

JULKAISTU NUMEROSSA [3/2011](#)

TEEMAT

Veripalvelu on tuomassa uusia soluhoidoja Suomeen

Matti Korhonen, Leena Valmu, Johanna Nystedt

Sekä maallikot että lääkärit odottavat soluhoidojen tuovan uusia mahdollisuuksia vaikeiden tautien hoitoon. SPR Veripalvelun Solutuotantokeskus on alusta soluterapiavalmisteiden kehittämiseen ja valmistukseen. Veripalvelun tutkimustyö on keskittynyt erityisesti solun pinnan sokerirakenteisiin.

Uusien soluhoidojen aloittaminen edellyttää huomattavaa infrastruktuuria sekä kokemusta solujen käsittelyssä, luovuttajien testauksessa, toiminnan laadunhallinnassa ja viranomaisyhteistyössä. Veripalvelu on tässä suhteessa edullisessa asemassa, koska se on toimittanut verisoluvaimisteita ja laboratoriotutkimuksia suomalaisille potilaille jo yli 60 vuoden ajan. Lisäksi sen vastuulla ovat Suomen tämänhetkiset kantasolupalvelut, Luuytimenluovuttajarekisteri ja Istukkaveripankki, sekä kaikkien suomalaisten elin- ja kantasolusiirtopotilaiden kudostyyppitykset. Laadunhallinnasta on myös vankka kokemus. Uudet soluhoidot sopivat erinomaisesti Veripalvelun strategiaan.

Pitkälle kehitettyjen soluterapiatuotteiden valmistajaksi

Tiedon kerääminen uuden soluterapiatuotteen tehosta, turvallisuudesta ja pitkäaikaiskäytön riskeistä kestää kauan. Lisäksi on paneuduttava huolella tuotteiden valmistukseen liittyvien riskien minimointiin. Tuotantoperäisiä kontaminaatoriskejä tulisi vähentää ja tuotantoprosessit kehittää entistä turvallisimmiksi esimerkiksi välttämällä eläinperäisiä ainesosia ja soveltamalla vahvaa solubiologista tietämystä viljelymenetelmiin ja laadunvalvontatutkimuksiin.

Vuonna 2010 Veripalvelussa aloitettiin uuden Solutuotantokeskuksen pystyttäminen. Keskus tarjoaa alustan soluterapiavalmisteiden kehittämiseen ja valmistukseen klinisiä hankkeita varten. Keskuksen pystyttäminen oli Veripalvelun sisällä poikkitieteellinen ja siinä tarvittiin kaikkien nykytoimintojemme osaamista.

Isolaattorilla vähennetään kontaminaatoriskiä

Soluntuotantokeskuksen suunnitteluvaiheessa pyrittiin löytämään kontaminaatio- ja ristikontaminaatoriskejä vähentäviä sovelluksia. Päädyimme innovatiiviseen ratkaisuun, jossa soluviljelyssä hyödynnetään isolaattoriteknologiaa perinteisen puhdistilan sijaan.

Myös huolellisesti suojavaatetettuna ihminen on merkittävin puhdistilan kontaminaatiolähde. Isolaattorin perusidea on työskentely integroitujen hansikkaiden avulla ja siten ihmisen (operaattorin) ja prosessin erottaminen toisistaan. Tämän teknologian hyötypuolia ovat myös tehokkaammat puhdistusmahdollisuudet ja alhaisemmat investointi- ja käyttökustannukset.

Puhdistilan lisäksi soluntuotantokeskukseen kuuluu myös laboratorio, jossa voidaan toteuttaa vaativia ja pitkäkestoisia solubiologisia laadunvalvontatutkimuksia, kuten soluterapiatuotteiden eräkohtaisia karakterisointitutkimuksia.

Solun pintarakenteiden tuntemus on tarpeen soluterapioiden kehitystyössä

Veripalvelun tutkimus- ja tuotekehitysyksikkö on perehtynyt erityisesti solun pinnan glykokonjugaatteihin eli sokerirakenteisiin (kuva 1). Glykosylaation vaikutus tunnetaan erittäin hyvin punasoluissa, verihiutaleissa ja plasman proteiineissa. Sokerirakenteet säätelevät sekä verituotteiden sopivuutta, esimerkiksi veriryhmien muodossa, että tuotteiden säilyvyyttä ja toiminnallisuutta.

