnostavammaksi kuin alkion kantasolujen käyttö.

Kiinnostavimmiksi liiketoiminta-alueiksi yrityksissä koettiin

- kantasolusiirteet
- geeniterapiasovellukset
- sovellukset kudosteknologian alueella.

Alan toimijat mieltävät Suomen olevan selkeästi jäljessä sekä tutkimuksen että yritystoiminnan osalta kansainvälisestä kärjestä. Kansainvälisen toiminnan voidaan luonnehtia olevan kiivasta teknologiapohjan kehittämistä, johon liittyy aktiivinen patentointi. Haastatelluilla toimijoilla on kuitenkin se näkemys, että Suomella on valmiudet seurata alan kansainvälistä kehitystä, mikäli kantasolututkimusalaan panostetaan riittävän laajasti. Johtuen alan teknologisesta kypsymättömyydestä on vaikea esittää arvioita siitä, tulisiko Suomen panostaa johonkin erityiseen kantasolututkimuksen osa-alueeseen. Kantasolututkimuksen rahoittajien haaste onkin löytää alan sisältä keskeisiä avainaloja, joihin fokuoimalla sovellukset ja kaupallistaminen parhaiten etenevät.

Hyödynnettävyyden kannalta tärkeiksi kehittämiskohteiksi koettiin mm.

- Kantasolujen viljely ja kasvuolosuhteet
- Kantasolujen eristäminen
- Kantasolujen erilaistaminen
- Kantasolujen siirto potilaaseen / koe-eläimeen.

Selvityksessä esitetyt näkemykset edustavat kyselyyn sekä haastatteluihin osallistuneiden tutkijoiden ja yritysten edustajien näkökulmia aiheeseen.

2 Lyhyt johdatus kantasoluihin

Mitä kantasolut ovat ja missä niitä on?

Kantasolut ovat elimistön soluja, joiden erityispiirteinä ovat kyky jakautua ja pysyä erilaistumattomana sekä toisaalta kyky erilaistua erityyppisiksi kudoksiksi. Kantasolujen erilaistumispotentiaali vaihtelee riippuen siitä, mistä lähteestä ne ovat peräisin. Yleistetyt mitä pidemmälle edetään hedelmöityneestä munasolusta alkion ja sikiön kehitysvaiheisiin ja edelleen syntymän jälkeisen kehityksen kautta kohti aikuisen ja vanhenevan yksilön elimistöä, sitä enemmän elimistöstä löydettyjen kantasolujen erilaistumispotentiaali vähenee. Eräänä luokitteluna humaanikantasoluille voidaan pitää jakoa kantasolulähteiden mukaan alkion kantasoluihin, alkion sukusolujen kantasoluihin ja somaattisiin kantasoluihin. Somaattisten kantasolujen lähteinä ovat mm.: a) Aikuisen kudokset ja elimet, joista saadaan esim. veren hematopoieettiset kantasolut ja luuytimen kantasolut. b) Sikiön elimet tai kudokset, esim. abortoidun sikiön hermokudoksesta eristetyt hermoston kantasolut. c) Napaveri, josta voidaan syntymän yhteydessä saada mm. hematopoieettisia kantasoluja. Eri kudoksista, mm. maksasta, haimasta, aivoista, lihaksesta ja ihosta, kantasoluja on löydetty pieniä määriä. Kantasolujen taustasta, tutkimuksesta ja kehitysnäköymistä on laajempi esitys tämän selvityksen tieteellisessä johdannossa.

Kantasolututkimusalan historiaa ja kantasolujen kliininen käyttö

Kehitysbiologisen tutkimuksen näkökulmasta kantasolujen ja niiden erilaistumisen tutkimuksella on vuosikymmenien perinteet takanaan mm. alkionkehityksen varhaisvaiheiden tutkimukseen liittyen. Veren ja luuytimen kantasoluja on tutkittu kauan ja hematopoieettisten kantasolujen olemassaolosta on tiedetty jo yli 40 vuotta. Veren ja luuytimen kantasoluja onkin käytetty vuosikymmenien ajan veren- ja luuydinsiirtojen yhteydessä mm. leukemian hoidossa. Alkion kantasolututkimuksellakin on yli 20 vuoden historia takanaan. Aluksi opittiin eristämään hiiren alkion kantasoluja, mutta vasta v. 1998 löydettiin menetelmä eristää kantasoluja ihmisen alkiosta ja kasvattaa niitä laboratorio-olosuhteissa. Aikuisen ja alkion kantasolujen tutkimus on vuoden 1998 jälkeen kokenut uuden renessanssin, joka pohjautuu venäläisen solubiologi Friedensteinin 1960- ja 1970-luvuilla tekemään pioneerityöhön.

Mikä tekee kantasolututkimuksesta niin kiinnostavaa?

Kantasolututkimusala on noussut suuren yleisön kiinnostuksen kohteeksi, kun kantasolujen terapeuttisista käyttö-

mahdollisuuksista on alettu keskustella aiheen uudelleen 'lämmetessä' lähinnä alkion kantasoluihin liittyvien uusien löytöjen myötä. Suuren yleisön odotukset ovat suuria siihen nähden, että kantasoluista tiedetään vielä varsin vähän. Kantasolututkimus onkin suurelta osin tällä hetkellä perustutkimusta, joka todennäköisesti aikanaan johtaa myös kliinisiin sovelluksiin. Sitä ennen täytyy tieteen kuitenkin edistyä ja kantasolujen erilaistumispotentiaalia oppia hallitsemaan nykyistä paremmin. Suuria odotuksia kohdistuu kantasolujen käyttöön erilaisten parannuskeinoja vailla olevien vakavien sairauksien hoidossa.

Kantasolujen hyödyntäminen

Kantasolututkimuksen synnyttämiä kantasolujen käyttökohteita voidaan nykytietämyksen valossa esitellä seuraavasti: 1) Uusien kantasolupohjaisten terapiamenetelmien kehittäminen ja kantasoluista erilaistettujen solujen käyttö solusirteinä. Esimerkiksi insuliinia tuottavien solujen siirrot diabeteksen hoidossa ja dopamiinia tuottavien solujen siirrot Parkinsonin taudin hoidossa. 2) Humaanikantasolulinjojen käyttö prekliinisen vaiheen lääkekehityksessä ja toksikologiassa. 3) Kantasolujen käyttö geeniterapiassa. 4) Alkionkehityksen ja sen häiriöiden tutkiminen. 5) Solujen erilaistumisen perusmekanismien ymmärtäminen.

Mahdollisia kaupallisesti merkittäviä hyödyntämistapoja ovat ennen kaikkea uudet

- kantasoluihin perustuvat kliiniset soluterapiat
- soluterapiat yhdistettynä geeninsiirtoon
- kudosteknologian alueen sovellukset.

Selkeitä liiketoimintamahdollisuuksia tarjoavat myös

- Kantasolujen ja solulinjojen tuotanto, jakelu ja myynti
- Käyttö prekliinisessä lääkekehityksessä
- Solujen erilaistumiseen vaikuttavien tekijöiden tunnistus ja suojaaminen.

Suomen mittakaavassa merkittävää hyödyntämispotentiaalia voi aueta esimerkiksi kantasolujen yhdistämisestä biomateriaaleihin.

Kantasoluihin kohdistuu suuria liiketoimintaodotuksia. Esimerkiksi patentoinnin suhteen kantasoluala kasvaa nopeimmin. Kansainvälisesti voidaan sanoa, että USA, Ruotsi ja Iso Britannia ovat liiketoiminnassa huomattavasti muita edellä. Suomessa ei juuri ole tällä hetkellä pelkääntään kantasoluihin keskittyvää yritystoimintaa, kun taas esimerkiksi Ruotsissa yrityksiä on useita.

3 Kantasolutoimijoiden esittely

Suomessa on noin 35 kantasolututkimusta tekevää ryhmää, joissa on yhteensä noin 140 tutkijaa. Suomessa ei ole pelkästään kantasoluihin perustuvaa liiketoimintaa. Useat yritykset näkevät kuitenkin kantasolutoimialan merkittävänä tulevaisuuden kehitysalueena, jolle odotetaan syntyvän sekä uusia yrityksiä että olemassa olevien yritysten sovelluksia.

3.1 Tutkijat ja tutkimusryhmät

Selvityksen yhteydessä toteutettuun Web-kyselyyn vastasi 26 tutkijaa. Näistä 16 tutkijaa haastateltiin kyselyn lisäksi henkilökohtaisesti. Tämän lisäksi neljä tutkijaa ja eräs asiantuntija osallistuivat pelkästään henkilökohtaisiin haastatteluihin. Yhteensä kantasolututkimusta Suomessa tekee noin 140 tutkijaa. Web-kyselyyn vastanneet ja/tai haastateltavat tutkijat ja asiantuntijat on lueteltu liitteessä 1. Lisäksi selvityksen yhteydessä kartoitettiin tällä hetkellä käynnissä olevat kantasoluprojektit Suomessa ja ne on esitetty liitteessä 2. Yhteensä kantasolututkimukseen liittyviä projekteja kyettiin löytämään noin neljäkymmentä kappaletta. On huomioitava, että tähän mennessä Suomessa kantasolututkimukseen suunnattu rahoitus ei ole vielä ollut kovin laaja-alaista ja useat tutkijat ovat vasta suunnittelemassa kantasoluprojektien aloittamista. Edellä mainituista tekijöistä ja rajaamisen vaikeudesta johtuen kantasolututkimuksen kannalta keskeisiä tutkijoita on mahdollisesti jäänyt tämän selvityksen yhteydessä huomioimatta.

3.2 Yritykset

Web-kyselyyn, jossa kysyttiin kantasolujen hyödyntämiseen liittyvistä liiketoimintamahdollisuuksista vastasi yhdeksän bioalan yritystä Suomessa. Henkilökohtaisesti haastateltiin kuutta kyselyyn vastannutta yritystä. Web-kyselyyn vastanneet ja haastateltavat yritykset on lueteltu liitteessä 3.

3.3 Rahoittajat

Suomessa kantasolututkimustoiminnan osalta julkisia rahoittajatahoja ovat mm. *Suomen opetusministeriö*, *Suomen Akatemia* ja *Tekes*. Mahdollisia tulevia kantasolualan rahoittajia ovat mm. *Sitra ja kansainväliset ja kotimaiset sijoittajat*. Näiden rahoittajatahojen osalta on selvitetty suunnitelmia kantasolututkimuksen tukemiseksi tahojen edustajien ja asiantuntijoiden kanssa käytyjen puhelinkeskustelujen sekä internet-materiaalin avulla.

3.4 Muut tahot

Kantasolututkimustoiminnan kannalta merkittäviä toimijoita ovat mm. *Väestöliitto* ja *SPR Veripalvelu*. *Kansanterveyslaitoksella* ei ole kantasoluihin liittyvää toimintaa.

4 Www-pohjaisen kyselyn tulokset

4.1 Tutkijat

Tutkijat näkevät kantasolututkimuksen keskittyvän tällä hetkellä perustutkimusalueelle, mutta tulevaisuudessa entistä enemmän sovelluksiin. Tutkijoiden mielestä aikuisen ja alkion kantasolututkimusta tulisi tukea tasapuolisesti. Tutkijat kaipaavat parempia yhteyksiä mahdollisiin tutkimuksen hyödyntäjätahoihin.

Kyselyn perusteella kantasolututkimusta tehdään Suomessa Helsingissä, Turussa, Tampereella Oulussa ja Kuopiossa, eli kaikilla yliopistosairaalapaikkakunnilla. Tutkimustoiminta on hyvin laaja-alaista, ollen sekä aikuisen että alkion kantasolututkimusta, koe-eläintyötä että ihmisen kantasoluihin liittyvää tutkimusta, joka kattaa useita eri kudostyyppiä. Tutkijoiden taustana on yleensä vahva solu- ja kehitysbiologian osaaminen. Kyselyn perusteella kantasolututkimus on useimmissa tutkimusryhmissä esille noussut suuntaus. Sellaisia tutkimusryhmiä, joiden tutkimuksen pääasiallinen fokus on kantasoluissa, on vain muutamia. Kyselyn analyysin perusteella 124 henkilöä tekee tutkimusta, joka liittyy kantasolututkimukseen läheisesti ja näistä 78 tutkijan tämän hetkinen aihe keskittyy kantasoluihin.

4.1.1 Kantasolututkimustoiminta

Tutkimusalana kantasolututkimus on kyselyn perusteella Suomessa perustutkimusvaiheessa. Kantasolututkimustoimintaa voidaan luonnehtia siten, että eniten käytettyjä kantasolulähteitä ovat alkion sekä aikuisen kudoksen kantasolut, aikuisen luuydin sekä sikiön kudokset. Menetelmällisenä tutkimuksen apuna kantasoluja hyödynnetään mm. poisto- ja muuntogeenisten eläinten tuottamisessa. Suosituimpia perustutkimusaloja ovat mm. keskushermosto, hematopoeettiset kantasolut, luu- ja rustokudos, kantasolujen genomitutkimus sekä transgeenisten eläinten tuotanto sekä lukuisia muita yksittäisiä mainittuja osa-alueita.

4.1.2 Kantasolujen käsittely ja hallitseminen

Tutkijat hallitsevat kantasolujen käsittelyyn ja hallitsemiseen liittyen parhaiten kantasolujen identifioinnin, viljelyn

ja kasvuolosuhteet, eristämisen ja erilaistamisen. Kantasolujen manipulointi, kantasolujen siirto potilaaseen tai koe-eläimeen ja kantasolujen puhdistus ovat yleisemmin heikommin hallinnassa ja erityisesti puhdistusmenetelmät huonoiten tunnettuja.

4.1.3 Soveltava kantasolututkimustoiminta ja kantasolujen kliinisistä käyttömahdollisuuksista

Soveltavan kantasolututkimustoiminnan osalta tutkijoilla on vastausten perusteella pyrkimyksenä hyödyntää kantasoluja tulevaisuudessa mm. kliinisessä soluterapiassa ja kantasoluvälitteisessä geeniterapiassa ja tehdä aikuisen kantasolujen eristystä sekä rakentaa kudoksia. Lukuisia kliinisiä koesarjoja ollaan aloittamassa lähivuosien aikana.

4.1.4 Kantasolututkimukseen liittyvä julkaisutoiminta

Toistaiseksi julkaisutoiminta alaan liittyen on vielä vähäistä ja noin puolet kyselyyn vastanneista tutkijoista ilmoittaa tutkimusryhmän tuottaneen tähän mennessä kantasoluihin liittyen tieteellisiä julkaisuja. Tähän mennessä alaan liittyviä väitöskirjatöitä on tehty kyselyn mukaan 16 ja tällä hetkellä valmisteilla olevia väitöskirjatöitä on 37. Valmisteilla olevien väitöskirjatöiden aiheet liittyvät kudoksittain eriteltynä mm. luustoon, keskushermostoon, sekä lisäksi munuaisen, haiman, verisuoniston kantasolututkimukseen sekä alkion kantasoluihin.

4.1.5 Eettisiä näkökohtia

Hieman yli puolet tutkijoista ei näe ihmisalkion kantasolujen käyttöön ja tutkimukseen liittyvän suuria eettisiä ongelmia. Tutkijat suhtautuivat ihmisalkion kantasolujen käyttöön esim. kantasoluterapiassa suhteellisen myönteisesti, kuten myös suhtautuivat keskimäärin hyväksyvästi ihmisalkion kantasolujen ns. terapeuttiseen kloonaukseen, tosin selkeästi poikkeaviakin mielipiteitä esitettiin. Julkisen tutkimusrahoituksen pitäisi Suomessa kantasolututkimuksen osalta tutkijoiden mielestä selkeästi tässä vaiheessa tukea tasapuolisesti alkion sekä aikuisen kantasolututkimusta.

4.1.6 Kantasolututkimuksen rahoitus- pohja ja sen kehittäminen

Tällä hetkellä kantasolututkimuksen päärahoittajana toimii Suomen Akatemia. Merkittävänä rahoituslähteenä on myös opetusministeriö sekä yksityisistä säätiöistä mainitaan mm. Sigrid Juselius -säätiö. Myös Tekesin rooli on merkittävä. EU-rahoituksen laajuus on tällä hetkellä vähäinen. Vuonna 2006 toivotaan EU-rahoituksen sekä Tekesin rahoituksen selkeää kasvua ja Akatemian säilyvän tärkeimpänä rahoittajana sekä muiden rahoituslähteiden säilyttävän kohtalaisen merkittävän roolinsa.

4.1.7 Kantasolututkimustoiminnan yhteydet teollisuuteen

Kantasolututkimustoimintaan liittyen toistaiseksi kolme tutkimusryhmää esitti patentoineensa tutkimusideoitaan. Kuitenkin suojattavissa olevien sovellusten kehittämiseen suhtaudutaan optimistisesti niin että yli puolet kyselyyn vastanneista tutkijoista pyrkii tähän seuraavien vuosien aikana ja aikajänteen esittäneistä enemmistö 1–5 vuoden sisällä. Yritysyhteistyötä tutkimusryhmät tekevät jonkun verran, mutta esitetään myös tarve löytää hyödyntäjäyrityksiä. Tutkimuksen kaupallistamisnäkökohtia huomioidaan mm. Tekes-hankkeiden kautta, tutkimalla kansantaloudellisesti merkittäviä sairauksia, luomalla poikkiteeellisiä yhteistyöverkostoja eri osajien välillä (mm. solubiologia, biomateriaali, kliininen työ) sekä hyödyntämällä teknologiansiirtoyrityksiä.

Suomessa tutkijoiden esittämiä uusliiketoimintamahdollisuuksia tutkimuspuolella nähdään sekä perustutkimusta tukevana, lääketeollisuuden lääkekehitystä edistävänä sekä kliinisten sovellusten kehittämisessä. Alla luetellaan erilaisia tutkijoiden esille nostamia kaupallisesti sovellettavia toimintatapoja. Näitä ovat mm kantasolumallien tuottaminen perustutkimukseen, lääkeainetestaukseen, lääkekehitykseen ja toksikologiatutkimukseen sekä mahdollisuus tehdä sukusolujen myrky-, lääke- ja mutageenitestausta ja eturauhassyövän uusien hoitomuotojen lääkekehitystä. Tulevaisuudessa tutkimusryhmät panostavat mm. soluviljelyautomaatioteknologian kehittämiseen ja pyrkivät patentoimaan kantasolujen kehitystä ohjaavia molekyyliä. Geeninsiirtoon kantasoluihin liittyy kyselyn perusteella suuria mahdollisuuksia. On mahdollista, että tulevaisuudessa voidaan valmistaa erityisiä kantasolujen geenitera-

piavektoreita ja kaupallistaa turvallisia terapeuttisessa soluviljelyssä toimivia virusvektoreita. Kyselyyn vastanneiden tutkijoiden mukaan tulevaisuudessa on mahdollista kehittää toimivia menetelmiä insuliinia tuottavien solujen tuotantoon yhdessä teollisten partnereiden kanssa tai keskittyä turvallisten kantasolulinjojen myyntiin terapeuttisiin tarkoitukseen tai aluksi esim. tutkimustyön tarpeisiin. Uusliiketoimintamahdollisuuksia nähdään myös kliinisten hoitopalvelujen tuottamisessa. Näissä voidaan toteuttaa soluterapiahoitoja potilaan omia soluja käyttäen ja tavoitella kantasolusiirteitä, luu- ja rustosolusiirtoja, kudosteknologisia sovelluksia yhdistäen mm. biomateriaaleja ja kantasoluja. Tutkijoiden visioissa voidaan kliinisissä sovelluksissa myös pyrkiä sisäkorvan vaurioiden korjaukseen, urogenitaali systeemin regeneraatioon, nivelruston vaurioiden korjaukseen yhdistämällä sopivia biomateriaaleja sekä geeniterapiaa. Tutkijat arvioivat kuitenkin, että Suomessa kantasoluteknologiaa hyödyntävät yritykset olisivat tällä hetkellä kiinnostuneimpia kantasolujen hyödyntämisessä lääkeaineiden testauksesta.

4.1.8 Esityksiä kantasolututkimus- toiminnan kehittämiseksi

Tutkijat esittivät kyselyssä tutkimusryhmänsä osalta mielestään tällä hetkellä tärkeimpiä kehittämistoimenpiteitä, jotka edistäisivät kantasolututkimustoimintaa ja myöhempää tutkimustulosten kaupallistamista. Ensisijaisesti tutkimusryhmät toivoivat pitkäjänteistä tutkimusrahoitusta, perustutkimuksen turvaamista ja tukea soveltavalle tutkimukselle. Kantasolujen perusbiologia tulisi tuntea paremmin ja selvittää lajienvälisten erojen perusta. Kantasolujen kasvatusta laajassa mittakaavassa ja kantasolujen erilaistamisen hallintaa pidettiin tärkeänä. Helsingissä nostettiin esille asianmukaisten koe-eläintilojen rakentaminen Helsingin yliopistoon. Yleisesti nousi esille ajatus alkion- ja luuytimen kantasolujen pankkitoiminnan perustamisesta. Apua kaivattiin tutkimustulosten patentointiin. Tutkijat toivoivat löytävän yritysyhteistyökumppaneita, ylipäätään enemmän tietoa suomalaisista yrityksistä ja niiden kiinnostuksen kohteista. Yhtenä ratkaisumallina tarjottiin yhteistyöverkoston toteuttamista. Eräs tutkija kiteytti vastauksessaan yleisen ilmapiirin seuraavasti: ”On aika sammuttaa kantasoluihin liittyvä hype ja palauttaa kantasolututkimus todellisten asiantuntijoiden arvioitavaksi.”

4.2 Yritykset

Suomessa ei ole kyselyn perusteella tällä hetkellä yhtään yritystä, jonka toiminta perustuisi pelkästään kantasoluteknologiaan. Kyselyyn vastanneista yrityksistä kahdella on kuitenkin kantasoluihin liittyvää liiketoimintaa jo nyt. Lähes kaikki kyselyyn vastanneet yritykset katsoivat kantasolujen olevan osa liiketoimintaa vuonna 2010. Yritykset suhtautuivat eettisiin kysymyksiin selvästi tutkijoita kriittisemmin. Suurimpana uhkana nähtiin Suomen jälkeenyttäminen toimialalla, mahdollisuutena korkea tieteen, lääketieteellisen teknologian ja sairaanhoidon taso. Kiinnostaviksi liiketoiminta-alueiksi koettiin kantasolusiirteet, geeniterapiasovellukset ja sovellukset kudosteknologian alueella.

4.2.1 Kantasoluteknologia osana yritysten liiketoimintaa

Selvitykseen osallistuneiden yritysten toimiala liittyi lääketieteellisuuteen ja lääkekehitykseen, biomateriaaleihin, diagnostiikkasektorille sekä palvelutoimintaan. Yritysten toimipaikat olivat Turussa, Tampereella, Helsingissä sekä Kuopiossa. Kahdella yrityksellä oli kantasoluihin liittyvää liiketoimintaa (palveluliiketoiminta, istukkaveripankkitoiminta). Kyselyyn kantasolujen hyödyntämiseen liittyvistä liiketoimintamahdollisuuksista Suomessa vastasi yhteensä 9 bioalan yritystä, vastaajien asema yrityksessä oli toimitus- tai tutkimusjohtaja. Yrityksistä suurin osa oli 3–10 vuotiaita, kahden yrityksen ollen huomattavasti muita vanhempia. Toimialoittain tarkasteltuna viisi yritystä ilmoitti toimivansa lääketieteellisuuden tai lääkekehityksen alalla. Neljän yrityksen toimiala kattoi biomateriaalit ja kahden yrityksen diagnostiikkasektorin. Viiden yrityksen toiminta liittyi useammalle kuin yhdelle toimialalle. Yhden yrityksen toimiala liittyi muuhun toimialaan ja siinä palvelutoimintaan. Suurimmalla osalla yrityksistä oli tällä hetkellä markkinoilla olevia tuotteita. Ilmoitettujen henkilöstömäärien mukaan mukana oli alle kaksi alle viiden henkilön pienyritystä, kolme 30–72 henkilöstömäärän yrityksiä sekä kaksi 500–5000 henkilöä työllistävää yritystä. Lähes kaikilla yrityksillä oli lukuisia patenteja (2–20) tai patenttiperheitä.

4.2.2 Kantasoluihin suoraan liittyvä liiketoiminta

Kaksi yritystä ilmoitti että heillä on tällä hetkellä kantasoluihin liittyvää liiketoimintaa, toisella pääliiketoimintana ja toisella sivuliiketoimintana. Ilmoitettu liiketoiminta liittyi kantasolujen osalta palvelutoimintaan ja istukkaveripankkiin.

Yritykset arvioivat kantasoluihin liittyvää liiketoimintaa v. 2010 siten, että seitsemän yritystä esitti tällöin olevan sivuliiketoimintaa ja yksi yritys pääliiketoimintaa. Kolme yritystä vastasi, että he ovat tällä hetkellä hyvin tai erittäin hyvin tietoisia kantasoluteknologiaan perustuvista erilaisista liiketoimintamahdollisuuksista ja soveltuvuudesta osana yrityksensä liiketoimintaa. Jatkokysymykseen, millainen on tällä hetkellä yrityksenne kiinnostus selvittää kantasoluteknologiaan liittyviä liiketoimintamahdollisuuksia, vastasi kolme yritystä kiinnostuksen olevan suurta tai erittäin suurta. Kantasolujen käyttö nähtiin olennaisena osana yrityksen toiminnassa tai luonnollisena jatkumona nykyiselle toiminnalle.

4.2.3 Kantasolulähteiden kiinnostavuus ja kiinnostus kantasolujen eri käyttömahdollisuuksiin

Yrityksiä pyydettiin arvioimaan, millainen on tällä hetkellä eri kantasolulähteiden kiinnostavuus yrityksen kannalta. Alkion kantasolut herättivät jonkin verran kiinnostusta, kiinnostus oli kohtalaista ja tätä perusteltiin perustutkimusvaiheella ja perustutkimuksen merkitys pystyttiin ymmärtämään. Yritykset toivat esille mahdolliset alkion kantasolujen terapeuttiset sovellukset, joiden esitettiin olevan kaukana mutta potentiaalinen olevan suuri. Alkion kantasolut eivät herättäneet kiinnostusta yritysten keskuudessa. Lähes yhtä vähäistä oli kiinnostus sikiön kudoksen suhteen. Istukkaveri kantasolujen lähteenä oli jo liiketoiminnan kohteena. Aikuisen luuydin herätti yritysten keskuudessa vähäistä sekä kohtalaista kiinnostusta yhden yrityksen esittäessä erittäin suurta kiinnostusta. Perusteluina luuytimen kantasoluihin kohdistuvalle huomiolle esitettiin muun muassa se, että aikuisen luuydin antaa samantyyppisiä mahdollisuuksia kuin istukkaveri. Aikuisen kudoksen kantasoluista lueteltiin lähteinä mm. neuronaalet, luu, aivot, veri, rasva. Kokonaisuudessaan kiinnostus aikuisen muun kudoksen kantasoluja kohtaan oli lähes yhtä voimakasta kuin aikuisen luuytimen suhteen.

Yrityksiltä tiedusteltiin, kuinka kiinnostavana vaihtoehtona kantasolut nähdään yrityksen liiketoiminnassa tällä hetkellä tai tulevaisuudessa. Käyttö kantasolusiirteissä oli kolmen yrityksen mukaan melko tai erittäin kiinnostava. Perusteluina esitettiin elinluovutuksen rajallinen kapasiteetti. Käyttö lääkeaineiden testauksessa oli kahden yrityksen mukaan vähintään melko kiinnostava. Käyttö kudosteknologian sovelluksissa oli kolmen yrityksen mielestä melko tai erittäin kiinnostava. Geeninsiirrot kantasoluihin ja kantasoluvälitteinen geeniterapia oli neljän yrityksen mukaan melko tai erittäin kiinnostavaa. Kantasolupankki-toiminta keräsi kahden ja palvelut jotka liittyvät kantasolujen tuotantoon säilytykseen ja jakeluun yhden asiasta vastaavasti kiinnostuneen. Selkeästi suurinta yleistä kiinnostusta herättivät geeninsiirrot kantasoluihin ja kantasoluvälitteinen geeniterapia. Kuusi yritystä näki melko tai erittäin kiinnostavana vaihtoehtona kytkeä jotakin/joitakin luetelluista kantasolujen käyttömahdollisuuksista osaksi liiketoimintaa tällä hetkellä tai tulevaisuudessa ja kolme yritystä näki sen erittäin kiinnostavana vaihtoehtona.

4.2.4 Kantasolujen käsittelyyn ja hallitsemiseen liittyvien tutkimuskohteiden tärkeys

Yrityksiä pyydettiin numeroimaan kolme tärkeintä tutkimuskohdetta ja vaihtoehtoina annettiin: kantasolujen eristäminen, identifiointi, erilaistaminen, puhdistus, viljely ja kasvuolosuhteet, manipulointi, siirto potilaaseen tai koe-eläimeen. Tärkeiksi tutkimuskohteiksi kliinisten sovellusten kannalta yritykset kokivat kantasolujen siirron potilaaseen tai koe-eläimeen (6 yritystä), sekä kantasolujen vilje-

lyn ja kasvuolosuhteet (4 yritystä). Muut tutkimuskohteet saivat kukin korkeintaan kahden yrityksen huomion. Kausallisen hyödynnettävyyden kannalta vastaavasti kolmen tärkeimmän tutkimuskohteen kuuluvaksi esitettiin: kantasolujen siirto potilaaseen tai koe-eläimeen (5 yritystä), kantasolujen erilaistaminen (4 yritystä), kantasolujen viljely ja kasvuolosuhteet (4 yritystä) sekä kantasolujen eristäminen (3 yritystä).

4.2.5 Eettisiä näkökohtia

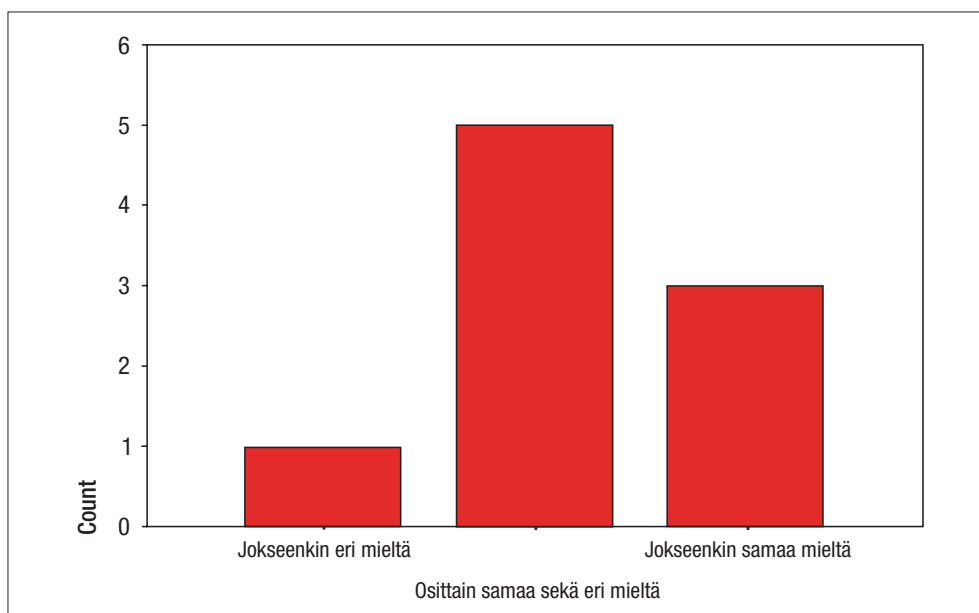
Kyselyssä esitettiin mm. väittämät:

- Ihmisalkion kantasolujen käyttöön ja tutkimukseen liittyy suuria eettisiä ongelmia (Kuva 1).
- Ihmisalkion kantasolujen käyttö mahdollisuuksien mukaan esim. kantasoluterapiassa on hyväksyttävää (Kuva 2).
- Ihmisalkion kantasolujen käyttö terapeuttisessa kloonauksessa on hyväksyttävää (Kuva 3).

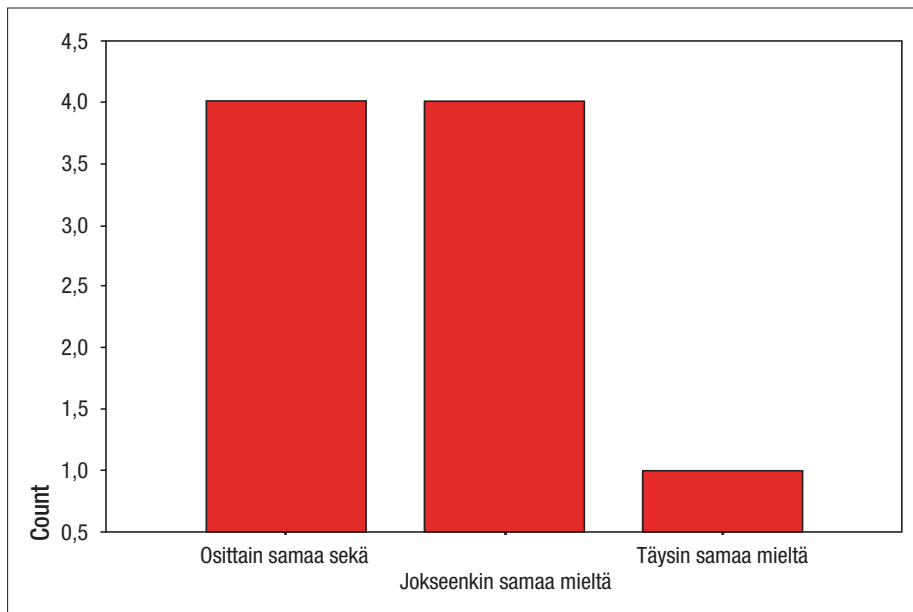
Eettisiä ongelmia näki moni.

Ihmisalkion kantasolujen käyttöön soluterapiassa suhtauduttiin myönteisemmin, vaikka suurin osa vastanneista ei allekirjoittanutkaan väitettä täysin.

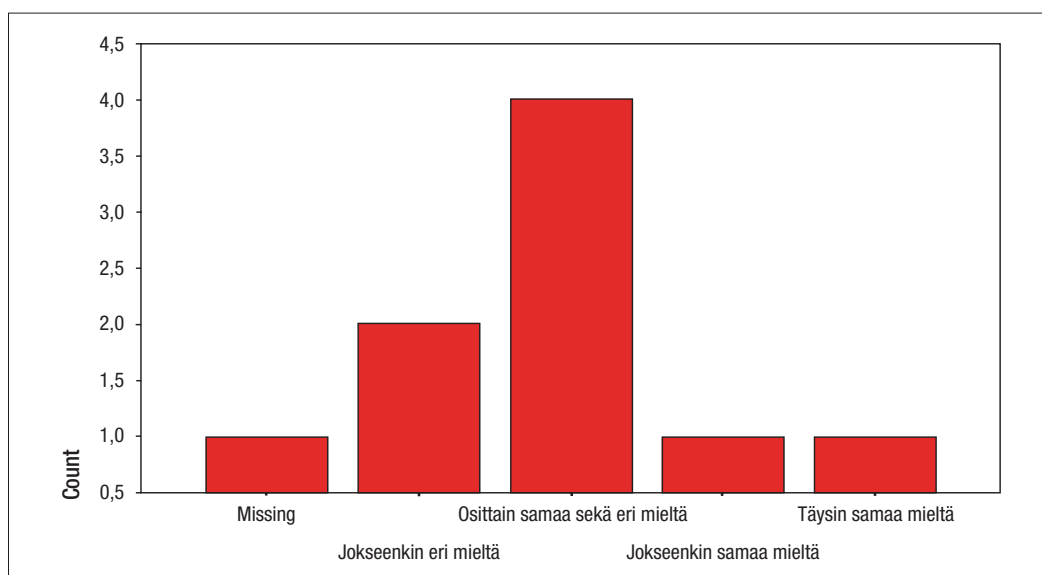
Ihmisalkion kantasolujen käyttöön terapeuttisessa kloonauksessa suhtauduttiin nuivimmin (kuva 3). Ainoana perusteluna esitettiin, että tutkimuksen osalta eettiset ongelmat ovat pieniä ja käytön osalta vaaditaan paljon lisää tietoa kantasolujen toimivuudesta uudessa ympäristössä.



Kuva 1. Eettisiä näkökohtia: Ihmisalkion kantasolujen käyttöön ja tutkimukseen liittyy suuria ongelmia.



Kuva 2. Eettisiä näkökohtia: Ihmisalkion kantasolujen käyttö mahdollisuuksien mukaan esim. kantasoluterapiassa on hyväksyttävää



Kuva 3. Eettisiä näkökohtia: Ihmisalkion kantasolujen käyttö terapeuttisessa kloonauksessa on hyväksyttävää

Yksioikoiset väitteet julkisen tutkimusrahoituksen suunnasta aikuisen kantasolututkimukseen sekä alkion kantasolututkimukseen saivat mielipiteet jakaantumaan. Voidaan kuitenkin tehdä päätelmä siitä, aikuisen kantasolujen tutkimuksen tukemiseen suhtauduttiin myönteisemmin, mutta käytännössä voimakkaat kannanotot olivat yksittäisiä. Yksittäisistä kannanotoista mainittakoon kom-

mentti, jonka mukaan aikuisen kudoksen kantasolut ovat jo kliinisissä kokeissa ja niiden kaupallistettavuus on paljon lähempänä kuin alkion. Alkion solujen vastattiin myös sisältävän eettisiä ja moraalisia kysymyksiä joita ei ole vielä ratkaistu, alkion kantasolujen tutkimus tulisi toteuttaa yliopistoissa ja teollinen fokus pitäisi yritysedustajan mukaan olla aikuisen kantasoluissa.

4.2.6 Yhteistyö

Kantasoluyhteistyössä Tekesin teknologiaohjelmassa esitti olevansa mukana kolme yritystä. Lisäksi kaksi muuta yritystä esitti olevansa mukana yritysyritysryhmittäin osallistuen johonkin muuhun kotimaiseen kantasoluhankkeeseen. Neljä yritystä ilmoitti osallistuvansa johonkin Tekesin teknologiaohjelmista. Kuusi yritystä ilmoitti olevansa mukana jossakin muussa kotimaisessa tutkimushankkeessa. EU:n 5. puiteohjelmassa oli mukana kaksi yritystä ja EU:n 6. puiteohjelmassa samoin kaksi yritystä. Kahdella yrityksellä oli myös puiteohjelmien ulkopuolista yhteistyötä. Ainoastaan yksi yritys ilmoitti tekevänsä Euroopan ulkopuolista tutkimusyhteistyötä. Yritykset mainitsivat tekevänsä tutkimusyhteistyötä seuraavissa maissa: Belgia, UK, Italia, Unkari, Ranska, Itävalta, ja USA. Kahdella yrityksellä oli tutkimus- ja tuotekehityssopimuksia ja strategisia liittoumia.

4.2.7 Kantasolututkimustoiminnan ja alan yhteistyöverkoston kehittäminen Suomessa

Yrityksiä pyydettiin arvioimaan mahdollisia eri kantasolututkimukseen ja alan yhteistyöverkoston liittyviä kehittämistoimenpiteiden merkitystä Suomessa. Kantasolututkimuksen oppitulojen perustamisella sekä verkostotutkijakoulun perustamisella pohjoismaisella yhteistyöllä yleensä nähtiin olevan suuri merkitys. Kysymys erillisen kantasolututkimuskeskuksen perustamisesta koettiin myös kokonaisuudessa melko merkitykselliseksi. Huomattakoon, että kaikki yliopistokaupungit saivat maininnan jossakin yhteydessä kantasolukeskuksen sijaintipaikan ehdotukseksi. Tekesin kantasolututkimusta ja yritystoimintaa tukevan teknologiaohjelman perustamisella olisi viiden yrityksen mielestä vähintään suuri merkitys. Sekä pohjoismaiden että suomen kantasoluklusterilla: yritysten, tutkimuslaitosten, rahoittajien ja viranomaisten muodostamalla yhteistyöverkoston oli neljän yrityksen mukaan suuri tai kahden mielestä erittäin suuri merkitys.

4.2.8 Yritysten esityksiä kantasoluteknologiaa hyödyntävän yritystoiminnan kehittämiseksi

Yritykset kuvailivat kyselyssä tällä hetkellä tärkeimpiä kehittämistoimenpiteitä, joilla edistettäisiin kantasolujen hyödyntämistä yrityksensä liiketoiminnassa. Vastauksissa tuli esille vahvasti se, että tutkimusala on vielä epäkypä ja kantasolubiologista perustietoa tulisi lisätä merkittävästi, ennen kuin mahdollisuudet liiketoimintaan kehittyvät.

Perustutkimukseen tulisi suunnata riittävästi rahoitusta, jotta kantasolujen identifiointi, eristys, puhdistus, käsittely ja viljelytekniikat kehittyisivät. Yritykset ottivat myös esille tarpeen saada tuotekehitysrahoitusta kantasoluja hyödyntävien palvelutoimintojen kehittämiseksi.

4.3 Yhteenveto kyselyn tuloksista

Keskimäärin yritykset näkivät tutkijoita enemmän eettisiä ongelmia ja suhtautuivat tutkijoita kielteisemmin ja epävarmemmin ihmisalkion kantasolujen käyttöön kantasoluterapiassa tai terapeuttiseen kloonaukseen. Julkisen tutkimusrahoituksen suuntaamisen suhteen yritysten mielipiteet olivat tutkijoita jyrkemmin tukemassa ensisijaisesti aikuisen kantasolujen tutkimusta.

Tutkijat arvioivat, että Suomessa kantasoluteknologiaa hyödyntävät yritykset olisivat eniten kiinnostuneita kantasolujen hyödyntämisessä lääkeaineiden testauksesta, mutta tämän selvityksen kyselyyn vastanneiden yritysten osalta kiinnostus lääkeaineiden testaukseen oli yleensä vähäistä. Sen sijaan yritykset kokonaisuudessaan esittivät suurinta kiinnostusta geeninsiirroista kantasoluihin ja kantasoluvälitteisestä geeniterapiasta, vaikka yksittäisten yritysten kiinnostus jakaantui laajalle kantasolujen hyödyntämisen alueille. Yritysten mukaan kantasolujen siirto potilaaseen tai koe-eläimeen oli tällä hetkellä kliiniseltä sekä kaupalliselta kannalta kantasolujen käsittelyssä tärkeintä, mutta tätä vaihtoehtoa ei yksikään tutkija esittänyt tällä hetkellä kaikista tärkeimmäksi, vaikka huomioivatkin sen osittain kuuluvaksi tärkeimpien joukkoon.

Yritykset esittivät näkemyksiään siitä, millaisessa roolissa kantasoluteknologian hyödyntäminen on suomalaisten yritysten toiminnassa v. 2010. Esitettiin, että Suomessa toimii useita pieniä tutkijavetoisia innovatiivisia yrityksiä tai yrityksiä jotka tuottavat teknologiapalveluita. Suomessa uskottiin yleisesti olevan yrityksiä, joiden pääliiketoiminta perustuisi kantasoluteknologiaan, vaikka ei uskottu, että näillä yrityksillä olisi vielä markkinoilla olevia tuotteita. Potentiaalisina tuotteina nähtiin myytävä solulinja tai geenimanipuloitu solulinja. Uusien yritysten toiminnan esitettiin perustuvan mm. johonkin innovatiiviseen suppeaan patentoituun teknologiaan tai tuoteideaan, joka perustuu hyvään yhteistyöhön perustutkimuksen kanssa, soluvalmisteiden tuotantoon ja potilashoittoon esimerkiksi lääkekehityksen alueella, säätelymolekyyliden alueella, kudostutkimuksessa tai bioyhteensopivien materiaalien alueella.

Taulukossa 1 on tutkijoilta ja yrityksiltä saatujen vastausten mukaisesti koostettu SWOT-nelikenttä.

Taulukko 1. Yritysten ja tutkijoiden näkemyksiä Suomen nykytilanteesta (SWOT-analyysi).

Vahvuudet	Heikkoudet
<ul style="list-style-type: none"> • alan toimijoiden yhteistyövalmius- ja halu • tutkimusalan suuri potentiaali • Suomen salliva lainsäädäntö • Suomen yleinen myönteinen ilmapiiri kantasolututkimusta kohtaan • kantasolututkimuksen hyödyntäjäyritysten olemassaolo • tutkimusperinne ja perustutkimus vahvaa(solu- ja kehitysbiologia, biomateriaaliteknologia) • olemassa olevat tutkijaverkostot • olemassa olevan tutkimuksen monipuolisuus • Veripalvelussa olemassa oleva soluvalmisteiden laatujärjestelmäosaaminen • -materiaalikehikkojen valmistusosaaminen 	<ul style="list-style-type: none"> • Suomi jäljessä kansainvälisestä kärjestä • pienet resurssit/vähän tutkijoita/vähän hyödyntäjäyrityksiä • kansainvälisten kontaktien vähäisyys • vähän tutkimusryhmiä joiden pääfokus kantasoluissa • alan koulutustoiminta puutteellista • kliiniset sovellukset kaukana • ei olemassaolevaa kantasoluteknologiaan perustuvaa yrityskantaa • kantasoluteknologian hyödyntämisestä kiinnostuneiden yritysten pääfokus muualla • kliinisten tutkimuksien vaikea toteuttaminen Suomessa • yritysten kokemattomuus ja riskinotto • GMP-laboratorioiden puute • kliiniset sovellukset ovat kaukana
Mahdollisuudet	Uhkat
<ul style="list-style-type: none"> • tutkimus-yritysyhteistyön tehostaminen • tutkimuskeskuksen/keskusten perustaminen ja onnistunut toiminnan keskittäminen • kantasoluteknologian suuri sovelluspotentiaali mm. kudosteknologian ja kantasoluterapian alueilla tai yhdistettäessä kantasoluja biomateriaaleihin • pitkäjänteinen perustutkimukseen suunnattu rahoitus ja soveltavan tutkimuksen rahoitus kehittävät alaa oikeaan suuntaan • kansallinen ja kansainvälinen verkostoituminen • alan koulutustoiminnan organisointi • tutkimuksen käyttöalueet vielä fokusoitumatta, ongelmat tuntemattomia • soveltavan tutkimuksen onnistunut fokuointi ja kaupallistamisen onnistuminen • uuden kantasoluteknologiaan perustuvan yritystoiminnan syntyminen 	<ul style="list-style-type: none"> • kansainväliset kilpailijat keskittyvät selkeämmin hyödyntämiseen • keskitytään hyödynnettävyyden kannalta toisarvoisten seikkojen tutkimukseen • rahoitusresurssien ehtyminen • toimijoiden yhteistyön epäonnistuminen • regulatiiviset tekijät jarruttavat kaupallistamista • soveltavan tutkimuksen fokuoinnin puute estää kaupallistamisvalmiuksien kehittymistä • liian varhainen panostus soveltavaan tutkimukseen voi vaikeuttaa innovaatioiden syntymistä • tutkimustoimijoiden keskinäinen kilpailu

5 Haastattelujen tulokset

5.1 Tutkijat

Alalla uskotaan olevan merkittäviä mahdollisuuksia, myös kaupallisesti. Tutkijoiden näkemykset kantasolusovellusten ilmaantumisen aikajänneestä vaihtelivat välillä 5–20 vuotta. Terapiasovellusten uskotaan tulevan nopeammin aikuisten kantasolujen kuin alkion kantasolujen puolelta. Suomessa on Ruotsiin nähden etumatkaa luualalla. Yritysyhteistyötä haittaa yhteistoimintaa tukevien rakenteiden puute. Tutkijat esittävät yhdeksi ratkaisuksi yhteisen seminaarin järjestämistä.

