

Tampereella kasvatetaan

Ihminen petrimaljalle

■ **Tamperelaistutkijat kehittävät ihmissoluista uutta monikudosmallia, jonka rakentamisessa yhdistyvät biologia, lääketiede ja tekniikka. Yhdistelmän avulla laboratoriossa voidaan jäljitellä esimerkiksi sydänkohtausta tai lääkkeiden toimintaa elimistössä.**

Emma Kaustara

Tampereella rakennetaan parhaillaan ihmiskehoa uuteen muottiin: monikudoksiseksi malliksi kasvatusalustalle.

Kun niin sanottu *body on chip* -alusta on valmis, sen avulla voidaan tutkia monia biologisia prosesseja ja sairauksia entistä tarkemmin laboratorio-oloissa.

Alustaa kehittää Suomen Akatemian rahoittama monikudosmallintamisen huippuyksikkö. Yksikön muodostavat Tampereen yliopisto, Tampereen teknillinen yliopisto ja niiden yhteinen tutkimusinstituutti BioMediTech, jonka toiminnassa yhdistyvät biologia, lääketiede ja lääketieteellinen tekniikka.

Huippuyksikkö on saanut työhönsä akatemialta kahdeksan vuoden rahoituksen, josta on nyt meneillään ensimmäinen vuosi.

Monikudosmallintajien ensimmäisenä tavoitteena on saada aikaan uusi soluviljelymenetelmä. Menetelmässä kasvatetaan useista eri solutyypeistä verisuonittuneita, hermottuneita kudoksia. Hermosoluyhteyksien avulla kudokset voidaan kehittää ohjaamaan itse itseään oikean ihmiskehon kudosten tavoin.

Soluviljelmissä pyritään ottamaan mukaan kaikki imitoitavalle kudokselle tärkeät solutyypit, esimerkiksi sydäntä jäljiteltävässä sydänlihassolut, hermosolut, verisuonet ja tukisolukko. Mallinnuksen tavoitteena on huomioida myös solutyypien yhteistoiminta.

Viljelylle soluille rakennettava arkkitehtuuri on selvästi vaativampi kuin aiemmissa soluviljelymalleissa.

”*Body on chip* -systeemi on tämänhetkistä *organ on chip* -järjestelmää monimutkaisempi siinä, että samassa viljelyssä yhdistetään useita kudostyyppejä”, kertoo biomateriaalien ja kudosteknologian professori **Minna Kellomäki** Tampereen teknillisestä yliopistosta TTY:stä.

Kellomäki toimii monikudosmallintamisen huippuyksikön johtajana ja johtaa myös BioMediTech-instituuttia, jossa työskentelee yhteensä yli 350 tutkijaa.

”Verisuonten ja hermotuksen sisällyttäminen kudokseen on parhaillaan työn alla. Lisäksi näytteisiin on tarkoitus saada mukaan sisäänrakennettuja mittauslaitteita, jotka varmistavat hyvän datan saamisen mutta eivät vaikuta viljeltyihin soluihin”, Kellomäki kertoo.

Uuden huippuyksikön tekniikkaan keskittyvää tutkimusta tehdään lähinnä Tampereen teknillisen yliopiston kampuksella Hervannassa, kun taas biologiaan ja lääketieteeseen painottuva työ on sijoitettu Tampereen yliopiston Kaupin kampukselle.

BioMediTechin tutkimustoiminta on maailmalla arvostettua. Tamperelaiset tunnetaan muun muassa ihmisen vaa-raosien kehittäjinä.

”Kantasoluihin pohjautuvien luo-hoitajien saralla olemme maailman ykkösiä. Myös kudosteknologian osalla lähestymme kovaa vauhtia terävintä kansainvälistä kärkeä”, kuvailee suomalaisosaamisen tasoa TTY:n biolääketieteen tekniikan professori **Pasi Kallio**, joka johtaa BioMediTech-instituutissa mikro- ja nanojärjestelmien tutkimusryhmää.

