

## Solujen kieli muodostuu molekyyleistä

■ Markus Hotakainen

Kehitysbiologiassa tutkitaan eliöiden kasvua ja kehitystä. Pitkään oli hämärän peitossa, miten alkujaan samanlaiset solut tietävät kehittyä erilaisiksi elimiksi ja muiksi kudoksiksi. Tutkimuksen perusta laskettiin jo 1920-luvulla, mutta todellista läpimurtoa jouduttiin odottamaan kymmeniä vuosia. Nyt solujen kieli tunnetaan ja näköalat ovat huikeat. Tutkimuksen eturivissä on professori Irma Thesleffin johtama ryhmä Helsingin yliopiston Biotekniikan instituutissa.

Kehitysbiologian peruskysymys on se, miten solut tietävät mitä niistä tulee isona. Hedelmöityneessä munasolussa on kaikki solujen kasvuun tarvittava tieto: se on kirjattuna isältä ja äidiltä saatuihin geeneihin. Niiden sisältämän informaation perusteella solu lähtee jakautumaan.

Se, miten solut osaavat erilaistua ja sijoittua oikeille paikoille, perustuu kuitenkin solujen väliseen kommunikaatioon. Solussa itsessään ei voi olla siihen tarvittavaa tietoa, koska jokaisessa solussa on samat geenit.

– Käytännössä solun erilaistuminen perustuu siihen, että se alkaa lukea tiettyjä geenejä: jotkut geenit se ”avaa” ja toiset se ”sulkee”. Tieto siitä, mitä geenejä tietyn solun pitää lukea, on peräisin muilta, sen ympärillä olevilta soluilta. Ja se on nimenomaan meidän tutkimuskohteemme, Irma Thesleff toteaa.

Kun eri elimet lähtevät kehittymään, ne saavat alkunsa pienestä rykelmästä soluja, jotka ovat determinoituneet erilaisemmiksi kuin niiden ympäristössä olevat solut ja niistä muodostuu tietty elin tai ruumiinosa. Muutamasta sadasta tai ehkä vain muutamasta kymmenestä ”alkuperäisestä” solusta lähteneen kehityksen aikana elimeen tulee ulkopuolelta lähinnä vain verenkiertoon ja hermostoon kuuluvia soluja.

Solurykelmän sisälläkin tapahtuu erilaistumista, koska muuten esimerkiksi sydäimestä ei tulisi toimivaa elintä, vaan ainoastaan tietynlaisten solujen muodostama pallo. Ja tässä tullaan jälleen solujen välisen kommunikaatioon. Kehityksen kuluessa sitä ei tapahdu niinkään solurykelmän ja sen ympäristön välillä, vaan nimenomaan tietyn elimen muodostavien solujen välillä.

– Esimerkiksi hampaaksi kehittyvä solurykelmä voidaan siirtää hiireen, vaikkapa munuais-kapselin alle, missä on kasvun kannalta hyvä paikka, ja siitä kehittyä täydellinen hammas. Täysin uudesta ympäristöstä riippumatta.

### Pitkät perinteet

Miten solut sitten kommunikoivat toistensa kanssa? Biotekniikan instituutissa on tällä hetkellä kaksikin tutkimusryhmää, jotka keskittyvät solujen väliseen viestintään. Thesleff johtaa toista ryhmää ja Marja Mikkola, joka alkujaan tuli hankkeeseen molekyylibiologiaksi, johtaa toista.

Ryhmillä on paljon yhteistä laboratorion ja rahoituksesta laborantteihin ja opiskelijoihin, mutta karkeasti jako menee niin, että Thesleffillä tutkimuskohteina ovat hampaat, Mikkolalla karvat ja rauhaset

Tutkimusryhmät jatkavat alan vanhaa traditiota Suomessa. Thesleffin väitöskirjaohjaajana oli hänen setänsä, kokeellisen patologian professori Lauri Saxén, joka tutki solujen välistä viestintää munuaisessa. Sitä ennen Saxén oli työskennellyt eläinlääketieteen professori Sulo Toivosen kanssa. Hänen laboratoriossaan tutkitiin sammakon varhaisia kehitysvaiheita.

Toivosen opettajana oli puolestaan ollut Gunnar Ekman, joka oli saanut oppinsa saksalaisel-

ta Hans Spemannilta. Vuonna 1935 Nobelin lääketieteen palkinnon alkionkehitykseen liittyvästä tutkimuksesta saanut Spemann osoitti jo 1920-luvulla, että alkiossa on ”signaalikeskus”, joka määrää eri ruumiinosien ja elinten paikat.

Sen jälkeen yritettiin vuosikymmenten ajan selvittää, mitä nuo signaalit ovat ja miten ne välittyvät solulta toiselle. Molekyylibiologia ja biokemia olivat kuitenkin vielä niin alkuteki-joissään, että tutkijat olivat pitkään vain oikeilla jäljillä: soluissa on jotain ainetta, joka välittää viestejä.

1980-luvun lopulta 1990-luvun puoliväliin mennessä arvoitus vihdoinkin ratkesi. Silloin selvisi, miten solut viestivät toistensa kanssa ja millä ”kielellä” ne keskenään keskustelevat.