5.1.1 Yleistä kantasolututkimuksesta

Yleisesti tutkijat näkivät kantasolututkimuksen olevan alana merkittävä ja sisältävän suuria mahdollisuuksia. Samalla tiedostettiin se, että tällä hetkellä toimiala on alkuvaiheessa ja kantasolujen toiminnan todellinen ymmärtäminen ja hallinta on vielä melko vähäistä. Muutamat tutkijat esittivät myös tutkimuksen kehityksen suunnan olevan myös vaikeasti ennustettavaa. Kantasolututkimuksen tämän hetken suosiota muutamia tutkijat esittivät kuvaamalla sitä populaarialueeksi, muoti-ilmiöksi, joka on verrattavissa aids-tutkimuksen suosioon. Kantasolututkimuksen osuuden ilmoittaminen omasta tutkimustoiminnasta on tutkijoiden mukaan hankalaa, samoin kantasolututkimuksen määrittäminen. Kantasolututkimus voi laajasti määrittelyn kattaa alkion, aikuisen kudoksen tutkimuksen, sikiön kantasolujen tutkimuksen ja ituradan siittiöiden kantasolujen tutkimuksen sekä käytännölliset ja tekniset tutkimusalueet ja kantasolupankki- sekä veripalvelutoiminnan. Suppeamman määrittelyn mukaan kantasolututkimus kattaa sovellettavuutensa mukaan ihmisen alkion kantasolututkimuksen ja luuytimen pluripotenttien kantasolujen tutkimuksen.

Joissakin haastatteluissa sivuttiin lyhyesti nykyään käytössä olevia kantasoluterapiamuotoja, joista mainittiin luuydin-siirrot sekä luuytimen kantasolujen siirrot, missä kantasolupopulaatio on puhdistettu. Muutamat huomioivat puhdistukseen liittyvän kehittämistyötä ja eräs tutkija mainitsi kantasolujen mobilisoinnin syöväen tukihoidotuotona.

5.1.2 Kantasoluterapian kehityksestä ja haasteista

Tutkijat eivät odottaneet kliinisten ja kaupallisten sovellusten kehityksen olevan nopeaa. Tähän liittyen tutkijat esittivät kuitenkin erilaisia näkemyksiä ja aikajänne sovellusten suhteen vaihteli 5–20 vuoden välillä. Yleensä haittana pidettiin median antamaa virheellistä toivoa siitä, että tutkimuksen sovelluksissa oltaisiin todellista lähempänä.

Tutkijat esittivät haastattelussa että aikuisen kudoksen luuytimen kantasoluihin liittyvät terapiasovellukset tulevat kehittymään aikaisemmin kuin alkion kantasolujen terapiasovellukset. Alkion kantasolujen terapian kehittymiseen liittyvinä hidastavina tekijöinä nähtiin eettiset ongelmat, hyljintäongelmat ja mahdollisesti syöpää aiheuttavat tekijät. Terapeuttinen kloonauksen otettiin melko usein esille mahdollisuutena hyljintäongelmien ratkaisussa. Alkion kantasolulinjojen perustamiseen liittyen esitettiin muutamia mielipiteitä, joissa esitettiin että tarvitaan kenties tuhansia alkion kantasolulinjoja, jotta saadaan terapiassa tarvittavia määriä eri kudostyyppisiä. Kantasoluterapian suhteen eräänä keskeisenä kysymyksenä nähtiin kantasolujen tuotanto riittävän suuressa mittakaavassa ja massatuotannon kehittäminen miellettiin erääksi perustutkimuksen painopistealueeksi.

5.1.3 Kliinisiä ja kaupallisia näkymiä

Haastatteluissa otettiin esille kantasolupankkitoiminta eräänä kaupallisena mahdollisuutena, mutta sen arveltiin toteutuvan mieluummin jonkun yhteisöllisen organisaation yhteydessä non-profit-periaatteella. Seuraavassa esitetään poimintoina joitakin yksittäisiä kantasolututkimuksen synnyttämiä kaupallisia mahdollisuuksia ja kehitysnäkymiä, joita haastateltavat ottivat esille.

Kantasolusiirteiden kautta kliiniseen terapiaan tähtäävän tutkimuksen tavoite on tutkia kantasolujen ja erilaisten biomateriaalien yhteisvaikutuksia, erilaisten biomateriaalikehikkojen käyttöä solujen kasvualustoina ja toisaalta implantointitarkoitukseseen liittyen. Kantasoluterapiavaihtoehtona potilaan omien kantasolujen stimulointi nähtiin hyvin potentiaalisena hoitomuotona tulevaisuudessa. Eräs esille nostettu terapiahallisuus tutkimus liittyy hermoston ja sisäkorvan vaurioiden korjaukseen potilaan omia soluja

käyttäen. Useiden haastateltavien tutkimuksen päähuomio oli keskittynyt veren kantasolujen tutkimukseen ts. hematopoieettisten kantasolujen tutkimukseen, lymfosyytteihin tai verisuonen kantasolujen tutkimukseen. Hematopoieettisten kantasolujen tutkijoiden osalta esitettiin, että tavoitteena on pyrkiä kantasolujen erilaistamiseen suuntaamiseen ja hyödyntämiseen lääkeaineiden kehityksessä. Kantasolujen ja syöpäsolujen mielenkiintoiset yhtäläisyydet heijastuivat haastattelussa usein esille otettuna kantasolujen hyödyntämisenä mm. syövän hoitomuotojen kehittämisessä. Eräs tutkija esitti kaupallisena mahdollisuutena ja alustavana yrityksen liiketoimintamallina sen, että yritys huolehtisi aikuisen luoymien kantasolujen keräyksestä ja säilytyksestä ja myisi kantasoluja niitä tarvitseville yrityksille sekä tutkijoille tutkimuskäyttöön. Haastattelussa monet tutkijat mainitsivat yleisesti mahdollisuuden kantasolujen jakeluun liittyvästä yritystoiminnasta. Eräs tutkija ennusti haastattelussa, että tässä vaiheessa tulevat menestymään reagensseja ja menetelmiä tutkimuskäyttöön tekevät yritykset, jotka luovat osaltaan tällä hetkellä tarvittavaa struktuuria ja järjestelmää. Kaksi tutkijaa esitti yritysten hyödyntävän kantasoluja ensin toksisuustestauksessa sekä lääkekehityksessä lääkeainetestauksessa ja tässä kantasolumalleilla saadaan eläinmalleihin verrattuna huomattavaa etua. Esitettiin myös, että yritykset on osin pakotettukin kulkemaan tätä tietä, eivätkä kaikki yritykset tähtää toiminnassaan klinisiin sovelluksiin.

5.1.4 Suomen vahvuuksista ja heikkouksista

Tutkijat mainitsivat yleisesti vahvuutena Suomen pitkän ja maineikkaan kehitysbiologiaan liittyvän tutkimusperinteen. Kehitysbiologinen lähtökohta nähtiin useasti myös hyvänä lähestymistapana kantasolututkimukselle. Myös Suomen salliva lainsäädäntö sekä yleisen kantasolututkimuksen suhteen myönteinen ilmapiiri nähtiin vahvuutena samoin kuin olemassa oleva positiivinen ilmapiiri toimivalle yhteistyölle.

Useita näkemyksiä esitettiin siitä, että todellinen kantasolututkimustoiminta on Suomessa vielä ohutta eikä Suomessa ole vielä varsinaisia kantasolututkimusryhmiä olemassa. Kaupallistamisen suhteen esitettiin positiivisessa valossa se, että Suomessa voisi olla useita tuotekehitystyöstä kiinnostuneita tutkijoita. Toisaalta haastattelussa tuli ilmi, että kaupallistaminen on hidasta ja Suomessa puuttuu kaupallistamisessa tarvittava ammattikunta: yritysjohtajat, neuvottelijat, partnerien etsijät sekä yhteydet maailmanmarkkinoille. Yleiseksi bioalan pullonkaulaksi mainittiin markkinointituntemuksen puute ja Suomen vähäinen yrittäjämäärä.

5.1.5 Suomen tilanne kansainvälisessä perspektiivissä

Suomen kantasolututkimuksen kansainvälisestä tasosta yleisimmin esitettiin näkemyksiä, joiden mukaan Suomi ei ole kovin korkealla kansainvälisesti kantasolututkimuksessa, mutta kehityksessä on mahdollista kiihtyä, mikäli alaan panostetaan. Ruotsi on tutkijoiden mukaan huomattavasti Suomen edellä. Toisaalta useissa kommentteissa epäiltiin Ruotsinkin todellista kantasoluosaamista siten, että osa tutkijoista ei usko Ruotsin näkyvästä esillä olosta huolimatta olevan juuri Suomea pidemmällä. Edelleen epäiltiin siitä, kuinka hyvin Ruotsissakaan on kyetty karakterisoimaan alkion kantasolulinjoja. Yksittäisessä haastattelussa nostettiin esiin Suomen vahvuus luualalla. Esitettiin näkemys, että mikäli Suomessa ei panosteta kantasoluihin, niin silloin Suomi jää alan takapajulaksi ja jos panostetaan, niin tällöin ainakin pystytään seuraamaan kehitystä, josta saattaa avautua mahdollisuuksia läpimurtoihin.

5.1.6 Kantasolututkimuksen kehittäminen

Tutkijat vaikuttivat olevan hyvin yhtenäisesti sitä mieltä, että kantasolututkimuksen kehittämiseksi Suomessa perustutkimuksen tasoa on nostettava ja huomiota on kiinnitettävä *perustutkimuksen tukemiseen*. Tutkijoiden mukaan on tärkeää että *kantasolututkimus säilyy monipuolisena* ja myös soveltavaa tutkimusta on kehitettävä. Eräs tutkija esittikin, että jokaisella kantasolututkijalla on hyvä olla oma 'niche' kantasoluihin ja tämä luo osaltaan tarvittavaa diversiteettiä Suomessa. Läpimurtojen ennustaminen ja kantasolututkimuksen fokusointi ja suuntaaminen mielekkäällä tavalla tällä hetkellä nähtiin erityisen vaikeaksi ja tätä kuvaa eräs kommentti: "Mikä tällä hetkellä näyttää lupaavalta, niin voi 5 vuoden päästä näyttää ihan toisenlaiselta." Eräs tutkija esitti, että *alkion kantasolututkimuskeskuksen perustaminen* ja kantasolulinjojen perustaminen ja viljely on mielekästä keskittää Suomessa yhteen keskuksen ja näin luoda mahdollisuudet saada pluripotentteja kantasoluja ja alkion kantasoluja tutkijoiden käyttöön. Useat tutkijat korostivat hyötyä, jota kantasolujen koordinoitu jakelu tutkimuskäyttöön toisi.

Useasti haastattelussa nostettiin esiin perustutkijoiden ja kliinisten työn osaajien välillä yhteistyön tärkeys sovellusten kehittämisessä. Tämän hetken yhteistyön laajaa tarvetta tutkijoiden välillä sekä tutkimusalan monimuotoisuutta kuvaa myös erään tutkijan epäily, että tuskin Suomessa tulee lähiaikoina yksikköä joka hallitsee karakterisoinnin, erilaistamisen, analytiikan ja tuotantojärjestelmät.

Muutammat tutkijat ottivat haastattelussa esille myös sen, kuinka lainsäädäntö ja tiukentuneet säädökset osaltaan rajoittavat omaa tutkimustoimintaa sekä yleistä tutkimuksen edistymistä. Tähän liittyen eräs tutkija esittää mm. tutkimustoimintaa rajoittavana tekijänä EU:n kielteisen suhtautumisen geenimanipulaatioon sekä eettisen toimikunnan kielteisen kannan kimeeristen kokeiden suorittamiseen. Samalla viitataan eläinkokeiden osalta tiukentumassa oleviin säädöksiin, jotka myös hidastavat tutkimuksen edistymistä.

5.1.7 Näkemyksiä yhteistyöstä ja verkostoitumisesta

Yhteistyö- ja klusteriajatus Suomen kantasolutoimijoiden kesken sekä Ruotsin suuntaan miellettiin tärkeäksi asiaksi. Erillisinä yhteistyötarpeina Ruotsin suuntaan esitettiin mm. lupajärjestelmien tekeminen samankaltaisiksi sekä yhteinen kantasolupankki. Yritysten ja tutkimusryhmien väliseen yhteistyöhön liittyen eräs tutkija esitti, että malli jossa tutkimusryhmät tekevät keskenään töitä ja taustalla on yksi yritys voi olla toimiva. Tutkijat mielsivät tutkijoiden keskinäisen verkostoitumisen tapahtuvan helposti ja luontaisesti, mutta yhteistyön haasteet ilmenevät yritysten mukaantulon jälkeen. Muutammat tutkijat epäilivät yritysten todellisia tämänhetkisiä valmiuksia kantasolututkimuksen hyödyntäjinä ja samalla esitettiin start-up-yrityksillä olevan paremmat mahdollisuudet, vaikka tällaisten yritysten olisikin hyvä olla klusteritoiminnassa mukana alusta alkaen. Konkreettisenä lähitulevaisuuden näkemyksenä tutkijat toivat poikkeuksetta esille tarpeen järjestää Suomen kantasolualan alan toimijoiden seminaarin.

5.1.8 Rahoituksen aikajänteestä

Yleisesti rahoittajien suuntaan tutkijoiden esittämissä kommentteissa tuli ilmi se, että biotekniikan ala ja kantasolututkimus vaatii pitkäjänteistä rahoitusta. Mainittiin mm. 5–15 vuoden rahoituksen aikajänteitä. Tässä yhteydessä otetaan esille laajasti tutkijoiden tunteja kuvaava kommentti: ”Biotekniikassa kestää 20 vuotta, ennen kuin keksinnöstä syntyy tuote, ja voi mennä vieläkin kauemmin, se on ollut aina näin, ja se pitää uskoa...”.

5.2 Yritykset

Kantasolujen lupaus nähtiin suureksi. Tutkijoiden ja yritysten suurempaa verkottumista toivottiin, mutta samalla nähtiin, että yhteistyötä yritysten ja tutkijoiden välillä haittaa tutkijoiden fokuksen puute. Kantasolujen saanti yrityksiin on tällä hetkellä vaikeaa. Kantasolutoimiala on yritysten näkökulmasta alkuvaiheissaan ja sovellukset vielä vuosien päässä. Esimerkiksi kantasolujen erilais-taminen ja biomateriaalisovellukset koettiin kiinnostavina. Kiinnostaviksi liiketoiminta-alueiksi koettiin kantasolusiirteet, geeniterapiasovellukset ja sovellukset kudosteknologian alueella.

5.2.1 Kantasolutoimiala yrityksen liiketoiminnan kannalta

Haastateltujen yritysten intressi kantasoluihin vaihteli voimakkaasti yritysten toimialan mukaan. Yritykset osoittivat kiinnostusta kantasolujen erilaistamisen ja tämän säätelyn hallintaan erilaisilla lääkeaineilla. Kiinnostusta osoitettiin myös keskushermoston degeneratiivisiin sairauksiin ja siihen, miten hermosoluja voisi korvata kantasolujen avulla. Myös eläinten kantasolut nähtiin kiinnostavana kohteena ihmisen kantasolujen lisäksi. Kantasolujen saanti on vaikeaa lääkeyrityksille tällä hetkellä ja immateriaalioikeuksienkin takia lääkekehityksessä koettiin hyväksi tiivis yhteistyö yliopistoryhmien kanssa.

Osa haastatelluista yrityksistä toimi biomateriaalialalla. Näiden toimijoiden oli helppo nähdä tulevaisuuden kantasolusovelluksena erilaisten 3-ulotteisten kehikkojen ja kantasolujen yhdistämiseen perustuvat tekniikat. Osa haastatelluista yrityksistä eivät kliiniset sovellukset kiinnostaneet lainkaan. Näiden yritysten mielestä tarvitaan uusia avaintoimijoita, joiden päätoimialaksi tulisi kantasolujen tuotto tai markkinointi.

Kliinisistä sovelluksista yritykset kommentoivat että tutkimuksessa tulisi identifioida kantasoluryhmä jolla voitaisiin esim. sydäninfarktista toipumista nopeuttaa ja tähän perustuen patentoida solujen käyttötarkoitus. Kyseessä olisi soluterapia paikalliseen käyttöön ja palveluiden tarjoaminen omaan tarpeeseen oman maan sisällä.

5.2.2 Kantasolutoimialan tulevaisuus

Osa haastatelluista yritysten edustajista uskoi kantasolututkimuksen tulevaisuuden potentiaalin olevan tietyllä tavalla rajaton. Reaaliset kehitysnäkymät paljastuvat hyvin myöhään ja nyt ollaan alussa. Alkion kantasoluissa on suurin potentiaali, mutta niiden suhteen ollaan kauimpana sovelluksista. Yritysten mukaan nyt pitäisi pystyä tekemään viisaita arvioita potentiaalisten sovelluskohteiden valinnassa. Osa haastatelluista yritysedustajista esitti, että kantasolusovellukset syntyvät vasta sitten kun on riittävän paljon tehty tutkimusta monella eri alalla ja siten löydetään uutta ja ainutlaatuista. Toisaalta yritysten mielestä nyt kantasoluista ehkä etsitään vastauksia kysymyksiin, jotka olisivat yksinkertaisemminkin ratkaistavissa. Kantasoluhoidosta hyötyvien potilaiden lukumäärä voi olla liian vähäinen liiketaloudelliselta kannalta katsoen. Tässä puhutaan erittäin edistyneestä ja kalliista lääketieteestä.

5.2.3 Näkemyksiä yhteistyöstä

Osa haastatelluista yritysten edustajista koki, että tutkijoilla on tutkimuksessaan fokuksen puute, koska heillä ei ole toimintaa rajoittavia ehtoja. Tutkijoiden kanssa yhteistyö tulisi saada tiiviimmäksi ja puhuttu kieli molemmin puolin ymmärrettäväksi. Verkostoituminen on tärkeää, mutta sen pitäisi rakentua ja laskeutua osaajien tasolle. Periaatteessa yrityksiä edustajat kokivat yhteistyön tarpeelliseksi mutta kuitenkin tarvelähtöiseksi.

5.2.4 Suomen mahdollisuudet kansainvälisessä kilpailussa

Seuraavaksi esitetään suoria lainauksia haastatelluista:

- Suomessa on laadullisesti hyviä tutkimusryhmiä kantasolututkimuksessa maailman tasoonkin verrattuna ja sitä voidaan pitää vahvuutena.
- Problematiikka on niin laaja ja vaatii niin laajaa poikkitieteellistä verkostoa, että jos Suomessa haluttaisiin päästä tuloksiin, pitäisi keskittyä yhteen tai kahteen kudoseseen ja sitten tehdä työnjako. Yhdistämällä voimat Suomen kokoisessa paikassa niin se vastaisi ehkä yhtä amerikkalaista biotech-yritystä. Ollaan vielä perustutkimusvaiheessa, analogia geeniterapiaan antaa kuvan, että ehkä kantasolututkimus on samalla tasolla kuin geeniterapia 10 vuotta sitten, tai vieläkin enemmän alkuvaiheessa. Pitäisi kehittää sitä osaamista ja rakentaa informaatiota, joka luo bisneksen.
- Suomi on pieni pelaaja, ja pitäisi löytää niche, kuten esimerkiksi suomalaiseseen tautiperimään kuuluvat sairaudet. Haasteelliseksi tilanteen tekee se, että esimerkiksi USA:ssa keksinnöt suojataan hyvin ja tutkimusta tehdään paljon yrityksissä. Suomalaisetkin voisivat hakea alkion kantasolututkimukseen rahoitusta USA:sta.

- Eurooppa on alkion kantasolututkimuksessa USA:aa edellä, mutta potentiaalisissa sovelluksissa USA on edellä.
- Suomessa pitäisi määrittellä tutkimuksen painopistealueita ja hyvä määrittää muutama vahvuusalue, koska varmasti ei kovin monelle kantasolusovellusalueelle ole resursseja lähteä. Ehkä niiden yritysten osalta jotka esimerkiksi eristävät soluja pitäisi pystyä valitsemaan riittävän kapea alue, johon lähtevät panostamaan. Tutkimusta toki voidaan tehdä laajemmin.
- Ruotsin panostus kantasoluihin on suurta ja mm. Lundin kantasolukeskuksen suuret tutkijamäärät osoittavat kiinnostuksen määrän. Suomessa ollaan vielä aika alkuvaiheessa ja kestää vielä pari vuotta ennen kuin julkaisuja saadaan enemmän.
- Jos haluaa mennä uusille urille, sitä on vaan sitten heittäydyttävä, hypätä koneesta ja toivoa että laskuvarjo avautuu. Suomi tarvitsee uudelleenajattelua ja pioneerihenkeä, sillä jos kaikki vain tekevät sitä, mikä on entuudestaan tuttua, ei se johda mihinkään.

5.3 Muut tahot

5.3.1 Suomen opetusministeriö

Suomen opetusministeriö on yliopistoille suuntaamassaan Biotekniikkaan kohdistetussa erillisrahoituksessaan huomioinut kantasolututkimuksen. Kantasolututkimus on ollut v. 2000–2003 uutena kehittämiskohteena mukana ja opetusministeriön työryhmä esittää yliopistojen tulossopimuksiin vuosille 2004–2006 perustason säilyttämistä ennallaan sekä lisärahoitusta (Opetusministeriön työryhmämuistioita ja selvityksiä, Biotekniikan tutkimuksen julkisen rahoituksen kansainvälisen arvioinnin jatkotoimenpiteet ja suositusten toimeenpano 2003–2006. 2003:11, s.11, 28).

5.3.2 Suomen Akatemia

Suomen Akatemia on mukana viemässä eteenpäin tällä hetkellä kolmea aloitetta kantasolututkimukseen liittyen. European Science Foundation ESF:n yleiseurooppalainen (ns. Eurocores) tutkimushanke, *Stem Cell Toolbox*, joka tähtää ihmisen kantasolujen tutkimukseen, mikä voinee kattaa myös alkion kantasolujen tutkimuksen. Toisena on *Medical Research Council:n* ehdotus pyrkiä muodostamaan *kantasoluallianssi alkion kantasolututkimusta harjoittavien maiden kesken*. Sen tavoitteena on muodostaa ja kehittää eri maiden välillä yhteistä standardointijärjestelmää esim. ihmisen alkion kantasolulinjojen perustamisessa ja karakterisoinnissa sekä biopankkitoiminnassa. Myös Suomen ja Ruotsin välillä pyritään tehostamaan yhteistyötä kantasolututkimuksessa.

Ei ole mahdollista arvioida sitä osuutta mikä Suomen Akatemian tutkimusrahoituksesta menee kantasolututkimukseen, koska tämä tutkimus muodostaa osia useammasta Akatemian rahoittamasta hankkeesta. Akatemian näkemys on tällä hetkellä, että kantasolututkimuksen ympärille ei varsinaista tutkimusohjelmaa olla toistaiseksi vielä suunnittelemassa, mutta on ehkä mahdollista kohdentaa rahoitusta kantasolututkimukseen pienimuotoisemmin. Akatemia ottaa huomioon kantasolututkimuksen eettisen puolen niin, että kantasolututkimuksella on oltava eettisen toimikunnan lupa. Tarvittaessa voidaan olla yhteydessä ETENE:een, jonne siirretään vaikeimmat tapaukset.

5.3.3 Tekes

Tähän mennessä toistaiseksi kantasolututkimusaiheisia projekteja on rahoitettu lähinnä yksittäisinä projekteina Neobio-tekniologiaohjelmassa, Lääke 2000 -ohjelmassa sekä COMBIO – Terveystieteiden biomateriaalit -ohjelmassa, samoin kuin Suomen Akatemian ja Tekesin yhteisrahoituksessa Life 2000 – Biologisten funktioiden tutkimusohjelmassa. Käytännössä kantasolututkimuksen luonteesta johtuen on vaikea arvioida rahoitettujen kantasoluihin liittyvien projektien todellista määrää ja alla olevassa tarkastelussa tyydytään käytännössä siihen, ovatko kantasolut mainittu projektin otsikossa. Ensi vuoden alusta useat tekniologiaohjelmat ovat pyörähtämässä uusille jaksoille ja voidaan toivoa kantasolutprojektien osalta jatkossa aiempaa suurempaa aktiivisuutta.

Neobio-tekniologiaohjelmassa on ollut tähän mennessä yksi puhdas kantasolutprojekti, ”Stem cell Network – From bench to business”. (<http://akseli.tekes.fi/Resource.phx/bike/neobio/en/z-turun-yliopisto-05595648.htx>). Lääke 2000 -ohjelmassa ei tähän mennessä ole toistaiseksi ollut rahoitettavia kantasolutaiheisia projekteja mukana.

COMBIO – Terveystieteiden biomateriaalit -ohjelmassa on yhtenä kolmesta teknologisesta aihealueesta yhtenä kudos tekniologia, johon kantasolututkimuksella on läheinen liittymäpinta. Tähän mennessä ohjelman kahdeksasta rahoitetuista julkisesta tutkimusprojektista on yhdessä ollut kantasolut eräänä osana projektikonaisuudesta.

Life 2000 – Biologisten funktioiden tutkimusohjelma on kolmevuotinen nyt päättymäisillään oleva Tekesin ja Suomen Akatemian yhteisesti rahoittama tekniologiaohjelma.

Kantasolututkimus on ollut projektin otsikkotasolla arvioituna mukana näistä liki 40 rahoitettavasta hankkeesta yhdessä: ”Eräiden luun ja immuunijärjestelmän solujen erilaistuminen yhteisestä kantasolusta ja estrogeenin osuus tapahtuman säätelyssä” (http://life2000.helsinki.fi/firm_projects.html). Ohjelmassa on huomioitu kantasolututkimus siten, että on järjestetty mm. erilaisia kokouksia ja tapaamisia, joilla on pyritty herättämään tutkijoiden kiinnostus ja keskustelua mm. lainsäädäntöön ja etiikkaan liittyviin asioihin.

Tekesin roolina ei ole rahoittaa tutkimuksen infrastruktuurin hankkimista ja näin sen mahdollisuus rahoittaa esimerkiksi kantasolututkimuskeskuksen perustamista on hyvin rajoitettua ja voisi liittyä lähinnä ainoastaan valmistelutyön rahoittamiseen. Kantasolututkimuksessa on huomattavasti potentiaalia ja se on kiinnostava alue tulevaisuudessa, mutta Tekesin kannalta olisi tärkeää, että tutkimus siirtyisi soveltavampaan ja kaupallistettavampaan suuntaan ja että yritykset osoittaisivat näkyvää kiinnostusta tutkimusalaa kohtaan.

5.3.4 Sitra

Sitralla ei ole ollut hakua kantasolututkimuksen alueella, joskin asiantuntijat seuraavat aktiivisesti tilanteen kehittymistä. Myöskään Sitra ei ole määrittänyt erityisiä potentiaalisia rahoitettavia tutkimusalueita, vaan käsittelytapa aikanaan tulee olemaan kunkin yrityksen kohdalta tapauskohtainen. Sitralla on sellainen näkemys, että Suomessa menee vielä kauan, ennen kuin tutkimus synnyttää merkittävää liiketoimintaa. Eettiset ongelmat tulevat alalla ratkaista ja sitä ennen rahoittaminen on erityisen riskialtista.

5.3.5 Kansainväliset sijoittajat

Kansainvälisten sijoittajien periaatteena on rahoittaa yrityksiä joilla on selkeä teknologia pohja, jota voi tulevaisuudessa mahdollisesti hyödyntää useille eri sovellusalueille tai toisaalta sellaisia kohteita joilla on havaittavissa lyhyellä tähtäimellä suoraan kaupallista toimintaa. Tällä hetkellä sijoittajat eivät ole vielä kovin fokuoituneita kantasolututkimuksen suhteen eikä heillä varsinaisesti ole mitään erityisalueita mistä olisivat kiinnostuneita.

Sijoittajien aikaperspektiivi on lyhyen ajan odotusten suhteen 2–3 vuotta ja pidemmät investointiajat 6–7 vuotta. Yleisesti sijoittajien kiinnostus liittyy kantasolualueella

- uusiin hoitokonsepteihin
- kudosteknologian tuotteisiin
- lääkinnällisiin ratkaisuihin
- geeniterapiaan liittyvät kantasoluratkaisut herättävät empivää kiinnostusta
- diagnostiikkasovellukset yksinään eivät sijoittajia kiinnosta
- eikä myöskään reagenssien tuotto.

On kuitenkin melko selvää, että olemassa olevalle bioalan yritykselle kantasoluaspekti toisi sijoittajien silmissä kyseiselle yritykselle lisäarvoa ja rahoituskelpoisuus on helpommin järjestettävissä verrattuna tutkijavetoisiin alkaviin yrityksiin, joiden toiminta on vielä nimellistä. Patenttien olemassaolo ei vielä sinänsä ole kovin vahva viesti sijoittajalle. Toisaalta sitä voidaan pitää kuitenkin perusedellytyksenä toimivalle bisnekselle.

Kansainväliset sijoittajat ovat kiinnostuneita, tarkkailevat ja tiedustelevat parhaillaan Suomen kantasolututkimuksen kehitystä ja ovat jonkun verran tietoisia täällä tehtävästä tutkimuksesta ja yritystoiminnasta. Jotkut kansainvälisistä sijoittajista ovat perehtyneet myös syvällisemmin alaan.

5.3.6 Kantasolujen patentointimahdollisuudet

Tällä hetkellä tilanne kantasolututkimuksen patentointiin liittyen on paljolti avoin. USA:ssa on alkion kantasolulinjojen patentointi mahdollista, mutta Euroopassa tilanne on suuri kysymysmerkki. Euroopan patenttivirasto suhtautuu alkion kantasolujen patentointiin negatiivisesti. Toistaiseksi ennakkotapauksia on kuitenkin erittäin niukasti. Patenttiasiantuntijoiden kesken asiasta käydään vilkasta keskustelua. Suomessa voimassa oleva patenttilaki on harmonisoitu Euroopan Parlamentin ja Neuvoston bioteknologian oikeudellista suojaa koskevan direktiivin (98/44/EY) ja Euroopan patenttijärjestelmän (EPC) säännösten kanssa. Suomessa on siten voimassa samat säännökset kuin Euroopan patenttivirastossa (EPO). Patentti- ja rekisterihallituksen on tullut kantasoluihin liittyviä patenttihakemuksia, joskaan niiden lukumääriä ei ole laskettu. Kantasolujen patenttitilanne osoittautui haastattelujen perusteella niin mutkikkaaksi ja kuitenkin merkittäväksi asiaksi, että sitä päätettiin selvittää lisää PRH:sta tilatulla jatkoselvityksellä, joka on esitetty selvityksen erillisenä osiona.

5.4 Yhteenveto haastattelun tuloksista

Kantasolututkijat tiedostivat alaan liittyvät suuret mahdollisuudet ja potentiaalin, mutta samalla tunnistivat alan olevan hyvin alkuvaiheessa. Tutkijat eivät uskoneet alan kliinisten ja kaupallisten sovellusten nopeaan kehitykseen. Aikuisen kantasoluja hyödyntävät kantasoluhoidot esitettiin kehittyvän aikaisemmin kuin alkion kantasoluihin perustuvat hoitomuodot. Kantasolututkimustoiminta Suomessa on hyvin laaja-alaista ja luonteeltaan vielä perustutkimusvaiheessa. Kansainvälisesti tutkijat eivät mieltäneet Suomen kantasoluosaamista kovin korkealle vaikka tutkijavolyymiin suhteutettuna näkivät yleisesti täältä löytyvän korkeatasoistakin osaamista. Kansainvälisessä alan kehityksessä mukana pysyminen nähtiin kuitenkin mahdollisena, mutta sen todettiin vaativan merkittävää alaan panostusta.

Kantasolututkimuksen kehittämisen suhteen tutkijoiden mukaan päähuomio on kiinnitettävä perustutkimukseen ja tutkimusalan säilyttämiseen monipuolisena ja varoittavat kiirehtimästä liian aikaisin sovellusten etsimiseen. Kantasolututkimuksessa on perustietämystä lisättävä, lisättävä tietoa kantasolujen erilaistumisprosesseista, menetelmällisten perusasioiden ja mm. massatuotantomenetelmien kehittämisestä.

Yhteistyön suhteen tutkijat näkivät mm. Ruotsin suuntaan verkostoitumisen tällä hetkellä tärkeäksi ja mielekkääksi. Osittain tutkijat mielsivät keskinäisen verkostoitumisen sujuvan itsestään. Kokonaisuudessaan syntyi kuitenkin käsitys tutkijoiden keskuudessa yhteistyön lisäämisen ja yhteistyöverkoston kehittämisen aidosta tarpeesta. Tutkijat esittivätkin mielellään näkemyksiään verkostoitumista edistävän kantasolualan toimijoiden yhteistä seminaarista ja sen sisällöstä. Yleisesti tutkijat toivoivat perustutkimukseen ensisijaisesti suuntautuvaa pitkäjänteistä rahoitusta kantasolututkimusalalle samoin kuin bioalalle yleensä.

Yrityksillä ei haastattelujen perusteella ole vielä juurikaan omaa kantasoluosaamista. Haastateltavat biomateriaalialalla toimivat yritykset näkivät tässä vaiheessa mahdollisuutena tarjota kantasoluille erilaisia biomateriaalikehikkoja kasvualustaksi ja pitemmällä tähtäimellä kantasolujen mahdollisuuden tuoda lisäarvoa kantasolu-biomateriaali-implanttien kehittelyyn. Muiden haastateltavien yritysten kiinnostus liittyi mm. lääkekehitykseen, siinä kantasolujen erilaistumisen säätelyyn lääkeaineilla mm. luusoluiksi sekä toisaalta kiinnostusta keskushermoston degeneratiivisiin sairauksiin ja hermosolujen korvattavuuteen. Olemassa olevia liiketoimintamalleja olivat testauspalvelut ja istukkaveri.

Yritykset esittivät kantasolututkimuksen sisältävän suurta potentiaalia, mutta mielsivät todellisten terapeuttisten läpimurtojen ja suuren kantasolujen vallankumouksen tulevan vasta vuosikymmenien päästä. Liiketoiminnan suhteen esitettiin tulevaisuuden haasteina mm. kysymykset kantasoluterapian hinnasta, kantasoluhoidoilla saavutettavasta edusta potilaalle, potentiaalisten sovelluskohteiden valinnasta sekä kantasoluhoidoista hyötyvien potilaiden lukumäärän riittävydestä.

Muutamit haastatelluista yrityksistä kertoivat hakevansa tai olevansa kiinnostuneita uusien yhteistyökumppaneiden löytämisestä. Monille yrityksistä nykyinen yhteistyö tutkimusryhmien suuntaan vaikutti riittävältä ja yleisesti oltiin avoimia uusille yhteistyötahoille, vaikka ei oltukaan aktiivisesti hakemassa lisää yhteistyökumppaneita.

Yritykset kuvailivat Suomen mahdollisuuksia kansainvälisessä kilpailussa siten, että tutkimusta pitäisi pystyä fokusoimaan sekä tutkimuksen painopisteiden valinnalla Suomessa että mahdollisen kantasoluyrityksen toiminnas-

sa. Toimijoiden verkostoitumisen yrityksen näkivät tärkeänä mutta osittain hieman epäilivät tarvitsevansa vielä tässä vaiheessa tutkimuspuolen tietoa. Suomen kantasolututkimus nähtiin olevan vielä kansainvälisesti alkuvaiheessa. Näkemykset mm. Ruotsin vahvuudesta ja USA:n taidosta suojata alkion kantasolututkimuksen osalta keksintöjään osoittivat Suomen kantasolututkimuksen olevan kansainvälisesti vielä alkuvaiheessa.

Suomen opetusministeriö on yliopistoille suunnatussa Biotekniikan erillisrahoituksessa huomionnut ja huomioimassa edelleen seuraavalle rahoitusjaksolle kantasolututkimuksen rahoitustarpeen. Suomen Akatemia ja Tekes ovat nykyisessä tilanteessa sisällyttäneet kantasolututkimuksen tukemisen osaksi käynnissä olevia tutkimus- ja teknologiaohjelmiaan ja Sitra seuraa tässä vaiheessa kantasolututkimuksen kehitystä Suomessa samoin kun kansainväliset sijoittajat, joiden kiinnostus yleisesti liittyy kantasolujen osalta uusien hoitokonsepteihin, kudosteknologian tuotteisiin, lääkinnällisiin ratkaisuihin ja geeniterapiaan.

6 Kansainvälinen tilanne

6.1 Englanti

Kappaleessa kuvataan lyhyesti kantasolututkimuksen tilaa Englannissa, keskittyen lähinnä kaupallisissa yrityksissä tehtävään tutkimukseen. Englannissa kantasolututkimus pohjautuu vielä pitkälti yliopistoissa suoritettavaan akateemiseen tutkimukseen ja ilmapiiri pyritään säilyttämään mahdollisimman läpinäkyvänä, näin ollen ei lähdetä kovin herkästi patentoimaan uusia tuloksia. Kantasolututkimusta helpottaa myönteinen suhtautuminen alaan ja alkion kantasolututkimuksen salliva lainsäädäntö. USA:n ohella Englanti on akateemisen kantasolututkimuksen edelläkävijöitä, mutta suuria läpimurtoja lääketeollisuuden osalta vielä odotellaan.

Tutkimuksen painoalueet ovat neuraalisten sekä mesenkymaalisten kantasolujen tutkimuksessa, joita toteutetaan pitkälti julkisin varoin (Research Councils ja Wellcome Trust). Tosin aktiviteettia löytyy myös lääketeollisuuden piiristä koskien lähinnä mahdollisia kantasolusiirteitä ja uusia lääkkeen tavoin vaikuttavia kantasolutekniikalla valmistettuja terapeuttisia yhdisteitä (Stem Cell Report).

Akateemiseen kantasolututkimukseen keskittyviä korkeakouluja ovat esimerkiksi King's College, University of Edinburgh ja Imperial College. Näistä kaksi ensin mainittua ovat tehneet läpimurtoja lähinnä neuraalisia kantasoluja koskevalla tutkimuksella kun taas Imperial Collegen tutkimusintressit koskevat ensisijaisesti mesenkymaalisilla kantasoluilla tehtävää tutkimusta. Esimerkkinä voidaan mainita mesenkymaalisten kantasolujen kasvatus in vitro yhdistettynä bioaktiiviseen materiaaliin ja tämän kombinaation käyttö luutumattomien murtumien hoidossa. Myös parantumattomien maksavaurioiden korjaamisessa kantasoluterapialla on Imperial Collegessa saavutettu merkittäviä läpimurtoja.

Englannissa kantasolututkimukseen panostavia yrityksiä ovat mm. Cell Tech sekä PLL Therapeutics, joista jälkimmäinen toimii Rossling Instituutin kaupallisena osana. Perinteisessä lääketeollisuudessaakin on panostettu kantasolututkimukseen ja etenkin GlaxoSmithKline kehittää standardoituja kantasolulinjoja lähinnä lääkeainetestauksiin. Sir Richard Sykes (The Chairman of GlaxoSmithKline) onkin kannanotoissaan painottanut, että lääketeollisuus hyötyy kaupallisesti kantasolututkimuksesta juuri näiden standardoitujen solulinjojen sekä uusien kehitettävien lääkkeen tavoin vaikuttavien terapeuttisten aineiden kautta. Näiden lisäksi maassa toimii lukuisia pienempiä kan-

tasolututkimukseen panostavia yrityksiä. Yleisellä tasolla kuumana aiheena kantasolututkimuksen saralla tällä hetkellä pidetään kantasolupankin perustamista.

6.2 Ruotsi

Tässä kappaleessa kuvataan Ruotsin kantasolututkimuksen tilannetta, menestystekijöitä ja tulevaisuuden näkymiä Invest In Sweden, Stem Cell- ja Biotechnology-julkaisuihin perustuen ja vertaillaan joiltakin osin Ruotsin tilannetta Suomen tilanteeseen ensisijaisesti tämän selvityksen yhteydessä saatuihin tietoihin perustuen.

Euroopan maista Ruotsissa on tänä päivänä neljänneksi eniten biotekniikan alan yrityksiä. Yritysten lukumäärä on ollut 235 ja yli nelinkertainen Suomeen verrattuna vuonna 2000 joulukuussa Euroopan komission vuonna 2002 tekemän Euroopan bioteknologian innovaatiota ja kilpailukykyä koskevan selvityksen mukaan. Ruotsi kuuluu kantasolututkimuksen osalta maailman kärkimaihin tällä hetkellä. Osasy tähän on mm. se, että suuri osa maailman ihmisalkion kantasolulinjoista on Ruotsissa.

Ruotsissa on tehty läpimurtoja kantasolututkimuksen alalla. Uraauurtavat löydöt ovat liittyneet erityisesti neuronaalisiin kantasoluihin ja neurobiologiassa Ruotsi on kansainvälisestikin vahvoilla. Tämän selvitystyön perusteella vastaavanlaiset läpimurrot puuttuvat vielä Suomen kantasolututkimuksesta.

Ruotsin regulatiivinen ympäristö ja lainsäädäntö tukee monipuolisesti kaikkea kantasolututkimuksen eri muotoja Ruotsissa, mukaan lukien terapeuttinen kloonauksen. Myös yleinen ilmapiiri on kantasolututkimukselle myönteinen. Suomessa on vastaavasti hyvin tutkimusmyönteinen ilmapiiri sekä salliva lainsäädäntö. Tätä voidaankin pitää hyvänä kansainvälisenä kilpailukykyä lisäävänä tekijänä.

Ruotsin kantasolututkimus on kansainvälisesti arvostettua ja tunnustettua, ja Ruotsin kantasolututkimus on saanut rahoitusta ulkomaisilta säätiöiltä. Ruotsissa ollaan avoimia kansainväliselle yhteistyölle ja mm. Ruotsin kantasolututkijat ovat halukkaita jakamaan kantasoluja tutkijoiden käyttöön. Tässäkin selvityksessä tuli myös ilmi Suomessakin mahdollisuus tutkimuksen yleiseen kehittämiseen, jos kantasoluja saadaan tutkimuskäyttöön, mutta kokonaisuudessaan todelliset valmiudet ja tarve kantasolujen tutkimuskäyttöön ovat vielä selkiytymättömät.

Ruotsissa on useita kantasolututkimuksen kaupallistamista tehostavia taustatekijöitä. Näistä muutamia ovat mm. se, että ruotsalaisilla tutkijoilla on hyvä mahdollisuus kaupallistaa keksintönsä. Venture Capital -teollisuus on kehittyntä ja myös bioalalle erikoistunut. Yliopistojen yhteydessä toimii teknologiansiirtoyksiköitä ja yliopistopohjaisia rahoitussäätiöitä.

Ruotsissa toimii noin 30 tutkimusryhmää ja 300 tutkijaa yhdeksässä biokeskuksessa kantasolututkimuksen parissa. Päättökimkuskeskukset sijaitsevat Tukholmassa, Lundissa ja Göteborgissa. Johtavin kantasolututkimuskeskittymä sijaitsee Karolinska Instituutissa. Ruotsin kantasolututkimus on monipuolista. Erityinen vahvuusalue on neurobiologiassa. Kantasolututkimuksen pohjalta on syntynyt yritys-toimintaa ja siinä on teollinen klusteri parhaillaan muotoutumassa. Ruotsissa panostetaan kaupallistamiseen, mutta ei siinä unohdeta myöskään perustutkimukseen panostusta ja tällä hetkellä kantasolututkimuksen fokus on edelleen perustutkimuksessa. Ruotsissa ollaan muodostamassa kansallista kantasoluverkostoa. Tämän selvityksen perusteella syntyneiden arvioiden mukaan voidaan Ruotsin kantasolututkijoiden volyymin todeta olevan vähintään 3-kertainen Suomeen verrattuna.

Tässä vaiheessa ollaan vielä kaukana kliinisistä sovelluksista ja tänä päivänä tutkimuksen pullonkaula on kantasolulinjojen kasvatus ja karakterisointi. Monet asiantuntijat ovat sitä mieltä että Parkinsonin tauti ja Diabetes ovat seuraavat kantasoluterapian alueet. Myöhemmin tulevat maksan ja sydänlihassolujen siirrot. Yleiset keskushermoston

sairaudet ovat kauempana ja niiden osalta potilaan omien kantasolujen stimulointi lienee parempi hoitovaihtoehto.

Kantasoluhoidoissa voidaan erottaa kaksi terapeuttista lähestymistapaa: solusiirot ja farmaseuttinen. Solusiirot ovat mahdollisesti lähimpänä markkinoita ja joillakin tietyillä hematopoeettisilla alueilla implementoituna 5–10 vuoden kuluttua. Kaupallistamisen tiellä voivat olla mm. solujen asettaminen ja toisaalta terapian yksilöllistäminen hylkimisreaktion estämiseksi. Toisena vaihtoehtona on potilaan omien kantasolujen stimulointi tietyillä lääkeaineilla, joka nähdään olevan ajallisesti paljon kauempana. Suuret lääkeyritykset eivät vielä ole osoittaneet kiinnostustaan tähän mennessä.

Nykyinen Ruotsin kantasolujen kaupallistamiseen liittyvä markkinapotentiaali voidaan kiteyttää seuraaviin alueisiin:

- kantasolulinjojen lisensointi
- solulinjojen tuotto ja karakterisointi
- erilaistavien kasvuliuosten kehittäminen ja myynti
- menetelmät ja tekniikat diagnostiikkasovelluksiin
- hoitosovellukset (aikajänne 5–10 vuotta).

Patentointipotentiaalia sisältyy kantasolujen käsittelyyn liittyvään teknologiaan sekä terapeuttisiin ja diagnostisiin innovaatioihin.

Ruotsissa toimii tällä hetkellä neljä pelkästään kantasolutoimialalla toimivaa yritystä, jotka on esitelty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 2. Ruotsin kantasoluyritykset.