Kallio on yksi TTY:n tutkijoista, jotka vastaavat monikudosmallinnushankkeessa tarvittavan teknologian ja materiaalien kehittämisestä.

”Materiaaleilla, joissa solut kasvavat, on suuri merkitys lopputulokselle”, Kallio sanoo.

Huippuosajien huippuyksikkö

Suomen Akatemian Monikudosmallintamisen huippuyksikkö toimii Tampereella.

Yksikkö rakentaa uutta *body on chip* -alustaa, jolla mallinnetaan ihmiskehoa.

Mallin avulla voidaan tutkia sairauksia ja lääkkeiden vaikutusta laboratoriossa.

Akatemia rahoittaa yksikköä vuosina 2018–2025.

Noin sadan tutkijan yksikköä johtaa Tampereen teknillisen yliopiston professori **Minna Kellomäki**.

www.bodyonchip.fi

”Ihmiset eivät ole paperinukkeja”

Monikudoksellisuuden lisäksi uuden mallin keskeinen ominaisuus on, että se ottaa askeleen eteenpäin kaksiulotteisista soluviljelymalleista. Uudet kasvuympäristöt ovat kolmiulotteisia.

”Ihmiset eivät ole paperinukkeja. Kudoksemme ovat kolmiulotteisia, joten myös malliemme ja kudosteknologian apulaisprofessori **Susanna Miettinen** Tampereen yliopistosta.

Miettinen vetää BioMediTechissä aikuisten kantasoluja tutkivaa ryhmää. Kudosten kasvattaminen alkaa juuri ihmisen kantasoluista, jotka jalostetaan eri solutyypeiksi, kuten sydänlihassoluiksi, maksasoluiksi, hermosoluiksi, rasvasoluiksi tai luusoluiksi.

Miettinen tähdentää rakenteilla olevan mallinnoksen olevan ensimmäinen

» » »

► **”Kun ihmisestä on saatu kasvatettua kolmiulotteinen monikudosmalli, sairauksia päästään tutkimaan aivan uusin keinoin”, lupaa professori Minna Kellomäki, joka johtaa Suomen Akatemian uutta huippuyksikköä.**





Monikudosmallin rakennustyössä ahertaa reilut sata tutkijaa ja opiskelijaa.

Tampereen teknillinen yliopisto

nen, jossa hermosolut sulautetaan toimivaksi osaksi mallia.

”Näin mahdollistuu muun muassa neurologisten sairauksien tutkiminen laboratoriossa. Toimivan verenkierron ansiosta päästään tarkastelemaan myös esimerkiksi sydänsairauksien vaikutuksia muihin kudoksiin, ei vain sydämeen”, Miettinen kertoo.

Projektissa selvitetään myös sitä, kuinka hermosoluilla voidaan ohjata muiden kudosten toimintaa ja miten niiden avulla voidaan luoda palautesilmukka muista soluista takaisin hermo-soluihin.

Maksa on ihmiskehon tärkein elin aineenvaihdunnan kannalta. Maksa esimerkiksi aktivoi tai hajottaa monet lääkeaineet. Maksasolut muodostavat siksi keskeisen osan kudospallia etenkin lääkeainetestauksissa.

Rasvasolut taas toimivat kudoksen energiavarastona ja mahdollistavat lipidien, hormonien ja lääkeaineiden varastoinnin tutkimuksen.

Luusolut puolestaan säätelevät tärkeää mineraalitasapainoa. Niiden avulla voidaan tutkia esimerkiksi osteoporoosia ja luihin vaikuttavien lääkeaineiden toimintaa.

Kehon mikrobiympäristön mallintamista ei ainakaan vielä ole suunnit-

teilla hankkeessa. Miettinen uskoo, että siihenkin saatetaan päästä jossain vaiheessa.

”Elimistössä on suuri määrä mikro-obeja, joilla epäilemättä on vaikutuksensa kudosten toimintaan. Jos aletaan mallintaa suolikudoksia, myös mikrobiyhteisö pitää ottaa huomioon.”