Veripalvelu kartoitti yhteistyökumppaninsa kanssa ihmisen kantasolujen pinnan glykomin ensimmäisenä maailmassa (Heiskanen ym. 2007, Heiskanen ym. 2009, Hemmoranta ym. 2007). Hankkeen tavoitteena oli osoittaa, että solujen pintarakenteet vaikuttavat niiden turvallisuuteen ja toimintaan. Havaitimme, että terapiaan aiottujen ihmisolujen kasvatus eläinperäisen materiaalin läsnä ollessa johtaa ihmisolujen kuorruttumiseen eläinperäisellä sokerirakenteella, jonka potilaan elimistö tunnistaa vieraaksi (Heiskanen ym. 2007, Nystedt ym. 2010). Tämän vuoksi soluhoidoivalmisteista tulisi ennen käyttöä aina tutkia kyseiset sokerirakenteet.

Terapeuttisten solujen toiminnallisuuden tutkiminen potilaan elimistössä on haastavaa. Olemme onnistuneet osoittamaan, että solun pinnan sokerit vaikuttavat sekä solujen kasvunopeuteen että niiden kulkeutumiseen elimistössä toivottuun paikkaan. Nämä alustavat havainnot luovat pohjaa mahdolliselle solun pintarakenteiden muokkaukselle, joka edelleen tehostaisi soluterapian vaikutusta.

Mesenkymaalaisia kantasoluja hoitoresistenttiin käänteishyljintään

Veripalvelu on ollut mukana useassa uusiin soluhoidoihin tähtäävässä tutkimushankkeessa. Vahvin solubiologinen osaaminen on mesenkymaalisten stroomasolujen (MSC, mesenchymal stromal cells) alalla (Laitinen ym. 2011). Veripalvelussa on myös kehitetty menetelmiä MSC:n tuottamiseksi ilman eläinperäisiä viljelymateriaaleja.

Käänteishyljintä (GVHD, graft versus host disease) lisää merkittävästi veren kantasolusiirron saaneiden potilaiden sairastavuutta ja kuolleisuutta. Siinä kantasolusiirteeseen sisältyvät T-solut tunnistavat potilaan kudokset vieraaksi ja käynnistävät niitä kohtaan sytotoksisen reaktion. MSC:t ovat vahvasti immunosuppressiivisia. Alustavissa kliinisissä kokeissa on saatu lupaavia tuloksia niiden käytöstä steroidiresistentin käänteishyljinnän hoidossa (Le Blanc ym. 2008).

Veripalvelun ensimmäinen pitkälle kehitetty soluhoidoivalmiste on luuytimestä eristettyjä MSC-soluja, joita käytetään hoitoresistenttiä käänteishyljintää sairastavien potilaiden kokeellisessa hoidossa. Hoito tapahtuu Fimean valmistuslupamääräyksen puitteissa, ja käynnistyy loppuvuodesta 2011 Helsingin yliopistollisessa keskussairaalamme.



Matti Korhonen

Dosentti Yliääkäri, SPR Veripalvelu, Solu- ja kudosterapiat

Leena Valmu



Dosentti Tuotekehityspäällikkö, SPR Veripalvelu, Tutkimus- ja tuotekehitysyksikkö



Johanna Nystedt

Päällikkö, SPR Veripalvelu, Solutuotantokeskus

KIRJALLISUUTTA

Heiskanen A, ym. . N-glycolylneuraminic acid xenoantigen contamination of human embryonic and mesenchymal stem cells is substantially reversible. *Stem Cells* 2007; 25: 197–202.

Heiskanen A, ym. Glycomics of bone marrow-derived mesenchymal stem cells can be used to evaluate their cellular differentiation stage. *Glycoconj J* 2009; 26: 367–84.

Hemmoranta H, ym. N-glycan structures and associated gene expression reflect the characteristic N-glycosylation pattern of human hematopoietic stem and progenitor cells. *Exp Hematol* 2007; 35: 1279–92.

Laitinen A, ym. The isolation and culture of human cord blood-derived mesenchymal stem cells under low oxygen conditions. *Methods Mol Biol* 2011; 698: 63–73.

Le Blanc K, ym. . Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579–86.

Nystedt J, ym. Human CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase is a novel stem cell marker linked to stem cell-specific mechanisms. *Stem Cells* 2010; 28: 258–67.