Yritys	Toiminta
Cell Therapeutics Scandinavia	<ul style="list-style-type: none"> • Kanta- ja esisolujen tuotanto • Median kehittäminen ja toksikologiset testit • Soluterapian kehittäminen (mm. artriitti, artroosi, diabetes, neurodegeneratiiviset sairaudet, sydäninfarkti) • Keksinnöt
Neuronova	<ul style="list-style-type: none"> • Aikuisen hermosolujen kasvatus ja erilaistaminen ja tavoitteena myös kliininen terapiakäyttö
NsGene	<ul style="list-style-type: none"> • Tuotekehitystä solu- ja geeniterapiapohjaisen neurologisten sairauksien hoitoon
Vitrolife	<ul style="list-style-type: none"> • Tuotetarjontaa assisted reproduction and transplantation, media solu- ja kudospohjaisten terapioiden kehittämiseen • Aktiivisuus eri bisnesalueilla ja systeemit: hedelmällisyys, soluterapia/kudosteknologia, transplantaatio, biosupportive.

6.3 Muut maat

Lokakuussa 2002 kantasolututkimuksessa toimi noin 33 yksityisen sektorin yritystä, 11 maassa ja yritykset työllistivät noin 1000 henkilöä. Noin 60 % aktiviteetista sijoittui Yhdysvaltoihin. Kuusi yritystä toimi julkisella sektorilla. Teknologiapohjaltaan yritykset jakaantuivat lähes tasan aikuisen ja alkion kantasolujen tutkimustoimintaan ja muutama yritys tarjosi pankkitoimintapalveluita (Lysazght & Hazlehurst 2003). Tämän raportin julkaisun jälkeen USA:n tilanne on kuitenkin muuttunut ja vallitseva ilmapiiri on kantasolututkimuksen osalta hankala. Nykyinen lainsäädäntö rajoittaa ja vaikeuttaa alkion kantasolututkimusta ja terapeuttista kloonausta. Poliittinen keskustelu on käynnissä ja laaja joukko tutkijoita ajaa kloonauksen sallimista. Muutamat USA:n osavaltioista sallivat terapeuttiseen kloonauksen liittyvän tutkimuksen. Vaikea tilanne on kuitenkin ajanut osan tutkijoista siirtymään tekemään tutkimustyötä ulkomaille. Tässä tilanteessa NIH National Center for Research Resources (NCRR) on lähtenyt tukemaan vastaavasti aikuisen kantasolututkimuksen edistämistä rahoittamalla kantasolututkimuskeskusta ja aikuisen kantasoluihin liittyvää standardointityötä. Geronin edustaja on esittänyt, että kokonaisuudessaan tilanne vaikeuttaa osaltaan niiden yritysten toimintaa, joiden teknologia perustuu alkion kantasolujen käyttöön ja voi olla osasyys siihen että tulevaisuudessa tutkimuksen painopiste siirtyy lähes yksinomaan aikuisen kantasolututkimuksen.

Euroopan Unionissa valmistellaan parhaillaan direktiiviä, jossa otetaan kantaa kantasolututkimukseen. Jo valmistelun tässä vaiheessa on noussut esille kompromissinäkemys, jonka mukaan ainoastaan ennen tiettyä päivämäärää vakiinnutettujen alkion kantasolulinjojen tutkimus sallitaan ja terapeuttista kloonausta ei sallita. Direktiivin valmistelu on kesken, mutta julki vuotaneiden tietojen mukaan EU-laki on varsin lähellä USA:n käytäntöä. Tätä linjaa ajavat erityisesti katoliset Etelä Euroopan maat.

Yllättäen vapaamielinen ja runsaasti tutkimuspiireissä julkisuutta saanut kantasolututkimuksen uusi maa on Kiina, jossa on edetty länsimaisesta perspektiivistä katsottuna varsin rohkeasti. Kokonaisen ihmisyksilön kloonaminen lisääntymistarkoituksessa ei ole missään maassa sallittua ja mm. sikiön kehitysvaurioiden riskiä pidetään huomattavana. Länsimainen lainsäädäntö ei kuitenkaan ole estänyt tähän liittyvän tutkimuksen etenemistä Kiinassa, jossa tutkimusryhmä raportoi siirtäneensä onnistuneesti ihmisen tumman eläimestä peräisin olevaan munasoluun ja tuottaneensa näin alkion, jossa on mitokondriaalista DNA:ta luukuunottamatta ihmisen perimä. Eettistä pohdintaa harrastaville jää nyt mietittäväksi sovelletaanko tällaiseen khimeeraan ihmistä vai eläimiä koskevaa lainsäädäntöä.

7 Tutkijoiden ja yritysten toimenpide-esityksiä kantasolualan edistämiseksi

EHDOTUS: Kantasolututkimuksen pitkäjänteisen ja laaja-alaisen rahoituksen turvaaminen

PERUSTELU: Rahoituksen pitkäjänteisyys on alan kehityksen alkuvaiheessa ehdottoman tärkeää, koska innovaatioiden syntyminen ja sovellusten kehittäminen vaatii vankkaa perustutkimusta ja syntyvät sovellukset teknologista osaamista ja taustatukea. Painotus rahoituksen tarpeessa tässä vaiheessa on selkeästi siis perustutkimuksessa mutta rahoittajien on myös syytä huomioida soveltavan tutkimuksen ja kaupallisten mahdollisuuksien kehittämisen tarpeet. Julkisten rahoittajien yhteistyö on ainoa mahdollisuus kehittää alaa merkittävästi. Opetusministeriön biotekniikkaan suunnatun erillisrahoituksen, Suomen Akatemian tutkimusohjelmarahoituksen sekä Tekesin teknologiaohjelmien kautta voitaisiin esimerkiksi perustaa yhteinen tavoiteohjelma, joka voisi valtakunnallisesti koordinoida eri toimijoiden kehitystarpeita ja luoda yhteistyötä, joka estää päällekkäisyyksien syntymistä. Sitran ja muiden kaupalliseen toiminnan myöhemmän vaiheen rahoittajatahojen osalta tavoiteohjelman tulisi välittää ja koota yleistä tietoa kantasolututkimuksen kehittymisestä ja kaupallisista mahdollisuuksista Suomessa.

EHDOTUS: Kantasolututkimuksen päähuomio perustutkimuksen osalta kantasolujen käsittelyn ja hallitsemisen lisäämiseen

- kantasolujen viljely ja kasvuolosuhteet sekä kantasolujen erilaistaminen ja eristäminen.
- kantasolujen karakterisointi ja standardointi
- kantasolujen erilaistumispotentiaalin ja erilaistumistekijöiden selvittäminen
- kantasolujen massatuotantoprosessien kehittäminen
- kantasolujen siirto potilaaseen tai koe-eläimeen soveltavan tutkimuksen edistämiseksi ja terapiakehityksen edistämiseksi
- kantasolujen simulointi potilaassa *in situ*

PERUSTELUT: Liian varhainen sovelluksiin panostaminen voi vaikeuttaa myöhempää laaja-alaisen sovellusten hyödyntämistä. Soveltavan tutkimuksen esiin nousu on kuitenkin tärkeää.

EHDOTUS: Suomessa syytä säilyttää ja tukea kantasolututkimuksen monimuotoisuutta

PERUSTELU: Tässä vaiheessa ei voida lopullisesti sanoa, onko alkion vai aikuisen kantasolujen tutkimuksessa suurin potentiaali. Liian varhainen kantasolututkimuksen fokusointi on riskialtista. Kansainvälisesti kilpailukykyä voitaisiin tässä vaiheessa kuitenkin nähdä sisältyvän aikuisen kantasolututkimuksen suhteen mm. luu- ja rustosovelluksissa, biomateriaaliosaamisessa sekä kudosteknologian alueella.

EHDOTUS: Kantasolutoimijoiden välisten yhteistyön ja verkostoitumisen edistäminen

- kantasolutoimijoiden yhteistyön lisääminen Suomen sisällä sekä Suomen ja Ruotsin toimijoiden välillä
- kantasolututkijoiden yhdistyksen perustaminen Suomessa ja pyrkimys alan toimijaverkoston yhteistyöhön klusteritoiminnan avulla.
- tutkijoiden kansainvälinen verkostoituminen ja mm. kansainväliseen kantasolututkijoiden yhdistystoimintaan osallistuminen
- Kliinisen puolen toimijoiden saaminen mukaan toimijaverkostoon ja laajamuotoisempi osallistuminen kliinisten sovellusten kehittämiseen.
- Tutkimusprojekteissa 3-ulotteisen toimijaverkoston tehokas hyödyntäminen Tekesin toimivaksi koetun projektimallin mukaisesti

PERUSTELU: Kantasolukulttuurin luominen Suomeen.

EHDOTUS: Alkion kantasolujen tutkimukseen keskittyvän yksikön perustaminen Helsinkiin

PERUSTELU: Alkion kantasolututkimustoiminnan resurssit on syytä Suomen kokoisessa maassa keskittää. Non-profit organisaatio luo mahdollisuudet vakiintuneiden alkion kantasolulinjojen viljelyyn ja karakterisointiin ja tutkijoiden palvelemiseen koko maassa. Keskittämisen myötä myös eettiset ongelmat ja laatujärjestelmän luominen voidaan ratkaista tehokkaasti.

EHDOTUS: Pyrkimys tulevaisuuden bioalan liiketoimintaosaajien varmistamiseksi.

PERUSTELU: Yritystoiminnan valmistelua ja liiketoimintaosaamista edistäisi järjestelmä, jossa kaupallistamiseen pyrkivien tutkimusryhmien toimintaan pyrittäisiin aktiivisesti saamaan mukaan kaupallisen alan opiskelijoita/vasta valmistuneita. Kaupallisten toimijoiden ja perustutkimuksen väliltä puuttuu 'linkki', hyödyntämispotentiaalin ja toisaalta kaupallisten sovellusmahdollisuuksien tunnistamiseen kykenevä taho. Tällaisen tahon luominen voisi perustua esim. bioalan koulutettujen kaupallisilla lisäopinnoilla, jotka voitaisiin toteuttaa maanlaajuisesti koordinoitusti eri yliopistoissa.

8 Kirjallisuus

Invest in Sweden, Stem Cells, Publisher responsible, Invest in Sweden Agency, Editor, Björn Bergstrand, BBD Financial Communications.

Invest in Sweden, Biotechnology, Publisher responsible, Invest in Sweden Agency, Editor, Björn Bergstrand, BBD Financial Communications.

Controversies over stem cell research, Gorka Orive, Rosa M. Hernandez, Alizia R. Gascon, Manoli Igartua and Jose Luis Pedraz, TRENDS in Biotechnology Vol. 21 No.3 March 2003

Michael J. Lysaght, Ph.D. and Anne L. Hazlehurst, A.B. Private Sector Development of Stem Cell Technology and Therapeutic Cloning. Tissue Engineering, Volume 9, Number 3, 2003

Keystone Symposia, From Stem Cells to Therapy, poster abstract, March29-April 3, 2003.

Private Sector Development of Stem Cell Technology and Therapeutic Cloning Michael J. Lysaght, Ph.D. and Anne L. Hazlehurst

House of Lords, Stem Cell Research Report. The United Kingdom Parliament, Stem Cell Research Committee Publications.

<http://www.parliament.the-stationeryoffice.co.uk/pa/ld200102/ldselect/ldstem/83/8301.htm>

(http://www.etene.org/dokumentit/Etpk3_03pdf.pdf?)

Liite 1

Web-kyselyyn vastanneet ja/tai haastatellut tutkijat ja asiantuntijat

Alhonen Leena
Alitalo Kari
Aro Hannu
Castren Maija
Heino Tapio
Hentunen Teuvo
Hovatta Outi
Jalkanen Sirpa
Lahesmaa Riitta
Lassila Olli
Lehenkari Petri
Otonkoski Timo
Partanen Juha
Parvinen Martti
Penttinen Risto
Poutanen Matti
Salminen Marjo
Salonen Jukka
Salven Petri
Sariola Hannu
Soininen Raija
Thesleff Irma
Tokola Heikki
Tuuri Timo
Vainio Olli
Vainio Seppo
Wartiovaara Kirmo
Vihko Pirkko
Vuorio Eero
Väänänen Kalervo
Ylikomi Timo

Liite 2

Kantasolututkimus Suomessa vuonna 2003

Helsingin yliopisto

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Alitalo Kari	Genetic transduction of human embryonic stem cells to direct endothelial and pancreatic β -cell differentiation: <ul style="list-style-type: none">• Development of optimal methods for gene transfer into mouse and human ES cells• Differentiation of ES cells into vascular endothelial cells.	Human and mouse embryonic stem cells
Otonkoski Timo	Insuliinia tuottavien solujen kehittäminen alkion kantasoluista	Ihmisen ja hiiren alkion kantasolulinjat
Sariola Hannu	Induktiiviset vuorovaikutukset sikiönkehityksen säätelijöinä <ul style="list-style-type: none">• tavoitteena tunnistaa viestimolekyylit ja signaalinvälitysmekanismit.	Hiiren siittiöiden kantasolut (aikuinen), munuaisen kantasolut (sikiökudos)
Castren Maija	Hermoston kantasolujen erilaistuminen <ul style="list-style-type: none">• kehitetään ihmisen ja hiiren hermoston kantasolujen viljelmätekniikoita tavoitteena selvittää hermoston kantasolujen erilaistumishäiriöitä hermoston sairauksissa• hyödyntämispotentiaalia uusien hoitokeinojen kehittämisessä hermoston sairauksiin.	Hiiren ja ihmisen hermостosta viljeltyjä hermoston kantasoluja.
Heino Tapio	Banaanikärpäsen cdi-geeni ituradan kantasolujen erilaistumisessa <ul style="list-style-type: none">• kantasolujen erilaistumista tutkitaan in vivo mutaatio- ja yliekspressio tilanteissa.	Banaanikärpänen; ei kantasoluviljelmää
Sainio Kirsi	Kantasolujen karakterisointi ja säätely urogenitaalielimissä	Kehittyvän ja aikuisen munuaisen kantasolut, (hiiri, rotta, myyrä)
Saarma Mart	The role of GDNF family neurotrophic factors and novel neurotrophic factors in mouse stem cell differentiation	Mouse embryonic stem cells
Salminen Marjo	Keskushermoston ja sisäkorvan kantasolujen jakautumis- ja erilaistumispotentiaalin tutkimus ja hyödyntäminen hermostollisten esim. kuulovaurioiden hoidossa	Sikiö ja aikuisen hiiren aivot, sikiön ja vastasyntyneen hiiren sisäkorva
Rauvala Heikki	HB-GAM neuraalisten kantasolujen erilaistumisen säätelijänä	Hiiren kantasolut
Thesleff Irma	Hiiren hampaan epiteeliaaliset kantasolut	Kehittyvän hampaan kudokset hiiressä
Partanen Juha	Solukasvun ja -erilaistumisen säätely kehittyvässä keskushermostossa	Hiiri, alkion kantasolut

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Pirvola, Ulla Ylikoski Jukka Airaksinen Matti,		
Salven Petri	Adult Stem Cells <ul style="list-style-type: none"> sovellukset mahdollisia esim. solukorvaushoitojen ja syövän täsmähoitojen alueella 	a) ihmisen luuytimen (aikuisen), perifeerisen veren, ja napaveren kantasolut. b) hiiren luuytimen ja perifeerisen veren kantasolut.
Wartiovaara Kirmo	1. Hermokantasolujen erilaistuminen ja hermosolujen terminaalinen mitoosi 2. Turvallisten kantasolulinjojen kehittäminen <ul style="list-style-type: none"> Menetelmäkehitystä 	Hiiren sikiön ja aikuisen hermokantasolut

Turun yliopisto

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Lassila Olli	Lymfaattisten solujen varhainen erilaistuminen	Verisolujen kantasolut, hematopoeettiset kantasolut (kana)
Parvinen Martti	Spermatogoniaalisten (siittiön) kantasolujen erilaistumisen säätely	Siittiökantasolut ja esisolut, lähteinä hiiri ja rotta
Penttinen Risto	kantasolut ja luunmuodostus biomateriaaleihin	Rotanpoikasten ja ihmisen luuydin, hiiren ES solut
Väänänen Kalervo	Luusolujen erilaistuminen luuytimen mesenkymaalisista kantasoluista Osteoklastien synty luuytimen hematopoeettisista kantasoluista ja perifeerisessä veressä kiertävistä kantasoluista <ul style="list-style-type: none"> sovelluksia esim. luu- ja rustovaurioiden korjauksessa 	Kantasolulähteet: ihminen, rotta, hiiri
Vuorio Eero	Rustosolujen erilaistuminen mesenkymaalisista kantasoluista <ul style="list-style-type: none"> nivelruston vaurioiden korjaus 	Hiiren luuytimen ja periostikudoksen kantasolut (aikuisen)
Jalkanen Sirpa	Verisuonen kantasolut verisuonivaurioiden korjauksessa	Veri (hemangioblastit)
Aro Hannu	Luuytimen kantasolut ja kliiniset sovellukset, kantasolusiirrot, luu- ja rustokudos	Ihmisen, hiiren luuydin
Härkönen Pirkko	Bone and immune cells: how estrogen regulates differentiation on the common stem cells	
Lahesmaa Riitta	Lymphocyte activation and differentiation; Molecular mechanisms of asthma and allergy <ul style="list-style-type: none"> alkion kantasolujen karakterisointi mikrosirutekniikoin 	
Poutanen Matti		
Vainio Olli	Lymfosyyttien varhainen erilaistuminen	Luuytimen ja hematopoeettisten kantasolujen tutkimus (kana)

Oulun yliopisto

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Lehenkari Petri	Tavoitteena kliiniset sovellukset, kantasoluterapia tuki- ja liikuntaelämistön sairauksien hoitoon	Aikuisen luuytimen kantasolut
Soininen Raija	Hiiren alkion kantasolujen käyttö poisto- ja muuntogeenisten hiirten tuottamiseen	Hiiren alkion kantasolut
Pihlajaniemi Taina	Luuytimen kantasolujen erilaistuminen luusoluiksi (hiiri)	hiiren luuytimen kantasolut
Tokola Heikki Heikki Ruskoaho	Luuytimen kantasolujen erilaistuminen luusoluiksi	Hiiren ja ihmisen luuytimen kantasolut, rotan sydämen kantasolut
Vainio Seppo	Cellular Production of Wnts, Secreted Growth and Differentiation Factors and their use as Coordinators of Organ Specific Stem Cells	Urogenitaalialueen kantasolut (hiiri)
VihkoPirkko	Kantasolujen kasvatusolosuhteiden kehitys	Ihmisen mesenkymaaliset kantasolut; ES-kantasolut
Waris Timo	Chondral and Osseous Tissue Engineering	Luun kantasolut
Ashammakhi Nureddin	Hoitotapojen ja -menetelmien kehittäminen luu- ja rustopuutosten korjaamiseen <ul style="list-style-type: none"> vaurioituneen nivelen korvaus ruston, luun, sidekudoksen kasvatus ja siirto 	

Kuopion yliopisto

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Alhonen Leena	Geeniekspressiomuutosten vaikutukset eläinten/solujen kasvuun ja metaboliaan	Kaupallisia hiiren alkiokantasiluja
Ylä-Herttua Seppo	Ateroskleroosin patogeneesi, terapeuttinen angiogeneesi	Hiiren luuytimen hematopoieettiset ja mesenkymaaliset kantasolut. Ihmisen napaveren kantasolut.

Tampereen yliopisto

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Kellomäki Minna	Kudosteknologia, biohajoavat tukirakenteet, implanttien kehittäminen	Ei omia kantasoluviljelmiä, projektin muut partnerit tekevät sen
Ylikomi Timo	Kudosteknologian tavoitteisiin tähtäävä perustutkimus <ul style="list-style-type: none"> sovellukset kudosteknologiassa, keinokudos 	Ihmisen ja rotan rasvakudoksesta eristetyt kantasolut

Väestöliitto

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Tuuri Timo	Ihmisen alkion kantasolulinjojen eristäminen ja erilaistumattomuuden säätely <ul style="list-style-type: none">• uusien alkion kantasolulinjojen pystytys, viljelyolosuhteiden kehitys, erilaistumattomuuden säätely	Ihmisen alkion kantasolut

Suomen Punainen Risti, Veripalveluyksikkö

Tutkimusryhmä	Projektin kuvaus	Kantasolujen tyyppi ja lähde
Laine Jarmo	Istukkaveren kantasolut	Ihmisen istukkaverestä eristetyt kantasolut

Liite 3

Web-kyselyyn vastanneet yritykset

Ark Therapeutics Oy, Kari Airene
BCI Bioabsorbable Concepts Oy, Pertti Törmälä
Bioxid Ltd Oy / DelSiTech Ltd, Harry Jalonen
Hormos Medical Oyj, Lauri Kangas
Inion Oy, Kirk Andriano
Orion Yntymä Oyj Orion Pharma, Pekka Kallio
Pharmatest Services Oy, Jussi Halleen
SPR Veripalvelu, Jarmo Laine
Vivoxid Oy, Heikki Lahikainen

OSA 2

Kantasolutoimialan patenttitilanne

Petra Vartiainen, Patenti- ja rekisterihallitus

Sisältö

1	Kantasolutoimialan patenttitilanne	1
1.1	Tiivistelmä	1
1.2	Yleistä patentoinnista	1
1.3	Mitä patentoitavalta keksinnöltä edellytetään?	1
1.4	Patenttivaatimukset	1
1.5	Patentin hakeminen	2
1.6	Keksintöjä, jotka eivät ole patentoitavissa	2
1.7	Kantasolutekniikoiden patentoitavuuden kannalta merkittävät säädökset	3
2	Kantasolutoimialan patenttitilanne	4
2.1	Tilanne Euroopan patenttivarastossa ja Yhdysvaltain patenttivarastossa	4
2.2	Tilanne maailmanlaajuisesti	5
2.3	Euroopan patenttivarastossa myönnettyjen kantasolutekniikoihin liittyvien patenttien tarkastelu	6
2.4	Kantasolujen patentoitavuudesta	7
2.4.1	The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE)	8
2.4.2	Nuffield Council on Bioethics	9
2.4.3	Iso-Britannian ja Tanskan patenttivarastot	9
3	Yhdysvaltain ja Euroopan patenttijärjestelmien eroja bioteknologian keksintöjen patentointiin liittyen	10
3.1	Ihmisen kloonaus	10
3.2	Diagnostiset, terapeuttiset ja kirurgiset menetelmät	10
3.3	Kantasolut	10
3.3.1	”Edinburgh-patentti”	11
	Kirjallisuus	12

1 Kantasolutoimialan patenttitilanne

1.1 Tiivistelmä

Euroopassa on myönnetty melko varovaisesti patenteja kantasoluteknikoihin liittyen. Ihmisen alkion kantasoluille patenteja ei ole myönnetty lainkaan. Yhdysvalloissa kantasolujen patentointi on arkipäivää, patenttisuojat ovat Yhdysvalloissa saaneet sekä alkion pluripotentit kantasolut että menetelmät niiden eristämiseksi. Euroopassakin on painetta kantasolujen patentoitavuuden sallimiseksi. Aiheesta on keskusteltu ja annettu lausuntoja, mutta toistaiseksi Euroopassa ei ole muodostunut kansainvälisesti yhtenäistä linjaa siitä, mille patentti voidaan myöntää. Myöskään direktiivi 98/44/EY bioteknologian keksintöjen oikeudellisesta suojasta ei anna selkeää vastausta tähän kysymykseen.

1.2 Yleistä patentoinnista

Patenttijärjestelmä on yhteiskunnan keino edistää teknikan kehitystä ja tiedonlevitystä. Patentti on yhteiskunnan keksijälle myöntämä oikeus kieltää muita käyttämästä keksintöä. Vastineeksi keksijän on sallittava keksintönsä julkaiseminen. Patentti on alueellisesti rajallinen, se on voimassa vain niissä maissa, joissa patenttia on haettu ja joissa se on myönnetty. Patentti voidaan pitää voimassa korkeintaan 20 vuotta hakemuksen tekemispäivästä. Poikkeuksellisesti lääkeaine- ja kasvin-suojeluainepatenteille on mahdollista saada patenttiajan pidennys enintään viideksi vuodeksi ns. lisäsuojatodistuksena. Patenttiajan pidennyksellä korvataan patentinhaltijalle menetetty suoja-aika, joka on kulunut lääkkeiden ja kasvinsuojeluaineiden viranomaisten rekisteröintimenettelyssä ennen kuin tuotteita on voinut kaupallistaa. Patentilla saatu yksinoikeus ei anna haltijalle ilman muuta lupaa keksinnön ammattimaiseen käyttöön. Jollakulla voi olla voimassa aiemmin saatu patentti, josta jälkimmäinen patentti on riippuvainen. Joissakin tapauksissa, kuten lääkkeiden kohdalla, patentoidun keksinnön teollinen hyödyntäminen vaatii viranomaisluvan.

1.3 Mitä patentoitavalta keksinnöltä edellytetään?

Jotta keksintö olisi patentoitavissa, on sen oltava uusi, keksinnöllinen, teollisesti käyttökelpoinen ja toisinnettavissa (Patenttilaki 1 §, 2 § ja 8 §).

Patentoitavan keksinnön tulee olla uusi. Keksinnöltä edellytetään uutuutta tunnettuun tekniikkaan nähden. Keksintö ei ole patentoitavissa, jos se on julkistettu missä tahansa ennen patentti-hakemuksen jättämistä.

Uutuuden lisäksi patentoitavalta keksinnöltä edellytetään keksinnöllisyyttä. Patenttilain mukaan keksinnön täytyy erota olennaisesti tunnetusta tekniikasta. Patentoitava keksintö ei saa olla itsestään selvä alan ammattimiehelle.

Kolmas patentoitavuuden edellytys on teollinen käyttökelpoisuus. Teollisella käyttökelpoisuudella tarkoitetaan sitä, että keksinnölle on esitettävä patenttihakemuksessa ainakin yksi teollinen käyttö. Teollinen käyttö käsittää tavanomaisen teollisuuden lisäksi esimerkiksi rakennustöiminnassa, maanviljelyksessä, metsätaloudessa, puutarhahoidossa yms. tarvittavat menetelmät ja laitteet. Myös laboratoriomittakaavassa tapahtuva, vain hyvin pieniä määriä tuottava bioteknologinen menetelmä voi olla tässä tarkoitettua teollista toimintaa.

Keksinnön on myös oltava toisinnettavissa. Patenttihakemuksessa tulee keksintö esittää niin selvästi, että alan ammattimies voi sen perusteella käyttää keksintöä.

1.4 Patenttivaatimukset

Patenttivaatimukset ovat se osa patenttijulkaisua, jossa määritellään patenttisuojan laajuus, toisin sanoen se, mitä patentti suojaa. Patenttivaatimuksia voi olla yksi tai useampia. Keksinnön uutuutta ja patentoitavuutta tutkittaessa verrataan nimenomaan patenttivaatimuksessa määriteltä keksintöä tutkimuksessa esille tulevaan tekniikan tasoon.

Patenttivaatimus voi kuulua joko tuote-, laite-, menetelmä- tai käyttöryhmään. Tuote tai laite määritellään patenttivaatimuksessa ilmaisemalla sen koostumus tai rakenteelliset yksityiskohdat. Menetelmä määritellään toimenpiteillä tai toimintoja koskevilla tiedoilla. Käyttöä koskevissa patenttivaatimuksissa ilmoitetaan se erityinen tarkoitus, johon tuotetta tai menetelmää käytetään. Samassa patenttijulkaisussa voidaan esittää kaikkiin näihin ryhmiin kuuluvia patenttivaatimuksia, kunhan näitä patenttivaatimuksia yhdistää sama yhteinen keksinnöllinen ajatus.

Patenttivaatimusten lisäksi patenttijulkaisu käsittää selitysosaa. Selitysosaa sisältää keksinnön tekniset yksityis-

kohdat selvästi ja täsmällisesti esitettynä. Jos selityksessä on patentin hakemis-vaiheessa ylimalkainen, patenttia ei myönnetä. Selityksessä kuvataan keksinnön käyttöala, eli mihin tarkoitukseen keksintö soveltuu. Lisäksi selityksessä esitetään tunnettu tekniikan taso sillä alueella, jota keksintö koskee. Keksintö kuvataan yksityiskohtaisesti sovelutusesimerkkien avulla, joita voi olla useampia.

1.5 Patentin hakeminen

Suomessa patenttia haetaan Patentti- ja rekisterihallitukselta. Suomessa haettu ja myönnetty patentti suojaa keksinnön vain Suomessa. Mikäli suojaa halutaan myös ulkomailla, sitä on haettava siellä erikseen. Ulkomaiset patenttihakemukset voidaan tehdä joko suoraan kunkin maan patenttivirastoon tai hyödyntäen kansainvälistä patentinhakujärjestelmää (PCT-järjestelmä) tai Euroopan patenttisopimuksen mukaista järjestelmää (EPC-järjestelmä).

PCT-järjestelmä perustuu kansainväliseen sopimukseen (Patent Cooperation Treaty), joka tuli voimaan vuonna 1978. PCT-järjestelmän pääajatuksena on, että yhdellä hakemuksella voidaan saada patenttihakemus vireille kaikissa sopimukseen liittyneissä maissa, joita on tällä hetkellä 120. PCT-järjestelmä koskee vain patentin hakemista. Sen tulos ei ole kansainvälinen patentti eikä maailmanpatentti, vaan joukko kansallisia patenteja.

Eurooppa-patenttihakemuksella voi saada patentin suurimpaan osaan Euroopan maista. Eurooppa-patentti perustuu Euroopan patenttisopimukseen (European Patent Convention, EPC), joka tuli voimaan 1977. Suomi liittyi Euroopan patenttisopimukseen 1.3.1996. Eurooppa-patenttihakemuksen käsittelee ja patentin myöntää Euroopan patenttivirasto (EPO). Hakemuksessa nimetään ne sopimusvaltiot ja laajennusvaltiot, joissa patentti halutaan. Patentin myöntämisen jälkeen patentti saatetaan voimaan nimetyissä maissa toimittamalla käänös myönnetystä patentista kunkin maan patenttivirastoon ko. valtiossa hyväksytyllä kielellä. Voimaansaattamisen jälkeen Eurooppa-patentti vastaa kansallista patenttia.

Muita patentinhakujärjestelmiä ovat Euraasian patenttiorganisaatio (EAPO), Afrikan alueellinen teollisoikeusorganisaatio (ARIPO) ja Afrikan henkisen omaisuuden järjestö (OAPI). Näissä järjestelmissä on mahdollista hakea yhdellä hakemuksella patenttia kaikkiin organisaatioon kuuluihin jäsenvaltioihin. Nämä organisaatiot voidaan myös nimetä PCT-hakemuksessa.

1.6 Keksintöjä, jotka eivät ole patentoitavissa

Suomessa voimassa oleva patenttilaki ja Euroopan patenttisopimus (EPC) on harmonisoitu Euroopan parlamentin ja neuvoston bioteknologian keksintöjen oikeudellista suojaa koskevan direktiivin 98/44/EY kanssa. Suomessa on siten voimassa samat säännökset kuin Euroopan patentti-virastossa (EPO).

Patenttilaissa on lueteltu keksintöjä, joita ei sellaisenaan pidetä teollisesti käyttökelpoisina eikä siten patentoitavina. Näitä ovat mm. löytö, tieteellinen teoria, matemaattinen menetelmä, taiteellinen luomus, tietokoneohjelma ja tietojen esittäminen (Patenttilaki 1 §, vastaava EPC artikla 52(2)).

Patenttilain mukaan keksinnöksi ei myöskään katsota kirurgista tai terapeuttista käsittelyä tai diagnoosia tarkoittavaa menetelmää, joka kohdistetaan ihmisiin tai eläimiin (Patenttilaki 1 § 3 mom., vastaava EPC artikla 52(4)).

Patenttilain mukaan muodostumisensa ja kehityksensä eri vaiheissa oleva ihmiskeho sekä löytö, joka koskee pelkästään ihmiskehon ainesosaa (mukaan lukien geenin sekvenssi tai osasekvenssi), eivät ole patentoitavissa olevia keksintöjä. Ihmiskehosta eristetty tai muuten teknisellä menetelmällä valmistettu ainesosa (mukaan lukien yksittäisen geenin sekvenssi tai osasekvenssi) voi muodostaa patentoitavissa olevan keksinnön, jos patentoitavuuden edellytykset muutoin täyttyvät, vaikka tällaisen ainesosan rakenne olisi samanlainen kuin luonnollisen ainesosan rakenne (Patenttilaki 1 a §, vastaava EPC sääntö 23e).

Patenttilain mukaan patenttia ei myönnetä keksintöön, jonka kaupallinen hyödyntäminen on yleisen järjestyksen tai hyvien tapojen vastaista. Siten erityisesti seuraavat keksinnöt eivät ole patentoitavissa:

1. ihmisen kloonaamismenetelmät
2. menetelmät, joilla muutetaan ihmisen sukusolujen geneettistä identiteettiä
3. ihmisalkioiden käyttö teollisiin tai kaupallisiin tarkoituksiin
4. menetelmät, joilla muutetaan eläinten geneettistä identiteettiä ja jotka todennäköisesti aiheuttavat eläimille kärsimyksiä ilman, että niistä on huomattavaa lääketieteellistä hyötyä ihmiselle tai eläimelle, sekä tällaisilla menetelmillä tuotetut eläimet (Patenttilain 1 b §, vastaava EPC artikla 53(a) ja sääntö 23d).

1.7 Kantasolutekniikoiden patentoitavuuden kannalta merkittävät säädökset

Bioteknologian keksintöihin pätevät samat patentoitavuuden peruskriteerit kuin muidenkin tekniikan alojen keksintöihin.

Erityisesti kantasolutekniikoiden patentoitavuuden kannalta ovat tärkeitä Suomen patenttilain 1a ja 1b pykälät (vastaava EPC artikla 53, sääntö 23d ja 23e). Näiden mukaan muodostumisensa ja kehityksensä eri vaiheissa olevaa ihmiskehoa ei voi patentoida. Patentoida ei voi myöskään pelkästään ihmiskehon ainesosaa koskevaa löytöä. Direktiivin 98/44/EY, johon kyseiset patenttilain pykälät perustuvat, johdantolauseen 16 mukaan sanamuoto ”muodostumisensa ja kehityksensä vaiheissa oleva ihmiskeho” käsittää myös sukusolut. Lisäksi se kattaa ihmisalkion (1). Direktiivin johdantolauseen 21 mukaan sen sijaan ihmiskehosta eristettyä tai muuten valmistettua ainesosaa ei ole suljettu patentoitavuuden ulkopuolelle, koska se on tulos teknisistä menetelmistä, joita on käytetty ainesosan tunnistamiseen, puhdistamiseen, karakterisointiin ja lisäämiseen

ihmiskehon ulkopuolella ja joita ainoastaan ihminen voi toteuttaa ja joita luonto ei itse pysty toteuttamaan. Direktiivin mukaan on kuitenkin selvää, että patentin suojan piiriin ei kuulu ihmisen keho ja sen ainesosat niiden luonnollisessa ympäristössä.

Patenttia ei myönnetä keksintöön, jonka kaupallinen hyödyntäminen on yleisen järjestyksen tai hyvien tapojen vastaista. Ihmisen kloonauksen menetelmiä, ihmisen geneettiseen identiteettiin kohdistuvia toimenpiteitä sekä ihmisalkioiden käyttöä teollisiin tai kaupallisiin tarkoituksiin ei voi patentoida. Direktiivissä 98/44/EY on esitetty tähän liittyen, että patenttia ei voida myöntää mihinkään sellaisiin menetelmiin, joiden käyttö loukkaa ihmisarvoa.

Myös on huomioitava, että ihmisiin tai eläimiin kohdistuva hoitomenetelmä, esim. geeniterapia ja diagnoosia tarkoittava menetelmä, joka kohdistuu ihmisiin tai eläimiin, ei ole patentoitava keksintö (Patenttilaki 1 § 3 mom., vastaava EPC 52(4)). Näitä ei katsota teollisesti käytettäväksi menetelmiksi, eikä myöskään olisi eettisesti oikein myöntää yksinoikeutta potilaiden hoitomenetelmiin. Tämä ei kuitenkaan estä patentin myöntämistä hoitomenetelmissä tai diagnoosi-menetelmissä käytettäviin tuotteisiin.

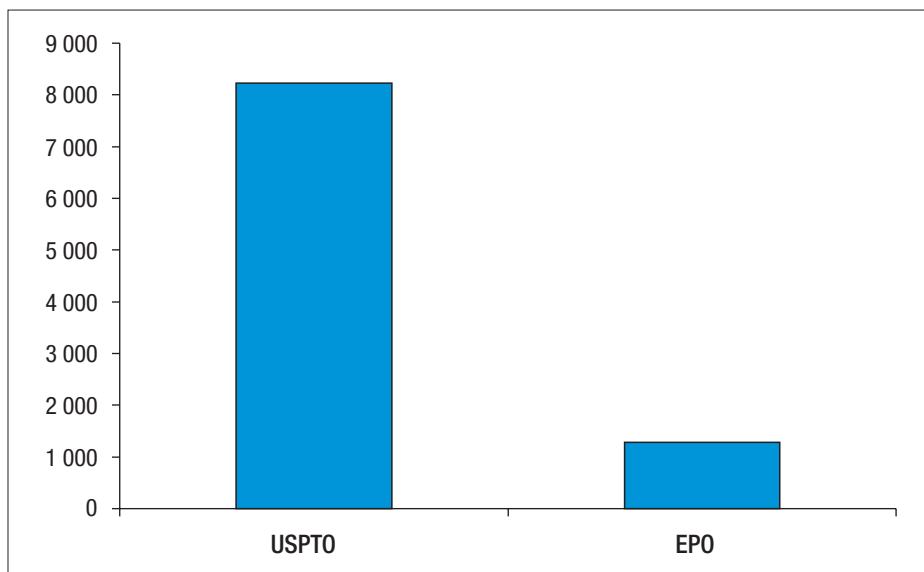
2 Kantasolutoimialan patenttitilanne

2.1 Tilanne Euroopan patenttinvirastossa ja Yhdysvaltain patenttinvirastossa

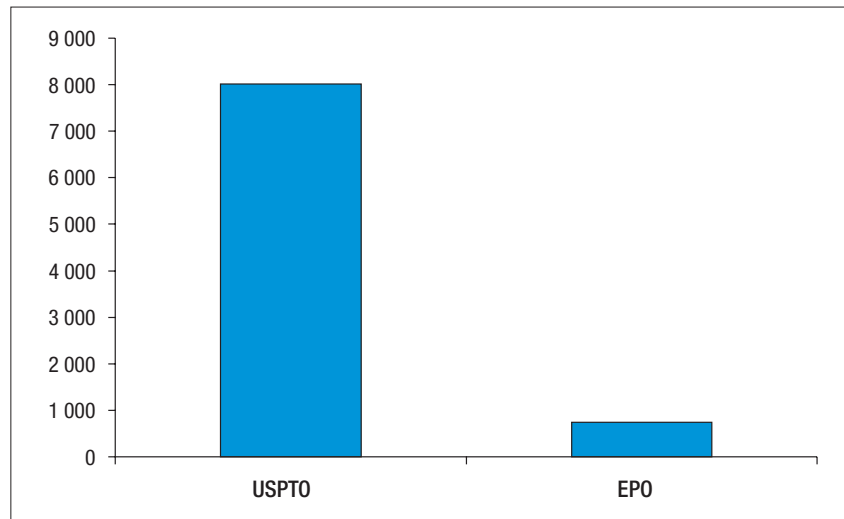
Kantasolutoimialan patenttitilanteen selvittämiseksi käytettiin apuna Thomson Delphion -patenttitietokantaa (www.delphion.com). Tarkoituksena oli selvittää Euroopan patenttinvirastoon (EPO) ja Yhdysvaltain patenttinvirastoon (USPTO) jätettyjen kantasolutekniikoihin liittyvien patentti-hakemusten lukumäärät sekä näiden virastojen kantasolutekniikoille myöntämien patenttien lukumäärät. Haut tehtiin syyskuun lopussa 2003 edellä mainitusta tietokannasta käyttäen hakutermiä ”stem cell”.

Euroopan patenttinvirastoon jätettyjen kantasolutekniikoihin liittyvien *patenttihakemusten* lukumäärä oli 1281 syyskuun loppuun mennessä. Yhdysvaltain patenttinvirastoon kantasoluihin liittyviä *patenttihakemuksia* oli jätetty huomattavasti enemmän, niiden lukumäärä oli 8227. (Kuva 1a.)

Kantasolutekniikoille oli Euroopan patenttinvirastossa myönnetty 747 *patenttia* ja Yhdysvaltain patenttinvirastossa 8011 *patenttia*. (Kuva 1b.)



Kuva 1a. Kantasolutekniikoihin liittyvien *patenttihakemusten* lukumäärä Yhdysvaltain patenttinvirastossa (USPTO) ja Euroopan patenttinvirastossa (EPO) Delphion-patenttitietokannasta tehdyn haun perusteella syyskuun lopussa 2003.

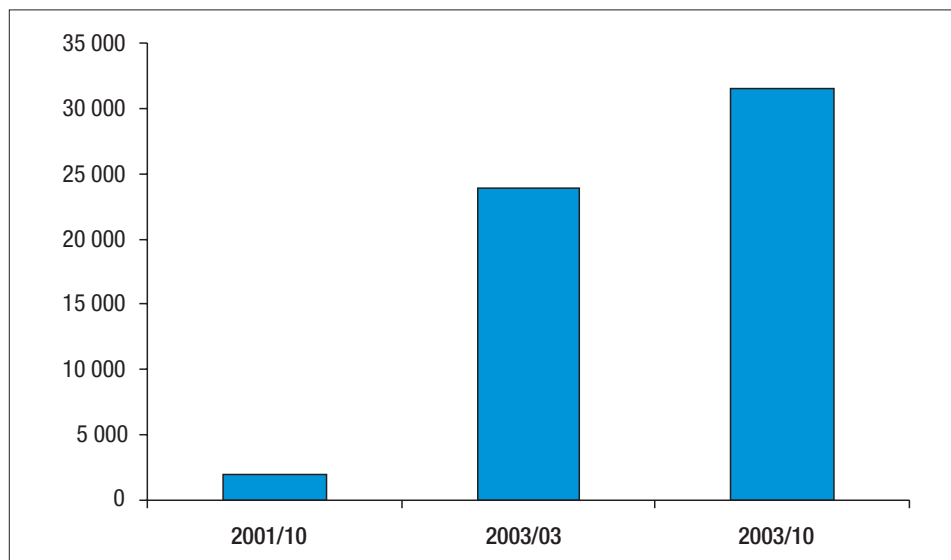


Kuva 1b. Kantasolutekniikoille myönnettyjen patenttien lukumäärä Yhdysvaltain patenttivirastossa (USPTO) ja Euroopan patenttivirastossa (EPO) Delphion-patenttitietokannasta tehdyn haun perusteella syyskuun lopussa 2003.

2.2 Tilanne maailmanlaajuisesti

Kantasolutekniikoihin liittyviä patenttihakemuksia tai myönnettyjä patenteja oli lokakuussa 2001 kaiken kaikkiaan 2029 raportin ”Study on the patenting of inventions related to human stem cell research” mukaan (2). Tulos oli saatu Delphion-patenttitietokannasta käyttäen hakutermiä ”stem cell”. Haku käsitti Euroopan patenttivirastoon sekä Yhdysvaltain patenttivirastoon jätetyt patentti-hakemukset sekä näiden virastojen myöntämät patentit, PCT-patenttihakemukset sekä japanilaiset patentit. Vastaava haku tehtiin

maaliskuun alussa 2003 Koulutuskeskus Dipolin Patentit-Teollisuus-Tekniikka 2002–2003 -kurssin erikoistyötä ”Kantasoluista ja niiden patentoitavuudesta” varten (3). Lukumäärä oli kasvanut valtavasti lokakuusta 2001 maaliskuuhun 2003. Kantasolutekniikoihin liittyviä patenttihakemuksia tai myönnettyjä patenteja oli maaliskuun 2003 alussa yhteensä 23 840. Kun vastaava haku tehtiin lokakuun alussa 2003 lukumäärä oli edelleenkin kasvanut, kantasolutekniikoihin liittyviä patenttihakemuksia ja myönnettyjä patenteja oli lokakuun alussa 2003 yhteensä 31 525. (Kuva 2)



Kuva 2. Kantasolutekniikoihin liittyvien patenttihakemusten ja myönnettyjen patenttien kokonaislukumäärät lokakuussa 2001, maaliskuussa 2003 ja lokakuussa 2003. Kokonaislukumääriin sisältyvät EP- ja US-patenttihakemukset sekä myönnetyt patentit, PCT-patenttihakemukset ja japanilaiset patentit.

Saadut lukumäärät ovat melko karkeita arvioita. Ne käsittävät patenttijulkaisuja, joissa on jossain kohdassa mainittu ihmisen tai eläimen kantasolut tai kantasolutekniikat. Suoritettua haussa huomioitiin kaikki patenttijulkaisut tai patenttihakemukset, joissa hakutermi ”stem cell” esiintyy missä tahansa kohdassa. Hakua ei ollut mahdollista tarkentaa pelkästään patenttivaatimuksiin, jotka määrittelevät patenttisuojan kohteen. Vain osassa myönnettyistä patenteista ja patenttihakemuksista keksintö eli patenttivaatimukset todella liittyvät kantasoluihin ja kantasolutekniikoihin. Jotta niihin kohdistuvien patenttihakemusten tai patenttien todelliset lukumäärät saataisiin selvitettyksi, jokaisen patenttihakemuksen tai myönnetyn patentin patenttivaatimukset tulisi käydä läpi julkaisu kerrallaan. Lisäksi on huomioitava, että lukumääriin sisältyy päällekkäisyyttä, toisin sanoen tiettyä samaa keksintöä koskevat patenttihakemukset ja myönnettyt patentit, joita on jätetty eri patenttivanomaisille eri puolilla maailmaa, tulevat laskelmissa mukaan useampaan kertaan.

2.3 Euroopan patenttivarastossa myönnettyjen kantasolutekniikoihin liittyvien patenttien tarkastelu

Selvityksen puitteissa perehdyttiin tarkemmin Euroopan patenttivaraston myöntämiin kantasolutekniikoihin liittyviin patenteihin. Osa näistä Euroopan patenttivaraston myöntämistä patenteista on voimassa Suomea koskevana. Edellä mainitut Thomson Delphion -patenttitietokannasta saadut 747 patenttijulkaisua, joissa termi ”stem cell” esiintyy, käytiin läpi julkaisu kerrallaan tarkastellen patenttivaatimuksia.

Patenttijulkaisut on järjestetty kaikissa maissa aihepiireittäin kansainvälisen IPC-patenttiluokituksen mukaan (International Patent Classification). Tekniikan alat on jaettu kahdeksaan lohkoon A-H, jotka puolestaan on jaettu luokkiin, alaluokkiin ja ryhmiin. Kemian ja bioteknologian alan keksinnöt kuuluvat pääasiassa lohkoon C. Patenttiluokat, joihin kantasoluihin liittyvät keksinnöt on pääasiassa luokiteltu, käsittävät IPC-luokat: C12N 5/00, 5/06, 5/08, 5/10. Nämä patenttiluokat pitävät sisällään keksintöjä, jotka liittyvät erilaistumattomiin ihmisen tai eläimen soluihin, solulinjoihin sekä näiden viljelyyn tai ylläpitämiseen, ihmisen tai eläimen soluihin tai kudoksiin sekä geneettisesti modifioituihin soluihin.