Kudosten pohjana käytettävät kantasolut ovat Tampereella ihmisperäisiä. Esimerkiksi luukantasolut tehdään tyyppillisesti ihmisen rasvasta tai luuydinnäytteestä.

Maailmalla rakennetut kudospallit nojaavat pitkälti eläinperäisiin soluihin. Eläintestit ja eläinperäiset mallit eivät kuitenkaan kykene ennustamaan toimintoja ja tapahtumia ihmiselimestössä.

”Hiiri ei ole ihmisen”, Susanna Miettinen sanoo.

”Hiiren entsyymit eroavat ihmisen entsyymeistä. Sellaiset hoidot, jotka ovat hiirillä tehokkaita, eivät suuressa osassa tapauksista ole tehokkaita ihmisillä.”

Toisaalta monien ihmisille tepsivien lääkkeiden vieminen markkinoille voi pysähtyä eläinkoevaiheeseen, jos ne eivät toimi eläimillä.

Myös siksi lääketieteessä ja toksikologiassa kaivataan kipeästi mahdollisuutta tutkia lääkkeiden vaikutusmekanismeja ja esimerkiksi kudovaurioiden paranemista nimenomaan ihmisperäisissä kudoksissa.

Teknologia luo otolliset olosuhteet malliin

Teknologian roolina *body on chip*-hankkeessa on luoda monikudosmalliin kehon kaltaiset olosuhteet, on kyseessä sitten terve, sairas tai vaurioitunut kudosis.

”Pelkät solut eivät pärjää maljalla, vaan niille on luotava tekniikan avulla otolliset olosuhteet ja toisaalta myös

sellaiset olosuhteet, joissa on mahdollista jäljitellä sairauksia ja vaurioita”, Pasi Kallio kuvailee.

”Lisäksi on rakennettava menetelmä lääkeaineiden viemi-

seksi soluihin, jotta lääkkeiden vaikutuksia päästään tutkimaan.”

Kudosten kasvuolosuhteiden luomisen ja kontrolloimisen lisäksi tekniikkaa tarvitaan kehittämään juuri kudospalleja varten suunnitellut mitta-

”Pelkät solut eivät pärjää maljalla, vaan niille pitää luoda tekniikan avulla otolliset olosuhteet.”

netelmät. Mittaukset ovat tarpeen, jotta nähdään ja ymmärretään, kuinka solut reagoivat olosuhteiden muuttuessa.

Kuvantamismenetelmien avulla voidaan selittää ja havainnollistaa kolmiulotteisesti se, mitä maljalla tapahtuu. Tietokonemallien avulla kyetään myös ennustamaan ja selittämään solujen toimintaa.

”Biologiaa ja tekniikkaa tarvitaan molempia, jotta saadaan tämän tasoiset mallintamiset toimimaan”, Kallio summaa.

Yhtenä haasteena on kyetä yhdistämään mikroskooppisen pienet rakenteet huomattavasti isompiin rakenteisiin. Monet ongelmat on kuitenkin ratkaistu jo aiemmissa projekteissa BioMediTech-instituutin ja sen edeltäjien parikymmenvuotisessa tutkimushistoriassa.

Esimerkiksi sydänlihassolujen sarkomeerirakenteet ovat tärkeitä solujen toiminnalle. Maljassa kasvatettujen sydänlihassolujen sarkomeerirakenteet ovat satunnaisia eivätkä kovin hyvin vastaa luonnollisen sydänlihassolukon rakenteita.

Solujen kasvualustaa voidaan kuitenkin kasvatusvaiheessa venyttää aktiivisesti. Tutkijat ovat havainneet, että tämä suuntaa sarkomeerit vähemmän satunnaisesti. Näin kudostyypin solut saadaan muistuttamaan enemmän kehon oikeita soluja.

Kansanterveysongelmien kimppuun

Kaikkia sairauksia ei kyetä tutkimaan yhden kudostyypin avulla. Tampere-laiset ovat valinneet oman mallinsa tutkimuskohteiksi kolme kansanterveydellisesti merkittävää ongelmaa: sydäninfarktit, aivohalvauksen ja lihavuuden.