Euroopan patenttivaraston myöntämien patenttien (747 kpl), joissa termi ”stem cell” esiintyy, lähempi tarkastelu osoitti, että vain alle 20 % näistä patenteista todella käsitti patenttivaatimuksia, jotka kohdistuivat kantasoluihin liittyviin keksintöihin.

Euroopan patenttivarasto on myöntänyt patenteja keksintöille, jotka koskevat

- menetelmiä kantasolujen eristämiseksi
- menetelmiä kantasolujen rikastamiseksi
- menetelmiä kantasolujen viljelemiseksi
- edellä mainituissa menetelmissä käytettäviä laitteita
- menetelmiä kantasolujen varastoimiseksi
- menetelmiä kantasolujen geneettiseksi modifioimiseksi tiettyä tarkoitusta varten
- menetelmiä kantasolujen erilaistamiseksi
- menetelmiä alkioiden luomiseksi kloonamalla
- kantasoluja
- kantasolulinjoja
- erilaistuneita kantasoluja
- geneettisesti modifioituja kantasoluja.

Euroopan patenttivarasto ei ole myöntänyt lainkaan patenteja ihmisalkion kantasoluille, ihmisalkion kantasolulinjoille, ihmisalkion lisääntymissoluille, geneettisesti modifioituille ihmisalkion kantasoluille, menetelmille ihmisalkioiden luomiseksi, eikä menetelmille, joissa käytetään ihmisalkion kantasoluja.

Seuraavassa käsitellään eräitä Euroopan patenttivaraston myöntämiä patenteja. Näistä esimerkin omaisesti valittuista patenteista tähdellä (*) merkityt EP-patentit ovat voimassa Suomea koskevana tällä hetkellä. On huomattava, että patentin voimassaolo lakkaa lopullisesti, jos vuosittaista ylläpitomaksua (vuosimaksua) ei suoriteta. Patenteihin on mahdollista tutustua tarkemmin Espacenet-patenttijulkaisutietokannan avulla (<http://www.fi.espacenet.com>).

Myönnettyistä patenteista vain muutama kohdistuu *eläinten* alkion kantasoluihin, esimerkiksi eristettyyn kärkiastujan alkion kantasoluun (EP 0 701 608 B1) tai geneettisesti modifioituun eläimen alkion kantasoluun, kuten ei-kädellisen nisäkkään alkion kantasoluun, joka käsittää modifioitun genomin (EP 0 463 151 B1). Esimerkiksi EP-patentissa 0 380 646 B1 on esitetty menetelmä alkion kantasolujen eristämiseksi eläimen, lukuun ottamatta ihmisen, alkioista *in vitro*. Samoin vain muutama patentti kohdistuu menetelmään eläimen, kuten kärkiastujan, alkion luomiseksi tumansiirtotekniikalla (esimerkiksi EP 0 701 608 B1 ja EP 0 739 412 B1). EP-patentissa 0 849 990 B1 on myös esitetty menetelmä eläimen, poissulkien ihminen, alkion luomiseksi tumansiirtotekniikalla. Joitakin patenteja kohdistuu eläinten alkion kantasolujen viljelemiseen, kuten esimerkiksi EP 0 787 180 B1, jossa on kuvattu viljelymedia ja menetelmä linnun toti-potenttien alkion kantasolujen viljelemiseksi.

Valtaosa myönnettyistä patenteista käsittää menetelmiä aikeisen kantasolujen, kuten hematopoieettisten tai neuraalisten kantasolujen eristämiseksi, viljelemiseksi ja rikastamiseksi. Esimerkkejä viljely- ym. menetelmiin liittyvistä

patenteista ovat mm. menetelmä haluttujen eläimen kantasolujen eristämiseksi ja/tai rikastamiseksi ja/tai lisäämiseksi (EP 0 695 351 B1), bioreaktori ihmisen solujen, mukaan lukien ihmisen kantasolut, viljelemiseksi (EP 0 629 236 B1) sekä menetelmä lisätä *in vitro* eristettyjä ihmisen luuytimen kanta- ja progenitorisoluja tai napaveren kantasoluja (EP 0 812 201 B1). Joissakin patenteissa on kuvattu menetelmiä kantasolujen varastoimiseksi tai säilömiseksi, kuten EP-patentissa 0 647 267 B1, jossa kuvataan menetelmä kantasolujen varastoimiseksi siten, että niiden ominaisuudet säilyvät.

Pieni osa patenteista liittyy menetelmiin kantasolujen erilaistamiseksi, kuten esimerkiksi menetelmään valmistaa erilaistuneita soluja nisäkkään neuronisista kantasoluista (EP 0 669 973 B1), *in vitro* -menetelmään stimuloida ihmisen luuytimen kantasolujen proliferaatiota (EP 0 672 128 B1) tai menetelmään kantasolujen stimuloimiseksi muodostamaan punasoluja (EP 0 341 300 B1).

Joitakin patenteja kohdistuu geneettisesti modifioituihin kantasoluihin sekä menetelmiin kantasolujen geneettiseksi modifioimiseksi. Esimerkkinä mm. EP-patentti 0 332 667 B1, jossa on kuvattu menetelmä nisäkkään kantasolujen modifioimiseksi, joka menetelmä käsittää nisäkkään kantasolujen transformaation tietyllä vektorilla ja tietyllä vektorilla transformoidut nisäkkään kantasolut.

Vain muutamia patenteja on myönnetty aikuisen kantasoluille tuotteena. Esimerkkinä patentista, jossa patenttivaatimukset kohdistuvat eristettyihin kantasoluihin on mm. EP 0 592 521 B1, jossa eräs patenttivaatimuksista kohdistuu eristettyyn homogeeniseen populaatioon ihmisen mesenkymaalaisia kantasoluja. Nämä solut voivat erilaistua useamman kuin yhden tyyppiseksi sidekudoksen soluksi, joilla on ominaisuus sitoutua tiettyyn monoklonaaliseen vasta-aineeseen. EP-patentissa 0 664 831 B1 ovat patenttisuojan kohteena luovuttajan kudoksesta eristetyt neuroniset kantasolut.

EP -patentissa 0 341 966 B1 on kuvattu homogeeninen solukoostumus, joka käsittää nisäkkään hematopoieettisia kantasoluja. EP-patentissa 0 343 217 B1 on kuvattu koostumus, joka käsittää verestä peräisin olevia elinkykyisiä vastasyntyneen tai sikiön hematopoieettisia kantasoluja ja kryopreservatiivia. EP-patentissa 0 455 482 B1 patenttivaatimukset kohdistuvat olennaisesti puhtaaseen populaatioon ihmisen soluja mukaan lukien pluripotentit hematopoieettiset kantasolut, jotka ilmentävät tiettyä antigeeniä.

Jonkin verran patenteja löytyy kantasolujen käyttöön lääkkeen valmistamiseksi tiettyjen sairauksien tai vaurioiden hoitamiseksi. Esimerkkejä ovat mm. implantti kudosaivurioiden korjaamiseksi, joka käsittää mesenkymaalisia kantasoluja (EP 0 952 792 B1), hematopoieettisen kantasolun, joka ei ole ihmisalkion kantasolu, käyttö sellaisen

lääkkeen valmistamisessa, joka on tarkoitettu transplantoitavaksi aivojen sisään vaurioituneisiin aivoihin sensorisen, motorisen ja/tai kognitiivisen vajavuuden hoitamiseksi (EP 1 161 521 B1 (*)) tai eristettyjen neuronisten kantasolujen käyttö valmistettaessa soluvälitte, joka vaikuttaa aksonin myeliinituppien korjautumiseen demyelinaation jälkeen (EP 0 664 832 B1). EP-patentissa 1 048 298 B1(*) on kuvattu hematopoieettisten kantasolujen käyttö valmistettaessa lääkettä käytettäväksi menetelmään kudosaivurioiden sietokyvyn parantamiseksi.

Kantasolujen käyttöön myös muihin tarkoituksiin kuin lääkekäyttöön löytyy muutamia patenteja. Esimerkkejä ovat mm. *in vitro* -testausmenetelmä kemikaalin aiheuttaman alkio toksisen/teratogeenisen vaikutuksen osoittamiseksi (EP 0 835 325 B1) tai menetelmä lihavalmisteen tuottamiseksi viljelemällä *in vitro* eläimen soluja, kuten kantasoluja (EP 1 037 966 B1).

2.4 Kantasolujen patentoitavuudesta

Kantasolujen patentoitavuudesta on Euroopassa keskusteltu paljon ja annettu joitakin lausuntoja, mutta toistaiseksi ei ole kansainvälisesti muodostunut yhtenäistä linjaa siitä, mille patentti voidaan myöntää. Paineet kantasolujen patentoitavuuden sallimiseksi ovat kuitenkin suuret. Euroopan patenttivirasto on toistaiseksi ollut melko varovainen myöntäessään kantasoluihin liittyviä patenteja.

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 98/44/EY bioteknologian keksintöjen oikeudellisesta suojasta annettiin 6.7.1998. Direktiivin tarkoituksena oli vahvistaa eurooppalaisessa patenttioikeudessa vakiintunut periaate, jonka mukaan bioteknologian alan keksinnöt ovat patentoitavissa samojen edellytysten vallitessa kuin muidenkin tekniikan alojen keksinnöt. Direktiivin tarkoitus oli selvittää ja täsmentää bioteknologian keksintöjen patentoitavuutta koskevia säännöksiä ja lisäksi kiinnittää huomiota eettisiin näkökohtiin. Direktiivillä myös haluttiin yhdenmukaistaa bioteknologian keksintöjen suojaa koskevaa lainsäädäntöä jäsenvaltioissa. Jäsenvaltioiden edellytettiin implementoivan direktiivi viimeistään 30 päivänä heinäkuuta 2000. Suomi saattoi direktiivin osaksi lainsäädäntöään 30.6.2000. Suomen lisäksi ainoastaan Tanska, Irlanti, Yhdistynyt kuningaskunta, Kreikka, Espanja ja Portugali ovat implementoineet direktiivin heinäkuuhun 2003 mennessä. Kahdeksan jäsenvaltiota (Itävalta, Belgia, Saksa, Ranska, Italia, Luxemburg, Alankomaat ja Ruotsi) eivät ole implementoineet direktiiviä tähän päivään mennessä. On esitetty, että tilanteen jatkuminen tällaisena jarruttaa bioteknologian kehittymistä Euroopassa. Euroopan komissio on 10. päivä heinäkuuta 2003 käännytynyt asiassa Euroopan yhteisöjen tuomioistuimen puoleen (1, 4). Pohjois-

maista Norja on myös saattamassa direktiivin osaksi lain-säädäntöään ETA-sopimuksen myötä.

Useat jäsenvaltioista, jotka eivät vielä ole implementoineet direktiiviä, ovat asettaneet kyseenalaiseksi erityisesti direktiivin artiklan 5 (2), jonka mukaan ”*Ihmisen kehosta eristetty tai muuten teknisellä menetelmällä valmistettu ainesosa, yksittäisen geenin sekvenssi tai osasekvenssi mukaan lukien, voi muodostaa patentoitavissa olevan keksinnön, vaikka tällaisen ainesosan rakenne olisi samanlainen kuin luonnollisen ainesosan rakenne.*” Ranska ja Saksa erityisesti vastustavat ihmisen geenien patentointia sillä perusteella, että se voisi johtaa ihmisen välineellistämiseen ja että se on vastoin näiden maiden kansallisia lakeja. Lisäksi artikla 6(2)(c) on herättänyt keskustelua kantasolujen patentoitavuuteen liittyen. Artiklan 6(2)(c) mukaan ihmisalkioiden käyttö teollisiin tai kaupallisiin tarkoituksiin ei ole patentoitavissa. Artiklan 6 sanamuoto ei suoraan kiellä kantasolujen patentointia, mutta on esitetty, että tämä säännös estäisi myös kantasolujen patentoinnin, jos kantasolut rinnastetaan ihmisalkioihin.

2.4.1 The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE)

Etiikkaa käsittelevä eurooppalainen työryhmä, The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE), antoi lausuntonsa No 16 toukokuussa 2002 ihmisen kantasolujen patentointiin liittyvistä eettisistä näkökohdista Euroopan komission pyynnöstä (5). Johtuen bioteknologian ja varsinkin kantasolututkimuksen nopeasta kehityksestä työryhmä katsoi tarpeelliseksi tarkastella ja selvittää joitakin kysymyksiä, joita ei osattu huomioida direktiiviä 98/44/EY laadittaessa. Työryhmän lausunnon mukaan ihmisen kantasoluja käsittävien keksintöjen patentointi herättää paljon eettisiä kysymyksiä. Lisäksi ihmisalkion moraalinen asema ja ihmisarvo ovat erittäin kiistanalaisia kysymyksiä Euroopan Unionin jäsenvaltioissa.

Työryhmän mielestä direktiivin 98/44/EY artikla 6 jättää avoimeksi kysymyksen luovutetuista alkioista peräisin olevien solujen patentoitavuudesta. Lisäksi artikla 6 ei tarkasti määrittele, mitä alkioita tämä koskee. Työryhmän mukaan joidenkin mielestä tämä ei koskisi partenogeneesi-tekniikalla tai kloonauksella luotuja alkioita.

EGE-työryhmä toteaa, että eräs mahdollisuus olisi kieltää yleisesti kantasolujen ja kantasolulinjojen patentointi. Tämä kuitenkin hidastaisi alan kehittymistä ja se olisi vastoin yleisiä intressejä. Lisäksi työryhmä katsoo, että se olisi myös direktiivin 98/44/EY vastaista. Siten työryhmän mielestä on erittäin tärkeää määrittää ihmisen kantasolujen patentoitavuuden edellytykset ja rajoitukset eettiset näkökohdat huomioiden.

Työryhmän mielestä eettisten rajoitusten määrittämiseksi tulee tarkastella mm. seuraavia ongelmia: mikä on keksinnön kohde (menetelmä vai tuote), mistä kantasolut ovat peräisin, mitä menetelmiä kantasolujen saamiseksi käytetään, miten luovuttajan suojeleminen toteutetaan sekä mitkä ovat mahdolliset sosioekonomiset ja filosofiset seuraukset patenttijärjestelmän soveltamisesta kantasoluihin (mm. onko jatkotutkimusten suorittaminen vapaata, ovatko kantasolut saatavilla jatko-tutkimusta varten)?

EGE-työryhmän suositukset kantasolujen patentoitavuudesta ovat seuraavat:

1. Eristetyt kantasolut, joita ei ole modifioitu, eivät tuotteenä täytyä patentoitavuudelle asetettuja vaatimuksia, erityisesti teollista käyttökelpoisuutta. Tällaiset eristetyt kantasolut ovat niin lähellä ihmiskehoa, sikiötä tai alkioita, josta ne on eristetty, että niiden patentoinnista voidaan pitää ihmiskehon kaupallistamisena.
2. Myöskään perustettuja modifioimattomia kantasolulinjoja ei voida pitää patentoitavina tuotteina. Näillä modifioimattomilla kantasolulinjoilla ei EGE-työryhmän mielestä ole spesifistä käyttötarkoitusta, vaan lukemattomia mahdollisia käyttötarkoituksia, joita ei ole kuvattu spesifisesti. Siten tällaisen modifioimattoman kantasolulinjan patentointi johtaisi liian laajoihin patenttisuojiin.
3. Vain kantasolulinjat, jotka on modifioitu joko *in vitro*-käsittelyillä tai geneettisesti, niin että ne on muokattu sopiviksi tiettyä teollista käyttötarkoitusta varten, täyttävät patentoitavuuden edellytykset.
4. Ihmisen kantasoluja käsittävien menetelmien patentoitavuudelle ei ole eettistä estettä, niin kauan kuin ne täyttävät patentoitavuuden edellytykset (uutuus, keksinnöllisyys, teollinen käyttökelpoisuus ja toisinnettavuus). Kantasolujen alkuperä ei tähän vaikuta.

Eettiset kysymykset vaihtelevat kantasolujen alkuperästä riippuen. Siten EGE-työryhmän kanta onkin, että ihmisen kantasoluja koskevissa patenttihakemuksissa tulisi ilmaista, mistä kantasolut ovat peräisin.

EGE-työryhmä pitää tarpeellisena välttää liian laajojen patenttisuojien myöntämistä, koska tämä voisi heikentää jatkotutkimusmahdollisuuksia ja tulevaisuuden innovaatio-toimintaa sekä koitua terveydenhoidon ja -huollon haitaksi. Siten työryhmän mielestä patentteja tulisi myöntää ainoastaan silloin, kun patenttivaatimuksessa määritellään spesifinen ja täsmällisesti kuvattu kantasolulinja ja sen teollinen käyttötarkoitus.

EGE-työryhmän antamat suositukset ovat herättäneet paljon keskustelua ja niitä on pidetty melko epäselvinä. Niissä käsitellään ihmisen kantasolujen patentoitavuutta yleisesti, mutta ei eritellä, milloin kyse olisi alkion kantasoluista ja milloin aikuisen kantasoluista. R. Stephen Crespi on kritisoinut artikkelissaan ”Patenting and Ethics – a dubious

connection” edellä mainittuja EGE-ryhmän suosituksia (6). Crespi esittää artikkelissaan, että EGE-työryhmä on karttanut vaikeimpia kysymyksiä ja laatinut omat patentoitavuuskriteerinsä kantasoluille. Crespin mukaan ihmisalkion kantasolujen käyttö herättää moraalisia kysymyksiä enemmän kuin muista lähteistä peräisin olevien kantasolujen käyttö, joten hän olisi odottanut EGE-ryhmän käsittelevän aihetta suuremmin. Crespin mielestä EGE-ryhmän antamia suosituksia ei esitetä lainsäädäntöön tai ennakkotapauksiin perustuvina. Hänen mielestään tietyn tyyppisten ensimmäistä kertaa identifioitujen ja tietyllä menetelmällä eristettyjen kantasolujen patentointi hoitotarkoitukseen käytettäväksi ei ole ihmiskehon kaupallistamista sen enempiä kuin uusien geenienkään patentointi.

Crespi ottaa artikkelissaan kantaa myös direktiivin 98/44/EC artiklaan 6(2)(c), jonka mukaan ihmisalkioiden käyttö teollisiin tai kaupallisiin tarkoituksiin ei muodosta patentoitavaa keksintöä. Crespin mukaan kyseinen artikla viittaa vain alkioon itseensä eikä alkioista peräisin oleviin kokonaisuuksiin. Artikla on kuitenkin otettava huomioon, jos ihmisalkiosta otetaan talteen kantasoluja ja käytetään niitä lähtömateriaalina valmistettaessa jotakin tuotetta kaupallista tarkoitusta varten. Kyse on alkioista johdetusta tekniikasta. Crespi kysyy artikkelissaan, kieltäkö edellä mainittu artikla väistämättä patentit, jotka liittyvät kantasolulinjoihin, jotka ovat peräisin ihmisalkiosta ja talletettu kantasolupankkeihin? EGE-ryhmä ei ota kantaa aiheeseen lausunnossaan.

EGE-työryhmän jäsen professori Günter Virt ei hyväksy menetelmien ja tuotteiden, joissa käytetään tuhoista ihmisalkioista peräisin olevaa materiaalia, patentointia. Hän esitti eriävän mielipiteen EGE-työryhmän lausuntoon. Hänen mukaansa ihmisalkion kantasolut ja solulinjat on jätettävä patentoitavuuden ulkopuolelle, koska alkion kantasolulinjoja ei ole mahdollista saada tuhoamatta ja käyttämättä alkioita. Professori Virtin mukaan patentti toimii eräänlaisena kannustimena. Hänen mielestään ihmisalkion kantasolujen ja solulinjojen patentoinnin salliminen voisi sysätä tutkimusta ihmisalkion kantasolujen hyväksi ja siten heikentää muiden kantasolujen kuin alkion kantasolujen tutkimusta. Huolimatta suhteellisen selkeistä direktiivin ohjeista tämä kannustin voisi johtaa tilanteisiin, joissa on mahdotonta taata eettisesti siedettävä tilanne patenttialalla (5).

2.4.2 Nuffield Council on Bioethics

Nuffield Council on Bioethics on englantilainen riippumaton toimielin, joka on Nuffield säätiön johtokunnan perustama vuonna 1991. Tämän neuvoston tehtävänä on käsitellä eettisiä kysymyksiä ja aiheita, jotka liittyvät lääketieteeseen ja biologian kehitykseen. Neuvostolla on merkittävä rooli päätöksenteon edistämässä sekä bioeettiseen keskusteluun innostamisessa. Neuvosto on perustanut monitieteellisen ryhmän selvittämään ja raportoimaan kulloinkin käsiteltävänä ollutta aihetta. Nuffield Council on Bioethics julkaisi mietintönsä kantasoluterapiaan liittyvistä eettisistä aiheista vuonna 2000 (7). Neuvosto ottaa mietinnössään kantaa myös kantasolujen patentointiin. Neuvoston mielestä menetelmät kantasolujen tuottamiseksi ja hyväksikäyttämiseksi voivat johtaa moniin terapeuttisiin sovelluksiin ja siten alan tutkimusta ei pitäisi rajoittaa kohtuuttomasti liian laajoilla patenteilla. Neuvosto suosittelee, että liian laajojen patenttisuojien myöntämistä tällä alalla tulisi välttää.

2.4.3 Iso-Britannian ja Tanskan patenttivirastot

Iso-Britannian patenttivirasto on huhtikuussa 2003 ottanut kantaa ihmisalkion kantasoluja koskevien keksintöjen patentoitavuuteen. Iso-Britannian patenttiviraston tiedotteen mukaan Britannian patenttilakiin perustuen patenttivirasto ei myönnä patenteja menetelmille kantasolujen saamiseksi ihmisalkioista, koska ihmisalkioiden käyttö teollisiin tai kaupallisiin tarkoituksiin ei ole patentoitava keksintö. Ihmisen totipotentit kantasolut eivät myöskään ole patentoitavissa, koska muodostumisensa ja kehityksensä eri vaiheissa oleva ihmiskeho on suljettu pois patentoitavuuden piiristä. Iso-Britannian patenttivirasto on valmis myöntämään patentin keksinnölle, joka käsittää ihmisalkion pluri-potentteja kantasoluja, edellyttäen, että muut patentoitavuuskriteerit täyttyvät (8).

Tanskassa on elokuussa 2003 käsitelty kantasolujen patentoitavuutta. Tanskan patenttilaissa ei sanota suoraan, että kantasolut eivät olisi patentoitavissa. Viraston käytännön mukaan alkion kantasolut rinnastetaan kuitenkin alkioihin, eivätkä ne siten ole patentoitavissa. Sitä vastoin aikuisesta eristetyt kantasolut voivat muodostaa patentoitavan keksinnön (9).

3 Yhdysvaltain ja Euroopan patenttijärjestelmien eroja bioteknologian keksintöjen patentointiin liittyen

3.1 Ihmisen kloonauus

Ihmisen kloonauus on aihe, johon suhtaudutaan eri tavoin Yhdysvaltain ja Euroopan patenttijärjestelmissä (10). Yhdysvalloissa ei ole ollut yritystäkään toteuttaa tiukkaa lainsäädäntöä tähän kysymykseen liittyen. On esitetty, että Yhdysvalloissa patenttijärjestelmän tarkoitus ei ole käsitellä ja harkita eettisiä tai yhteiskunnallisia aiheita. Patentin tarkoituksenmukaisuus arvioidaan olemassa olevien teknisten patentoitavuuskriteerien perusteella (11).

Euroopassa suhtautuminen ihmisen kloonaukseen on hyvin tiukka. Euroopassa ihmisen kloonaukseen tarkoitettuja menetelmiä pidetään ihmisarvon kunnioittamisen periaatteen vastaisena (1). Euroopassa direktiivi 98/44/EY bioteknologian keksintöjen oikeudellisesta suojasta määrää, että ”*keksinnöt, joiden kaupallinen hyödyntäminen olisi vastoin yleistä järjestystä tai hyviä tapoja, eivät ole patentoitavia*”. Erityisesti patentoitavia keksintöjä eivät ole ihmisen kloonauksen menetelmät; menetelmät, joilla muutetaan ihmisen sukusolujen geneettistä identiteettiä; ihmis-alkioiden käyttö teollisiin tai kaupallisiin tarkoituksiin sekä menetelmät, joilla muutetaan eläinten geneettistä identiteettiä ja jotka todennäköisesti aiheuttavat eläimille kärsimyksiä ilman, että siitä on huomattavaa lääketieteellistä hyötyä ihmiselle tai eläimelle, sekä tällaisilla menetelmillä tuotetut eläimet. Direktiivin johdantolauseen 40 mukaan ”*yhteisössä vallitsee yksimielisyys siitä, että ihmisen sukusolujen geneeihin kohdistuvat toimenpiteet ja ihmisen kloonauksen ovat yleisen järjestyksen ja hyvien tapojen vastaisia; siksi on tärkeää jättää yksiselitteisesti ihmisen sukusolujen geneettiseen identiteettiin kohdistuvat toimenpiteet ja ihmisen kloonauksen menetelmät patentoitavuuden ulkopuolelle*”. Raportissa ”Study on the patenting of inventions related to human stem cell research” (2) on esitetty, että tämä herättää kuitenkin useita kysymyksiä, kuten käsittääkö tämä patentoitavuuden ulkopuolelle jättäminen terapeuttisen kloonauksen ja lisääntymiskloonauksen? Direktiivin johdantolause 41 tarkentaa kloonauksen menetelmiä seuraavasti: ”*ihmisen kloonauksen menetelmiksi voidaan määrittellä kaikki sellaiset menetelmät, mukaan lukien alkion pilkkomiseen käytettävät tekniikat, joiden tarkoituksena on saada syntymään ihminen, jolla on sama tuman geneeissä oleva informaatio kuin jollakin toisella elävällä tai kuolleella ihmisellä*”. Tässä viitataan siis lisääntymis-

kloonaukseen. Euroopan Neuvosto on lisäksi täsmentänyt, että ”ihmisen” katsotaan koskevan myös ihmisalkiota (1). Direktiivin johdantolauseessa 38 esitetään myös, että ”*menetelmät, joiden käyttö loukkaa ihmisarvoa, kuten menetelmät ihmisten ja eläimen sukusoluista tai joka suuntaan erilaistumiskykyisistä soluista koostuvien ihmis-eläinristeymien tuottamiseksi on luonnollisesti myös suljettava patentoitavuuden ulkopuolelle*”.

3.2 Diagnostiset, terapeuttiset ja kirurgiset menetelmät

Euroopassa ihmiseen tai eläimeen kohdistuvat diagnostiset, terapeuttiset tai kirurgiset menetelmät eivät ole patentoitavissa, kun taas Yhdysvalloissa ei ole rajoitettu patentointia hoitomenetelmien tai diagnostiikan osalta. Euroopassa voi kuitenkin patentoida tuotteet, aineet ja seokset, jotka on tarkoitettu käytettäväksi diagnostisissa, terapeuttisissa tai kirurgisissa menetelmissä. Euroopan patenttiviraston ”Guidelines for examination in the European Patent Office” (Part C, Chapter IV, 4.3) täsmentää, että elimistön kudosten ja nesteiden käsittely sen jälkeen kun ne on poistettu ihmisen tai eläimen elimistöstä, tai niihin kohdistetut diagnostiset menetelmät ovat patentoitavissa, *kunhan kudosia tai nesteitä ei palauteta takaisin samaan elimistöön* (12).

3.3 Kantasolut

Yhdysvalloissa kantasolujen patentointi on arkipäivää. Yhdysvaltain patenttivirasto on myöntänyt patenttisuojan sekä ihmisen pluripotenteille alkion kantasoluille (esim. US 6.200.806 B1) että ihmisen pluripotenteille alkion itusoluillekin (esim. US 6.090.622 B1). Patenttisuojaa on myönnetty myös menetelmille näiden solujen eristämiseksi.

Euroopassa kantasolujen patentoitavuuteen liittyviä eettisiä näkökohtia on käsitelty eurooppalaisen työryhmän, The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE), toimesta. Ryhmä antoi lausuntonsa No 16 toukokuussa 2002 (5). Työryhmä on esittänyt suosituksensa

kantasolujen patentoitavuudesta, mutta mitään lopullisia päätöksiä asian suhteen ei toistaiseksi ole tehty. Euroopan komissio on perustanut asiantuntijaryhmän, jonka on tarkoitus käsitellä mm. ihmisperäisten kantasolujen ja niistä saatujen solulinjojen patentoitavuutta juridiselta ja tekniseltä näkökannalta. Asiantuntijaryhmän raportti tullaan julkaisemaan vuoden 2003 lopulla samanaikaisesti kuin Euroopan komission vuosittainen seurantaraportti (13). Asiantuntijaryhmän jäsenen Bo Hammer Jensenin Nature Medicine -lehdelle antaman haastattelun mukaan tällä hetkellä kanta-soluihin liittyy kaksi erillistä huolenaihetta (14). Euroopan patenttinvirastolla on käsiteltävänä patenttihakemus, jossa patentinhakijana on Wisconsin University. Samalle patenttihakemukselle on Yhdysvalloissa myönnetty patentti US 6.200.806 B1. Tämä nk. ”WARF-patentti” käsittää ihmisen alkion kantasolujen eristämisen, viljelemisen ja proliferaation sekä ihmisalkion kantasoluista tuotetut solulinjat. Yhdysvalloissa kyseinen patentti on lisensoitu yksinomaan Geron Corporation -nimiselle yritykselle, joka toimi tutkimuksen rahoittajana. Jensenin mukaan tämä on hyvin laaja ja olennainen patentti kantasolutoimialalla.

Eurooppalaiset tiedemiehet ovat hyvin huolestuneita siitä, että jos ”WARF-patentti” myönnettäisiin Euroopassa vastaavan laajuisena, se voisi rajoittaa heidän tutkimusalueitaan. Nature Medicine -lehden artikkelin mukaan Euroopan komissio toivookin, että komission perustama asian-tuntijaryhmä voisi saada aikaan uudet suositukset, joiden perusteella Euroopan patenttinvirasto voisi myöntää suppeamman patenttisuojan kuin vastaavassa US-patentissa. Lisäksi Euroopan patenttinviraston on päätettävä, kattako patentti, joka koskee yhtä kädellisen kantasolujen viljely-menetelmää, kaikki menetelmät kädellisen kantasolujen viljelemiseksi. Jensenin mukaan toinen tärkeä Euroopan komission ratkaistava aihe on kantasolututkimuksen etiikka. Jäsenvaltioissa on Jensenin mukaan ristiriitaa siitä, pitäisikö alkion kantasolututkimuksen olla sallittua lainkaan. Artikkelin mukaan ongelmallista Euroopan patenttinvirastolle on, kuinka nämä erot sovitetään. Artikkelin mukaan todennäköisintä on, että jäsenvaltioiden annetaan löytää oma tasapainonsa eettisten seikkojen ja teknologian luopusten välillä (14).

3.3.1 ”Edinburgh-patentti”

Euroopassa on paljon julkisuutta saanut ja huomiota herättänyt nk. ”Edinburgh-patentti” (EP 0 695 351 B1). Euroopan patenttinvirasto myönsi joulukuussa 1999 patentin keksinnölle, jonka kohteena on siirtogeenisten eläinten kantasolujen eristäminen, valinta ja lisääminen. Patentinhaltija on Edinburghin yliopisto. Patentissa kuvataan menetelmä geenitekniikkaa hyväksi käyttäen eristää kantasoluja, alkion kantasolut mukaan lukien, erilaistuneemmista soluista soluviljelmässä siten, että saadaan puhtaita kantasoluviljelmiä. Englannin kielessä tieteellisen termin ”eläin” (”animal”) on katsottu kattavan eläinten lisäksi myös ihmisen. Useat tahot, kuten Greenpeace tulkitsivat, että kyseinen patentti voisi kattaa myös ihmisen kloonauksen. Helmikuussa 2000 Euroopan patenttinvirasto myönsi antamassaan tiedotteessa tapahtuneen virheen ja esitti, että patenttivaatimusta olisi pitänyt täsmentää termillä ”non-human”. Koska Euroopan patenttinvirasto ei voi omasta aloitteestaan muuttaa jo myönnettyä patenttia, pyydettiin kolmansiä osapuolia tekemään väitteitä kyseistä patenttia vastaan. Useat tahot, kuten Saksan, Italian ja Alankomaiden hallitukset olivat väitteenjättäjien joukossa. Kaikki väitteet perustuivat Euroopan patenttisopimuksen (EPC) artiklaan 53(a), eli että patentti tarkoittaa keksintöä, joka on yleisen järjestyksen ja hyvien tapojen vastainen. Euroopan patenttinviraston väiteosasto teki ensimmäisen alustavan päätöksensä asiasta huhtikuussa 2000. Sen mukaan patentin kohteena ei ole ollut missään vaiheessa eläinten tai ihmisten kloonaus. Lisäksi patentinhaltija oli vapaaehtoisesti rajoittanut patenttivaatimuksia jo ennen väiteajan loppumista siten, että patenttisuojaa ei kohdistu ihmisen ituradan solujen käsittelyyn.

Euroopan patenttinvirastossa heinäkuussa 2002 pidetyn suullisen käsittelyn tuloksena patentti pidettiin voimassa patentinhaltijan esittämässä muutetussa muodossa. Patentti ei enää kohdistu ihmisen tai eläimen alkion kantasoluihin, mutta kattaa silti modifioitua ihmisen ja eläimen kantasolut lukuun ottamatta alkion kantasoluja (15). Patentin saama julkinen huomio kohdistui enemmänkin kysymykseen, kuinka paljon patentti suojaa menetelmiä ihmisen kloonaukseksi kantasoluja käyttämällä, kuin kantasoluihin itseensä.

Kirjallisuus

1. KOM(2002) 545 lopullinen. Komission kertomus Euroopan parlamentille ja neuvostolle. Patenttioikeuden kehittyminen ja vaikutukset bioteknologian alalla.
2. European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. Study on the patenting of inventions related to human stem cell research, Geertrui Van Overwalle, European Communities, 2002.
3. Teknillinen korkeakoulu, Koulutuskeskus Dipoli, Patentit-Teollisuus-Tekniikka 2002–2003, Erikoistyö; Kantasoluista ja niiden patentoitavuudesta. Petra Vartiainen, Patentti- ja rekisterihallitus (lähetty julkaistavaksi).
4. Nature Biotechnology, 2003, vol. 21, no. 9, 960.
5. Opinion No 16. European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission, 7 May 2002. Opinion on ethical aspects of patenting inventions involving human stem cells, European Communities, 2002.
6. R. Stephen Crespi. Journal of the Patent and Trademark Office Society, January 2003, vol. 85, No. 1, 31-47. Patenting and Ethics – a dubious connection.
7. Nuffield Council on Bioethics. Stem Cell Therapy: the ethical issues, a discussion paper. April 2000.
8. <http://www.patent.gov.uk/patent/notices/practice/stemcells.htm>
9. Redegørelse om etiske aspekter i patentpraksis som følge af gennemførelsen af direktivet om beskyttelse af bioteknologiske opfindelser (5. august 2003) (<http://www.dkpto.dk/publikationer/redegoerelser/bioetik/bioetik.pdf>)
10. Thomson Derwent, Patenting in the biopharmaceutical industry – comparing the US with Europe. (<http://www.derwent.com/ipmatters/pii/8180019/>)
11. Caulfield T. A. Trends in Biotechnology, 2003, vol. 21, no. 3, 101-103. From human genes to stem cells: new challenges for patent law?
12. Guidelines for examination in the European Patent Office, European Patent Office, June 2000.
13. IP/03/127, Legal Protection of biotechnological inventions: Commission discusses progress with Member States and establishes expert group. (<http://www.europa.eu.int>)
14. Nature Medicine, 2003, vol. 9, no. 2, 154.
15. EPO Press releases, “Edinburgh” patent limited after European Patent Office opposition hearing. (http://www.european-patent-office.org/news/pressrel/2002_07_24_e.htm)

Patentointiin liittyvää ohjeistusta ja säännöksiä:

Opas patentinhakijalle (http://www.prh.fi/stc/attachments/Patenttiopas_2003.pdf)

Patenttilaki
(<http://www.prh.fi/fi/patentit/lainsaadantoa.html>)

European Patent Convention (<http://www.european-patent-office.org/legal/epc/>)

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 98/44/EY bioteknologian keksintöjen oikeudellisesta suojasta (http://www.europarl.eu.int/comparl/tempcom/genetics/links/directive_44_fi.pdf)

OSA 3

Liiketoimintamahdollisuuksista kantasolualueella

Pia Kivijärvi, Finn-Medi Tutkimus Oy

Sisältö

1	Johdanto	1
2	Liiketoimintastrategiat	2
3	Hematopieettiset kantasolut	4
3.1	Alan yrityksiä	4
3.1.1	Eurooppalaiset yritykset	4
3.1.2	Yritykset Yhdysvalloissa	4
4	Kantasolupankit	5
4.1	Alan yrityksiä	5
4.1.1	Eurooppalaiset yritykset	5
4.1.2	Yritykset Yhdysvalloissa:	5
5	Kudosteknologia	6
5.1	Iho	6
5.2	Rusto- ja luuteknologia	6
5.3	Alan yrityksiä	6
5.3.1	Eurooppalaiset yritykset	6
5.3.2	Yrityksiä Yhdysvalloissa	7
6	Muita sovellusalueita	8
6.1	Eurooppalaiset yritykset	8
6.2	Yhdysvaltalaiset yritykset	8
7	Diabeteksen hoitoon erikoistuneet kantasoluyritykset	9
7.1	Eurooppalaiset yritykset	9
7.2	Yritykset Yhdysvalloissa	9

1 Johdanto

Kantasoluliiketoiminta aiheena herättää keskustelua. Arvostetut tiedelehdet ovat jo 1990-luvun lopulla kasanneet odotuksia kantasolututkimuksen kaupallistamiseen ja uusien tuotteiden nopeaan löytymiseen. Aihe on alusta alkaen saanut runsaasti sekä positiivista että negatiivista julkisuutta. Teoriassahan kantasolujen avulla voidaan tulevaisuudessa erilaistaa soluja, sydänlihasta, kudoksia tai insuliinia tuottavia haimasoluja. Eniten huomiota on kuitenkin kiinnitetty eettisesti kiistanalaisiin kysymyksiin alkion kantasoluista sekä terapeuttisen kloonauksen mahdollistavan teknologian käytöstä. Nämä osa-alueet näyttävät huomattavan pientä osaa hyvin laajasta kokonaisuudesta, joka tulee seuraavan vuosikymmenen aikana mullistamaan useita perinteisiä hoitomuotoja.

Kantasoluliiketoiminnan edellytyksiä säätelee pitkälle lainsäädäntö, jota yhtenäistetään parhaillaan EU-maiden välillä. Tällä hetkellä maakohtaiset lait poikkeavat merkittävästi toisistaan, mikä johtaa selkeään kilpailuetuun niiden maiden kohdalla, joilla on muita sallivampi lainsäädäntö. Suomen olisi mahdollista hyödyntää lainsäädännölliset etuudet, joita sillä tällä hetkellä kiistattomasti on verrattuna moneen muuhun maahan. Lainsäädäntö tulee tiukkenemaan kaikkien EU-maiden kohdalla, joten etuuksien hyödyntämisen tulisi tapahtua suhteellisen nopeasti. Yksi esimerkki lainsäädäntöetuuksien hyödyntämisestä on kansainvälisiä kantasoluyrityksiä kiinnostavan toimintaympäristön rakentaminen. Tällaiset yritykset sijoituessaan tuovat mukanaan alalle sen laatuista uskottavuutta ja voimaa, jota myös omat kansalliset pohjalta lähtevät yritykset tarvitsevat. Lisäksi kansainvälisten toimijoiden kautta on mahdollista luoda kohtuullisilla ponnistuksilla sopivia strategisia alliansseja esimerkiksi markkinointiyhteistyöhön tai alihankintaan liittyen.

Kantasoluliiketoiminnassa, kuten muussakin lääketieteelliseen bioteknologiaan liittyvässä liiketoiminnassa, on puute liiketoimintaosaamisesta ja eritoten strategisen markkinoinnin osaamisesta. Alan yritykset ovat perinteisesti

tutkijavetoisia, joten ensiarvoisen tärkeää olisi saada alalle toimialaorientoituneita ja substanssin tuntevia liiketoiminnan osaajia. Myös alkuvaiheen rahoitusta olisi löydettävä markkinoinnin kokonaisvaltaiseen suunnitteluun alusta lähtien. Vaikka kaupallistettavana olisi teknologisesti katsottuna edelläkävijätuote, täytyy se osata positoida ja tuotteistaa markkinoille sopivaksi. Tähän tarvitaan yrityksessä itsessään olevan liiketoimintaosaamisen lisäksi alan tuntemusta omaavia yhteistyökumppaneita, esim. lisensiointi- ja kehitysyhtiöitä, strategisen markkinoinnin suunnittelijoita, brandiarkkitehteja, viestintätoimistoja jne.

Ilmeistä on, että Suomen kantasolutoimijoiden tulee muodostaa koordinoitu klusteri. Yhteisen toiminnan kautta saadaan Pohjoismaiden kantasolutoimijoiden ja muiden kansainvälisten vaikuttajien tietoisuuteen Suomi varteenotettavana kantasolusaamisen keskittymänä. Kuten Ruotsin maine yhtenä kantasolututkimuksen edelläkävijämaana on tehty, samoin Suomen imago kantasolutoimintaan panostavana maana on mahdollista systemaattisesti rakentaa. Klusterin kautta pystyttäisiin saamaan alkuun Suomen kantasolubrandin rakentaminen, jota tarvitaan niin kantasolutoiminnalle suotuisan toimintaympäristön rakentamiseen kuin myös tutkimuksen ja liiketoiminnan eteenpäinviemiseksi. Asian vauhdittamiseksi Suomeen tulisi saada 1–3 kansainvälisen tason kantasoluyritystä veturiyrityksiksi, joka vahvistaisi nopeasti koko klusterin toimintaa.

Monenlaiset, osin vielä tuntemattomat esteet on voitettava ennen kuin kantasoluteknologiaa voidaan pitää laajasti käytettynä aseena esim. syöpää, diabetesta, maksa- ja sydänsairauksia, kudonvaurioita, palovammoja kuin myös neurologisia sairauksia kuten Parkinsonin tai Alzheimerin tautia vastaan. Kuitenkin Suomella on erinomaiset edellytykset päästä mukaan niin kantasolututkimuksen kuin yritystoiminnankin eturintamaan panostamalla fokusoidusti tutkimukseen sekä strategisen markkinoinnin ja liiketoiminnan osaamiseen ja hankkimalla kansainvälisiltä kentiltä oikeanlaisia yhteistyökumppaneita.

2 Liiketoimintastrategiat

Liiketoiminnan pohjautuessa vahvasti tutkimukseen kantasoluuliiketoiminnassa avainasemassa ovat luonnollisesti käytössä olevat teknologiat. Ratkaiseva tekijä yrityksen menestykseen pitkällä tähtäimellä on kuitenkin yrityksen valitsemat liiketoimintastrategiat. Menestyvällä yrityksellä on kyky luoda menestysstrategiat omalla toimialallaan, toteuttaa ne hyvin ja olla strategisesti joustava oikeissa kohdissa. Koska koko toimiala on uusi eikä kukaan pysty ennustamaan kaikkia edessä olevia haasteita, on yrityksessä oltava valmius tarkistaa ja uusia strategioita muuttuvien vaatimusten myötä.

Pääomasijoittajien vakuuttamiseksi sekä neuvoteltaessa teollisuuden kanssa strategisista alliansseista yritys tarvitsee kohtuullisen vahvan patenttisalkun. Tutkimuksesta liiketoimintaan siirtyvän aloittavan yrityksen kannattaa panna alusta lähtien joko omiin patentteihin tai liiketoiminnan kannalta oleellisten patenttien käyttöoikeuksiin. Muun muassa kantasolujen kehitystä ohjaavien molekyylien patentoimista pidetään tärkeänä. Kantasolualan patenttitilanne on vielä toistaiseksi osittain selkiytymätön, ja usein oleellisten patenttien erottaminen epäoleellisista saattaa olla työlästä. Kuitenkin asia on sekä teollisuuden että pääomasijoittajien kannalta ensiarvoisen tärkeä joten siihen on kiinnitettävä riittävästi huomiota. Amerikkalaisyrityksillä Geronilla ja Osiris Therapeuticsilla on tämän hetken kenties vahvimmat kantasoluihin liittyvät patentit. Geronin asema perustuu vahvuuteen alkion kantasoluihin liittyvällä osa-alueella. Geron pyrkii siihen, että kaupalliset soveltajat olisivat pakotettuja maksamaan heille lisenssimaksuja. Kaksi pääpatenttia on jo myönnetty ja 30 muuta ihmisalkioiden kantasoluihin liittyvää on vireillä. Kilpailijoilta on odotettavissa lähiaikoina haastavia patenteja, mutta prosessista tulee pitkäaikainen ja kallis.

Vaikka kantasolut tarjoaisivatkin relevantin vaihtoehdon molekyyli-pohjaisille lääkkeille, niitä ei pystyttäne tuottamaan yhtä kustannustehokkaasti kuin perinteisiä lääkkeitä. Koska toimitaan julkisella sektorilla, uusien teknologioiden sosioekonomiset vaikutukset tulee ottaa huomioon. Julkisessa terveydenhuollossa sosioekonomisilla vaikutuksilla on erittäin suuri merkitys otettaessa käyttöön uusia hoitokäytäntöjä. Potentiaalisten, mutta alkuvaiheessa kalliiden teknologioiden tulo markkinoille saattaa estyä tai ainakin viivästyä siitä syystä, että julkinen terveydenhuolto rajoittaa hintavat kokeilut pois omalta toimialueeltaan. Usein perinteisillä menetelmillä toteutettavat hoidot ovat puutteistaan huolimatta halvempia ja erityisesti riskialttiita on pienempi. Toisaalta esimerkiksi osalla kantasoluterapi-

oita on kiistattomia etuja; käsitellyt kantasolut voidaan räätälöidä potilaskohtaisesti tämän tarpeisiin, joten tuotteen avulla voidaan välttää monet riskit (esim. hylkiminen) joiden korjaaminen tulee vielä kalliimmaksi.

Tärkeä seikka, johon kannattaa kiinnittää huomiota, on tämän hetkinen puute teollisuuskumppaneista. Monet suurista lääkeyrityksistä haluavat keskittyä myymään kannattavasti massavalmisteisia lääkkeitä, jotka lievittävät kipua mutta eivät paranna sairautta. Ilman suurten lääkeyritysten tukea pienillä kantasoluyrityksillä tulee olemaan huomattavia vaikeuksia rahoittaa tuotteiden kliiniset testaukset, jotka joissain tapauksissa ovat vielä huomattavasti pitkäkestoisempia kuin perinteisten lääkkeiden testaukset. Tähän mennessä monikaan lääkeyrityksistä ei ole lähtenyt mukaan kudosteknologisiin tuotteisiin, koska niillä ei ole kohtuullisella aikajänteellä odotettavissa olevaa massatuottopotentiaalia. Lähitulevaisuudessa on odotettavissa parannusta asiaan. Ensimmäiset isot lääkeyritykset ovat lähteneet mukaan kudosteknologisiin hankkeisiin esimerkiksi Novartis ja Roche sekä Novo Nordisk. Kuitenkin markkinatietouden lisääminen ja markkinointikyvyt tulevat olemaan avainasemassa kaupallistamisen onnistumisessa.

Koska toimiala on suhteellisen uusi, on mahdollon ennustaa mitkä ja minkä tyyppiset kantasoluyritykset tulevat menestymään kilpailussa. Markkinat ovat valtavat ja potentiaali rajaton. Kilpailu tulee olemaan erittäin kovaa; suurimmalla osalla tulevaisuuden ratkaisuiden etsijöistä on sama päämäärä: hoitaa valtasairauksia samankaltaisilla tuotteilla. Pääomasijoittajat arvostavat yrityksiä, jotka täyttävät kaikki tai vähintään osan seuraavista ehdoista:

- Huippuluokan tiede, mukanaolevien tieteenekijöiden julkaisut ja niiden laatu ja määrä korkealuokkaisissa tiedejulkaisuissa (esim. Science tai Nature)
- Kokenut johto, jolla olemassa oleva hyvä suhdeverkosto lääketieteellisuuteen ja muihin oleellisiin sidosryhmiin
- Patenttisalkku tai käyttöoikeus teknologioihin jotka mahdollistavat ratkaisujen löytämisen kantasoluteknologian olemassa oleviin haasteisiin
- Kyky saattaa tuotteet nopeasti tutkimuksesta markkinoille
- Laaja tuoterepertuaari, ei keskittynyt yksinomaan kantasoluterapioihin
- Muutama erilainen teknologia-alusta esiintulevien ongelmien ratkaisuun
- Kanavat saada jatkuvasti päivittyvää tietoa sekä materiaali- että kudosteknologialojojen innovaatioista.

Mietittäessä alalle parhaiten sopivia liiketoimintamalleja kannattaa pohtia asiaa strategisten kumppanuuksien näkökulmasta. Kannattavuus on alkuvaiheessa kovan työn takana, joten tarkkaan mietityt kumppanuudet voivat tuoda huomattavaa kilpailuetua alkavalle yritystoiminnalle. Strategisille kumppanuuksille on olemassa runsaasti vaihtoehtoisia toimintamalleja. Ainoaksi vaihtoehdoksi usein mielletään, että yrityksen on sulautettava oma liiketoimintansa jonkin isomman yrityksen yhteyteen. Yrittäjä itse saattaa kokea kyseisen vaihtoehdon kaikkea muuta kuin toiminnan kannalta mielekkäänä, jonka vuoksi yritetään sinnitellä yksin lähes epätoivoisissakin tilanteissa. Tämä olisi myös toiminnan rahoittajien hyvä ottaa huomioon, ja yhteistyössä pyrkiä löytämään parhaat mahdolliset rakenteet joiden kautta pystyttäisiin pitämään kaikkien tahojen motivaatio ja etuudet optimitasolla.

Liiketoimintavaihtoehtoja kantasolutoimialalla löytyy konkreettisten tuotteiden kehittämisestä ja valmistamisesta puhtaaseen palveluliiketoimintaan. Palvelujen tarjoajana yritys voi keskittyä esim. soluviljelypalveluun, kantasolusiirteiden tekemiseen tai kantasolujen logistiikkaan. Yksi tämän hetken potentiaalisimpia ansaintamalleja on tarjota kantasolumalleja tutkimus- ja tuotekehityskäyttöön. Tällä alueella menestyneitä yrityksiä ovat mm. terveys- ja bioteknologiajätti Cambrex sekä Vitro Diagnostics, joka on juuri lanseerannut *Vitrocell*-tuotelinjan. Näitä räätälöityjä kantasoluja voidaan käyttää lääkekehityksen eri vaiheissa perustutkimuksesta prekliinisiin testauksiin. Muita mahdollisia toimintavaihtoehtoja voi olla esim. isompien yritysten alihankkijana toimiminen, erilaistavien molekyylien

tunnistaminen, suojaaminen ja markkinointi. Kantasolupankkitoiminnassa on paljon kehitettävää ja sitä kautta uusia mahdollisuuksia yritystoimintaan, samoin kuin alaan liittyvän tietotekniikan sovelluksissa.

Investorin kannalta turvallisimpia sijoituskohteita ovat tällä hetkellä CryoCell Euroopan tapaiset kantasolupankit sekä räätälöityjä solulinjoja tuottavat yritykset. Maailmalla on yrityksiä, jotka pyörittävät nk. varmaa solupankkiliiketoimintaa ja esim. tytäryhtiöidensä kautta kehittelevät kantasoluterapioita. Vaikka pankkitoimintaa pyritetään pääsääntöisesti non-profit-periaatteella, ei toiminnan kuitenkaan tarvitse olla tappiollista.

Mielenkiintoisista yrityksistä esim. Develogen ja Galapagos Genomics käyttävät olemassa olevia teknologia-alustoja löytääkseen geenejä, jotka ovat tärkeitä kantasolujen toiminnalle ja eriytymiselle erilaisiksi solutyypeiksi. Tämän tyyppinen liiketoimintamalli kiinnostaa sijoittajia erityisesti mikäli toiminta johtaa tärkeisiin patenteihin ja myöhemmin lääkkeisiin. Icenin Biodiscoverylla sekä Cardionilla on molemmilla kokenut johto, jolla on hyvät suhteet lääketeollisuuteen. Novo Nordiskilla ja Q-Medilla on molemmilla liiketoimintayksiköt, jotka voivat investoida kantasolututkimukseen vaarantamatta muun liiketoimintansa kehitystä. Novo Nordiskilla on erinomaiset mahdollisuudet menestyä diabeteksen hoitoon kehitetyllä kantasolupohjaisella terapialla.

Seuraavassa on esimerkkejä tämän hetken potentiaalisimmista kantasolujen hyödyntämisalueista.

3 Hematopoeettiset kantasolut

Veren kantasoluja käytetään jo nyt laajasti yli 50 eri sairauden hoidossa. Rajoittavana tekijänä on pääasiassa sopivien luovuttajien löytyminen esim. verisyöpäpotilaille. Tulevaisuuden sovelluksia hematopoeettisten kantasolujen käyttöön on odotettavissa, kunhan tehokkaaseen solutuotantoon löytyy ratkaisuja. Silloin onnistuneiden hoitojen määrä kasvaa, kustannukset per potilas alenevat ja luovuttajan riskit pienenevät.

Liiketoimintamahdollisuuksia HSC-alueella tarjoaa etupäässä kantasolujen tuottajille siinä vaiheessa, kun teknologia puhtaiden kantasolujen eristämiseen ja niiden lisääminen ex vivo on laajassa mittakaavassa mahdollista. Tällä hetkellä pääsovellusalueet ovat leukemian, lymfooman ja myeloman hoidossa. Oletusarvona n. 110.000 ihmistä vuodessa sairastuu USA:ssa em. syöpätauteihin, luku lisääntyy vuosi vuodelta. Euroopassa suuntaus on ollut sama. Kaikkiin sairastuneisiin ei käytetä kantasolusiirteitä, mutta voidaan olettaa, että teknologian kehittyessä yhä useammassa tapauksessa turvaututaan kantasoluhoitoihin.

Hematopoeettisten kantasolujen tutkimukseen on panostettu viime vuosina paljon. Tästä johtuen näiden kantasolujen käyttö terapioissa tulee lähivuosina lisääntymään voimakkaasti. Yritykset, jotka pystyvät ylittämään teknologiset ongelmat ja tuomaan markkinoille uusia solunkasvatusmetodeja hyötyvät eniten. Sitten kun veren kantasoluja pystytään laajassa mittakaavassa puhdistamaan ja lisäämään tehokkaasti *ex vivo*, tai edes perustamaan maailmanlaajuisia HSC-linjoja, vähenevät luovuttajilta kerättävien veren kantasolujen tarve huomattavasti.

3.1 Alan yrityksiä

3.1.1 Eurooppalaiset yritykset

CellGenix (Saksa, yksityinen, www.cellgenix.com).

- Erikoistunut eristämään ja kasvattamaan eri kantasolutyyppejä, mm. HSC.

Cytonet (Saksa, yksityinen, www.cytonet.de)

- Erikoistunut hematopoeettisiin kantasoluihin, tavoitteena kehittää ratkaisuja maksa- ja hermokudosten korjaamiseen.

Gamida Cell (Israel, yksityinen, www.gamida-cell.com)

- Kasvattaa ja varastoi istukka/napaverestä saatavia kantasoluja.

Kourion Therapeutics (Saksa, private, www.kouriontx.com)

3.1.2 Yritykset Yhdysvalloissa

Astrom Biosciences (ASTM.NAS, www.astrom.com)

- Kliinisiä systeemiä ex vivo solutuotantoon ja geneettiseen muokkaamiseen soluille, joita käytetään siirränäishoitoina syövän ja infektioitautiden hoidossa sekä kudosten korjauksissa.

Artedel Sciences Inc. (private)

- Käyttää kantasoluja, jotka erotellaan rasvaimussa poistetusta rasvasta.

AVAX Technologies (AVXT.NAS, www.avax-tech.com)

- Kehittää hoitoja, jossa potilaan omia syöpäsoluja muokataan syöpärokotteeksi -> stimuloi potilaan omaa immuunijärjestelmää eliminoimaan syöpäsoluja.

Cambrex Corporation (www.cambrex.com)

- Konserni, joka kuuluu maailman johtaviin terveyteen ja biotieteisiin liittyvien tuotteiden sekä hienokemikaalien valmistajiin
- Kantasolupuolella eristää räätälöityjä soluja asiakkaiden tarpeisiin. Käyttää ihmis- ja eläinperäisiä kudoksia, luuydintä sekä G-CSF stimuloitua verta.

Cytomatrix, LLC (yksityinen, www.cytomatrix.com)

- Yhteisyritys *Select Therapeuticsin* (XZL.AMEX) kanssa.

Nexell Therapeutics (NEXL.NAS, ei sivuja, todennäköisesti myynyt suurimman osan tuotteistaan Baxterille)

- geeniterapiauotteita, joilla muokataan ja vahvistetaan ihmisen immuunitoimintaa ja verisolujen muotoutumista hyödyntämällä aikuisen hematopoeettisia kantasoluja veri- autoimmuunisairauksiin sekä syöpään.

Osiris Therapeutics (yksityinen, www.osiristx.com)

- Monta patenttia mesenkymaaliin kantasoluihin liittyen
- Kehittänyt menestyksekkäitä protokollia näiden solujen kasvattamiseen.

Paradigm Genetics (PDGM.NAS)

- Yhteistyössä StemCo Biomedical Inc. (private)
- Profiloit biokemiallisesti aikuisen kantasoluja luuytimeistä ja napaverestä.

ViaCell (www.viacellinc.com)

- Kehitysvaiheen soluterapia yritys, kehittää vaihtoehtoisia hoitokeinoja napaveren kantasoluista syöpään ja neurologisiin sairauksiin.

4 Kantasolupankit

Kantasolut säilyvät useita vuosia jäädytettynä kantasolupankeissa, jotka voivat olla joko non-profit-organisaatioita tai erikoistuneita yrityksiä. Tällä hetkellä kantasolupankkien kautta on mahdollista saada pikaisesti tarvittavaa apua hätätilanteissa, koska sopivan luovuttajan löytäminen saattaa viedä muutamasta kuukaudesta jopa vuoteen. Tulevaisuudessa yritysuoitiset kantasolupankit tulevat lisääntymään. Yksilö voi tallettaa omia kantasolujaan pankkiin ja maksaa niiden säilyttämisestä. Tällöin yritys takaa luovuttajan omien solujen säilytyksen sopivissa olosuhteissa ja tarvitessa voidaan luottaa siihen, että siirrettävät solut sopivat täydellisesti eikä hylkimisreaktioita synny. Kauempana tulevaisuudessa pystytään luomaan käsiteltyjä kantasoluja, jotka sopivat kaikille. Tämä vaatii kuitenkin vielä huomattavan paljon lisätutkimusta tullakseen edes lähemmäksi kaupallistamiskelpoisuutta. Kantasolupankeilla tulee olla käytössään sertifioidut GMP-tasoiset tilat, mikä osaltaan rajaa joitakin toimijoita pois. Vahinkovakuutusten ja potilaiden yksityisyysuojauksen tulee myös olla kunnossa.

Kantasolupankit tarvitsevat jatkossa entistä enemmän markkinointiosaamista ja yhteistyötä klinikoihin. Kantasolupankit, jotka varastoivat verestä ja luuytimistä peräisin olevia kantasoluja valtaavat koko ajan lisämarkkinoita siirrehoitojen yleistyessä ja sitä kautta klinikoiden kantasolusiirretarpeen kasvaessa. Hoitojen koko ajan yleistyessä Eurooppaan ja USA:an on syntynyt useita varastointia harjoittavaa yritystä, jotka saavat tuloa näytteiden keräämisestä ja säilyttämisestä. Kantasolupankit ovat ainakin toistaiseksi pääosin voittoa tavoittelemattomia ja julkista tukea nauttivia organisaatioita. Kuitenkin on odotettavissa, että pankit tulevat olemaan ensimmäisiä kannattavia kantasoluliiketoimintaa harjoittavia yrityksiä. Hintakilpailu tulee vaikuttamaan pankkitoimintaan jatkossa, jolloin strategisen markkinointiosaamisen tärkeys korostuu. Tällöin etulyöntiasemassa ovat esim. sellaiset napaveripankit, jotka ovat pystyneet markkinoimaan vanhemmille toimintansa hyödyistä ja joilla sitä kautta on jatkuva materiaalin saanti kilpailuetuna.

4.1 Alan yrityksiä

4.1.1 Eurooppalaiset yritykset

Cryo-Cell Europe (Yksityinen, Hollanti/Belgia, www.cryo-cell.com)

- Katso Cryo-Cell Yhdysvallat.

Vita34 (yksityinen, Saksa)

IBAT (yksityinen, Saksa, www.ibat-jena.de)

- Erikoistunut aikuisten hematopoettisten kantasolujen säilytykseen.

4.1.2 Yritykset Yhdysvalloissa:

BioCell (yksityinen)

- Napaveripankki
- Hinnat USD595 ensimmäiseltä vuodelta, sisältää veren keräyksen, prosessoinnin ja testauksen sekä ensimmäisen vuoden varastoinnin. Tämän jälkeen maksu USD99 vuodessa.

Cord Blood Registry (yksityinen)

- Suurin napaveripankki Yhdysvalloissa
- 30 000 näytettä vuodesta 1992 alkaen
- Hinnat rekisteröinti USD195, analysointi USD895 ja varastointi USD75 vuodessa.

Cryo-Cell International (CCEL.NAS, www.cryo-cell.com)

- Ainoa pörssinoteerattu pankki cryogenic cellular storage with a focus on autologous/sibling cord blood preservation
- Hinnat USD275 sisältäen keräyksen, analysoinnin, testauksen ja ensimmäisen vuoden varastoinnin. Hinta jatkossa USD50.

Thermogenesis Corp. 's (yksityinen, www.thermogenesis.com)

- Tuote BioArchive System, jota käytetään erilaisten biologisten preparaattien, kuten kantasolujen, T-solujen, solulinjojen, spermasolujen, munasolujen, sydänläppien, virusnäytteiden, koepalojen sekä muiden verikudosten ym., varastointiin.

5 Kudosteknologia

Kudosteknologian eri sovelluksissa on merkittävää liike-toimintapotentiaalia. Kantasolujen yhdistäminen biomateriaaleihin tulee olemaan lähitulevaisuudessa merkittävä liiketoiminnan osa-alue, kunhan sovellukset saadaan tuotetettua ja markkinat näille tuotteille kypsyvät.

5.1 Iho

Elävän ihon markkinoilla haava- ja palovammahoidoissa on uusille tuotteille huomattavaa tarvetta. Markkinoiden koko on n. 9 miljardia euroa vuositasolla. Keinoiho löytyy jo markkinoilta, vaikka tuotteet eivät vielä ole löytäneet massamarkkinoille. Muita käyttökohteita iholle löytyy esim. pigmenttisairauksissa sekä plastiikkakirurgiassa. Haavojen hoidossa tulee usein tilanteita, jossa perinteinen hoito ei riitä. Nykyisillä solulähteillä on omat rajoituksensa. Kantasolutuotteille on tällä terapia-alueella erittäin suuri tarve. Ihon verinahasta peräisin olevilla kantasoluilla on ylivoimaiset kasvuedellytykset verrattuna orvaskedestä saatuihin soluihin.

Tulevaisuudessa yksi parhaista kantasolujen sovellusalueista liittyy ihovaurioiden hoitoon. Myös kasvutekijöiden tutkimuksen edistyessä voidaan teknologiaa kehittää eteenpäin. Tulevaisuudessa kannattavimpien ihotuotteiden tulee olla:

- Helppoja käsitellä niin kuljetuksessa kuin operoitaessa
- Mahdollisimman säilyviä
- Tuotettuja ilman eläinperäisiä kasvualustoja
- Kustannustehokkaasti tuotettavia
- Erittäin tarkkojen laadunvalvontaprosessien alaisuudessa tuotettuja.

Ihokudoksella ja kantasoluperäisillä ihotuotteilla on laaja käyttöpotentiaali teollisuudessa. Lääketieteellisten sovellusten lisäksi potentiaalia löytyy kosmetiikka- ja diagnostiikkateollisuudesta esim. lääketestausten osalta.

5.2 Rusto- ja luuteknologia

Päinvastoin kuin rusto, luu uusiutuu kohtuullisen helposti. Kuitenkin luun tarve kasvaa joka vuosi n. 8–10 %. Päätuotelinjat jakautuvat seuraavasti:

Tekonivelmarkkinat n 3,5 miljardia euroa. Revisiotoimenpide tehdään vuosittain noin 400.000 potilaalle

Selkäkirurgisia operaatioita tarvitaan maailmassa vuosittain n. 600.000 potilaalle. Tähän osioon ennustetaan suurta kasvua, koska nykitekniikat eivät ole järin tehokkaita.

Luu on kohtuullisen helppo materiaali verrattuna moneen muuhun juuri itseuudistuvuutensa vuoksi. Kasvutekijöiden lisätutkimuksen avulla tälle alueelle on odotettavissa myöskin tuottavaa liiketoimintaa. Muutamat perinteisen kudosteknologia-alan yritykset ovat lähteneet kehittämään kantasolupohjaisia tuotteita, ja osa hankkeista on jo varsin pitkällä.

5.3 Alan yrityksiä

5.3.1 Eurooppalaiset yritykset

IsoTis (Belgium, ISOT.NA, yhdistynyt MODEXin kanssa) ja *BioTissue* (Germany, BTS.NM)

- Kaksi suurinta listautunutta eurooppalaista, joilla jo ihoa korvaavia tuotteita markkinoilla
- Tutkii mahdollisuutta kasvattaa kantasoluista ihosoluja ja kehittää tätä kautta potentiaalisia ihoa korvaavia kudoksia.

TiGenix (Belgia, yksityinen, www.tigenix.com)

- Start-Up yritys keskittynyt ortopedian sovelluksiin
- Ensimmäinen tuote autologous chondrocyte transplants.

Fidia s.p.a. (Italia, yksityinen, www.fidia.it)

- Tavoitteena kehittää uusia kantasoluhoidoja
- Fidia's tytäryhtiö FAB.

Intercytex (UK, yksityinen, www.intercytix.net)

- Ihon korvaavia kudoksia kantasoluista.

5.3.2 Yrityksiä Yhdysvalloissa

Genzyme Biosurgery (GZBX.NAS)

- Genzyme Corporationin yksikkö, joka kehittää, valmistaa ja markkinoi kudonsvaurioiden ehkäisyyn ja hoitoon tarkoitettuja tuotteita
- Kaksi tuotetta: ruston korvaava Carticel® ja ihoa korvaava/ epidermal Epicel®
- Tuotteita myös säärihaavoihin ja palovammoihin.

Geron (GERN.NAS)

- Kehittää sydän ja hermosoluja sekä insuliniinia tuottavia soluja alkion kantasoluista.

Integra Lifesciences Holdings Corporation (IART.NAS, www.integra-ls.com)

- Kaksi yksikköä, joista toinen erikoistuu neurologisiin häiriöihin ja toinen kudonkorjauksiin
- Kudonkorjausteknologia tuotteet pehmytkudos ja ortopedisten sairauksien hoitoon.

Organogenesis Inc (www.organogenesis.com)

- Suunnittelee, kehittää ja valmistaa elävään kudokseen perustuvia tuotteita ja yhdistäviä kudoksia (connective tissue)
- Ainoa tuote Yhdysvaltain markkinoilla on ihon korvaava Apligraf™.

Ortec International Inc. (www.ortecinternational.com)

- Ihon, ruston ja luun korvaavia tuotteita.
- Teknologia perustuu lapsen esinahan ihosoluihin.

Osiris Therapeutics, Inc (yksityinen, www.osiristx.com)

- Alkuvaiheen yritys
- Erottelee ja kasvattaa mesenkymaalisia kantasoluja aikuisen luuytimestä, patentoitu teknologia.

6 Muita sovellusalueita

Kantasolujen käyttö hermostollisten sairauksien hoidossa on yksi tulevaisuuden merkittävistä liiketoiminnan osa-alueista. Hermosolujen poistuma on pysyvää ja johtaa sekä psyykkisiin, fyysisiin tai käyttäytymisen muutoksiin potilaassa. Kantasolut tuovat tulevaisuudessa apua esim. Alzheimerin ja Parkinsonin tauteihin, selkäydinvammoihin, Huntingtonin tautiin jne. Maailmalla on useita tähän terapia-alueeseen keskittyneitä yrityksiä, joissa tutkimukseen ja tuotekehitykseen suunnatut panostukset ovat olleet merkittäviä:

6.1 Eurooppalaiset yritykset

NeuroNova (Ruotsi, yksityinen, www.neuronova.com)

- Kehittää siirännäishoitoa Parkinsonin tautiin.
- Tavoitteena kasvattaa kasvualustalla aikuisen hermosoluista erikoistuneita neuroneja, jonka jälkeen ne siirretään potilaan aivoihin.

ReNeuron (UK, REN.LN)

- Erikoistunut CNS häiriöihin
- Patentoitu cell immortalisation teknologia.

Nanotype (Saksa, yksityinen, www.nanotype.de), yhteistyössä *Xerionin* kanssa

- Nanoteknologiayritys, kehittää biosirua, jonka avulla analysoidaan hermosolun toimintaa.

6.2 Yhdysvaltalaiset yritykset

Diacrin (DCRN.NAS, www.diagrin.com), nykyisin GenVec Inc.

- Kehittää solunkorvaushoitoja erityisesti syöpään

Geron (GERN.NAS, www.geron.org)

- Tutkii alkion kantasoluja.

Celera Genomics (CRA.NAS, www.celera.com)

- Sekventoi ihmisen genomit
- Etsii geenejä, jotka aktivoivat ihmiset solujen uudelleenkasvu.

Cryo-Cell (CEEL.NAS, www.cryo-cell.com)

- Väittää kehittäneensä tekniikka, jolla napanuoraveren kantasoluista erikoistetaan neurosoluja foetal brains eristetyn kasvutekijän avulla.

Curis (CRIS.NAS, www.curis.com) yhteistyössä *Aegera Therapeuticsin* (yksityinen) kanssa (private)

- Hyödyntää Aegeran ihopohjaista aikuisten kantasoluteknologiaa.

Layton Bioscience (yksityinen, www.laytonbio.com)

- Kliinisessä tutkimusvaiheessa oleva neurosolujen erikoistumisene perustuva terapia keskushermoston ja muiden neurologisten sairauksien hoitoon.

NeoTherapeutics (NEOT.NAS, www.neotherapeutics.com)

- Tutkii Alzheimerin tautia ja Neotrofin-kasvutekijän vaikutusta olemassa olevien neurosolujen haaroittumiseen aivoissa.

NeuralStem Biopharmaceuticals (yksityinen, www.neuralstem.com)

- Kehittää tuotteita hermostoon ja aivojen sekä selkäytimen neurologisiin sairauksiin kuten Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin, halvauksiin, multippeliskleroosiin, selkäydinvammoihin ja epilepsiaan.

Neuronyx (yksityinen, www.neuronyx.com)

- Kehittänyt patentoidun prosessin, jonka avulla aikuisin luuytimen kantasoluja erotetaan ja kasvatetaan suurina, homogeenisinä populaatioina haluttujen terapeuttisten tekijöiden mukaisesti.

StemCells, Inc. (STEM.NAS, www.stemcellsinc.com), aikaisemmin CytoTherapeutics, Inc.

- Uusi kantasoluhoido Parkinsonin ja Alzheimerin ja muiden geneettisten tautien hoitoon.

7 Diabeteksen hoitoon erikoistuneet kantasoluyritykset

Diabeetikkojen määrän odotetaan kaksinkertaistuvan seuraavan 25 vuoden aikana. Tällä hetkellä sairastuneita on maailmassa 143 miljoonaa henkilöä, joista tyypin 1 diabetesta sairastaa 5-10 %. Tulevaisuudessa odotetaan paljon kantasolujen käytöstä diabeteksen hoidossa. Pyrkimys on pystyä tuottamaan insuliinia tuottavia soluja alkion kantasoluista.

7.1 Eurooppalaiset yritykset

Cardion AG (Saksa, yksityinen)

- Kehittää tuotteita sydän- ja verisuonitautien hoitoon ja diabetekseen yhdistämällä kantasolu- ja geeniterapiaa immunoterapeuttisiin proteiineihin.

Novo Nordisk (Tanska, NOVOB.DC)

- Maailman johtva insuliinin ja insuliinihoitotuotteiden kehittäjä.

PPL Therapeutics (Englanti, PTH.LN)

- has successfully introduced human DNA into the genetic material of livestock animals, mainly sheep or cows, which can then produce therapeutic human proteins in their milk. PPL's lead product is alpha-1-antitrypsin (AAT), a potential treatment for cystic fibrosis, congenital emphysema, and other pulmonary conditions.

Q-Med (Ruotsi, OMED.SS)

- Tuotteita, jotka perustuvat patentoituun NASHA-teknoologiaan (NASHA – Non-Animal Stabilised Hyaluronic Acid).

7.2 Yritykset Yhdysvalloissa

CyThera Inc (yksityinen),

- Kehittää innovatiivisia hoitomuotoja diabetekseen jalostamalla insuliinia tuottavia haimasoluja alkion kantasoluista.

Islet Technology (yksityinen)

- Kehittää tekniikkaa, joilla insuliinia tuottavien solunsäkkeiden korjaamiseen ja siirtoihin.

OSA 4

Tieteellinen katsaus

Jarmo Laine
Olli Lassila
Petri Lehenkari
Eeva-Liisa Oikarinen
Timo Otonkoski
Marjo Salminen
Hannu Sariola
Timo Tuuri
Kalervo Väänänen

Tieteellisen johdannon saatteeksi	1
1 Kantasolututkimuksen lähtökohtia	2
<i>Petri Lehenkari, Eeva-Liisa Oikarinen</i>	
1.1 Kantasolujen alkuperä	3
2 Alkion kantasolut	4
<i>Timo Tuuri</i>	
2.1 Alkion kantasolujen tunnistaminen	4
2.2 Alkion kantasolujen viljely	5
2.3 Tulevaisuuden näkymät	5
3 Aikuisen kudoksen kantasolut	7
<i>Kalervo Väänänen</i>	
3.1 Johdanto	7
3.2 Kudosten uusiutuminen	7
3.3 Aikuisen kantasoluihin perustuvat soluhoidot	8
4 Hematopoeettiset kantasolut	9
<i>Olli Lassila</i>	
4.1 Kantasolut ja regeneratiivinen lääketiede	9
4.2 Kantasolututkimuksen eettiset kysymykset	9
4.3 Veren kantasolujen erilaistuminen	9
4.4 Kantasolujen sikiökautinen alkuperä	10
4.5 Kantasolujen erilaistumisen säätely	10
4.6 Kantasolujen ohjelmointi	11
4.7 Uusia hoitomuotoja etsimässä	11
5 Luuytimen monikykyiset kantasolut	12
<i>Petri Lehenkari</i>	
5.1 Luuytimen kantasoluista uutta luuta	12
5.2 Luuytimen kantasoluista lihassoluja	13
5.3 Luuytimen kantasoluista sydänsoluja	13
5.4 Luuytimen kantasoluista maksasoluja	13
5.5 Luuytimen kantasoluista aivo- ja hermosoluja	13
6 Haiman kantasolut – kantasoluistako ratkaisu beetasolusiirtoihin?	15
<i>Timo Otonkoski</i>	
6.1 Kehitysbiologian ymmärtäminen kaiken perusta	15
6.2 Alkion kantasolut	15
6.3 Aikuisen kantasolujen erilaistuminen saarekesoluiksi	16
6.4 Diabeteksen geeniterapia	16

7 Sukusolujen kantasolut	17
<i>Hannu Sariola</i>	
7.1 Sukusolujen erilaistuminen	17
7.2 Oogioniosta munasoluksi	17
7.3 Spermatogoniosta siittiöksi	17
7.4 GDNF määrää siittiöiden kantasolujen kohtalon	17
7.5 Kantasolujen kertyminen johtaa kivessyöpään	18
7.6 Spermatogonioiden siirrot	18
7.7 Tulevaisuuden visiot	19
8 Hermoston kantasolut	20
<i>Marjo Salminen</i>	
8.1 Keskushermoston kehitys	20
8.2 Keskushermoston kantasolut	20
8.3 Ääreishermoston kantasolut	21
8.4 Keskushermoston regeneraatio- eli uusiutumiskyky	21
8.5 Kantasolujen siirto hermovaurioiden hoidossa	22
8.6 Alkion kantasolujen siirto hermostoon	22
8.7 Nisäkäsikiön hermoston kantasolujen tai esiastesolujen siirto	22
8.8 Aikuisen nisäkkään hermoston kantasolujen siirto	23
8.9 Keskushermoston kantasolujen potentiaali eli kykyisyys	23
8.10 Hermoston kantasolujen tutkimuksen suunta	23
9 Kantasolujen käyttöön liittyvät eettiset kysymykset	25
<i>Jarmo Laine</i>	
10 Kantasolututkimuksen tulevaisuuden näkymiä	28
<i>Kalervo Väänänen, Petri Lehenkari</i>	

Tieteellisen johdannon saatteeksi

Keväällä 2003 käynnistettiin Tekesin ja Oulun Osaamiskeskuksen toimesta valtakunnallinen selvitys, jonka tarkoitus oli löytää Suomesta aktiiviset kantasolututkimusta tekevät tahot ja yritykset, jotka voisivat olla tulevaisuudessa perustutkimuksen synnyttämien kantasoluteknologioiden käyttäjiä. Selvityksen ohessa haastatelluilta tutkijoilta kysyttiin mahdollisuutta osallistua selvitykseen liitettävän tieteellisen johdannon kirjoittamiseen. Johdannon tarkoituksena on perehdyttää lukijaa alalla aktiivisesti tutkijoina vaikuttavien ihmisten kautta kantasolututkimuksen tuloksiin ja näky-miin tutkimuksen kannalta. Tavoitteena on selvittää kantasoluterminologiaa ja tutkimuksen tausto-ja yleensä ja lisäksi nostaa esille mielenkiintoisia näkökulmia erityisiin aiheisiin, kuten esimerkiksi siittiöiden kantasoluihin tai neuronaalisiin kantasoluihin. Tieteellisen johdannon lopussa on visioi-tu kantasolututkimuksen tulevaisuutta ja lisäksi käyty läpi kantasolututkimuksen eettisiä näkymiä. Jokainen kirjoittaja on laatinut oman osuutensa itsenäisesti eikä johdannossa ole pyritty rakenteel-liseen tai sisällölliseen yhdenmukaisuuteen lukuun ottamatta prosessin alussa esitettyä pyyntöä tuotetun tekstin ymmärrettävyydestä alaa aikaisemmin vähän tuntevan kannalta. Johdannon sisältö on painottunut kirjoittajien aktiivisuuden mukaan, tästä syystä esimerkiksi alkion kantasolujen asema johdannossa on aiheen herättämään tieteelliseen mielenkiintoon nähden suppea.

1 Kantasolututkimuksen lähtökohtia

Petri Lehenkari,
Eeva-Liisa Oikarinen

Kantasolut ovat jakautumiskykyisiä soluja, jotka voivat erilaistua useiksi eri solutyypeiksi. Niitä on eristetty ihmisen alkion kudoksista ja näiden embryonaalisten eli alkiokehäsolujen kantasolujen on osoitettu kykenevän erilaistumaan elimistön kaikkiseksi solutyypeiksi klassisissa alkioilla tehdyissä kokeissa (Scott 1959). Myös aikuisella ihmisellä on jakaantumisen- ja erilaistumiskykyisiä säilyttäviä soluja, kuten hematopoieettisia ja mesenkymaalaisia kantasoluja. Ne vastaavat aikuisen elimistön uudistumisesta. Elimistön tasolla näiden solujen alkuperä ja toiminta tunnetaan varsin huonosti. On ajateltu, että kudoksissa itsessään on kypsän kudoksen solujen esiasteita, jotka kudostapahtumissa aktivoituvat lepotilasta ja jakautuvat/erilaistuvat korvaamaan solupuutosta. Eri kudoksien sisältämät jakautumiskykyiset solut ovat osittain erilaistuneita ja on ajateltu että niistä voi kehittyä vain tiettyjä kudoksia. On kuitenkin havaittu, että osalla somaattisista jakautumiskykyisistä soluista on kyky erilaistua myös soluiksi, jotka ovat ilmiänsä hyvin erilaisia kuin kudokset, josta kantasolut ovat peräisin. Tällöin puhutaan transgermaalisesta mukautuvuudesta. Uusimmat tieteellisissä piireissä kohahduksia herättäneet löydöt ovat paljastaneet, että esimerkiksi aikuisen luuytimen kantasoluilla on säilynyt kyky erilaistua monen tyyppiseksi kudokseksi. On herännyt ajatus, että elimistössä saattaisi olla eri paikoissa piilevänä kantasoluväestö, joka on säilyttänyt kyvyn erilaistua hyvin monenlaisiksi kudokseksi. Kun lopulta on myös osoitettu, että esimerkiksi aivot ja sydänlihas ovat uudistuvaa kudosta, ja näidenkin uudistumisprosessiin voisivat osallistua nimenomaan luuytimen solut (Dennis ym. 1999), on havahduttu aivan uuteen ja sovellusten kannalta mielenkiintoiseen tilanteeseen. On syntynyt uusi solu- ja systeemibiologian tutkimusalue, jonka kohteena ovat nimenomaan eri kudosten sisältämät kantasolut.

Kantasoluja on löydetty pieniä määriä ihosta, sisäelimestä, lihaksista ja rustosta (Pittenger MF ym. 1999). Täysikasvuisen ihmisen kantasolujen ajatellaan aktivoituvan jakautumaan ja erilaistumaan kudosten vaurioitumisen esim. traumojen, sairauksien ja ikääntymisen yhteydessä. Joskus kudoksen vaurio voi kuitenkin olla niin suuri, ettei kantasolujen uudistumiskapasiteetti riitä korjaamaan syntynyttä vauriota – esimerkiksi infarktoitunut sydänlihaskudos korvautuu ensin sidekudoksella ja vasta pitkän ajan

kuluessa arpi uudelleenmuovautuu takaisin lihakseksi, tällöinkin korjautuminen on vain osittaista.

Ihmiselimistön solut ovat siis suurimmaksi osaksi kypsiä, pitkälle erikoistuneita soluja, joiden kyky uudistua, jakaantua ja erilaistua on hyvin rajallinen. Soluja kuitenkin syntyy ja kuolee jatkuvasti. Voidaan ajatella että kudosten uudistamisesta vastaavat nimenomaan kantasolut, jotka ovat erilaistuneet eri asteille. Tätä erilaistumisen portaitaisuutta on syytä selventää määrittelemällä kantasolukäsitteitä tarkemmin. Erilaistumiskykyä perusteella kantasolut voidaan jakaa neljään eri luokkaan. Hedelmöityneen munasolun jakautumisen kautta syntyviä alkiovaiheen soluja kutsutaan **embryonaaliseksi kantasoluksi**, jotka ovat *totipotenteja*, *kaikkikykyisiä* eli ne kykenevät muodostamaan kaikkia solutyyppejä, kasvavan sikiön solujen lisäksi myös istukan rakenteita. Alkion solujen totipotenssi kestää 2–3 vuorokauden saakka, 4–7 vuorokauden ikäiset **alkion solut** ovat *pluripotenteja*, *täyskykyisiä* kantasoluja. Nämä solut eivät enää kohdussa pysty kasvamaan uudeksi yksilöksi mutta ne kykenevät vielä muodostamaan kaikkia kudostyyppisiä. *Multipotentti* eli *monikykyinen aikuisen kantasolu* pystyy tuottamaan usean kudostyyppin soluja. Näitä soluja saadaan mm. luuytimestä ja sisäelimestä, kuten maksasta. Käytännön tutkimuksen kannalta juuri aikuisen kantasolujen käyttö on helpointa, koska niitä saadaan suuria määriä aikuisista yksilöistä, eikä alkioita tarvita. Kudosten esiastesolut eli alkeissolut ovat monikykyisten kantasolujen jälkeläisiä eivätkä ne tuota uusia kantasoluja, vaan niiden jakautumisen seurauksena on lopullisesti erilaistuneita soluja (Polgren ym. 2001).

Kantasolut eivät erilaistu lopullisesti ja ne voivat jakaantua rajoituksetta. Jakaantuessaan muodostunut tytär solu voi joko pysyä kantasoluna tai muodostaa erilaistuneemman solun (Alberts ym. 1994). Kloonaukseen liittyvä tutkimus on paljastanut, että erilaistuneen solun monikykyisyys voidaan erityisillä menetelmillä palauttaa. Tähän prosessiin liittyy solujen aktiivisen molekyyliänteesin pysäyttäminen esimerkiksi kasvutekijä/seerumipaaston avulla ja näissä olosuhteissa kasvatetun tuman siirto munasoluun, jossa puolestaan on genomin ulkopuolinen koneisto, joka suosii genomin monikykyisyyden uudelleenaktivoitumista. Onkin mahdollista, että solujen erilaistumista ylläpitää solunsisäinen iRNA/mRNA-varasto, jonka hävittäminen 'palauttaa' solulle takaisin sen luontaisen monikykyisyyden. Näin voidaan ajatella, että kaikilla soluilla on periaatteellisesti

nen kyky toimia kantasoluina, joka kuitenkin estyy solujen aktiivisen toiminnan ja suuntautumisen kautta.

Voidaan sanoa, että kantasolututkimus on asettanut kyseenalaiseksi lukuisia vanhoja solu- ja systeemibiologisen tutkimuksen paradigmoja, perusolettamuksia, ja paljastanut sen, miten vähän solujen toiminnasta elimistössä, *in vivo*, voidaan päätellä pelkistetyissä *in vitro*, laboratorioolosuhteissa tehtyjen tutkimusten perusteella.

1.1 Kantasolujen alkuperä

Kantasoluja voidaan eristää alkioista, alkion ja sikiön osista, napaverestä, luuytimestä ja pieniä määriä myös verestä ja muista kudoksista. Johdannon kohdassa ”Aikuisen kantasolut” käsitellään tarkemmin eri kudosten uudistumista ja kantasolujen roolia niissä. Ensiksi mainittujen kantasolulähteiden lisäksi on ajateltu, että tulevaisuudessa on mahdollista tuottaa embryonaalisia kantasoluja nk. terapeuttisen kloonauksen avulla. Siinä hoidettavan potilaan somaattisen solun tuma siirretään luovutetun munasolun tumaan ja syntyvästä ’kloonialkiosta’ kasvatetaan soluviljelmässä embryonaalisia kantasoluja, joiden perimä vastaa potilaan omaa perimää lukuun ottamatta mitokondriaalista DNA:ta, joka on peräisin munasolun luovuttajalta. Kantasoluviljelmästä voitaisiin kasvattaa potilaalle kudossiirrännäisiä ilman hylkimisriskiä. Tuntemattomien lahjoittajien munasoluja on myös keinohedelmöitetty pelkästään embryonaalisten kantasolulinjojen tuottamistarkoituksessa (McLaren 2001). Tällä tavoin kantasoluja voidaan tänä päivänä tuottaa lainsäädännön puitteissa Euroopan Unionin alueella ainoastaan Englannissa (http://www.bionetonline.org/suomi/Content/sc_leg1.htm).

Eri lähteistä eristetyt kantasolut poikkeavat toisistaan erilaistumiskykynsä perusteella – kaikki- ja täyskykyisiä soluja saadaan ainoastaan alkioista. Kantasolututkimus voi-

daankin lähteen mukaan jakaa embryonaalisten kantasolujen ja aikuisen kantasolujen tutkimukseen. Molemmilla tutkimussuunnilla on omat vahvuusalueensa. Embryonaalisten kantasolujen tutkimukseen sisältyy eettisiä haasteita joita käsitellään kappaleessa 9 Kantasolujen käyttöön liittyvät eettiset kysymykset. Aikuisen kantasolujen käyttöön puolestaan liittyy rajoituksia, esimerkiksi saatavat solulinjat ovat erilaistumiskapasiteettinsa suhteen rajoittuneita.

Historiallisesti kantasolututkimusta tarkasteltaessa eniten tutkittuja aikuisen kantasoluja ovat luuytimen verisoluja muodostavat kantasolut. Itse asiassa aikuisen luuytimen veren kantasoluja onkin käytetty verensiirroissa 30 vuoden ajan. Hematopoieettisten kantasolujen käyttäytyminen kliinisesti ja teoreettiselta pohjalta tunnetaan hyvin kun taas tukikudoksen kantasolujen tutkimuksen voidaan ajatella olevan lapsenkengissään. Tässä johdannossa käsitellään erikseen veren kantasoluja kappaleessa neljä, ”hematopoieettiset kantasolut”.

Kirjallisuus

- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J. Molecular Biology of The Cell, Third Edition, London, 1994, s. 1156, Figure 22-17
- Dennis, J.E. et al. A quadripotential mesenchymal progenitor cell isolated from the marrow of an adult mouse. *J. Bone Miner. Res.* **14**, 700-709 (1999)
- McLaren, A. Ethical and social considerations of stem cells research, Commentary. *Nature*, vol 414:1 November 2001
- Pittenger, M.F. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* **284**, 143-147 (1999)
- Scott, F.M. Aggregation of dissociated fragments and their integration into one organism. *Acta Emryol. Morphol. Exp.* 959;2:209-226

2 Alkion kantasolut

Timo Tuuri

Alkion kantasolut ovat rakkulavaiheisen, ihmisellä noin 5 vuorokauden ikäisen alkion sisäsolumassasta polveutuvia monikykyisiä soluja. Normaalikehityksen aikana sisäsolumassan soluista kehittyvät koko tuleva sikiö sekä sen ulkopuolisia kalvostoja. Sisäsolumassaa ympäröivästä trofektodermisolukosta muodostuu sikiön puoleinen istukka sekä napanuora.

Eristämällä alkion sisäsolumassan solut ja asettamalla ne sopivalle kasvualustalle, solut jatkavat kasvuaan erilaistumattomina muodostaen kantasolulinjan. Solulinjan solut vastaavat monilta ominaisuuksiltaan sisäsolumassan soluja ja esimerkiksi hiirellä rakkulavaiheeseen alkioon takaisin ruiskutettuina ne integroituvat saumattomasti muodostuvaan sikiöön. Kantasolut voivat muodostaa kimeerisessä yksilössä kaikkia mahdollisia kudoksia ja solutyyppejä. Alkion kantasolut pystyvät erilaistumaan myös viljelyolosuhteissa kaikkien alkiolevykerrosten suuntiin ja oletettavasti, mikäli oikeat olosuhteet tunnettaisiin, niistä pystyttäisiin erilaistamaan kaikkia täysikasvuisissa yksilöissä olevia solutyyppejä (katso esim. Donovan ja Gearhart 2001)

Nisäkkäistä alkion kantasolut onnistuttiin ensimmäisen kerran eristämään ja säilyttämään viljelmässä erilaistumattomina hiireltä 1980-luvun alussa (Evans ja Kaufman, 1981; Martin 1981). Muilta nisäkkäiltä vastaavia solulinjoja kuvattiin 1990-luvun puolivälissä reesusapinalta (Thomson ym. 1995) ja marmosetilta (Thomson ym. 1996) sekä lopulta ihmiseltä kahdenkin eri tutkimusryhmän taholta (Thomson ym. 1998; Reubinoff ym. 2000). Samalla käynnistyivät edelleen jatkuvat eettiset keskustelut alkioiden käytöstä tutkimuksessa sekä visiot kantasoluista saatavien siirteiden terapeuttisista käytöistä.

2.1 Alkion kantasolujen tunnistaminen

Alkion kantasolut tunnistetaan sekä niiden biologisten ominaisuuksien että tiettyjen merkkigeenien ja -epitooppien tuotannon perusteella. Vakiintuneita markkereita ovat

solunulkoiset SSEA-3- ja -4- sekä Tra-1-61- ja Tra-1-80-sokerirakenteet, Oct-4-transkriptiofaktori, FGF-4 kasvutekijä sekä telomeraasi ja alkalinen fosfataasi entsyymien korkeat aktiivisuudet (katso esim. Smith 2001). Uusia tarkempia merkkigeenejä etsitään aktiivisesti, sillä edellä mainituista markkereista mikään ei ole yksistään alkion kantasoluissa tuotettava geeni/rakenne. Tuorein uutuuksien vastikään karakterisoitu *nanog* transkriptiofaktori, joka ainakin hiirellä on välttämätön alkion kantasolulinjan säilymiselle erilaistumattomana ja jota ei *in vivo* näytettäisi ilmennettävän missään muualla kuin varhaisalkion sisäsolumassassa (Chambers ym. 2003).