Miettisen mukaan Suomessa sattuu vuosittain noin 22 000 sydäninfarktia ja noin 24 000 aivohalvausta.

”Olisi erittäin tärkeää, että ymmärtäisimme entistä paremmin, mitä sydänkohtauksen tai aivohalvauksen iskiessä tapahtuu kudostasolla. Näin voitaisiin kehittää tehokkaampia tapoja ehkäistä ja lääkittää kohtauksia.”

Etenkin aivohalvausten hoitomuotojen testauksessa on Miettisen mukaan jääty jumiin eläinkokeisiin. Uusien lääkkeiden saaminen markkinoille on tyssänyt kerta toisensa jälkeen siihen, ettei eläinkoevaiheesta ole päästy

eteenpäin.

Aivohalvaustapauksissa suotuisin vaihtoehto on liuotushoito, mutta se on aloitettava nopeasti. Muuten vaihtoehtoksi jää kirurginen toimenpide. Tarvetta uusille hoidoille siis olisi.

Lihavuus ei ole varsinaisesti sairaus, mutta siitä seuraa monia terveydellisiä haittoja. Liikakilot paisuttavat rasvasoluja niin, että osa solukosta jää ahtaalle ja alkaa kärsiä hapenpuutteesta, jolloin kudostulehdus.

Etenkin aineenvaihdunnan häiriöt ja rasvakudosten tulehdukset ovat ylipainoisilla yleisempiä kuin normaalipainoisilla. Ylipaino myös aiheuttaa terveysongelmia jo nuorena, sillä se rasittaa keuhkoja ja sydäntä.

”Sydänkohtaus tulee samanlaisena normaali- ja ylipainoiselle, mutta ylipainoiselle huomattavasti nuoremmalla iällä”, Miettinen kiteyttää.

Tampereella rakennettavissa monikudostyypeissä pyritään mallintamaan sekä lihavuudelle että kakkostyypin diabetekselle tyypillisiä kudoksia.

”Ensin on silti saatava terveet ihmis-kudokset toimimaan solumaljalla. Vasta sen jälkeen voidaan sairastuttaa ne ja tutkia vaurioita”, Miettinen muistuttaa.

”Lopullisena tavoitteenamme on

saada paitsi ihminen maljalle myös potilas maljalle.”

Teknologia kulkee myös tässä yhtä jalkaa biologian ja lääketieteen kanssa. Kudostyypin tuottamiseen ja terveyden solukoiden sairastuttamiseen soveltuva tekniikka pitää kehittää yhtä aikaa kudostyypin itsensä kanssa.

Kun jäljitellään sydänkohtausta, tarvitaan keino luoda sydänlihassoluihin happivaje, joka aiheuttaa solujen vaurioitumista.

Mallin puitteissa tämä tehdään viemällä viljelmän sykkivät sydänlihassolut hypoksia- eli happivajekammioon, jossa happitaso muutoksia pysyttään hallitsemaan systemaattisesti.

”Sitten tarkkaillaan, kuinka happivaje vaikuttaa sydänlihassolujen toimintaan”, Pasi Kallio kuvailee.

Uuden monikudostyypin tuottama apu on iso asia erityisesti sydänpotilaille.

”Sydänsolut eivät uusiudu juuri ollenkaan, joten happivajeesta jää arpi sydänkudokseen. Mitä suurempi arpi, sitä suurempia ongelmia sydänkudoksessa ilmenee myöhemmin”, Susanna Miettinen sanoo. □

Kirjoittaja on vapaa toimittaja.
emmakaustara@gmail.com



”Eläinkokeet eivät kykene ennustamaan esimerkiksi lääkkeiden toimivuutta ihmisellä. Tarvitaan ihmisoluihin perustuva kudostyypin tutkijoiden käyttöön”, sanoo professori Susanna Miettinen.