Kantasolujen tärkein ominaisuus on luonnollisesti niiden kyky erilaistua. Uusia kantasolulinjoja määritettäessä erilaistumista arvioidaan yleensä sekä viljelyolosuhteissa että elimistössä. Kantasolut erilaistuvat viljelymaljalla spontaanisti, mikäli niitä ei nuorenneta riittävän usein. Erilais-tuneista pesäkkeistä voidaan yleensä todeta kaikkien kolmen alkiolevykerroksen johdannaisia, joskaan tiettyjä erilaistuneita solutyyppejä niistä ei välttämättä pystytä määrittämään. Toisaalta tunnetaan joitain kasvutekijöitä ja kemikaaleja, jotka indusoivat tietyn suuntaista erilaistumista. Esimerkiksi retinoidihappo aiheuttaa myokardiaalista erilaistumista sekä hiiren että ihmisen alkion kantasoluille (katso Smith 2001). Ihmisen kantasolujen ollessa kyseessä *in vivo* erilaistuminen varmennetaan transplantoimalla kantasolupesäkkeitä immuunipuutteisiin hiiriin. Pesäkkeet muodostavat muutamassa viikossa teratomakasvaimia, jotka tyypillisesti sisältävät jopa hajanaisesti järjestäytyneitä kudoksia. Hiiren kantasolujen pluripotenttisyys voidaan todeta myös injektioimalla solulinjan soluja rakkulavaiheeseen alkioon ja tarkistamalla linjan solujen integroituminen muodostuvaan alkioon.

Varsinaisia kriteerejä hyvälaatuisille alkion kantasolulinjoille ei ole asetettu. Lähtökohtaisesti solulinjojen solujen tulee olla karyotyypiltään normaaleja. Tämän hetkisen käsityksen mukaan hyvälaatuisen kantasolulinjan solut säilyttävät sekä merkkerinsä että kykynsä erilaistua rajattomasti. Käytännössä on havaittu, että osa hyvinkin kasvunsa aloittaneista solulinjoista menettää ominaisuutensa parissa kolmessa kuukaudessa. Tämän vuoksi katsotaan, että hyvän solulinjan rajana olisi vähintään 20 nuorennusta (passage), eli noin neljän-viiden kuukauden viljely.

2.2 Alkion kantasolujen viljely

Alkion kantasolut säilyvät viljeltäessä erilaistumattomina, mikäli olosuhteet sen sallivat. Ensimmäiset viljelymenetelmät perustuivat alkion kantasoluja muistuttavien teratokarsinomasolujen (EC-cells) viljelytekniikoihin. Eristetyt sisäsolumassat siirrettiin hiirisikiöistä peräisin olevien jakautumiskyvyttömiksi käsiteltyjen fibroblastisolujen päälle. Näiden syöttösolujen päällä kasvaessaan sisäsolumassat muodostavat jatkuvasti kasvavia kolonioita, jotka pääpiirteissään sisältävät erilaistumattomia kantasoluja. Huomattavaa on, että mikäli kolonioiden solumäärä kasvaa yli kriittisen pisteen, solut alkavat erilaistua spontaanisti, vaikka viljelyolosuhteet eivät sinänsä muuttuisikaan. Koska alkion kantasolujen jakautumisväli on lyhyt, niitä joudutaan nuorentamaan eläinlajin ja kantasolulinjan mukaan noin 2–7 vuorokauden välein.

Viljely syöttösolujen päällä on monia käytännön sovelluksia ajatellen ei toivottua. Kantasolujen biologiaa tutkittaessa syöttösolujen aiheuttama tausta voi hankaloittaa tulosten arviointia tai ne saattavat jopa estää vaikutusten ilmentymistä. Toisaalta terapeutisia tarkoituksia ajatellen hiirestä peräisin olevat syöttösolut muodostavat selvän riskin esimerkiksi virusten/prionien tms. aiheuttamien mahdollisten infektioiden vuoksi. Hiiren alkion kantasolut säilyvät viljelmässä erilaistumattomina ilman syöttösolujakin, jos viljelyliuokseen lisätään LIF-kasvutekijää. Myös eräät muut saman kasvutekijäperheen jäsenet ja saman reseptorikompleksin kautta vaikuttavat proteiinit estävät hiiren kantasolujen erilaistumisen (Smith 2001). Tässä suhteessa ihmisen ES-solut poikkeavat hiiren soluista. Toistaiseksi ei tunneta yhtään sellaista yksittäistä tekijää, joka estäisi ilman syöttösoluja viljeltyjen ES-solujen erilaistumisen. Ihmisen ES-solut säilyvät joidenkin tutkimusten mukaan erilaistumattomina ilman syöttösoluja, mikäli niitä viljellään keinotekoisella ekstrasellulaarimatriksilla (Matrigel) ja viljelyneesteinä käytetään liuosta, jolla on aiemmin viljelty syöttösoluja (conditioned media; Xu ym. 2001). Vaikka tuloksia ei ole kyetty vahvistamaan kaikissa tutkimuksissa kaikilla solulinjoilla (Richards ym. 2002), menetelmä näyttäisi soveltuvan ainakin tietyille solulinjoille. Syitä tähän ei tarkoin tunneta, mutta yhtenä selityksenä voi olla eri solulinjojen omat perusominaisuudet.

Uutena tekniikkana ihmisen ES-solujen viljelylle on tullut ES-solulinjojen perustaminen ja viljely ihmisestä peräisin olevien syöttösolujen päällä (Richards ym. 2002; Hovatta ym. 2003; Richards ym. 2003). Olemme omissa tutkimuksissamme käyttäneet niin ikään ihmisen fibroblastisolulinjaa, joka tukee sekä eristettyjen sisäsolumassojen että muodostuneiden solulinjojen kasvua (Mikkola ym. käsikirjoitus). Menetelmällä päästään eroon hiiren syöttösoluista ja sitä kautta mahdollisista vieraista patogeneista, mutta se

ei poista kaikkia niitä teknisiä ongelmia, joita ihmisen ES-solujen käytön esteenä esim solusiirreterapioissa nyt on. Yksi suurimmista ongelmista on ES-solujen määrän kasvattaminen. Pesäkkeinä kasvaessaan ES-solujen määrä on maksimissaan joitain satoja tuhansia-miljoona/viljelymalja maljan koosta riippuen, kun siirteitä varten soluja tarvittaisiin useita miljoonia. Ihmisen ES-solut ovat myös hieinan hankalia käsitellä, sillä kaikki perinteisessä soluviljelyssä käytettävät menetelmät eivät aivan sellaisinaan näyttäisi sopivan niille. Esimerkiksi solujen irrottaminen entsyymikäsittelyillä (trypsiini yms.) näyttäisi herkästi joko tappavan tai erilaistavan ihmisen ES-soluja, minkä vuoksi useissa paikoissa linjojen nuorentaminen ja pesäkkeiden pienentäminen tehdään manuaalisesti veitsien avulla.

2.3 Tulevaisuuden näkymät

Ihmisen alkion kantasoluille ja niistä saataville erilaistuneille soluille on povattu merkittäviä tulevaisuuden näkymiä. Erilaistamalla soluja viljelyolosuhteissa haluttuihin suuntiin ja siirtämällä erilaistuneet solut potilaisiin voitaisiin tulevaisuudessa hoitaa ja jopa parantaa useita degeneratiivisia sairauksia. Yleisiä tällaisia sairauksia ovat mm tyyppi I diabetes, Parkinsonin tauti, MS-tauti sekä sydänkohtauksista syntyvät sydänlihavsauriot. Edellytyksenä hoidoille luonnollisesti on, että tarvittavia solutyyppejä osataan erilaistaa. Tällä hetkellä ihmisen ES-soluista on erilaistettu jo esim. useita hermosolutyyppejä ja vaikka täyttä tietoa niiden toimivuudesta luonnollisessa ympäristössä ei ole, eläinkokeiden tuloksia voidaan pitää lupaavina. Erilaistumista on saavutettu muidenkin kudosten suuntaan, mutta kaikissa tapauksissa, myös hermosolujen suhteen, se on toistaiseksi ollut vain osittain kontrolloitua ja perusbiologialtaan heikosti tunnettua. Tutkimuksissa on yleisesti käytetty hyväksi ES-solujen spontaania erilaistumista, minkä jälkeen erilaistuneita soluja on selekoitu ja rikastettu. Kontrolloitujen erilaistamisolosuhteiden tunteminen olisi kuitenkin edellytys siirteiksi kasvatettavien solujen tehokkaalle tuotannolle. Toinen iso ongelma on jo mainittu solumäärän kasvattaminen. Viljelymenetelmien skaalaus massakasvatukseen on vielä kehittämättä.

Solusiirteisiin liittyy väistämättä myös ongelma kudoshyljinnästä. Ihmisen ES-solujen immunologiset ominaisuudet ovat vielä huonosti tunnettuja, koska siirteitä ei ole transplantoitu potilaisiin. Erilaisia tapoja välttää tai pienentää kudoshyljintää on kuitenkin pohdittu myös ES-solujen suhteen. Täydellisesti hyljintää voitaisiin välttää kloonamalla kukin siirteen tarvitsija alkiovaiheeseen asti ja eristämällä alkioista hänelle spesifinen kantasolulinja. Ongelmana tällä hetkellä on, että ihmisen kloonamista edes alkiovaiheeseen ei hallita. Vaikka tällä nk. terapeuttisella kloonauksella ei pyritäkään uuden yksilön luomiseen, se on

tekniikkana identtinen lisääntymistarkoituksessa tehtävän kloonauksen kanssa ja siksi eettisesti herkkä ja vaikea asia. Toinen vaihtoehto kudoshyljinnän vähentämiseen on perustaa kantasolupankki, josta siirrettä tarvitsevalle henkilölle valittaisiin kudostyypiltään riittävän samankaltainen solulinja siirteen valmistamiseksi. Vaihtoehto on eettisesti edellistä helpompi, mutta projektina riittävän kattavan kantasolupankin luominen on valtava. Eri arvioiden mukaan solulinjoja tarvittaisiin muutamasta sadasta aina muutamaankin tuhanteen. Nykyään käytettävillä tekniikoilla yhden solulinjan perustaminen onnistuu noin joka kahdenkymmenennestä alkioista, mikä tarkoittaisi useiden tuhansien alkioiden käyttöä. Yhden solulinjan karakterisoimiseen ja varmentamiseen kuluu aikaa noin yksi vuosi, eli projekti olisi myös työmäärältään erittäin mittava.

Kirjallisuus

- Chambers, I., Colby, D., Robertson, M., Nichols, J., Lee, S., Tweedie, S., Smith, A. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell* 2003;113:643-55.
- Donovan, P.J., Gearhart, J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature Insights* 2001;414:92-7.
- Evans, M.J., Kaufman, M.H. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292:154-6.
- Hovatta, O., Mikkola, M., Gertow, K., Stromberg, A.M., Inzunza, J., Hreinsson, J., Rozell, B., Blennow, E., Andang, M., Ahrlund-Richter, L. A culture system using human foreskin fibroblasts as feeder cells allows production of human embryonic stem cells. *Hum Reprod* 2003; 18: 1404-9.
- Martin, G.R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 7634-6.
- Reubinoff, B.E., Pera, M.F., Fong, C.Y., Trounson, A., Bongso, A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 399-404.
- Richards, M., Fong, C.Y., Chan, W.K., Wong, P.C., Bongso, A. Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 933-6.
- Richards, M., Tan, S., Fong, C.Y., Biswas, A., Chan, W.K., Bongso, A. Comparative evaluation of various human feeders for prolonged undifferentiated growth of human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2003; 21: 546-56.
- Smith, A.G. Embryonic stem cells. Kirjassa: Marshak, D., Gardner, R., Gottlieb, D. toim. *Stem cell biology*. New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 2001, s. 205-30.
- Thomson, J.A., Kalishman, J., Golos, T.G., Durning, M., Harris, C.P., Becker, R.A., Hearn, J.P. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 7844-8.
- Thomson, J.A., Kalishman, J., Golos, T.G., Durning, M., Harris, C.P., Hearn, J.P. Pluripotent cell lines derived from common marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts. *Biol Reprod* 1996; 55: 254-9.
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., Jones, J.M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-7.
- Xu, C., Inokuma, M.S., Denham, J., Golds, K., Kundu, P., Gold, J.D., Carpenter, M.K. Feeder-free growth of undifferentiated human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 971-4.

3 Aikuisen kudoksen kantasolut

Kalervo Väänänen

3.1 Johdanto

Useimmat aikuisen yksilön kudokset uusiutuvat koko elämän ajan. Uusiutumisen eli regeneraation nopeus vaihtelee suuresti kudoksesta toiseen. Tämä puolestaan johtuu siitä, että eri kudoksissa spesifisiin tehtäviin erilaistuneiden solujen elinikä vaihtelee muutamista tunneista/päivistä vuosikymmeniin. Uusiutumiskyvyn takana ovat kudoksessa ”asuvat” tai sinne tarvittaessa verenkierrosta rekrytoitavat jakautumiskykyiset kantasolut. Näitä soluja kutsutaan aikuisen kantasoluiksi (engl. adult stem cells) erotukseksi varsinaisista embryonaalisista kantasoluista, jotka ovat pluripotentteja ja alkuna kaikille kehittyvän yksilön kudoksille.

3.2 Kudosten uusiutuminen

Useissa kudoksissa kantasolujen jakautumista ja syntyvien uusien solujen erilaistumista kudoksen toiminnallisiksi soluiksi tapahtuu jatkuvasti osana elimen normaalia toimintaa. Osassa kudoksia kantasoluista käynnistynyttä kudoksen uusiutumista nähdään merkittävässä määrin vain esimerkiksi traumaan liittyvässä regeneraatiossa. On myös kudoksia, joissa normaali aikuisajan uusiutuminen on hyvin vähäistä, käytännössä olematonta. Esimerkkejä tällaisista kudoksista ovat muiden muassa aivokudos ja nivelrusto.

Uusimmat tutkimustulokset antavat aiheen olettaa, että kaikissa, myös aikuisen ihmisen kudoksissa voidaan saada aikaan kudoksen regeneraatiota sen omista kantasoluista lähtien. Tämän seikan ymmärtäminen ja soveltaminen käytännön lääketieteeseen avaa huikeat mahdollisuudet uusia joko vamman tai sairauden vaurioittamaa kudosta. Jo nyt olemassa oleva kokemus eräiden kudostyyppien uudistumisesta aikuisen kantasoluista lähtien antaa vakaan taustan ajatukselle, että kokonaisten uusien elimien kasvattaminen

aikuisen kantasoluista, erilaisten tukimateriaalin kanssa, tullee mahdolliseksi lähivuosikymmeninä.

Tämän tavoitteen saavuttamiseksi tarvitsemme kuitenkin paljon lisätietoa kantasolujen käyttäytymisestä ja eri kudosten uusiutumisen säätelyyn liittyvistä kudosspesifisistä olosuhteista. Erityisesti tarvitsemme parempaa ymmärrystä sekä kantasolujen jakaantumista stimuloivista tekijöistä että kunkin erilaistumistapahtuman transkriptionaalisesta säätelystä.

Ihmisen suoli ja luusto ovat hyviä esimerkkejä koko elämän läpi jatkuvasta kudoksen uusiutumisesta. Molemmissa tapauksissa uusiutuminen on välttämätöntä kudoksen normaalin toimintakykyisyyden ylläpitämiseksi. Suolessa epiteelin uusiutumisen takana olevat kantasolut sijaitsevat itse epiteelissä. Luun uusiutumiseen tarvittavat kantasolut puolestaan säilytetään luuytimessä, josta niitä tarvittaessa rekrytoidaan luun uusiutumispaikalle. Käsitelen nyt lyhyesti näitä kudoksia esimerkkeinä siitä, miten aikuisen kantasolut osallistuvat kudoksen regeneraatioon.

Suolen pintaa verhoava epiteeli uusiutuu parissa päivässä. Sen uusiutumista ruokkivat kantasolut sijaitsevat suolen epiteelissä olevien kuopakkeiden (engl. crypts) pohjalla. Erilaisilla pulssileimauksokeilla on voitu osoittaa, että kuopakkeen pohjalla jakautuvasta kantasolusta edelleen erilaistumaan lähtevä solu saavuttaa villuksen kärjen parin päivän kuluessa. Koska kuopakkeiden pohjalla olevat kantasolut näyttävät jakautuvan vain noin kerran vuorokaudessa, saavutettu epiteelin uusiutumisenopeus tarkoittaa sitä, että kuopakkeiden pohjalla olevien kantasolujen jakautumisesta syntyvät epiteelin esisolut ovat myös jakautumiskykyisiä. Vasta kun ne ovat saavuttaneet tietyn erilaistumisasteen niiden jakautumisominaisuus sammuu. Samantyyppinen mekanismi näyttäisi toimivan myös muissa kudoksissa. Tämä mahdollistaa sen, että kudoksisältää kerrallaan vain rajoitetun määrän varsinaisia kantasoluja ja niiden primaarinen jakautumisenopeus voi olla varsin hidas mutta riittää tuottamaan kuitenkin riittävän määrän erilaistuneita soluja koska esisolut omaavat jakautumispotentiaalia vielä ainakin niiden erilaistumistien alkupäässä.

Toinen hyvin tunnettu jatkuvasti uusiutuva kudoks on nisäkään luu. Luun uusiutumisessa tarvittavien sekä luuta muodostavien että luuta hajottavien solujen kantasolut sijaitsevat luuytimessä. Sieltä niitä voidaan rekrytoida luun uusiutumisaikoihin mahdollisesti sekä suoraan että verenkierron välityksellä.

Luun uusiutuminen vaatii luuytimen kahdesta eri kantasolusta lähtevien solujen erilaistumista. Vanhan luun resorptioon tarvittavat osteoklastit erilaistuvat monosyyttien kautta luuytimen pluripotentista hematopoeettisesta kantasolusta ja uuden luun muodostukseen tarvittavat osteoblastit puolestaan luuytimen pluripotentista mesenkymaalisesta kantasolusta. Jatkuva luun uusiutumista tarvitaan niin elimistön kalsium-tasapainon säätelyyn kuin luuhun jatkuvasti syntyvien ja sen mekaanisia ominaisuuksia heikentävien mikromurtumien poistamiseen.

Mikäli oppisimme säätämään luuytimessä ja suolen epiteelissä, tai muissa kudoksissa, olevien spesifisten kantasolujen lisääntymistä ja erilaistumista hallitusti tulisi mahdolliseksi tuottaa, sopivien sidosmateriaalien kera, toimivaa uutta kudosta. Lähtömateriaalina voidaan käyttää joko immunologisesti soveltuvasta luovuttajasta peräisin olevia kantasoluja tai optimitapauksessa potilaan omia kantasoluja.

Kudosten uusiutuminen vaihtelee kudostyyppin lisäksi myös sen biologisen iän mukaan. Vielä ei kuitenkaan tiedetä kovin hyvin mihin kudoksen vanhenemiseen liittyvä uusiutumiskyky heikentyminen perustuu. Yksi selitys on että iän myötä kudoksen uusiutumista ruokkivien kantasolujen jakautumiskyky yksinkertaisesti käytetään loppuun.

3.3 Aikuisen kantasoluihin perustuvat soluhoidot

Kuten edeltä ilmeni luuytimen sisältää useantyyppisiä aikuisen kantasoluja. Parhaiten tunnettu aikuisen kantasoluhoidon onkin luuytimen hematopoeettisten kantasolujen siirto esimerkiksi pahanlaatuisesta veritaudista kärsivälle potilaalle. Tällä tavoin potilaalle saadaan syntymään kokonaan uusi luuydin, joka tuottaa taas hänen tarvitsemiaan useantyyppisiä terveitä soluja. Luuydinsiirteen yhteydessä ei ole välttämätöntä eristää kantasoluja jo pitemmälle erilaistuneista luuytimen soluista. Luuytimen siirrot tehdään pääosin terveeltä henkilöltä potilaalle ja niiden käytöstä on jo usean vuosikymmenen kokemukset. Ihon kasvattaminen kantasoluistaan, esimerkiksi laajojen palovammojen hoidossa on myös ollut jo pitkään kliinisessä käytössä.

Nämä kaksi esimerkkiä ovat osoittaneet, että aikuisen kantasolujen käyttö lääketieteessä on mahdollista tulevaisuudessa myös paljon laajemmassa mittakaavassa. On selvää, että useissa tapauksissa kantasolujen pieni määrä kudoksessa muodostaa suuren haasteen tutkijoille löytää menetelmät, joiden avulla aikuisen kudosspesifisiä kantasoluja voidaan tuottaa riittäviä määriä. Tuotanto on periaatteessa mahdollista tehdä joko in vitro tai in vivo ja määrätty lopulta kudokostaisten tekijöiden mukaan.

Jo toteutuneet kantasoluhoidot ovat osoittaneet, että aikuisten kantasolujen käyttö terapiassa on mahdollista useiden erityyppisten kudosten osalta. Ei ole olemassa mitään periaatteellista estettä sille, etteikö sitä voitaisi soveltaa minkä tahansa kudoksen vaurion korjaamiseen. Tällä hetkellä on meneillään useita tutkimushankkeita, joiden tuloksena tulemme näkemään kasvavan listan kudoksia, joiden vaurioitumiseen voidaan puuttua aikuisten kantasoluihin pohjautuvan hoidon avulla. Tämä edellyttää aktiivista yhteistyötä niin solututkijoiden kuin erilaisia biomateriaaleja kehittävien tutkijoiden kesken optimaalisten olosuhteiden löytämiseksi kunkin kudoksen paranemista silmällä pitäen.

4 Hematopoieettiset kantasolut

Olli Lassila

Kehomme koostuu miljardeista soluista, jotka syntyvät, toimivat aikansa ja kuolevat pois. Jotta kehomme solujen määrä pysyy vakiona, uusia soluja pitää muodostua koko ajan. Ihmisessä syntyy joka sekunti kuusi miljoona punasolua eli noin triljoona punasolua päivässä korvaamaan soluja, jotka tuhoutuvat. Mistä nämä kaikki uudet solut tulevat? Uudet solut syntyvät kantasoluista, joita voidaan kutsua elimistön solutehtaiksi. Jakaantuessaan kantasolu tuottaa elimistön eri tehtäviin erikoistuneita soluja sekä uusia kantasoluja. Normaalisti kantasolujen erilaistuminen ja uusiutuminen ovat samanaikaisia prosesseja; osa kopioituu uusiksi kantasoluiksi ja osa erilaistuu elimistön eri esiasetuksiksi. Muista soluista poiketen kantasolut jakautuvat epäsymmetrisesti kahdeksi erilaiseksi soluksi, joista toinen on aina emosolun kaltainen uusi kantasolu. Kantasolujen itseään uudistavaan kykyyn liittyy myös potentiaalisia vaaroja. Erilaisten kasvua normaalisti rajoittavien ja ohjaavien geenien mutaatioiden kautta voi syntyä tilanne, jossa kantasolut uusiutuvat liian nopeasti ja seurauksena saattaa olla rajoittamaton kasvu ja syövän synty, kuten leukemia. Erilaistumisen tapahtunutta liian nopeasti tai kantasolujen tuhoutunutta esim. säteilyn vaikutuksesta, seuraa elimistön ennenaikainen rappeutuminen. Kantasolujen uusiutumiskyky yhdistyneenä niiden erilaistumiseen tekee näistä soluista ainutlaatuisia. Vuosikautia on tutkittu menetelmiä, joiden avulla kantasolut voidaan saada korvaamaan sairastuneita tai vaurioituneita soluja ja kudoksia (Weissman 2000, McKay 2000). Kantasolujen muuntautumiskyky eli plastisiteetti on alan tutkimuksen kuumimpia kohteita tällä hetkellä. Kantasoluja on kokeellisesti saatu väkisin erilaistumaan moniin eri suuntiin. Näyttää kuitenkin ilmeiseltä, että vaikka ns. transdifferentiaatiota tapahtuisikin, on se hyvin harvinaista ja vielä huonosti ymmärrettyä (Liu 2003, Terada 2002, Wagers 2002, Verfaillie 2002).

4.1 Kantasolut ja regeneratiivinen lääketiede

Nykyinen lääketiede perustuu suurelta osin pienimolekyyliin lääkkeisiin, joita käytetään vain estämään patologisia muutoksia ja tämän jälkeen elimistö hoitaa itse korjaavat prosessit. Kun elimistö suorittaa korjaavia toimenpiteitä, niin ei vielääkään tarkkaan tunneta mitkä solut itse asiassa ovat vastuussa elimistön ja kudosten korvaamisesta. Verta- ja kudostavien kantasolujen siirrot ovat jo nyt osa vakiintunutta hoitoa ja ovat parhaiten tunnettuja regeneratiivisen

lääketieteen saavutuksia potilashoidossa (Remes 1998). Biolääketieteellisen tutkimuksen suuria uutisia ovat uusien solukorvaushoitojen lupaavat tulokset. Parkinsonin ja muutaman muun hermoston rappeutumistaudin hoitona on kokeiltu sikiön hermosolusiirteitä (Castren ja Castren 2001). Haiman saarekesolusiirroilla on saavutettu väliaikaisia tai pysyviä paranemisia diabeteksessa (Sariola ja Otonkoski 2001). Solukorvaushoitojen ongelmana on siirrettävien solujen vaikea saatavuus ja niiden hyljintä elimistössä. Tämän takia kantasolututkimukseen on kohdistettu kovia odotuksia. Kantasolujen hyödyntämisen avainkysymys korvaushoidoissa näyttää olevan minkälaisia kantasoluja missäkin tilanteessa voidaan käyttää. Vaihtoehtoina ovat potilaasta eristetyt kantasolut, alkion kantasolut tai kantasolulinjat. Alkioiden käyttö on edelleen kiistanalaista. Toisaalta kudoshyljintä muodostuu ongelmaksi kun käytetään vieraita (allogeenisiä) kantasoluja. Tämä voidaan välttää tumansiirrolla, jossa potilaan tuma siirretäisiin tumattomaan munasoluun, josta pyrittäisiin kasvattamaan kantasoluja.

4.2 Kantasolututkimuksen eettiset kysymykset

Kantasolututkimus on myös joutunut eettisen väittelyn keskipisteeksi. On selvää, että kaikkia ihmisen kantasolujen käyttöä tulee juridisesti valvoa. Erityistä huolta kannetaan kantasolujen käytöstä kloonaustarkoituksiin (Sihvola 2001). Tätä huolta eivät vähennä runsaasti julkisuutta saavuttavat uutisankat. Kantasolujen tärkeä odotettavissa oleva kliininen käyttöalue on kuitenkin solusiirteiden tekeminen vaurioituneiden tai tuhoutuneiden kudosten korvaamiseksi. Asiantuntijat ovatkin tällä hetkellä varsin yksimielisiä siitä, että kantasolutiedon hyödyntäminen lääketieteessä edellyttää panostamista alan perustutkimukseen ja lisäksi on tärkeää, että lainsäädäntö ja valvonta ei muodostu esteeksi alan kehittämiseen.

4.3 Veren kantasolujen erilaistuminen

Punasolut ja elimistön immuunipuolustuksesta huolehtivat solutyypit erilaistuvat luuytimen monikykyisestä hematopoieettisesta kantasolusta. Verisolujen kypsyminen on eräs kehitysbiologian eniten tutkittuja ja ehkä myös parhaiten tunnettuja erilaistumistapahtumia. Muihin kudoksiin ver-

rattuna veren ja luuytimen soluja ja niiden esiasteita on ollut helppo eristää ja puhdistaa erilaisia koejärjestelyjä sekä tutkimusta varten. Luuydin- ja kantasolusiirroilla on voitu selvittää kypsytykseltään erilaisten soluryhmien kykyä erilaistua veren eri solutyypeiksi. Varhaisten kantasolujen ja kypsien solujen väliin on näin voitu luokitella omaa erilaistumistaan vielä läpikäyvä esiastesolujen ryhmä. Näillä prekursorisolulla on kantasoluja suppeampi erilaistumiskyky, mutta niillä on kuitenkin vielä mahdollisuus ohjautua useammalle kuin yhdelle erilaistumislinjalle. Poistogeeniset eläin- ja solulinjamallit ovat osoittaneet, että tietyt geeniluentaa säätelevät geenit (transkriptiofaktorit) säätelevät sekä varhaista sikiökautista verenmuodostusta että aikuisen yksilön veren kantasolujen erilaistumista luuytimessä (Georgopoulos ym. 1997, Orkin 2000). Poistogeeniset hiirimallit ovat antaneet tärkeää tietoa mitkä geenit säätelevät eri veren kehityslinjoiden erilaistumista ja missä kehitysvaiheessa ko. geeniluentaa säätelevät tekijät tarvitaan. Solunsisäisten geenisäätelytekijöiden sekä niiden erilaisten geenituotteiden toiminnan selvittämisellä on keskeinen merkitys kantasolubiologian ja kantasolujen lääketieteellisten sovellutusten kehittämisessä (Zon 2001).

4.4 Kantasolujen sikiökautinen alkuperä

Aikuisella veren kantasolut löytyvät pääosin luuytimeistä ja osin myös kiertävästä verestä. Kehitysbiologista tutkimusta varten pitkään kuitenkin keskustelu niiden ensimmäisestä sikiökautisesta alkuperästä. Alkiota ympäröivän ruskuaispussin ajateltiin olevan ensimmäinen ja ainoa kantasolujen ilmestymispaikka. Lintujen varhaisilla alkiolla tehdyissä koe-eläintutkimuksissa, joissa siirrettiin yhden lajin alkiota toisen lajin ruskuaispussin keskelle voitiin kuitenkin osoittaa kantasolujen muodostuvan embryon omista rakenteista (Lassila ym. 1978). Ruskuaispussilla tiedetäänkin nyt olevan vain lyhyt ja ohimenevä merkitys varhaisessa veren muodostuksessa. Ensimmäisten kantasolujen tarkka syntypaikka on myöhemmin saatu selville tekemällä koe-eläinmalleissa erilaisten anatomisten rakenteiden ”elinsiirtoja”. Näin on voitu osoittaa, että sikiökautisen aortan etupinnan seinämällä on keskeinen merkitys veren kantasolujen synnylle (Dzierzak, 2002, Thiesse ja Zon 2002). Tietyissä ajallisissa kehityskunassa aortan seinämää muodostavasta solukosta putkahtaa suonen sisälle soluja, joilla on kyky erilaistua ei ainoastaan veren soluiksi, vaan myös verisuonten seinämsoluiksi. Näiden hemangioblasteiksi kutsuttujen solujen ajatellaan olevan veren kantasolujen ja verisuonten seinämän endoteelisolujen yhteinen alkumuoto. Muutamia päiviä myöhemmin monikykyisten kantasolujen kertymiä löydetään myös aortan edessä olevasta mesenkymaalista kudoksesta (Godin ja Cumano 2002). Vähitellen kantasolut siirtyvät kypsyttämään aortan sekä sukupuolirauhasten ja munuaisten kehitysaiheiden muodostamaan anatomiseen rakenteeseen sekä

myös sikiökautiseen maksaan. Kantasolut pääsevät näin ympäristöön, joka sallii niiden kasvun esimerkiksi kohti kasvupotentiaaliltaan selvästi rajoituneempia valkosolujen esiasteita. Lopullinen kypsyminen esimerkiksi toimiviksi immuunipuolustuksen syöjä-, ja tappajasoluiksi sekä vasta-aineita tuottaviksi soluiksi tapahtuu valtaosin kateenkorvassa ja luuytimessä (Rothenberg 2000). Sikiökehityksen jälkeen luuydin toimii veren kantasolujen tärkeimpänä varastona ja reservinä läpi koko elämän.

4.5 Kantasolujen erilaistumisen säätely

Ihmisen koko geeniperimän rakenteen nyt selvittyä keskeiseksi kysymykseksi myös kantasolubiologiassa on noussut kantasolujen valtavan erilaistumispotentiaalilin säätely ja ohjaus. Varhain ilmestyvinä ja monikykyisinä soluina kantasoluilla on oltava sisäänrakennettu geneettinen valmius suuntautua monille vaihtoehtoisille kasvu-urille, joiden välillä erilaiset ympäristöstä tulevat ulkopuoliset kasvu- ja erilaistumissignaalit tekevät valintoja (Georgopoulos ym. 1997, Orkin 2000, Liippo ym. 2000). Kantasolut todennäköisesti muodostuvat heterogeenisestä joukosta soluja, joilla on ainoastaan oikeaan paikkaan oikeassa kehitysvaiheessa joutuessaan kyky erilaistua eteenpäin. Ulkoiset kasvutekijät vain selekoisivat esiin ne monikykyiset kantasolut, joilla on sattumanvaraisesti syntynyt valmis esiviritys ja herkkyys kasvaa kohti tiettyä kypsää solukkoa. Näin voidaan myös paremmin ymmärtää kantasolujen suurta plastisiteettia ja havaintoja, joissa kantasoluja on kokeellisesti saatu ”väkisin” erilaistumaan moniin eri suuntiin. Normaalitilanteessa kateenkorvaan joutunut monikykyinen solu alkaa todennäköisesti vähentää mahdollisuuksiaan kohti vaihtoehtoisia kehityslinjoja ja kypsyy vähitellen tappaja-T-soluksi. Aivan samoin anemian stimuloima punasolukasvutekijä, erytropoietiini, kiihdyttää luuytimen kantasolujen punasolujen tuotantoa. Luuydin antaa potentiaalisen ympäristön kantasolujen kehittymiselle ja ylläpidolle. Veren kantasolujen lisäksi luuytimeistä on löydetty myös toinen mielenkiintoinen kantasolupopulaatio, mesenkymaaliset kantasolut. Mesenkymaalisia kantasoluja esiintyy useissa eri kudoksissa kehityksen aikana, mutta aikuisiällä ne löytyvät luuytimeistä. Nykytietämyksen valossa mesenkymaalisia kantasoluja voidaan eristää, viljellä maljalla ja stimuloida ne uudelleen erilaistumaan joko luu-, rusto-, lihas-, tai rasvakudosta muodostaviksi soluiksi. Laajasta erilaistumiskapasiteetista johtuen mesenkymaaliin kantasoluihin asetetaan paljon toivoa ns. kudoksia korjaavassa lääketieteessä, tapauksissa joissa keho ei itse kykene korjaamaan jo aiheutuneita vaurioita. Mesenkymaaliset kantasolut sekä niiden erilaistuminen luuta ja rustoa muodostaviksi soluiksi tulee olemaan merkittävä edistysaskel luu- ja rustovaurioiden korjaamisessa (Jiang Y ym. 2002).

4.6 Kantasolujen ohjelmointi

Kasvuun ja erilaistumiseen liittyy luonnollisesti kantasolujen jatkuvaa ja dynaamista geenien säätelyä. Monikykyisellä kantasolulla on ”avoimena” useita vaihtoehtoisia geeniohjelmia, joita asteittain vähennetään erilaistumisen aikana. Geenisäätelytekijät muokkaavat turhat ja tarpeettomat geenialueet hiljaiseen ja suljettuun muotoon samalla kun ne aktivoivat toisia genejä, jotka ovat kyseisen solun kypsymiselle ja toiminnalle tärkeitä. Geeniohjelmointi muovaa entsyymaattisesti solun perintöaineksen eli kromatiinirihmaan sidotun DNA-nauhan rakennetta niin, että vain oikeat geenit voivat ilmentyä ja toimia (Workman ja Kingston 1998). Tämä kromatiinin rakenteeseen perustava geenisäätely varmistaa valitun erilaistumislinjan jatkumisen myös erilaistuvien solujen vilkkaan jakautumisen aikana. Valittu geeniohjelma periytyy perintöaineksen rakenteeseen kytkettynä jakautumisessa syntyville tytär soluille. Kantasolujen perintöainesta ja sen periytyvää rakennetta rikkova säätelyhäiriö johtaakin helposti pahanlaatuiseen kasvuun ja syövän syntyyn (Liippo ym. 2001). Kantasolujen geenisäätelyn ja siihen osallistuvien tekijöiden toiminnan selvittämisellä on keskeinen merkitys, kun yritetään luoda turvallisia menetelmiä ja hoidollisia sovelluksia kantasolujen in vitro kasvatukselle.

4.7 Uusia hoitomuotoja etsimässä

Kantasoluviljelmät ovat tutkimuksen kohteena, jotta ymmärtäisimme ihmisen kehityksen varhaisvaiheista enemmän. Soluviljelmissä on kantasoluista saatu sydänlihassolujen tapaan sykkiviä soluja tai insuliinia tuottavia soluja, jotka ovat useilla eri kriteereillä arvioituna ihmisen haiman insuliinintuottajien, beta-solujen kaltaisia. Emme kuitenkaan vielä ymmärrä mikä saa aikaan näiden solujen erilaistumisen. Näitä erilaistuneita soluja tutkimalla pyritään selvittämään ne tekijät, jotka ohjaavat solun erilaistumisen tietyksi kudokseksi. Kun ymmärrämme miksi kantasolu erilaistuu haiman soluksi, voimme ehkä tulevaisuudessa tuottaa lisää haiman soluja kantasolujen avulla ja korvata niillä diabeetikon tuhoutuneet haiman beta-solut ja näin parantaa taudin. Myös sydäntaudeissa kantasolut kulkeutuvat sydämeen ja korjaavat muutoksia, jotka liittyvät koronaaritautiin, verenpainetautiin ja kardiomyopatioihin. Tällä tavalla sydämen itseään uusintava kyky tarjoaa aivan uusia hoitomuotoja toiminnalliseen sydänlihastuhon korjaamiseen (McKay 2000).

Kirjallisuus

Castren, E. ja Castren, M. Hermosolusiirteet neurologisten tautien hoidossa. *Duodecim* 2001;117:1417-2

Dzierzak, E. Hematopoietic stem cells and their precursors: developmental diversity and lineage relationships. *Immunol Rev* 2002 ; 187: 126-138.

Georgopoulos, K., Winandy, S., Avitahl, N. The role of the Ikaros gene in lymphocyte development and homeostasis. *Annu Rev Immunol* 1997 ; 15: 155-176.

Godin, I., Cumano, A. The hare and the tortoise: An intraembryonic haematopoietic race. *Nat Rev Immunol* 2002 ; 2: 593-604.

Jiang, Y., Jahagirdar, B.N., Reinhardt, R.L. ym. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002 ; 418 : 41-49.

Lassila, O., Eskola, J., Toivanen, P., Martin, C., Dieterlen-Lièvre, F. The origin of lymphoid stem cells studied in chick yolk sac-embryo chimaeras. *Nature* 1978 ; 272: 353-354.

Liippo, J., Nera, K-P., Kohonen, P., Lampisuo, M., Koskela, K., Nieminen, P., Lassila, O. The Ikaros family and the development of early intraembryonic hematopoietic stem cells. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2000 ; 251: 51-58.

Liippo, J., Nera, K-P., Veistinen, E., Lähdesmäki, A., Postila, V., Kimby, E., Riikonen, P., Hammarström, L., Pelkonen, J., Lassila, O. Normal and leukemic B lymphocytes express multiple isoforms of the human Aiolos gene. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3469-3474.

Liu, ym. Transdifferentiation – fact or artifact. *J Cell Biochem*. 2003: 88: 29-40.

McKay, R. Stem cells – hype and hope. *Nature* 2000 ; 406 : 361-364.

Orkin, S.H. Stem cell alchemy. *Nat Med*. 2000; 6: 1212-1213.

Remes, K. Soluterapia *Duodecim* 1998;114:1269

Rothenberg, E.V. Stepwise specification of lymphocyte developmental lineages *Curr Opin Genetics and Development* 2000 ; 10 : 370-379.

Sariola, H. ja Otonkoski, T. Solukorvaus- ja kantasoluhoidot tulevat. *Duodecim* 2001;117:1405-7

Sihvola, J. Eettinen vastuu on kannettava *Duodecim* 2001; 117: 2481-2485.

Terada, ym. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002: 416: 542-545.

Thiesse, C., Zon, L. Organogenesis – Heart and blood formation from the zebrafish point of view. *Science* 2002; 295: 457-462.

Verfaillie, C.M. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency *Trends in Cell Biol* 2002; 15 : 502-509.

Wagers, A.J., Sherwood, R.I., Christensen, J.L., Weissman, I.L. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002 ; 297: 2256-9.

Weissman, I.L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168.

Workman, J.L. and Kingston, R.E. Alteration of nucleosome structure as a mechanism of transcriptional regulation. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 545-579.

Zon, L. Hematopoiesis. A Developmental Approach. 2001; Oxford University Press.

5 Luuytimen monikykyiset kantasolut

Petri Lehenkari

Jo sata vuotta sitten patologi Ernst Neumann kuvasi luuytimen veren kantasolujen lähteeksi luuytimessä hierarkisesti järjestyneen solukon, josta jakautumisen ja erilaistumisen kautta kypsyy perifeerisen veren soluja (Neumann, H.A. ja Klinger, Y. 1994). Tämän jälkeen vajaa neljäkymmentä vuotta sitten venäläisen solubiologi Friedensteinin tekemissä tutkimuksissa osoitettiin, että luuytimessä on myös solukko, joka kykenee erilaistumaan mm verisuoniksi ja tukikudoksen soluiksi. (Friedenstein, A.J. ym. 1968, 1970; Jackson, K.A. ym. 2001; Prockop, D.J. ym. 1997). Veren kantasolujen käyttö mm leukemian hoidossa on yleistänyt yksilöiltä toisille tehtävät, nk. allogeeniset solusiirrot. Joissain tapauksissa vastaanottaja on ollut eri sukupuolta kuin luovuttaja. Näin ollaan päästy suoraan osoittamaan luuytimen monikykyisten solujen osallistuvan myös muun kuin verisolujen muodostukseen, kun vastaanottajan kudoksista, esimerkiksi sydänlihaksesta, on löydetty toista sukupuolta olevan luovuttajan soluja (Laflamme, M.A. ym. 2002) Toisaalta myös siirretyissä sydämissä on osoitettu vastaanottajan mahdollisesti luuytimeästä peräisin olevien solujen käynnistämää uudistumista (Müller, P. ym. 2002). Kaiken kaikkiaan luuytimen solujen on osoitettu olevan vastuussa veren solujen lisäksi hämmästyttävän monen kudoksen uudistumisesta. Tässä kappaleessa käydään lyhyesti läpi tämänhetkinen tietämys siitä, mihin kaikkeen luuytimen solujen voidaan ajatella kykenevän. Strooman, muun kuin verta muodostavan solukon löytämisen jälkeen tukikudosta muodostavat solut ovat muodostuneet tutkimuksellisessa mielessä erityisen kiinnostaviksi. Luuytimen soluja on helppo eristää ja kasvattaa suuria määriä ja niiden voidaan ajatella tarjoavan aidon vaihtoehdon alkionkantasoluille, kun kehitetään kantasolubiologiasta kliinisiä sovelluksia (Bianco&Gehron 2000). Aikuisen kantasolujen plastiset ominaisuudet ja niiden kyky erilaistua hyvinkin paljon alkuperäisestä kudoksestaan antavat aiheen esittää, että potilaslähtöinen kantasolu-terapia voitaisiin toteuttaa ilman kloonauksia.

5.1 Luuytimen kantasoluista uutta luuta

Tukikudoksen solujen syntyä kantasoluista kutsutaan mesengeeniseksi prosessiksi. Luuytimen soluista on in vitro kyetty kasvattamaan suuria määriä mm rasvasoluja, adibosyyttejä, fibroplasteja, eli tukisoluja, rustosoluja eli chondosyyttejä ja lähes vaivattomimmin osteoblasteja. Luusolut eli osteosyytit kehittyvät osteoblasteista, joiden kantamuodot puolestaan syntyvät mesenkymaalisten kantasolujen jakautumisen ja erilaistumisen kautta. Osteopoeesiksi kutsutaan kehitystä monikykyisestä kantasolusta osteoprogeniittorisoluksi ja edelleen preosteoblastiksi. Osteogeneesiksi kutsutaan kehitystä preosteoblastista osteoblastiksi ja osteosyyteiksi. Osteoblastit muodostavat luun kalkkipitoista väliainetta ensin ympärilleen syntetöimansa orgaanisen, pääasiassa tyypin 1 kollageenista koostuvan tukirangan ympärille. Kun tätä väliainetta on runsaasti osteoblastin ympärillä, solut muuttuvat varsinaisiksi luusoluiksi, osteosyyteiksi (Long, M.W. 2001).

Osteoblastit, luusolujen esiasteet, kehittyvät siis luuytimen kantasolukosta, kuten Friedensteinin klassisessa työssä 1968 osoitettiin (Friedenstein, A.J. ym. 1968). Mesenkymaalisia kantasoluja kasvatettaessa laboratorio-olosuhteissa ne muodostavat spontaanisti koloneja, joita kutsutaan englanninkielisessä kirjallisuudessa myös nimellä CFUs eli colony forming unit-fibroblasts, koloneita muodostavat tukikudossolut. Osa näistä koloneista erittää osteogeneesin merkinä pidettyä alkalista fosfataasia (Wlodarski, K.H. & Reddi, A.H 1986). Luusolujen kantamuotojen ajatellaan aktivoituvan luuytimeästä spontaanisti luun uudistumisen ja luun vaurioiden korjautumisen yhteydessä (Conget, P.A 1999). Laboratorio-olosuhteissa onkin todistettu, että preosteoblasti erilaistuminen saadaan aikaiseksi elimistön yleisen stressihormonin, kortisonin tai sen johdosten avulla. Solunulkoisen tukirangan synteisiin tarvitaan puolestaan muita lisäaineita, kuten c-vitamiinia, josta rakentuu prolyylihydroksylaasienstyymin katalyyttinen osa kiihdyttämään kollageenisynteesiä sekä fosfaattia mineraalinmidusten muodostamista varten.

5.2 Luuytimen kantasoluista lihassoluja

Kenties kiistanalaisin mahdollisesti luuytimen soluista uudistuva kudus on luurankolihasisto (Seale ym. 2001). Klassisesti lihaskudoksen uusiutumisen on ajateltu olevan täysin luurankolihasisten nk. satelliittisolujen varassa. Satelliittisolujen alkuperää puolestaan ei ole kyetty identifioimaan, sen sijaan on osoitettu että satelliittisoluilla on luuytimen mesenkymaalisten kantasolujen ominaisuuksia. Yksi avainjulkaisu, joka oli käynnistämässä uutta 'kantasoluhypeä' tutkijoiden keskuudessa liittyy nimenomaan luurankolihasen mahdolliseen uudistumiseen luuytimen soluista. Gussoni ym. (1999) osoittivat että lihasdystrofiaa sairastavan naarashiiren lihaksiston uudistuminen saatiin aikaiseksi terveän uroshiiren luuydinsolusiirrolla – jopa 7 prosenttia siirron saaneen naaraan lihaksistosta oli 'xy'-tyyppiä. Vaikka tämä usein viitattu julkaisu on myös saanut osakseen paljon kritiikkiä, se käynnisti uudet tutkimukset erityisesti sydänlihaksen uudistumisen osalta.

5.3 Luuytimen kantasoluista sydänsoluja

Teollistuneiden maiden yksi tärkeimmistä ennen aikaisen kuoleman syistä ovat sydänperäiset kuolemat -sydänlihaskudon vaurio. Ei olekaan ihme, että kantasolututkimuksen yksi attraktiivisimmista sovellusalueista on ollut nimenomaan sydänlihaksen paranemiseen vaikuttaminen kantasoluterapian avulla. Luuytimen kantasolujen kyky muodostaa sydänlihaskudosta on jo osoitettu jopa kliinisissä kokeissa, joissa infarktoituneeseen, yleensä taudin kulussa arpeutuvaan sydänlihaskudokseen ruiskutetut kantasolut ovat kyenneet muuttumaan toimivaksi sydänlihaskudokseksi ja mahdollisesti näin parantamaan jopa taudin ennustetta (Orlic ym. 2001, Stamm ym. 2002, Strauer ym. 2002, Tse ym. 2003). Terapeuttisiin päämääriin tähtäävää kliinistä työtä on kuitenkin edeltänyt joukko perustavaa laatua olevia havaintoja, joista ehkä tärkeimmät ovat luuydinsiirtoja saaneiden henkilöiden sydämen kolonisoituminen luuydinsiirteestä peräisin olevista soluista (Laflamme MA ym. 2002) tai siirretyn sydämen kolonisoituminen vastaanottajan soluilla (Müller P ym. 2002) kuten on jo mainittu kappaleen alussa. Viimeksi mainittu saattaa sisältää kyseenalaisia elementtejä, mutta ensin mainittu jättää vähän sijaa epäilylle, etteikö luuytimen soluilla saattaisi olla merkittävää roolia sydänlihaksen uudistumisessa. Kokonaan

toinen ja vielä todistamatta oleva asia on se, onko luuytimen solujen ruiskuttamisella infarktoituneeseen suoneen mitään kliinistä merkitystä. Tällainen pioneerityö antaa kuitenkin mahdollisuuden kehittää kantasoluhoidoja myös muille terapia-alueille sillä saatu tutkimustieto palvelee ainakin turvallisuusnäkökohtien kehittämistä. Kaiken käytettävissä olevan tiedon mukaan autologisesta, eli ihmisestä itsestään kehitettyihin solusiirteisiin liittyy hyvin pieni riski, vaikka kohdekudoksena on esim. rytmihäiriöille herkkä kudus, kuten sydänlihas.

5.4 Luuytimen kantasoluista maksasoluja

Jälleen yksi esimerkki luuytimen siirtojen jälkeisistä siirresolujen yllättävistä löytymisistä oli Theisen ym. vuonna 2000 julkaisema työ, jossa tutkittiin kantasolusiirteiden saaneiden naisten maksabiopsioita ja havaittiin miehiltä peräisin olevia soluja. Körbling M julkaisivat vuonna 2002 työn, jossa edellä kuvatun kaltaisia maksasolujen esiasteita ja endoteelisoluja löytyi vastaanottajien perifeerisestä verestä. Maksasta löytyneitä soluja merkittävämpi löytö onkin solujen identifiointi kiertävästä verestä. Tämä todistaa mahdolliseksi hypoteesin, jonka mukaan luuydin syöttää kantasoluja verenkiertoon, jota kautta ne voivat hakeutua kaikkiin kudoksiin ja jopa alueille, jonne verenkierto ei yleensä yllä.

5.5 Luuytimen kantasoluista aivo- ja hermosoluja

Olemme tottuneet ajattelemaan klassisen lääketieteellisen opetuksen mukaan, ettei aivokudos uusiudu. Viime aikoina tämä hypoteesi on kuitenkin joutunut kyseenalaiseksi sillä myös aivoista on löydetty luuytimeä peräisin olevia soluja, jotka eivät ainoastaan ole kulkeutuneet luuytimeä verenkiertoon vaan lisäksi aivo-selkäydinesteen läpi (Mezey ym. 2003). Koe-eläinmallissa on lisäksi saatu aikaiseksi vaurioituneen (nk. myeliinivaurio) selkäytimen korjautumista luuytimen kantasolusiirteiden avulla (Akiyama ym. 2002). Aivokudoksen uusiutuminen näyttää kuitenkin olevan selvästi vähäisempää kuin esimerkiksi sydänlihaksen ja jatkotutkimuksissa osoitettavaksi jää, onko kuvatulla uusiutumisen mitään kliinistä merkitystä, vai pitääkö klassinen käsitys kuitenkin käytännössä paikkansa.

Kirjallisuus

- Akiyama, Y., Radtke, C., Kocsis, J. D. Remyelination of the Rat Spinal Cord by Transplantation of Identified Bone Marrow Stromal Cells. *The Journal of Neuroscience* 2002; 22(15):6623-6630
- Bianco, P. & Gehron, R.P. Marrow stromal stem cells. *J. Clin. Invest* 105, 1663-1668 (2000).
- Bruder, S.P., Fink, D.J. & Caplan, A.I. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J. Cell Biochem.* 56, 283-294 (1994).
- Conget, P.A. & Minguell, J.J. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *J. Cell Physiol* 181, 67-73 (1999).
- Friedenstein, A.J., Chailakhjan, R.K., Lalykina, K.S. (1970) The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 3(4):393-403
- Friedenstein, A.J., Petrakova, K.V., Kurolesova, A.I., Frolova, G.P. (1968) Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 6(2):230-247
- Gussoni, E., Soneoka, Y., Strickland, C.D., Buzney, E.A., Khan, M.K., Flint, A.F., Kunkel, L.M., Mulligan, R.C. (1999) Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401(6751): 390-394
- Jackson, K.A., Majka, S.M., Wang, H., Pocius, J., Hartley, C.J., Majesky, M.W., Entman, M.L., Michael, L.H., Hirschi, K.K., Goodell, M.A. (2001) Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 107(11):1395-1402
- Körbling, M., Katz, R.L., Khanna, A., Ruifrok, A.C., Rondon, G., Albitar, M., Champlin, R.E., Estrov, Z. (2002) Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 346(10): 738-746
- Laflamme, M.A., Myerson, D., Saffitz, J.E., Murry, C.E. (2002) Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circ Res* 90(6):634-640
- Long, M.W. Osteogenesis and bone-marrow-derived cells. *Blood Cells Mol. Dis.* 27, 677-690 (2001)
- Mezey, E., Key, S., Vogelsang, G., Szalayova, I., Lange, G.D., Crain, B. (2003) Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(3):1364-1369
- Müller, P., Pfeiffer, P., Koglin, J., Schäfers, H.J., Seeland, U., Janzen, I., Urbschat, S., Böhm, M. (2002) Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation* 106(1): 31-35
- Neumann, H.A., Klinger, Y. (1994) Knochenmark und Stammzelle. Der Kampf um die Grundlagen der Hämatologie. Ex libris Roche 1. Blackwell Verlag, Berlin
- Orlic, D. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410, 701-705 (2001)
- Pittenger, M.F. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284, 143-147 (1999)
- Prockop, D.J. (1997) Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276(5309):71-74
- Seale, P., Asakura, A., Rudnicki, M.A. The potential of muscle stem cells *Dev Cell.* 2001 Sep;1(3):333-42
- Stamm, C., Westphal, B., Kleine, H.D., Petzsch, M., Kittner, C., Klinge, H., Schumichen, C., Nienaber, C.A., Freund, M., Steinhoff, G. (2003) Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 361(9351):45-46
- Strauer, B.E., Brehm, M., Zeus, T., Köstering, M., Hernandez, A., Sorg, R.V., Kögler, G., Wernet, P. (2002) Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 106(15):1913-1918
- Theise, N.D., Nimmakayalu, M., Gardner, R., Illei, P.B., Morgan, G., Teperman, L., Henegariu, O., Krause, D.S. (2000) Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 32(1): 11-16
- Tse, H.F., Kwong, Y.L., Chan, J.K., Lo, G., Ho, C.L., Lau, C.P. (2003) Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 361(9351):47-49
- Wlodarski, K.H. & Reddi, A.H. Alkaline phosphatase as a marker of osteoinductive cells. *Calcif. Tissue Int.* 39, 382-385 (1986).

6 Haiman kantasolut – kantasoluistako ratkaisu beetasolusiirtoihin?

Timo Otonkoski

Insuliinin puutoksesta johtuvan diabeteksen ihanteellinen hoito olisi normaalin insuliinierityksen palauttaminen solusiirron avulla. Saarekesolusiirrot ovat osoittaneet, että tämä on mahdollista ihmiselläkin. Haiman saarekesolujen siirto on edelleen kokeellinen toimenpide, jonka tulokset ovat viime vuosina alkaneet selvästi parantua. Vuonna 2000 julkaistun ”Edmonton-protokollan” mukaisesti on maailmassa sittemmin hoidettu joitakin kymmeniä tyypin 1 diabetespotilaita, joista ilman insuliinihoitoa on vuoden kuluttua siirrosta n. 80 %. Pohjoismaissakin on toiminta lähtenyt hyvin käyntiin; Uppsalasta käsin ohjatun skandinaavisen tutkimuksen puitteissa on muutama diabeetikko jo saanut saarekesiirron ja voinut lopettaa insuliinihoidon. Oleellista kaikissa onnistuneissa hoitokokeissa on ollut riittävän saarekesolumassan siirtäminen. Käytännössä tämä on yleensä tarkoittanut kahta erillistä solusiirtoa, joissa kummassakin on siirretty yhden elinluovuttajan haimasta eristetyt saarekkeet. Yksinkertainen laskutoimitus kertoo, että tällä tavalla ei koskaan tule mahdolliseksi hoitaa kuin joitakin harvoja potilaita. Näin ollen on ilmeistä, että suurin kysymys tulevaisuutta ajatellen on: ”mistä saada siirrettäviä beetasoluja?”

Kantasolujen tulevaisuuden mahdollisuudet ovat viime aikoina olleet pinnalla, ja kantasoluista odotetaan yleisesti ratkaisua myös beetasolupulaan. Suuret odotukset ja eräät voimallisesti rummutetut varhaiset tutkimustulokset ovat saattaneet luoda virheellisen kuvan siitä, että ongelma olisi jo lähes ratkaistu ja kantasoluhoidot olisivat kovalla vauhdilla tulossa klinikkaan. Totuus on valitettavasti kuitenkin aivan toisenlainen. Ihmisperäisten ”multipotenttien” eli ”monikykyisten” kantasolujen tutkimus on edelleen lapsenkengissä, ja tarvitaan vielä paljon perustutkimusta ennen kuin sovellutuksia voidaan alkaa miettiä. Joka tapauksessa kantasolujen tarjoama lupaus diabeteksen solukorvaushoidollekin on todellinen, minkä vuoksi joukko alan johtavia kansainvälisiä tutkijoita kokoontui pohtimaan tutkimuksen nykyvaihetta ja haasteita Helsingin Biomedicumiin 3.-5.4.2003 ”Islet Development and Stem cells in Diabetes” – kokoukseen. Kokoukseen osallistui kaikkiaan n. 100 tutkijaa (mukaanlukien 20 kutsuttua puhujaa), joista 75 % oli muualta kuin Suomesta edustaen 12 eri maata.

6.1 Kehitysbiologian ymmärtäminen kaiken perusta

Jotta kantasoluista voitaisiin joskus jalostaa kliinisesti hyödyllisiä insuliinia tuottavia soluja, on lähtökohtana oltava haiman, ja erityisesti sen saarekkeiden normaalin kehitysbiologian riittävä tuntemus. Systemaattisen geenimetsästyksen ja siirto- sekä poistogeenisten hiirikokeiden kautta on viimeisen kymmenen vuoden aikana saatu yksityiskohtaista tietoa niistä geenien säätelyyn osallistuvista transkriptiotekijöistä, jotka tarvitaan alkion- ja sikiönkehityksen aikana normaalin beetasolun kehittymiselle. On käynyt ilmeiseksi, että vaikka geenien transkription säätelyjärjestelmät ovat hyvin monimutkaisia, on löydettävissä tiettyjä avaintekijöitä, joiden aktivaatio johtaa myöhempien erilaistumistapahtumien automaattiseen etenemiseen, ja tätä voidaan teoriassa hyödyntää kehitettäessä insuliinia tuottavia soluja multipotenteista kantasoluista.

6.2 Alkion kantasolut

Ihmiskation kantasolulinjoja on opittu viljelemään viime vuosina, mikä on erityisesti ruokkinut ajatuksia terapeuttisista sovellutuksista. Tämän myötä tutkijat ovat aktivoituneet myös selvittämään mahdollisia strategioita käyttäen helpommin kasvatettavia hiiren alkion kantasoluja. Helsingin kokoukseen oli onnistuttu saamaan melkoinen osa nimenomaan diabeteksen parissa työskentelevistä kantasolututkijoista.

Alkion kantasolut ovat erityisen vaativia soluja. Niillä on rajaton kasvupotentiaali, mutta jos niitä ei päivittäin ”hoiteta” huolella, ne pyrkivät välittömästi erilaistumaan ja menettävät tällöin kantasoluominaisuutensa. Tämän vuoksi ko. solujen massakasvatus on toistaiseksi hyvin ongelmallista. On kuitenkin hyvin todennäköistä, että nämä tekniset ongelmat tullaan ratkaisemaan aktiivisen tutkimuksen seurauksena jo lähivuosina.

Alkion kantasolujen terapeuttisen käytön edellytys on, että solujen erilaistumista pystytään ohjaamaan haluttuun suuntaan, niin että lopulta syntyy solu joka toimii riittävän fysiologisella tavalla, ja ennen kaikkea, ei pysty aiheutta-

maan vastaanottajassa kasvainta. Toistaiseksi suurimmat kokeelliset menestykset tällä alalla on raportoitu neuronaalisen erilaistumisen osalta. Koe-eläinten Parkinsonin tautia on pystytty tehokkaasti hoitamaan siirtämällä hiiren alkion kantasoluista erilaistettuja dopaminergisiä neuroneja (Kim ym. 2002). Koska beetasolujen ja neuronien erilaistumisessa on yhteisiä piirteitä, on raportoitu menetelmän modifikaatioita, joilla erilaistumisen lopputuotteena syntyykin haiman saarekesoluja (Lumelsky ym. 2001, Hori ym. 2002). Toistaiseksi julkaistut menetelmät eivät kuitenkaan ole johtaneet todelliseen, stabiiliin ja toiminnalliseen beetasolun fenotyyppiin. Tässä onkin tämän hetken suurin haaste; miten kehittää beetasolujen erilaistamisprotokolla? Haaste on siinä määrin suuri, että mitään oikotietä onneen tuskin on löydettävissä. Lähivuosien intensiivinen työskentely useissa tutkimuskeskuksissa tulee osoittamaan, onko tavoite ylipäänsä mahdollinen. Optimismia herättää kuitenkin se, että selkeitä ja hyvin perusteltuja strategioita on olemassa, ja eräiden muiden solutyypin, ennen muuta neuronien ja sydänlihassolujen, kantasolupohjaisissa solusiirtokeissa ollaan jo varsin pitkällä.

6.3 Aikuisen kantasolujen erilaistuminen saarekesoluiksi

Ihmisalkion kantasolujen käyttöön liittyy paitsi menettämällisiä ongelmia, myös tärkeitä eettisiä kysymyksiä, jotka ovat suurelta osin edelleen ratkaisematta. Parasta olisikin, jos siirrettävät beetasolut voitaisiin kasvattaa aikuisen ihmisen kantasoluista, jotka ihannetapauksessa olisivat peräisin hoidettavan potilaan omasta elimistöstä, jolloin ei esiintyisi hylkimisongelmiakaan. Helsingin kokouksessa pohdittiin kahta vaihtoehtoista lähestymistapaa: haiman omia kudostantasoluja ja luuytimen multipotentteja kantasoluja.

Haimassa, kuten useimmissa muissakin elimissä ja kudoksissa, esiintyy kudostantasoluja. Yleinen käsitys on, että osa haiman tiehyiden epiteelisoluista pystyy toimimaan kudostantasoluina ja erilaistumaan uusiksi endokriiniseksi saarekesoluiksi. Edelleenkin ei kuitenkaan ole ollut mahdollista eristää näitä soluja ja kasvattaa niitä merkittävässä määrin viljelmissä. Rajallinen haiman epiteelisolujen kasvu ja *in vitro* -erilaistuminen endokriiniseksi soluiksi on osoitettu useammassakin tutkimuksessa, Valitettavasti on kuitenkin tässä vaiheessa vaikea nähdä, että haiman kudostantasoluista voitaisiin kehittää hoidollisesti merkittäviä solujen lähde.

Viime aikoina on ilmennyt, että luuydin sisältää, paitsi verta muodostavia kantasoluja, myös harvinaisempia multipotentteja kantasoluja, jotka monessa suhteessa muistuttavat alkion kantasoluja (ns. MAPC-solut; Jiang ym. 2002). Luuydinperäiset kantasolut voivat tietyissä oloissa erilais-

tuista vastaanottajan haiman saarekesoluiksi (Janus ym. 2003). On toistaiseksi epäselvää edustavatko nämä solut aiemmin kuvattuja harvinaisia MAPC-soluja vai jotain muuta luuytimen kantasolupopulaatiota.

6.4 Diabeteksen geeniterapia

Haiman kehitysbiologiasta saatuja oppeja voidaan teoriasa soveltaa hyvin monin tavoin insuliinipuutoksen hoitoon. Välttämättä ei tarvita solusiirtoa, riittää kun siirretään geeni tai pari. Kun diabeettisen koe-eläimen maksaan siirrettiin kaksi beetasolujen erilaistumista ohjaavaa geeniä, joista toinen koodaa transkriptioteikijää (NeuroD) ja toinen kasvutekijää (beetaselluliini), kasvoi maksan sisällä Langerhansin saarekkeita muistuttavia soluryppäitä, jotka tuottivat insuliinia ja muita saarekehormoneja siinä määrin, että diabetes parani (Kojima ym. 2003). Tässäkin koeksessa on kaiken todennäköisyyden mukaan kyse kudostantasolujen ohjelmoinnista uuteen erilaistumissuuntaan.

Kirjallisuus

- Hori, Y., Rulifson, I.C., Tsai, B.C., Heit, J.J., Cahoy, J.D., Kim, S.K: Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:16105-16110, 2002
- Ianus, A., Holz, G.G., Theise, N.D., Hussain, M.A: In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 111:843-850, 2003
- Jiang, Y., Jahagirdar, B.N., Reinhardt, R.L., Schwartz, R.E., Keene, C.D., Ortiz-Gonzalez, X.R., Reyes, M., Lenvik, T., Lund, T., Blackstad, M., Du, J., Aldrich, S., Lisberg, A., Low, W.C., Largaespada, D.A., Verfaillie, C.M: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418:41-49, 2002
- Kim, J.H., Auerbach, J.M., Rodriguez-Gomez, J.A., Velasco, I., Gavin, D., Lumelsky, N., Lee, S.H., Nguyen J, Sanchez- Pernaute R, Bankiewicz K, McKay, R: Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 418:50- 56, 2002
- Kojima, H., Fujimiya, M., Matsumura, K., Younan, P., Imaeda, H., Maeda, M., Chan, L: NeuroD-beta-cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nat Med* 9:596-603, 2003
- Lumelsky, N., Blondel, O., Laeng, P., Velasco, I., Ravin, R., McKay, R: Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 292:1389-1394, 2001
- Wilson, M.E., Scheel, D., German, M.S: Gene expression cascades in pancreatic development. *Mech Dev* 120: 65-80, 2003

7 Sukusolujen kantasolut

Hannu Sariola

7.1 Sukusolujen erilaistuminen

Sukusolujen esiasteet eli primordiaaliset ituradansolut erilaistuvat sikiön ruskuaispussin seinämässä. Ne edustavat omaa solulinjaansa, joka muodostuu hyvin varhaisessa alkion kehitysvaiheessa. Sukusolut vaeltavat pieninä ryhminä takasuolen seinämää myöten vatsaontelon selkäpuolella sijaitseviin sukupuoliharjanteisiin, jonne ne saapuvat noin 4. sikiöviikolla. Sukusolujen saapuminen sukupuoliharjanteeseen on välttämätöntä sisäisten sukupuolielinten eli gonadien (kiveksen ja munasarjan) erilaistumisen käynnistymiselle. Jos sukusolut eivät saavu sukupuoliharjanteisiin, gonadit jäävät erilaistumatta. Kummankin sukupuolen sukupuoliharjanteet ovat samanlaisia eli indifferenttejä aina 6. sikiöviikon loppuun asti. Tämän jälkeen sukupuoleen liittyvät erot tulevat gonadeissa näkyviin, koska Y-kromosomin sisältämän SrY-geenin vaikutuksesta naiselle ominaiset rakenteet rappeutuvat (Sariola ym. 2003). Miehen sukupuoliharjanne kehittyy kivekseksi. Naisella se erilaistuu munasarjaksi.

7.2 Oogoniosta munasoluksi

Alkuvaiheessa munasarjan aiheessa on noin 10 000 oogoniaa (esimunasolua). Niiden määrä moninkertaistuu solunjakautumien kautta keskiraskaudessa. Viimeisen mitoosin jälkeen oogonion DNA-määrä kaksinkertaistuu. Kutakin kromosomia on neljä kappaletta ja ensimmäinen meioottinen eli vähennysjakaantuminen alkaa. Meioosissa kromosomien määrä puolitetaan. Oogonioista tulee ensimmäisen meioosin jälkeen oosyyttejä ja niiden erilaistuminen pysähtyy toisen meioosin esivaiheeseen (premeioosiin). Viimeisetkin oosyytit päätyvät pian syntymän jälkeen tähän vaiheeseen.

Oosyyttien määrä on suurimmillaan raskauden puolessa välissä, jolloin niitä on 6–7 miljoonaa. Raskauden toisella kolmanneksella niiden määrä vähenee nopeasti apoptoosin eli ohjelmoituneen solukuoleman seurauksena. Apoptoosin merkitystä ja syytä ei tunneta. Syntymän aikaan tyttövauvalla on jäljellä enää 1–2 miljoonaa oosyyttiä ja kuu-

kautisten alkamisiässä noin 300 000. Näistä 400–500 ovuloituu naisen hedelmällisen iän aikana. Menopausissa, jolloin kuukautiset loppuvat, munasarjat ovat lähes tyhjtät munasoluista, joten osa munasoluista kuolee vielä hedelmällisen iän aikana (Sariola ym. 2003).

7.3 Spermatogoniosta siittiöksi

Miehellä siittiöiden kantasolut käyttäytyvät täysin päinvastoin kuin naisella. Ne jakautuvat jatkuvasti puberteetista alkaen. Siittiöiden muodostuminen eli spermatogeneesi tapahtuu kivesten siementiehyissä ja jatkuu normaalilla miehellä läpi elämän. Siittiötuotannon kantasolukkona toimivat erilaistumattomat spermatogoniot, joille on tyypillistä muiden kantasolujen tavoin kyky uusiutua kantasoluna ja tuottaa erilaistuneita jälkeläisiä. Spermatogoniot sijaitsevat siementiehyiden perifeerisessä osassa ja ne ovat ainoita siementiehyiden soluja, jotka ovat kives/veriesteen ulkopuolella. Se eristää kaikki muut siementiehyiden solut siementiehyeen mikroympäristöön, joten erilaistumista säätelevät signaalit siirtyvät siementiehyissä pääsääntöisesti parakriinisesti eli viereiseltä solulta toiselle. Sen sijaan hormonaaliset viestit eivät kives/veriesteen takia pääse siementiehyiden sisälle. Gonadotrooppiset hormonit kuitenkin säätelevät spermatogeneesiä. Hormonaalinen viesti muutetaan siementiehyiden somaattisissa soluissa eli Sertolin soluissa paikallisiksi parakriiniseksi viesteiksi. Spermatogonion ensimmäisestä jakautumisesta kypsän siittiön muodostumiseen kestää reilut 70 vuorokautta. Yhden tunnin kuluessa mies tuottaa miljoonia siittiöitä, minkä takia siittiötuotannon säilyminen vaatii tarkkaa tasapainoa kantasolujen uusiutumisen ja erilaistumisen välillä (Barratt 1995).

7.4 GDNF määrää siittiöiden kantasolujen kohtalon

Siittiöiden kantasolujen uusiutumisen ja erilaistumisen säätelijäksi osoittautui hermoston kehitykselle ja toiminnalle keskeinen viestimolekyyli glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) (Meng ym. 2001), joka alunperin löydettiin dopaminergista hermostoa ylläpitävänä mole-

kyylinä. Se ilmentyy kiveksen Sertolin soluissa, jotka parakriinisten signaalien avulla kontrolloivat siittiöiden erilais-
tumista ja peittomaisesti ympäröivät erilaistuvat ituradan
solut. GDNF:n klassinen reseptori on muodostunut Ret re-
septorityrosiinikinaasin ja GDNF family receptor alpha 1:n
(GFRa1:n) komplekseista (Sariola ja Saarma 2003), jotka
ilmentyvät siittiöiden kantasoluissa. Hiiret, joista GDNF
ilmentyminen on poistettu (GDNF-poistogeeniset hiiret)
kuolevat vastasyntyneinä munuaisten puutokseen ja suo-
liston hermoston vaikea-asteiseen kehityshäiriöön. Tämän
takia poistogeeninen eläinmalli ei vielä osoittanut GDNF:n
roolia kiveksessä. Siittiötuotanto käynnistyy hiiressä vasta
muutaman viikon ikäisenä. Kun GDNF:n määrää lisättiin
hiiren kiveksessä siirtogeenin avulla, seurauksena oli he-
delmättömyys. Siittiöiden kantasolut kertyvät siemen-
tietiehyisiin eivätkä kykene erilaistumaan. Tässä vaiheessa
tutkittiin myös poistogeenisen GDNF-hiiren kiveksiä ja
löydettiin laaja-alainen siittiötuotannon häiriö heterotsy-
goottisista hiiristä, joiden toinen GDNF-geeni oli inakti-
voitu. Puolet näiden eläinten siementietiehyistä oli täysin at-
rofisia ja niistä oli hävinnyt sukusolujen kantasolukko.
Tulosten perusteella siittiöiden kantasolujen uusiutumista
ja erilaistumista näyttäisi säätelevän Sertolin solujen erittä-
män GDNF:n määrä. Jos sitä on vähän, kantasolut erilais-
tuvat, jos sitä on paljon, ne uusiutuvat kantasoluina.

7.5 Kantasolujen kertyminen johtaa kivessyöpään

GDNF:ia yli-ilmentäville hiirille ilmaantuu runsaasti (89
prosentille hiiristä) kiveskasvaimia (Meng ym. 2001), jot-
ka muistuttavat ihmisen seminooma-nimistä ituratasyyöpää,
joka on kaikista yleisin nuorten miesten kiveskasvain.
GDNF:n yli-ilmentymisestä syntyvät kiveskasvaimet ovat
kromosomistoltaan epänormaaleja, tunkeutuvat ympäris-
töön ja ilmentävät kantasoluille ominaisia molekyyilejä.
Näiden kasvainten synty on terveellinen muistutus siitä,
mitä vaaroja saattaa liittyä kantasolujen geneettiseen ma-
nipulaatioon ja mahdollisiin kantasolusiirtoihin. Toisaalta
tämä hiirimalli on hyödyllinen kiveskasvainten syntyme-
kanismin selvittämiseksi. Sen avulla pystyy tunnistamaan
kasvainten esiasteita ja seuraamaan syöpään liittyvien mo-
lekyyliaristen ja rakenteellisten virheiden syntytapaa ja -jär-
jestystä.

7.6 Spermatogonioiden siirrot

Ensimmäinen onnistunut spermatogonioiden siirto hiireltä
toiselle onnistui vuonna 1994 (Ogawa 2001, Bringster
2002). Menetelmä perustuu siihen, että kiveksen solut irro-
tetaan soluliuokseksi, kantasolukko puhdistetaan in vitro ja
puhdistettu solukko ruiskutetaan vastaanottavan hedelmät-
tömän hiiren kivekseen. Siellä se hakeutuu oikeaan paik-
kaan siementietiehyissä ja siittiötuotanto käynnistyy. Mene-
telmästä on kehitetty tämän jälkeen useita erilaisia variaati-
oita, joiden erot liittyvät kantasolujen puhdistamiseen ja
injektioimenetelmiin.

Spermatogonioiden siirto on myös onnistunut eri lajeissa ja
jossain määrin myös eri lajien välillä. Esimerkiksi rotan
spermatogonioita on siirretty hiiren kivekseen ja päinvas-
toin. Vaikka lajeina rotta ja hiiri erkanivat lajeina 10 mil-
joonaa vuotta sitten, siirretyt kantasolut kykenevät tuotta-
maan siittiöitä. Koiran, härän, sian ja paviaanin spermat-
ogonioita on siirretty hiiren kivekseen, jossa ne säilyvät hen-
gissä useita kuukausia, mutta eivät muodosta siittiöitä. Hiiri
ja mainitut lajit erkanivat 50 – 100 miljoonaa vuotta siten.
Kuitenkin onnistunut xenotransplantaatio hiiren ja ro-
tan välillä ja muiden lajien spermatogonioiden säilyminen
hengissä hiiren kiveksessä osoittavat sen, että siittiöiden
muodostumista säätelee evolutiivisesti konservoitunut ge-
neettinen järjestelmä.

Spermatogonioiden siirto on osoittanut myös niiden usko-
mattoman regeneraatiokyvyn. Vähemmän kuin 200 siirret-
tyä spermatogonioita pystyy palauttamaan normaalin sper-
matogeneesin hedelmättömälle hiirelle. 200 kantasolua on
alle prosentti normaalin kiveksen sisältämästä spermat-
ogonioiden määrästä.

Syöpähoitojen sivuvaikutuksena on usein hedelmättö-
myys. Ensimmäiset kliiniset yritykset palauttaa hedelmäl-
lisyys spermatogonioiden siirroilla onkin jo käynnistetty.
Logiikka on yksinkertainen ja sama kuin eläinkokeissa.
Ennen syöpähoitoja otetaan kiveksestä pala, jäädytetään
se, pidetään pakkasessa haluttu aika, sulatetaan, kerätään
hoitojen jälkeen siitä kantasolut ja siirretään takaisin poti-
laan kivekseen. Tulokset ovat lupaavia. Siittiöiden kan-
tasolujen jäädyttäminen tekee myös mahdolliseksi geneet-
tisesti samanlaisten siittiöiden tuottamisen eri yksilöiden
kiveksissä.

7.7 Tulevaisuuden visiot

Spermatogonioiden geenimuuntelu tulee mahdolliseksi, kun niitä opitaan kasvattamaan ja lisäämään laboratorioissa. Nykyisin muuntogeenisiä eläimiä tehdään muokkaamalla munasolua tai siitä kehittyvän alkion sisäsolumassan solukkoa. Jos spermatogonioiden viljely onnistuisi hyvin, niitä voitaisiin muokata geneettisesti ja siirtää muokattuja soluja hedelmättömän yksilön kivekseen. Menetelmä olisi nykyisiä muuntogeenimenetelmiä huomattavasti yksinkertaisempi ja nopeampi. Spermatogonioiden viljely on kuitenkin osoittautunut odotettua vaikeammaksi, eivätkä ne pysy koeputkessa hengissä muutamaa kuukautta kauemmin. Syytä huonoon kasvuun kiveksen ulkopuolella ei tunneta.

Kehitysbiologiassa keskeinen tutkimusaihe on tällä hetkellä vielä huonosti tunnettu primordiaalisten sukusolujen varhainen erilaistuminen. Mikä käynnistää niiden erilaistumisen? Mikä ohjaa sukusolut sukupuoliharjanteisiin? Mitkä geenit aktivoituvat kun sukupuolten väliset erot muodostuvat? Siittiöiden kantasolujen biologiassa keskeinen avoin kysymys liittyy GDNF:n annoksen säätelyyn geeneihin. Mitkä käynnistävät erilaistumisen, mitkä uudistumisen kantasoluina.

Kaikista mielenkiintoisin avoin kysymys on kuitenkin munasolun erilaistumisen käynnistyminen. Mikä on se kemiallinen ja/tai fysikaalinen tekijä, joka hedelmöityksessä aktivoi munasolun ja käynnistää sikiön kehityksen. Siihen ei ole vielä tällä hetkellä yksiselitteistä vastausta.

Kirjallisuutta

- Barratt, C.L.R. Spermatogenesis. Kirjassa Grudzinskas JG, Yovich JL: Gametes – the spermatozoon. Sivut 250-267. Cambridge University Press, New York, 1995
- Brinster, R.L. Germline stem cell transplantation and transgenesis. *Science* 296:2174-2176, 2002
- Meng, X. ym. Promotion of seminomatous tumours by targeted overexpression of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Cancer Res.* 61:3267-3271, 2001
- Meng, X., ym. Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. *Science*, 287:1489-1493, 2000
- Ogawa, T. Spermatogonial transplantation: the principle and possible applications. *J. Mol. Med.* 79:368-374, 2001
- Sariola, H. ja Saarma, M. Novel functions and signalling pathways for GDNF. *J Cell Sci* 116: 3855-3862, 2003
- Sariola, H. ym. Kehitysbiologia: solusta yksilöksi. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2003

8 Hermoston kantasolut

Marjo Salminen

8.1 Keskushermoston kehitys

Kudosten kantasolut osallistuvat yksilönkehityksen aikana eri elinten ja rakenteiden muodostukseen. Keskushermostossa on enemmän erilaisia solutyyppejä kuin missään muussa kudoksessa. Nämä lukuisat eri solutyypit syntyvät kehittyvän hermoston aivokammioiden reunoilla ns. ventrikulaarisella ja subventrikulaarisella alueella. Osaa näiden alueiden soluista voidaan pitää hermoston kantasoluina, jotka kykenevät tuottamaan lisää kantasoluja sekä kaikki hermoston toimintaan tarvittavat solutyypit sekä solun sisältä että ympäristöstä tulevien signaalien ohjaamina. Eri-laistumisprosessin aikana kantasolut tuottavat yleensä ensin nopeasti jakautuvia tytärsoluja, ns. esiasestesoluja, jotka ovat jo määrättyneet erilaistumaan tiettyyn suuntaan. Kun hermosolujen esiasestesolut lakkaavat jakautumasta ne muodostavat varhaisia hermosoluja eli neuroblasteja, jotka kulkeutuvat määrättyille alueille aivoissa, joissa ne sitten erilaistuvat sen alueen tyypillisiksi hermosoluiksi. Uudet hermosolut luovat synapseja ympäröiviin soluihin ja muodostavat vähitellen toiminnallisesti kypsän hermoverkoston. Hermoston kantasolut tuottavat myös hermotukisolujen esiasteita eli glioblasteja, jotka erilaistuvat astrosyyteiksi ja oligodendrosyyteiksi, joilla on omat hermosolujen toimintaan avustavat tehtävät.

Uusien hermosolujen tuotanto eli neurogeneesi jatkuu voimakkaana koko kehityksen ajan mutta hidastuu ja loppuu kokonaan joillakin aivoalueilla pian syntymän jälkeen. Hermoston kantasolujen kyky muodostaa erityyppisiä neuroneita alenee kehityksen edetessä siten että myöhäisemmän kehitysvaiheen solut eivät enää normaalisti kykene tuottamaan varhaisen vaiheen soluja. Gliogeneesi alkaa hieman myöhemmin kuin neurogeneesi ja jatkuu myös pidempään syntymän jälkeen. Sama kantasolu kykenee muodostamaan ensin hermosoluja ja myöhemmin gliasoluja.

Uusia hermo- ja gliasoluja syntyy vielä aikuisellakin nisäkkäällä ainakin kahdella aivoalueella: sivukammioiden reunoilla ja hippokampuksessa. Sivukammioiden reuna-alue tuottaa uusia neuroblasteja, jotka kulkeutuvat hajukäämiin, jossa ne muodostavat uusia välihermosoluja korvaamaan kuolevia soluja. Hippokampuksessa tuotetaan kyseiselle aivoalueelle tyypillisiä jyväishermosoluja. Hippokampuk-

sen neurogeneesiä on voitu lisätä aikuisilla hiirillä laittamalla ne tavanomaista monipuolisempaan elinympäristöön. Lisäys ei ollut seurausta kantasolujen kasvaneesta ja kaantumisaktiivisuudesta vaan uusien hermosolujen eloonjäämisen lisääntymisestä. Uusien hermosolujen säilymiseen näyttää vaikuttavan niiden kyky integroitua toiminnallisesti ympäröivään kudokseen. Lisäksi tutkijat ovat päätelleet että hippokampuksen kantasolujen tuottamat uudet hermosolut osallistuisivat muistin syntyyn. Siitä, tapahtuuko neurogeneesiä nisäkkäissä myös muilla aivoalueilla kuin aivokammioiden reunalla ja hippokampuksessa ollaan tänä päivänä eri mieltä.

8.2 Keskushermoston kantasolut

Viimeisen vuosikymmenen aikana tutkijat ovat panostaneet kantasolujen tunnistamiseen ja paikallistamiseen kudoksista, mutta ongelmana on ollut kantasoluille ominaisten merkkigeenien puuttuminen. Kehittyvän keskushermoston kantasolut sijaitsevat ventrikulaari- ja subventrikulaarialueilla, joissa solunjakautuminen tapahtuu. Merkkigeenien puutteen takia on kuitenkin ollut vaikea erottaa monikykyistä kantasolua johonkin kehityslinjaan määrättyneestä esiasestesolusta. Monissa tutkimuksissa on kuitenkin käynyt yhä selvemmäksi että keskushermoston uusia hermosoluja tuottavat kantasolut olisivat gliasolujen kaltaisia. Sikiönkehityksen aikana joillakin aivoalueilla esiintyy ns. radiaaligliasoluja, joiden solukeskukset sijaitsevat ventrikulaarialueella. Ne kasvattavat pitkät ulokkeet koko paksuuntuvan hermokudoksen läpi ja niiden on ajateltu näin ohjaavan kammioiden reunoilla syntyneitä neuroblasteja niiden kulkeutumisessa solukoiden läpi uloimmille kerroksille. Radiaalisolujen merkitys on erityisen tärkeä aivokuoren kerroksellisen rakenteen muodostuksessa. Radiaalisolut näyttävät myös toimivan kehittyvien aivojen kantasoluina, sillä ne jakautuvat koko kehityksen ajan ja niiden tytärsolujen on todettu erilaistuvan hermosoluiksi ja tukisoluksi. Radiaalisoluja ei kuitenkaan ole kaikilla hermoston alueilla, joten muuntyyppisiäkin kantasoluja ilmeisesti on olemassa, mutta näiden identiteettiä ei vielä tunneta. Kehittyvien aivojen hermokudoksesta eristettyjä kantasoluja voidaan suhteellisen helposti kasvattaa emäksisen fibroblastikasvutekijän (bFGF, basic fibroblast growth factor) läsnä ollessa. Kun kasvutekijä poistetaan, kantasolujen tuottamat esiasestesolut erilaistuvat viljelmissä tehokkaasti hermo- ja gliasoluiksi.

Aikuisten nisäkkäiden, jopa ihmisen aivoista on löytynyt jakautumiskykyisiä kantasoluja erityisesti sivukammioiden reunalta ja hippokampuksesta, eli sieltä missä neurogeneesiä edelleen tapahtuu. Näiltä alueilta eristetyt solut pystyvät jakautumaan viljelmissä epidermaalikasvutekijän (EGF, epidermal growth factor) ja bFGF:n läsnä ollessa ja erilaistumaan neuroneiksi ja gliasoluiksi kun kasvutekijät poistetaan. Samantapaisia viljelmissä jakautumaan ja erilaistumaan kykeneviä soluja on eristetty myös muilta aikuisen nisäkkään aivoalueilta kuten aivokuorelta ja selkäytimestä, joilla aktiivista neurogeneesiä tai gliogeneesiä ei kuitenkaan enää ole havaittu. Näiden solujen tarkkaa identiteettiä ja sijaintia hermokudoksessa ei vielä tunneta.

Aikuisen nisäkkään aivojen sivukammioiden reunalla kantasolujen ajatellaan sijaitsevan ympäristössä, johon kuuluu neljäntyyppisiä soluja. Sivukammioita reunustavat yhden solukerroksen muodostavat ependymaalisolut. Sisempänä kudoksessa sijaitsevat B-tyyppin astrozyytit, C-tyyppin nopeasti jakautuvat esiasiesolut sekä A-tyyppin neuroblastit, jotka valmistautuvat kulkeutumaan hajukäämiin. Sekä B-tyyppin astrozyyttien että ependymaalisolujen on osoitettu omaavan kantasoluille tyypillisiä piirteitä. Kehityksellisesti kantasolu-ominaisuuksia omaavat astrozyytit voisivat olla radiaaligliasolujen jäänteitä. Ependymaalisolujen sensijaan voidaan ajatella olevan jääne kehityksen aikaisesta ventrikulaarialueesta, jossa solunjakautuminen pääasiassa tapahtui. Nekin ilmentävät monia glia-soluille tyypillisiä merkkigeenejä. Tutkijoiden kesken ollaan kuitenkin eri mieltä siitä kykenevätkö ependymaalisolut jakautumaan aikuisen nisäkkään aivoissa vai ei.

Sivukammioiden reunalla sijaitsevien kantasolujen käyttäytymistä säätelevät erilaiset ympäristön signaalimolekyylit. Ne säätelevät kantasolujen jakautumista ja erilaistuneiden solujen tuotantoa. Tätä signaalintia tunnetaan kuitenkin hyvin huonosti. Tiedetään kuitenkin että BMP (Bone Morphogenetic Protein) ja sen vastavaikuttaja, noggin osallistuvat tähän säätelyyn. Ependymaalisolut tuottavat liukoista noggin proteiinia, joka estää astrozyyttien tuottamien BMP-proteiinien toimintaa, jonka tehtävänä puolestaan on estää neurogeneesiä. Näin ollen aikuisen nisäkkään aivojen neurogeneesin ajatellaan olevan näiden kahden gliasolutyyppin tuottaman mikroympäristön säätelystä. Myös EGF:llä on tärkeä rooli kantasolujen jakautumisen säätelijänä aivoissa. Neurotrofisilla tekijöillä, kuten aivoperäisellä neurotrofisella tekijällä (BDNF, brain derived neurotrophic factor), on osoitettu olevan merkitystä kantasolujen eloonjääntiin.

Aikuisen nisäkkään hippokampuksen alueelta puuttuu suora yhteys aivokammioihin ja myös ependymaalisolut. Siellä on kahdentyyppisiä jakautumiskykyisiä soluja: B-tyyppin astrozyyttejä ja D-tyyppin neuroblasteja, jotka jakautuvat ennen kuin erilaistuvat hippokampuksen jyväishermoiksi. Tällä alueella B-tyyppin astrozyyttien ajatellaan toimivan kantasoluina, mutta ne ovat ilmeisesti luonteeltaan kuitenkin

erilaisia kuin sivukammioiden reunojen B-solut. Hippokampuksen kantasolujen jakautumiseen vaikuttaa etenkin erilaiset hormonit kuten estrogeeni.

Hermosoluja voidaan tuottaa hermokudoksen omien kantasolujen lisäksi myös monikykyisistä alkion kantasoluista ja mesenkymaalisista luuytimen kantasoluista, mutta nämä solut ovat kehityksellisesti kauempana halutusta lopputuloksesta, hermosolusta, kuin hermoston kantasolut, joilla on jo valmis taipumus tuottaa kudostyyppillisiä soluja. Sen takia esimerkiksi alkion kantasolujen erilaistumisen ohjaaminen tietynlaiseksi hermosoluksi tapahtuu monen eri välivaiheen kautta ja sitä on vaikeampi hallita sekä soluviljelmissä että solusiirteissä. Lisääntynyt kehityksen aikana aktiivisten signaalintireittien ymmärrys on kuitenkin edesauttanut yhä tehokkaampien kasvutekijäyhdistelmien löytämisen esimerkiksi dopamiinia tuottavien hermosolujen tuottoon sekä hiiren että ihmisen alkion kantasoluista.

8.3 Ääreishermoston kantasolut

Hermostoputken sulkeuduttua, sen reunoilta irtautuu ns. hermostopienan soluja, jotka kulkevat eri puolille kehoa muodostamaan hyvin monentyyppisiä kudoksia, kuten sileää lihasta, ihon pigmenttisoluja, kasvojen rakenteita ja ääreishermoston osia eli erityyppisiä hermosoluja. Osa irtautuvista soluista voidaan pitää ääreishermoston kantasoluina, jotka ilmentävät niille tyypillisiä, keskushermoston kantasoluista poikkeavia geenejä. Ne ovat siis jo irtautuessaan määrättyneet muodostamaan ääreishermostolle tyypillisiä hermosoluja. Nämä solut kykenevät usein erilaistumaan myös muuntyyppisiksi hermostopienaperäisiksi soluiksi viljelmissä kuten sileän lihaksen soluiksi.

Keskus- ja ääreishermoston kantasoluilla näyttää kuitenkin olevan yhteinen esi-isä sillä hyvin varhaisesta hermostoepiteelin solukosta (ennen irtautumisvaihetta) on voitu eristää soluja, jotka kykenevät tuottamaan sekä keskushermoston neuroneita. Samoin kuin keskushermoston soluilla, myös ääreishermoston kantasolujen kyky tuottaa monentyyppisiä hermosoluja vähenee kehityksen edetessä.

8.4 Keskushermoston regeneraatio- eli uusiutumiskyky

Keskushermosto näyttää menettävän suuren osan regeneraatiokyvystään yksilönkehityksen edetessä. Toisin kuin ääreishermostossa, aikuisen nisäkkään vaurioitunut keskushermosto ei kykene toiminnallisesti palautumaan: menetetyt hermosolut eivät korvaudu eivätkä hermosolut kykene enää kasvattamaan uutta aksonia katkenneen tilan

le. Syy ääreis- ja keskushermoston regeneraatiokyvyn eroon on arveltu ainakin osittain johtuvan tukisolujen eroista. Kun ääreishermoston tukisolut, Schwannin solut, kykenevät edistämään ääreishermon aksonin kasvua, keskushermoston myeliiniä tuottavat tukisolut, oligodendrosyytit, näyttävät pikemminkin estävän regeneraatiota. Hermosoluilla itsellään näyttäisi kummassakin tapauksessa säilyvän kyky regeneroitua, jos ympäristön olosuhteet olisivat sopivat. Eloönjäämistä edistävien tekijöiden lisäksi tarvitaan aksoniteita ohjaavia molekyylejä eikä vielä tiedetä varmasti esiintyykö tai indusoituuko niiden tuotanto vaurion jälkeen riittävässä määrin myös aikuisen keskushermostossa.

8.5 Kantasolujen siirto hermosolujen hoidossa

Vaikka aikuisen nisäkkään keskushermostolla on kyky tuottaa uusia hermosoluja läpi elämän, vaurioiden tai sairauden kautta menetettyjä soluja ei korvata. Keskus- ja ääreishermoston kohdalla kantasoluterapiat ovat olleet erityisen mielenkiinnon kohteena, sillä hermoston rappeutumista aiheuttavat sairaudet (Parkinsonin, Huntingtonin ja Alzheimerin taudit) ja vauriot (halvaannuttavat selkäydinvammat) ovat lamaannuttavia ja hyvin yleisiä. Erilaisten kantasolusiirteiden käyttö onkin antanut uutta toivoa hermosolujen tai hermotukisolujen menetykseen johtavien sairauksien ja vaurioiden hoitoon. Erityyppisiä kantasolusiirteitä on kokeiltu paljon erilaisissa jyrsijämalleissa ja jonkin verran myös ihmisellä.

8.6 Alkion kantasolujen siirto hermoston

Alkion kantasolujen käytön etuna on niiden suuri kyky jakautua soluviljelmissä, jolloin niitä saadaan tuotettua suuria määriä. Ne pystyvät myös tuottamaan hyvin monenlaisia erilaistuneita soluja myös viljelmissä ja sekä ihmisen että jyrsijöiden alkion kantasoluja on saatu erilaistumaan erityyppisiksi neuroneiksi. Hiiren alkion kantasoluja on saatu erilaistumaan esimerkiksi dopamiinia tuottaviksi neuroneiksi, jotka siirrettynä hiiren Parkinsonin tautimalliin sai aikaan toiminnallisen paranemisen hiirten tilassa. Alkion kantasolujen erilaistumistehokkuus erityyppisiksi neuroneiksi vaihtelee kuitenkin paljon ja erilaistumista on ollut vaikeaa hallita. Suurimpana ongelmana alkion kantasolujen siirteiden kohdalla on ollut erilaistumattomien solujen voimakas taipumus aiheuttaa syöpäkasvaimia, teratoomia. Koska näiden solujen erilaistumista ei vielä hal-

lita täysin ja teratoomien riski solusiirtojen jälkeen on hyvin suuri, ei näitä siirtokokeiluja ole ihmisen kohdalla vielä aloitettu. Muita ongelmia ihmisen alkion kantasolujen kohdalla ovat materiaalin vähyys, hylkimisreaktiot ja eettiset kysymykset.

8.7 Nisäkässiikin hermoston kantasolujen tai esiastesolujen siirto

Myös sikiöistä eristettyjä hermoston kantasoluja on kyetty kasvattamaan ja lisäämään hyvin tehokkaasti viljelmissä. Sen lisäksi niillä on voimakas taipumus erilaistua neuroneiksi. Solusiirtokokeet ovat lisäksi osoittaneet että sikiön kantasolut ovat hyvin plastisia ja ne kykenevät aistimaan ympäristöstä tulevia signaaleja ja vastaamaan niihin. Ihmisen sikiön hermoston kantasoluja on siirretty kehittyvän ja aikuisen jyrsijän aivoihin, joissa niiden on havaittu kykenevän integroitumaan olemassa olevaan hermoverkostoon ja korjaamaan vaurioita koe-eläinmalleissa. Ihmisen sikiön hermoston kantasoluja on viety esimerkiksi Parkinsonin taudin rottamalliin, jossa ne säilyivät ainakin vuoden siirtämisen jälkeen ja erilaistuivat hermosoluiksi ja gliaksi. Tämän lisäksi solut kykenivät parantamaan liikehäiriöitä, joka on merkittävä saavutus ihmisen taudin parantamista ajatellen.

Parkinsonin tautia sairastaville potilaille on siirretty ihmisen sikiöistä peräisin olevia dopamiinia tuottavien hermosolujen esiastesoluja. Nämä solut kykenivät erilaistumaan hermosoluiksi isäntäkudoksessa ja tuottamaan dopamiinia niin että usein potilaan tila parani pitkäaikaisesti, vaikka potilaan omat dopamiinia tuottavat solut jatkoivat rappeutumistaan. Eli siirretyt solut eivät alkaneet rappeutua isäntäkudoksen mukana. Ongelmana näissä pääasiassa Ruotsissa tehdyissä kokeiluissa on ollut kuitenkin materiaalin vähyys, koska soluja ei lisätä viljelmissä ennen siirtoa, ja se että suurin osa siirretyistä soluista kuolee heti siirron jälkeen. Tällä hetkellä tarvitaan noin 8 abortoitua sikiötä, jotta voitaisiin hoitaa yksi aikuinen potilas, joten hyljintä-riski ja eettiset ongelmat sikiöiden käytöstä ovat huomattavat. Lisäksi erilaistumattomien solujen siirrot potilaaseen ovat aina riskitilanteita, koska emme voi olla varmoja lukevatko kaikki solut ympäristön signaaleja niin että ne muodostavat potilaassa nimenomaan halutunlaisia soluja. Esimerkiksi selkäydinvaurioiden kohdalla tilanne on jo monimutkaisempi, sillä niiden kohdalla joudutaan todennäköisesti korvaamaan useammanlaisia vaurioituneita soluja; sekä erityyppisiä hermosoluja että gliasoluja.

8.8 Aikuisen nisäkkään hermoston kantasolujen siirto

Aikuisen nisäkkään, jopa ihmisen aivoista on eristetty hermoston kantasoluja, jotka kykenevät viljelmissä erilaistumaan neuroneiksi ja gliasoluiksi. Jos tällaisia soluja voitaisiin eristää potilaasta itsestään, välttyttäisiin hylkimisreaktioilta. Ongelmana aikuisen hermoston kantasolujen kohdalla on että niillä näyttää olevan rajoitetumpi elinikä viljelmissä, jolloin niiden lisääminen on ollut tehotonta. Lisäksi niiden eristäminen aivoista ei ole ongelmatonta, vaikka soluja onkin eristetty aivokudoksesta potilaista, joita on kirurgisesti hoidettu epilepsian, syövän tai vaurion takia. Myöskään näiden solujen erilaistumisen säätelyä ei riittävästi tunneta, jotta voitaisiin tehokkaasti ohjata erilaistumista haluttuun suuntaan.

Aikuisen ihmisen aivojen kantasoluilla on jo tehty siirtokokeita lähinnä jyrsijöihin. Multippeliskleroosin eli pesäkekovettumataudin kuvaan kuuluu aksoneita ympäröivien hermotukisolujen, oligodendrosyyttien vähittäinen menetytys. Tautia voitaisiin hoitaa kantasolusiirteillä, jos siirretyt solut saataisiin kulkeutumaan oikeille alueille sillä kantasolujen erilaistuminen oligodendrosyyteiksi tunnetaan varsin hyvin. Rottamalla kohdalla aikuisen ihmisen hermoston kantasolut on saatu erilaistumaan oligodendrosyyteiksi, jotka tuottivat uutta myeliiniä demyelinisoitujen aksoneiden ympärille, jonka seurauksena aksonit kykenivät lähes normaaliin toimintaan.

Yleisesti voidaan sanoa että primaarien kudoksista eristettyjen kantasolujen solujen käyttö on tällä hetkellä turvallisempaa kuin alkion kantasolulinjojen tai muiden kantasolulinjojen. Pitkäaikaiset kasvatukset viljelmissä saattavat aiheuttaa kromosomimuutoksia, jotka johtavat syöpäkasvaimen muodostukseen siirron jälkeen.

8.9 Keskushermoston kantasolujen potentiaali eli kykyisyys

Vauriokohtaan siirretyt hermoston kantasolut voivat korvata aivoissa menetettyjä hermosoluja tai hermotukisoluja. Ne kykenevät aistimaan ympäristön ja esimerkiksi rappeutuvien hermosolujen välittämiä signaaleja ja tuottamaan tuhoutuneiden hermosolujen tilalle samantyyppisiä neuroneita. Lisäksi ne pystyvät liikkumaan oikeille alueille ja integroitumaan isännän hermoverkostoon. Ne voivat myös toimia solusiltoina isännän aksonien uudelleenkasvulle kohdekudoksiin, estämään isäntähermokudoksen rappeutumista sekä aktivoimaan isäntähermokudosta uusiutumaan ja muodostamaan uusia hermosoluja yhdessä siirretyjen kantasolujen kanssa.

Terapiahoidoissa hermoston kantasoluja voitaisiin siis siirtää erilaistumattomina vauriokohtiin, jossa niiden erilaistumisen suunta määräytyisi ympäröivän kudoksen antamien signaalien mukaan. Ainakin aikuisen hiiren aivojen kantasoluilla on havaittu yllättävän suuri kyky lukea ympäristön signaaleja, sillä hiiren tai kanan alkioon siirrettynä ne näyttävät myös integroituvan hyvin muihinkin kuin hermokudokseen ja muodostavan mm. erilaistuneita munuaismaksai- tai lihassoluja. Vaihtoehtoisesti kantasolut voitaisiin ohjata erilaistumaan halutunlaisiksi hermosoluiksi viljelmissä ennen siirtoa. Jälkimmäinen vaihtoehto on usein parempi, jotta varmistutaan siitä että kantasolut todella tuottavat haluttuja hermosolutyyppejä esimerkiksi dopamiinia tuottavia neuroneita Parkinsonin hoitoon. Emme kuitenkaan vielä riittävän hyvin tunne erilaisia signaaleja, jotka ohjaavat kantasolujen erilaistumista. Jyrsijöillä kantasolut muodostavat lähinnä gamma-aminovoihappoa (GABAa) tuottavia hermosoluja viljelmissä. Parkinsonin taudin hoitoon tarvittavia dopamiinia tuottavia hermosoluja on paljon vaikeampaa tuottaa. Tähän perustutkimusalueeseen tulisi kiinnittää paljon voimavaroja jos terapiamahdollisuuksia halutaan kehittää. Kliinisiä kokeita potilailla ei myöskään voida aloittaa ennen kuin pystytään kasvattamaan tarvittavia soluja riittävässä määrin. Sen lisäksi olisi osoitettava eläinkokeissa että solusiirteillä saadaan aikaan pitkäaikainen muutos.

8.10 Hermoston kantasolujen tutkimuksen suunta

Kehitysbiologeilta saadut tiedot eri solutyypin erilaistumista säätelevistä tekijöistä ovat erittäin tärkeitä kantasoluterapioita ajatellen. Kun tiedetään miten elimistön kantasolujen jakautumista ja erilaistumista säädelään kehityksen aikana, on mahdollista oppia ohjaamaan viljeltyjen kantasolujen tai potilaan omien kudosten solujen jakautumista ja erilaistumista sairauden tai vaurion seurauksena menetettyjen solujen tilalle. Kantasolujen tutkimus viljelmissä voi puolestaan edesauttaa hermoston kehityksen tutkimusta.

Jotta pystyisimme täysipainoisesti hyödyntämään kantasoluja keskushermoston häiriöiden hoitoon meidän pitäisi kerätä lisää tietoa ainakin seuraavista alueista: i) kantasolujen jakautumisen sisäisistä ja ulkoisista säätelijöistä ii) niistä tekijöistä, jotka määräävät solujen erilaistumissuunnan iii) merkkigeeneistä, joiden avulla voitaisiin hyvin heterogeenisestä, jakautuvasta solujoukosta valikoida todelliset monikykyiset kantasolut iv) niistä tekijöistä, jotka määräävät solujen monikykyisyydestä eli potentiaalista erilaistua hyvin monen eri kudoksen soluksi ympäristön signaalien mukaan

Kirjallisuus

- Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M. and Tramontin, A.D. (2001). A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nature Rev.* 2:287-293.
- Alvarez-Buylla, A. and Garcia-Verdugo, J.M. (2002). Neurogenesis in adult subventricular zone. *J. Neurosci.* 22:629-634.
- Clarke, D.L., Johansson, C.B., Wilbertz, J., Veress, B., Nilsson, E., Karlström, H., Lendahl, U., Frisén, J. (2000) Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 288:1660-1663.
- Gage, F.H., Kempermann, G., Palmer, T.D., Peterson, D.A., and Ray, J. (1998) Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J. Neurobiol.* 36:249-266.
- Galvin, K.A. and Jones, D.G. (2002). Adult human neural stem cells for cell-replacement therapies in the central nervous system. *MJA* 177:316-318.
- Momma, S., Johansson, C.B., and Frisén, J. (2000). Get to know your stem cells. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10:45-49.
- Nishimura, F., Yoshikawa, M., Kanda, S., Nonaka, M., Yokota, H., Shiroy, A., Nakase, H., Hirabayashi, H., Ouji, Y., Birumachi, J., Ishizaka, S., Sakaki, T. (2003) Potential use of embryonic stem cells for the treatment of mouse Parkinsonian models: improved behavior by transplantation of in vitro differentiated dopaminergic neurons from embryonic stem cells. *Stem Cells* 21:171-80.
- Ourednik, V., Ourednik, J., Park, K.I., and Snyder, E.Y. (1999). Developmental biology: Frontiers for clinical genetics. *Clin. Genet.* 56:267-278.
- Sariola, H., Thesleff, I., Sainio, K., Salminen, M., Partanen, J., Heino, T., Frilander, M., Jernvall, J. (2003) *Kehitysbioologia – Solusta yksilöksi. Duodecim. PAINOSSA.*
- Schuldiner, M., Eiges, R., Eden, A., Yanuka, O., Itskovitz-Eldor, J., Goldstein, R.S., Benvenisty, N. (2001). Induced neuronal differentiation of human embryonic stem cells. *Brain Res.* 913:201-205.
- Shors, T.J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T., and Gould E. (2001) Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 410:372-376.
- Temple S. (2001) The development of neural stem cells. *Nature* 414:112-117.
- Vescovi, A.L., Parati, E.A., Gritti, A., Poulin, P., Ferrario, M., Wanke, E., Frolichsthal-Schoeller, P., Cova, L., Arcellana-Panlilio, M., Colombo, A., Galli, R. (1999) Isolation and cloning of multipotential stem cells from the embryonic human CNS and establishment of transplantable human neural stem cell lines by epigenetic stimulation. *Exp. Neurol.* 156:71-83.

9 Kantasolujen käyttöön liittyvät eettiset kysymykset

Jarmo Laine

Kantasoluksi kutsutaan solua, joka kykenee uusiutumaan pitkään tai rajattomasti solunjakautumisen kautta ja joka kykenee erilaistumaan ainakin yhden tyyppiseksi erilais-tuneeksi soluksi. Kantasolu voi olla multipotentti, jolloin se kykenee erilaistumaan useammaksi kuin yhdeksi lop-puun erilaistuneeksi solutyypiksi. Esimerkiksi vertamuodostavan kudoksen kantasolut, jotka kykenevät erilaistu-maan sekä punasolu- että valkosolulinjan soluiksi, ovat multipotentteja. Kaikkein harvinaisimpia ovat niin kutsu-tut pluripotentit kantasolut, jotka kykenevät erilaistumaan miksi tahansa elimistön erikoistuneeksi solutyypiksi. Alkion kantasolut ja alkion itusolut ovat pluripotentteja kantasoluja. Pluripotentteja kantasoluja on mahdollista ai-kaansaada myös nk. terapeuttisen kloonauksen avulla. Siinä ihmisen munasolusta poistetaan sen oma tuma ja peri-määaines, jotka korvataan munasoluun siirrettävillä jonkin toisen henkilön somaattisen solun tumalla ja samalla kysei-sen henkilön perimäaineksella. Aikuisen kudoksen kan-tasolujen ei sen sijaan toistaiseksi ole voitu osoittaa olevan pluripotentteja. Niiden on kuitenkin ainakin joissakin olo-suhteissa osoitettu kykenevän muovautumaan, millä tar-koitetaan tietyistä aikuiskudoksesta eristettyjen kantasolu-jen kykyä tuottaa aivan toisen erilaistuneen kudoksen solu-ja. Esimerkiksi vertamuodostavan kudoksen kantasolujen on havaittu erilaistuvan aivokudoksen soluiksi tai mak-

sasoluiksi. Muovautuvuuden luonteesta ja sen merkityk-sestä käydään edelleen voimakasta tieteellistä keskustelua.

Lääketieteessä verta muodostavan kudoksen kantasolusiir-rot ovat jo pitkään olleet vakiintunut hoitomuoto esimer-kiksi luuytimensiirtojen muodossa syövän tukihoidona. Kantasoluhoidojen mahdollisuudet, kaupallinen kiinnosta-vuus ja samalla hoitojen kehittämiseen liittyvät eettiset ky-symykset muuttuivat kuitenkin täysin 1990-luvun lopussa. Vuonna 1998 eristettiin ensimmäiset ihmisen alkion kan-tasolulinjat ja näiden osoitettiin olevan pluripotentteja. Toinen merkittävä löydös on ollut aikuiskudoksen kan-tasolujen – esimerkiksi luuytimen vertamuodostavan ku-doksen kantasolujen – osoittautuminen ainakin joissain olosuhteissa muovautuviksi tai multipotentteiksi.

Löydösten seurauksena on ollut sekä akateemisen että teol-lisuuden kantasoluihin keskittyvän tutkimuksen äärimmäi-sen nopea lisääntyminen. Tutkimuksen tavoitteena on ollut toisaalta oppia ymmärtämään ja hallitsemaan kantasolujen erilaistumisen mekanismeja puhtaasti tieteellisessä mieles-sä, mutta myös kantasoluhoidojen kehittäminen kliinistä potilashoitoa varten. Teoriassa ja sitä tukevien lupaavien eläinkokeiden sekä varhaisten kliinisten kokeiden perus-teella kantasoluterapioin on mahdollista hoitaa lukuisia pitkäaikaisia ja nykyhoidoin parantumattomia sairauksia palauttamalla vaurioituneen elimen toiminta normaaliksi

Taulukko 1. Alkion kantasolututkimuksen säädökset eri EU-maissa.

Säädös	Maat
Ylimääräisten alkoiden käyttö tutkimukseen sallittua	Suomi , Belgia, Ruotsi, Kreikka, Hollanti, Iso-Britannia
Alkoiden käyttö tutkimukseen kielletty, muissa maissa muodostettujen alkion kantasolulinjojen maahantuonti ja niiden tutkimuskäyttö sallittu	Saksa
Alkoiden käyttö tutkimukseen kielletty	Itävalta, Tanska, Ranska, Irlanti, Espanja
Ei lainsäädäntöä	Italia, Luxemburg, Portugali
Alkoiden tuotto pelkästään tutkimuskäyttöön sallittu	Belgia, Iso-Britannia
Alkoiden tuotto pelkästään tutkimuskäyttöön kielletty	Suomi , Tanska, Itävalta, Ranska, Saksa, Kreikka, Irlanti, Hollanti, Portugali, Espanja

kantasolujen tai niistä kehitettyjen erilaistuneiden solujen avulla. Kantasoluhoidoilla on siten suuret mahdollisuudet vaikuttaa tulevaisuuden lääketieteellisiin hoitokäytäntöihin, minkä seurauksena niihin kohdistuu myös huomattava taloudellinen kiinnostus.

Koska kantasolututkimus on kasvanut räjähdysmäisesti lyhyessä ajassa, sitä koskeva lainsäädäntötyö on vielä kesken useimmissa maissa. Näissä valtioissa kantasoluihin sovelletaan olemassa olevaa lainsäädäntöä soveltuvien osin. Valtiot, jotka jo ovat säättäneet kantasolututkimusta sääteleviä lakeja, ovat erilaisista kulttuuritaustoistaan johtuen usein päätyneet hyvin erilaisiin lopputuloksiin tutkimuksen sallivuuden ja rajoitusten suhteen.

Jotta lainsäädäntötyö on mahdollista, on yhteiskunnan sovittava ne pelisäännöt, mukaan lukien eettiset periaatteet, joiden mukaan kyseisellä alalla on toimittava. Kantasolujen - erityisesti alkion kantasolujen - kohdalla tutkimusta ja käyttöä koskevaa eettistä keskustelua ole vielä saatu kokonaan päätökseen ja etenkin yleistä konsensusta eri valtioiden välillä ei ole saavutettu.

Kantasolututkimukseen ja kantasoluperäisten soluterapioiden kehitykseen liittyvät eettiset kysymyksenasetukset ja mahdolliset ristiriidat ovat hyvin erilaisia riippuen siitä, mistä kudoksesta ja minkälaiselta luovuttajalta kantasolut ovat peräisin. Periaatteellisesti ongelmaksi ei koeta tilannetta, jossa kantasolujen luovuttajalta voidaan saada luovutukselle vapaaehtoinen suostumus ja jossa luovuttajalle ei aiheudu luovutuksesta merkittävää haittaa. Tällainen tilanne on yleensä kyseessä aikuisen kudoksen kantasolujen käytössä. Nämä solut ovat tyypillisesti peräisin aikuisen ihmisen luuytimeistä tai perifeerisestä verestä, tai vaihtoehtoisesti istukan napaverestä. Näissä tapauksissa on kyse kantasolulähteestä, joka on jo nykyisin yleisesti käytössä vertamuodostavan kudoksen kantasolujen lähteenä esim. syöpähoitojen tukihoidossa (vrt. luuytimensiirto). Niiden kohdallahan on kyse joko uusiutuvasta kudoksesta (esim. perifeerisen veren kantasolut) tai luovuttajan kannalta tarpeettomasta materiaalista (istukkaveri), eikä niiden ja esim. normaalin verenluovutuksen eettisissä kysymyksissä ole eroa. Aikuisen kudoksen kantasolujen käyttöön ei myöskään ainakaan nykyisen tai näköpiirissä olevan tietotaidon perusteella liity mahdollisuutta kloonaukseen tai luovuttajan geneettisen perimän siirtämiseen sellaisenaan seuraavalle sukupolvelle. Siten välttyään niiltä eettisiltä ongelmilta, jotka voisivat liittyä näihin yhteiskunnan vaikeiksi kokemuksiin ja monien uhkakuviksi kokemuksiin ja tabuina pitämiin biologisiin muunteluihin.

Aikuisen kudoksen kantasolujenkin suhteen on kuitenkin muistettava, että niidenkin luovutukseen voi liittyä vakaviakin riskejä. Luovuttajan täydellinen toimenpiteen haittojen ymmärtäminen ja sen jälkeinen tietoinen suostumus ovat siten ehdottoman välttämättömiä. Kaikki ihmisen elimistön kudokset sisältävät nimittäin nykytietämyksen pe-

rusteella harvalukuisia aikuisen kudoksen kantasoluja. Kantasolujen luovuttajalle solujen eristämisen aiheuttamat riskit ja haittavaikutukset voivat vaihdella suuresti riippuen kudoksesta, jonka kantasoluja halutaan eristää. On suhteellisen helppoa saada luovuttaja luovuttamaan luuydintään vertamuodostavan kudoksen kantasolujen keräämiseksi, koska luovutus saattaa pelastaa kantasoluja saavan potilaan elämän esim. syöpähoidon yhteydessä ja luuytimen luovutukseen liittyvät luovuttajan tuntema kipu ja epämukavuus ovat suhteellisen lyhytaikaisia. Sen sijaan on vaikea kuvitella tilannetta, jossa luovuttaja saataisiin vapaaehtoisesti luovuttamaan aivoperäisiä hermoston kantasolujaan, mikäli se tarkoittaisi hänen aivoainekseensa kaajoamista ja sen vaurioittamista.

Toisin kuin aikuisen kudoksen kantasolujen käyttöön, liittyy alkion kantasolujen käyttöön selkeitä eettistä keskustelua ja siihen pohjaavaa lainsäädäntöä edellyttäviä seikkoja. Alkion kantasolujen tutkimuskäyttö tai kantasoluihin perustuvien soluterapioiden kehittäminen edellyttää alkion kantasolulinjojen muodostamista. Käytännössä alkion kantasolulinja muodostetaan eristämällä kantasoluja varhaisalkion, yleensä noin viisi vuorokautta hedelmöitymisen jälkeen muodostuneen blastokystin sisäsolumassasta. Eristämisvaiheessa saaliiksi saadaan noin 30 solua. Nämä ovat pluripotentteja kantasoluja ja niitä voidaan viljellä erityisolosuhteissa ilman että solujen erilaistuminen käynnistyy. Eettisessä mielessä ongelmallista on se, että sisäsolumassan sisältämien solujen eristämisen yhteydessä kohteena oleva varhaisalkio vääjäämättä tuhoutuu.

Päivän viisi varhaisalkio on solurykelmä, jolla ei ole hermostoa tai muita elinrakenteita. Mikäli alkio olisi kehittynyt hedelmöityneestä munasolusta naisen elimistössä, ei olisi vielä kiinnittynyt kohdun seinämään vaan olisi vapaa- na munajohtimessa tai kohdussa. Käytännössä tutkimukseen käytettäviä ihmisen blastokystejä ei kuitenkaan voida eristää kohdusta, vaan ne saavat alkunsa koeputkihedel- möityksen tapaan laboratorio-olosuhteissa. Tällaisia varhaisalkioita syntyy lapsettomuushoitojen yhteydessä, jolloin hoidettavalle pariskunnan sukusoluista muodostetaan useita alkioita, joista vain osa siirretään kasvamaan äidin kohtuun. Ylimääräiset alkioit pakastetaan mahdollista myöhempää käyttöä varten. Usein kuitenkin alkioita ei enää myöhemmin tarvita vaan ne tuhottaisiin tietyn säilytysajan jälkeen. Tällaisessa tilanteessa useat maat - mukaan luettuna Suomi - ovat katsoneet, että pariskunnan luvalla ko. ylimääräalkioita voidaan käyttää tutkimukseen.

Näissä maissa kantasolututkimukseen on useimmiten sovellettu alkiotutkimuksessa yleisesti käytettyä lainsäädäntöä, joka rajoittaa tutkimuksen alle 14 vrk ikäiseen alkioon. Periaatteessa mahdollista ja joissakin maissa myös sallittua on nk. ”ylijäämäalkioiden” lisäksi tuottaa tietoisesti IVF tekniikoin alkioita tutkimustarkoitusta varten.

Eri maat suhtautuvat alkion kantasoluihin ja niiden tutkimuskäyttöön varsin eri tavoin paljolti riippuen kulttuuritaustastaan ja valtauskonnosta. Katolisen kirkon opin mukaan elämä alkaa hedelmöityksen hetkellä ja uskonto suhtautuu alkion kantasolujen tuottamiseen ja tutkimiseen kategorisen kielteisesti. Samoin esimerkiksi Irlanti, joissa katolisuus on valtauskonto, on kieltänyt tutkimuksen kokonaan lainsäädännöllä. Eurooppalaisista valtioista alkion kantasolututkimus on tiukasti säädeltyä ja rajoitettua mm. Saksassa, Itävallassa ja Italiassa. Suomi ja Ruotsi sallivat kantasolulinjojen muodostamisen IVF-ylimmäalkioista, mutta eivät salli alkioiden tuotantoa tutkimustarkoitukseen. Eurooppalaisittain vapain lainsäädäntö on Isossa-Britanniassa ja Belgiassa, jotka sallivat kantasolututkimuksen ja alkioiden tuotannon tutkimustarkoituksessa. EU:n eri jäsenmaiden nykyisin alkion kantasolututkimukselle asettamat rajoitukset ja säädökset on kuvattu taulukossa 1.

Euroopan Unioni on juuri laatimassa direktiiviä, jolla asetetaan minimivaatimukset ihmisperäisten solujen ja kudosten luovuttamiselle, käsittelylle, hankinnalle, tutkimiselle, varastoinnille ja luovuttamiselle. Direktiivissä EU:n komissio ehdottaa alkioperäisten kantasolujen tutkimuksen sallimisen tai kieltämisen jättämistä yksittäisten jäsenvaltioiden päätettäväksi eikä halua tehdä koko EU:ta kattavaa päätöstä asiasta. Direktiivin käsittely on vielä kesken ja on mahdollista, että alkion kantasolujen tutkimusta ja käyttöä tullaan rajoittamaan tai kieltämään koko EU:n alueella, sillä EU:n parlamentissa on direktiiviin tehty tämänsuuntaisia muutosehdotuksia.

EU:n sisällä kantasolututkimuksen etiikkaa on käsitelty erityisessä eettisessä neuvottelukunnassa, jonka suositukset eivät ole jäsenvaltioita sitovia. Neuvottelukunta ei ole saavuttanut kokonaisvaltaista konsensusta. Aikuisen kudoksen kantasolujen tutkimusta ei pidetä ongelmallisena. Neuvottelukunnan enemmistö sallisi myös alkion kantasolututkimuksen – rajoituksin ja julkisesti valvottuna, mutta katolinen kirkko ja nimeämättömät jäsenmaat ovat ehdottomasti vastustaneet tutkimusta. Vaikka konsensusta ei olekaan saavutettu, on neuvottelukunta esittänyt joitakin mielipiteitä. Sen mukaan IVF-ylimmäalkioita voi käyttää tutkimukseen, mutta alkioiden tietoinen tuotanto tutkimuskäyttöön on epäeettistä. Neuvottelukunta on myös sitä mieltä, että EU:lla tulisi olla erillinen kantasolututkimukseen kohdistettu budjetti, jonka fokuksen tulisi olla aikuisen kudoksen kantasolujen tutkimuksen tukemisessa. Neuvottelukunnan mielestä terapeuttiseen kloonaukseen on toistaiseksi enenaikaista ottaa kantaa.

Euroopan ulkopuolella USA:ssa lainsäädäntö sallii liittovaltion rahoituksen käyttämisen ainoastaan 9.8.2001 olemassa olleiden kantasolulinjojen tutkimukseen, yksityistä rahoitusta tai edes osavaltioiden rahoitusta ei ole sen sijaan ole säädelty liittovaltiotasolla (osavaltiot ovat itse saattaneet asettaa tutkimukselle rajoituksia). Tämä on aiheuttanut kantasolututkimuksen painopisteen siirtymisen liitto-

valtion ja akateemisista tutkimuskeskuksista yksityisiin bioteknologiayrityksiin, joiden valvonta yhteiskunnan taholta on luonnollisesti vaikeampaa. Muualla Euroopan ulkopuolella esimerkiksi Australia ja Singapore ovat sen sijaan asettaneet tutkimukselle varsin vähän rajoituksia, minkä seurauksena niistä onkin kehittynyt voimakkaita kantasolututkimuksen keskuksia ja osittain myös edelläkävijöitä.

Eettisesti mahdollisesti kaikkein kiistanalaisin kantasolulähde on nk. terapeuttinen kloonauus. Siinä vapaaehtoisen luovuttajan luovuttamasta munasolusta poistetaan sen oma tuma ja perimäainne, jotka korvataan munasoluun siirrettävillä jonkin toisen henkilön somaattisen solun (esim. ihosolun) tumalla ja samalla kyseisen henkilön perimäainneksella. Toimenpiteellä on periaatteessa mahdollista luoda somaattisen solun luovuttaneelle henkilölle immunologisesti räätälöity pluripotenti kantasolulinja, jota kyseisen henkilön immuunijärjestelmä pitää henkilön omana kudoksena, eikä kohdistu siihen hylkimisreaktiota, mikäli kantasolulinjasta kehitetään solukorvaushoito kyseisen henkilön sairauden hoitamiseksi. Lääketieteellisesti tällä sovelluksella olisi erittäin suuri merkitys ja arvo.

Terapeuttiseen kloonaukseen liittyy kuitenkin toisaalta teknisistä syistä johtuvia eettisiä ristiriitoja mutta myös periaatteellisia perimään kajoamiseen ja kloonaukseen liittyviä kysymyksiä. Teknisellä tasolla siirron suhteen pulmana on toimenpiteen huono hyötysuhde – vain noin 2–4 % toimenpiteistä onnistuu. Rajoittavaksi tekijäksi muodostuu pula luovutetuista munasoluista, joista on tarve myös lapsettomuuden hoidossa. Tällöin syntyisi ilmeinen tarve munasolujen luovutukseen pelkästään kantasolujen saamiseksi, mikä on yksiselitteisesti tuomittu esim. EU:n asiaa koskevissa eettisissä suuntaviivoissa. Mahdollisesti laajempi ongelma liittyy itse terapeuttiseen kloonaukseen prosessina. Siinä käytettävä tekniikka on periaatteessa sama, jolla on kyetty kloonata eläimiä. Terapeuttisessa kloonauksessa alkiota ei päästetä kehittymään 5 vrk varhaisalkiota pitemmälle, vaan siitä muodostetaan siinä vaiheessa kantasolulinja. Ihmisen kloonauksesta ei siis ole kysymys vaan solulinjan muodostamisesta. Samanlainen tekniikka ja mahdollinen pelko valvonnan pettämisestä herättää kuitenkin helposti uhkakuvia ihmisyksilön kloonauksesta ja tähän liittyvän tabun rikkoutumisesta.

Aikuisen kudoksen kantasolujen käyttö on eettisesti laajasti hyväksyttyä ja ongelmatonta. Alkion kantasolujen ja terapeuttisen kloonauksen suhteen kantasolujen tutkimukseen ja käyttöön liittyy kuitenkin selkeitä eettisiä kysymyksiä, joita yhteiskunnan on syytä käsitellä kansallisen konsensuksen saavuttamiseksi. Jo osittain käydyinkin eettisen keskustelun jälkeen on muodostettava kantasolututkimukseen ja soluterapioiden käyttöön sovellettavat pelisäännöt ja lainsäädäntö. Tieteellisen tutkimuksen nopean etenemisen vuoksi myös eettisen keskustelun tulisi olla jatkuvasti aikaansa seuraavaa ja reagoida nopeasti mahdollisiin uusiin ongelmakohtiin.

10 Kantasolututkimuksen tulevaisuuden näkymiä

Kalervo Väänänen, Petri Lehenkari

Luuytimen kantasolusiirtoihin perustuvilla hoidoilla on jo vakiintunut asema kliinisessä lääketieteessä. Ne ja eräät uudemmat hoidot, esimerkiksi ihopuutosten korjaus kantasolusiirteiden avulla, ovat vahvin osoitus mahdollisuudesta kehittää uusia kantasoluihin perustuvia hoitomuotoja.

Viime vuosien kokeellinen tutkimus on vahvistanut vanhan haaveen siitä, että periaatteessa mikä tahansa ihmisen kudoksen tai elin on mahdollista ”uudistaa” kantasoluista lähtien. Käytännössä tämä tulee vielä pitkään säilymään haaveena, mutta on selvää, että räjähdysmäisesti lisääntyneen tutkimuksen tulee nopeuttamaan soluterapioiden kehittymistä. Tulemme näkemään seuraavien vuosikymmenien aikana useita uusia kantasoluihin perustuvia hoitomuotoja.

Kaikki nyt käytössä olevat kantasoluhoidot perustuvat aikuisten kantasolujen käyttöön. Näin tulee olemaan jatkosakin. Tämä liittyy osittain alkion kantasolujen käyttöön liittyviin eettisiin ja lainsäädännöllisiin ongelmiin, mutta pääosin niiden biologisiin ominaisuuksiin.

Ihmisen alkioista peräisin olevat kantasolulinjat ovat tärkeä työväline selvitettäessä solujen erilaistumiseen liittyviä säätelyjärjestelmiä. Alkion kantasolut ovat korvaamattoman tärkeitä kehitysbiologisessa tutkimuksessa ja kehitettäessä kokeellisia malleja eri sairauksien hoitoihin. Tämä voidaan luonnollisesti tehdä käyttämällä pääosin eri eläinlajien alkioista peräisin olevia kantasoluja, jolloin voidaan välttää ihmisen alkion kantasoluihin liittyvät eettiset ongelmat. Alkion kantasolujen rajaton lisääntymiskyky ei ole pelkästään etu niiden kliinistä käyttöä ajatellen, vaan muodostaa myös merkittävän riskin ja tulee todellisuudessa rajoittamaan niiden potentiaalista käyttöaluetta regeneratiivisessa lääketieteessä. Samoin on liian varhaista arvioida kuinka vaikeaksi alkion kantasolujen käyttöön liittyvät immunologiset ongelmat lopulta muodostuvat.

Viime vuosien tutkimus on osoittanut, että esimerkiksi luuytimen kantasoluista voidaan erilaistaa useiden eri kudosten spesifisiä soluja. Käsityksemme on, että aikuisten kantasolujen tutkimus on juuri se tutkimuksen alue, josta uudet kliiniset hoitomuodot syntyvät - lisääntymislääketiedettä ja mahdollisesti eräitä muita spesifisiä alueita lukuun ottamatta. Tämä edellyttää intensiivistä tutkimusta erityisesti niiden kudosspesifisten olosuhteiden selvittämiseksi, jotka

mahdollistavat kantasolujen erilaistumisen spesifisiksi solutyypeiksi. Riittävän solumäärän saanti on aikuisten kantasolujen kliinisen käytön keskeisin ongelma. Sen ratkaisu on kantasoluhoidojen kehittymisen kannalta oleellista. Mikäli ongelma onnistuttaisiin ratkaisemaan, tulisi autologisten siirteiden käyttö mahdolliseksi ja samalla poistuisi vieraan kudoksen hyljintään liittyvät vaikeudet.

Tarkastelemme seuraavaksi eräiden yleisten sairauksien ja vammojen hoitoa kantasoluhoidolla. Katsaus ei pyri olemaan kattava, vaan tarkoituksemme on esimerkkien avulla antaa kuva kantasoluhoidojen tulevaisuuden mahdollisuuksista. Jo käytössä olevista hoidoista, luuydinsiirrosta ja ihosiirrosta toteamme ainoastaan sen, että ne ovat kiistattomasti osoittaneet kantasoluterapioiden käyttökelpoisuuden.

Erilaisten tuki- ja liikuntaelimestön vaurioiden korjaus, esimerkiksi vaikeiden luupuutosten, nivelrustovaurioiden ja jänteiden korjaus kantasolujen avulla tulee olemaan lähivuosina nopeasti kehittyvä alue. Solujen yhdistäminen erilaisiin biomateriaaleihin ja näin saatavien ”elävien implanttien” käyttö ortopediassa avaa aivan uusia mahdollisuuksia parantaa tukikudoksen vaurioiden hoitotuloksia.

Mesenkymaalisten kantasolujen käyttö ei tulevaisuudessa välttämättä rajoitu vain yksittäisten vammojen korjaukseen. Tarvitaan kuitenkin runsaasti lisää tutkimusta mesenkymaalisten kantasolujen jakautumisesta, hakeutumisesta kudoksiin jne., ennen kuin voidaan ajatella yleistyneen nivelrikon tai vaikean osteoporoosin hoitoa esimerkiksi luuydinsiirroilla samalla tapaa kuin eräiden veritautien hoitoa nyt. Periaatteessa luuytimen kyky tuottaa mesenkymaalisia kantasoluja antaa siihen kuitenkin mahdollisuuden.

Tyyppin 1 diabeteksessa haiman insuliinia tuottavat solut tuhoutuvat taudin edetessä, insuliinin tuotanto vähenee ja potilas tulee riippuvaiseksi pistettävästä insuliinista. Insuliinivalmisteet ovat nykyään erinomaisia, mutta silti joko haimasiirre tai kantasoluista kasvatetut uudet haimasaarekkeet olisivat merkittävä lääketieteellinen edistysaskel. Solusiirteistä on jo saatu lupaavia tutkimustuloksia, mutta tarvitaan vielä runsaasti lisää työtä, jotta esimerkiksi mahdollisuudet käyttää potilaan omaa luuydintä kantasolujen lähteenä ja autoimmunireaktion hillintä saadaan selvitettyä. Asiaa on käsitelty tarkemmin tämän johdannon Timo Otonkosken kirjoituksessa.

Keskushermoston monien degeneratiivisten sairauksien taustalla on erityyppisten aivosolujen tuhoutuminen, esimerkiksi Parkinsonin taudissa tuhoutuvat dopamiinia tuottavat solut ja amyelisoivassa lateraaliskleroosissa motoneuronit. Näissä taudeissa on jo kokeiltu solusiirteitä, tosin menestys on ollut vielä varsin huono. Aivoissa on osoitettu olevan kantasoluja, jotka jakautuvat, lisäksi luuytimen monikykyisten kantasolujen on osoitettu hakeutuvan aivokudokseen ja jakautuvan siellä. Nykyisin ajatellaan, että muiden kudosten lailla aivokudoksella on uusiutumiskapasiteetti, joka tosin on varsin rajallinen. Kantasolututkimuksen haaste tällä saralla olisi kehittää menetelmiä, joilla joko solusiirteisiin tai aivoissa jo olemassa oleviin kantasoluihin voitaisiin vaikuttaa siten, että hermosolujen tai hermotukikudoksen (glia-solut) uudistumista voitaisiin lisätä. Edellä mainittujen kroonisten aivosairauksien lisäksi voitaisiin tällöin parantaa ennustetta esimerkiksi iskeemisessä aivovauriossa tai aivojen ja selkäytimen traumaissa.

Sydäninfarktista jäävä sydänlihaksen vaurio heikentää merkittävästi potilaan ennustetta. Sydänkirurgialla voidaan tehokkaasti korjata vajavaista koronaarikiertoa, mutta sillä ei juuri pystytä puuttumaan vaurioituneeseen sydänlihakseen. Ensimmäiset kliiniset aikuisen luuytimen kantasoluilla tehdyt kokeet ovatkin tähänneet vaurioituneen sydänlihaksen korvaamiseen uudella kudoksella. Tulokset ovat olleet rohkaisevia mutta tarvitaan vielä paljon tutkimusta ennen kuin tämä hoitomuoto saadaan optimoitua laajempaan kliiniseen käyttöön. Tällä alueella on kuitenkin perusteltua odottaa merkittävää edistystä jo kuluvalle vuosikymmenellä.

Edellä mainittujen kantasoluhoitojen lisäksi on runsaasti sairauksia, joihin ollaan kehittämässä kantasoluterapiaa. Esimerkkinä näistä mainittakoon uuden maksa ja munuais-

kudoksen tuottaminen sekä silmän verkkokalvon korjaaminen. Kaikkia potentiaalisia sovellutusalueita, jotka ovat parhaillaan kokeellisen työn alla laboratorioissa, on mahdotonta tässä edes mainita. Kantasoluihin perustuva regeneratiivinen lääketiede elää voimakasta laajentumisen aikaa.

Useita alkion käyttöön liittyviä ongelmia voitaisiin luultavasti ratkaista ns. terapeutisen kloonauksen avulla. Terapeutinen kloonauus on kuitenkin kielletty esimerkiksi EU:n kantasolujen tutkimusta ja käyttöä koskevassa säännöstössä. Kantasoluihin liittyviä eettisiä kysymyksiä on käsitelty laajemmin johdannossa olevassa Jarmo Laineen kirjoituksessa.

Kantasoluhoitojen käyttö lääketieteessä avaa runsaasti uusia hoitomahdollisuuksia sairauksiin, joiden hoito muilla tavoin on vaikeaa tai mahdotonta. Tämän vuoksi uusien hoitojen kehittämiseen liittyvälle tutkimustyölle pitäisi taata riittävät aineelliset ja henkiset resurssit. Tutkijoiden kannalta on välttämätöntä, että kantasolututkimukseen liittyvät eettiset kysymykset ratkaistaan avoimesti ja mieluummin laajan kansalaiskeskustelun kautta. Samoin on tärkeää tiedottaa tutkimustuloksista objektiivisesti, jotta lainsäätäjillä on mahdollisuus uudistaa lainsäädäntöä niin asiallisen tiedon kuin kansalaiskeskustelun ja muun pohdinnan eettisen sisällön pohjalta.

Tutkimuksen edistymistä ajatellen sekä alkion kantasoluihin, että aikuisen kantasoluihin kohdistuvaa tutkimusta tulee harjoittaa. Näin voidaan parhaiten taata se, että tutkimus tuottaa tehokkaasti uutta perustietoa biologiasta ja luo uusia hoitomuotoja aikaisemmin parantumattomiksi luokiteltuihin sairauksiin.

Tekesin teknologiakatsauksia

- 148/2003 Kantasolutoimiala Suomessa. Toimijoiden näkemyksiä vuonna 2003. 94 s.
-
- 147/2003 Innovative waste management products – European market survey. Christoph Genter. 40 p.
-
- 146/2003 Elektroniikan lämmönhallinta. Simo Keskinen. 8 s.
-
- 145/2003 Meriklusterikatsauksen englanninkielinen versio.
-
- 144/2003 Tracing Knowledge Flows in the Finnish Innovation System – A Study of US Patents Granted to Finnish University Researchers. Martin Meyer, Tanja Siniläinen, Jan Timm Utecht, Olle Persson, Jianzhong Hong. 36 p.
-
- 143/2003 Paikannus mobiilipalveluissa ja sovelluksissa. Antti Rainio. 75 s.
-
- 142/2003 Innovaatio investointina. Osa 1. Rahoitusteoreettinen näkökulma Tekesin vaikuttavuuteen. Mika Vaihekoski, Seppo Leminen, Joonas Pekkanen, Jussi Tiilikka
-
- 141/2003 Suomen bioteollisuuden bioprosessitekniset tarpeet
-
- 140/2003 Suomen meriklusteri. Mikko Viitanen, Tapio Karvonen, Johanna Vaiste, Hannu Hernesniemi. 190 s.
-
- 139/2003 Innovaatioita metsästämissä – media valinkauhassa. Ulf Lindqvist, Timo Siivonen, Caj Södergård. 44 s.
-
- 138/2003 Finland's Wireless Valley: Domestic Politics, Globalizing Industry. Dan Steinbock.
-
- 137/2003 Kohti kansainvälistä arverokottunutta rakentamista - Linjaukset rakennusklusterin teknologia-ohjelman kansainvälistymiselle. Towards Value Networks in Construction - Outlining Internationalization for the Building Cluster Technology Program. Tapio Koivu, Hans Björnsson.
-
- 136/2003 Verkostotalouden uudet sovellukset – Aihealueen tulevaisuuden suuntauksia ja kehittämistarpeita. Klaus Oesch, Anssi Varesmaa, Tero Nummenpää, Petri Vuorimaa. 78 s.
-
- 135/2003 Uuden sukupolven teknologiaohjelmia etsimässä.
-
- 134/2003 Insights into services and innovation in the knowledge-intensive economy. Dr Jari Kuusisto, Dr Martin Meyer. 62 p.
-
- 133/2002 Independent living market in Germany, UK, Italy, Belgium and the Netherlands. Christine Grumbach, Finpro Germany, Merja Heikelä and Timothy Skilton, Finpro UK, Anneli Okkonen, Finpro Italy, Katja Haukipuro, Finpro Belgium, and Ritva Huisman, Finpro UK-Benelux. 199 p.
-
- 132/2002 Technological Trends and Needs in Food Diagnostics. Gabriela von Blankenfeld-Enkvist, Malin Brännback. 33 p.
-
- 131/2002 Elintarviketeollisuuden teknologiaennakointi ja tutkimuksen arviointi. Mari Hjelt, Totti Könnölä, Päivi Luoma. 130 s.
-
- 130/2002 Lääkevalvonta bioteknisessä tuotekehityksessä. Outi Nieminen, Katrina Nordström. 35 s.
-
- 129/2002 Bioinformatiikka Suomessa. Katri Ylönen, Erja Heikkinen, Marjo Uusikylä. 43 s.
-
- 128/2002 Arktinen teknologia suomalaisten yritysten liiketoimintastrategioissa. 63 s.
-
- 127/2002 US Fitness Industry Market Overview and Entry Strategies. Val Arthur Kratzman. 73 p.
-
- 126/2002 Particle technologies in diagnostics. Harri Härmä. 29 p.
-
- 125/2002 Nucleic acid diagnostics markets, Unmet needs and product potential. Harri Siitari. 29 p.
-
- 124/2002 Polttopuun pientuotannon ja -käytön kehitystarpeet. Satu Helynen, Heikki Oravainen. 26 s.
-