– Solujen kieli muodostuu signaalimolekyyleistä, liukoisista valkuaisaineista eli proteiineista. Toinen solu valmistaa niitä ja toisella solulla on reseptori, jolla se ottaa viestin vastaan ja reagoi sitten saamaansa signaaliin, Thesleff kertoo.

– Hienoa tässä on se, että erilaisten signaalien muodostamia perheitä on vain joitakin kymmeniä. Periaatteessa järjestelmä on siis yksinkertainen. Ja kaikissa eläimissä ja kaikissa elimissä on täsmälleen samat signaalit! Sitä ei olisi voitu koskaan edes kuvitella.

## Solujen viestintää

Löytö on ollut mullistava myös kehitysbiologian itsensä kannalta. Olipa tutkimuskohteena mikä tahansa eläin tai mikä tahansa elin, kaikki tutkivat periaatteessa samaa asiaa – ja samalla kielellä.

– Aikaisemmin, kun alan kokouksessa alkoi puhua kehittyvästä hampaasta, ihmiset lähtivät pois tai ryhtyivät puuhaamaan jotain muuta, mutta nyt tilanne on aivan toinen. Kaikki kiinnostaa kaikkia ja kaikki oppivat toisiltaan.

Löytö antoi lisävalaistusta myös evoluutioon. Aiemmin dna on jo osoittanut, että kaikki eliöt ovat lähtöisin samasta, toistaiseksi tuntemattomasta alkumuodosta, ja samaa kertoo solujen viestintäjärjestelmä.

– Signaalimolekyylit ovat pysyneet ihan samanlaisina ja itse asiassa myös proteiineja koodaavat geenin osat ovat täysin samoja. Tie-

tyt geenin voi siirtää vaikka sammakosta ihmiseen ja se toimii täsmälleen samalla tavalla, se tuottaa samaa signaalimolekyylä.

Kehitysbiologisen tutkimuksen myötä on saatu uutta tietoa myös niin sanotusta roska-dna:sta. Vielä jokin aika sitten oltiin siinä käsityksessä, että mahdollisesti jopa 90 prosenttia ihmisen dna:sta on täysin hyödytöntä ”tilkettä”. Niin ei kuitenkaan ole. ”Roska-dna:ssa” sijaitsevat säätelyalueet ohjaavat viestijärjestelmän geenien kopiointia ja kertovat, missä ja kuinka paljon signaalimolekyylejä tuotetaan.

– Tämä selittää suurelta osalta myös sen, miksi ihmisellä ja norsulla on erilainen ”nenä” ja miksi ihmisellä ja koiralla on erilaiset korvat: evoluution myötä geenien säätelyalueet ovat muuttuneet siten, että signaaleja syntyy eri paikoissa ja erilaisia määriä.

Thesleffin ryhmän tutkimuskohteena ovat juuri nämä signaalit. Laboratoriossa on mahdollista tehdä transgeenisia hiiriä, joilta esimerkiksi puuttuu jokin signaali. Nykytekniikka mahdollistaa jopa sen, että signaali saadaan puuttumaan vain tietyistä kudoksesta tai sitten sitä voidaan tuottaa tavallista enemmän.

Vaikka solujen välisen kommunikaation peruskysymykset on jo selvitetty, tutkittavaa riittää vielä paljon. Esimerkiksi signaalireitin yksityiskohdat ovat vielä osin tuntemattomia: miten solu vastaanottaa signaalimolekyylin ja miten se siihen reagoi.

– Tällaisia asioita ei kannata tutkia hiirillä, vaan soluviljelmillä. Jos taas tutkitaan yksittäisten signaalien vaikutusta ”sytyttämällä” ja ”sammuttamalla” niitä, tutkimuskohteena käytetään usein matoja tai banaanikärpäsiä. Ihmiselle paras malli on kuitenkin hiiri, koska se on nisäkäs ja silläkin geenimanipulaatio on nykyisin helppoa.

Nykyisin signaalimolekyylejä pystytään valmistamaan synteettisesti, mutta aiemmin niitä saatiin vain eläimistä ja elävistä soluista. Luiden kasvuun vaikuttava BMP-proteiini (*Bone Morphogenetic Protein*) löytyi 1960-luvulla, kun yhdysvaltalainen ortopedi Marshall Urist eristi luujauhusta luiden paranemista edistävän aineen.

Vasta myöhemmin selvisi, että proteiini on nimenomaan yksi tärkeimmistä solujen välisen kommunikaation signaalimolekyyleistä. Lisäksi se vaikuttaa muuhunkin kuin luiden kasvuun. BMP:n on todettu pitävän huolta esimerkiksi siitä, että banaanikärpäsen siipi kasvaa tietyn muotoiseksi.

Kudoksissa signaalimolekyylejä syntyy kuitenkin hyvin pieniä määriä, mikä osaltaan selittää niiden pitkäaikaisen piilottelun. Nykyisin signaalimolekyyleiden valmistus on merkittävää liiketoimintaa. Niitä tuotetaan geeniteknologian keinoin ja tuloksena on täysin puhdasta ”viestinainetta”.

– Signaalimolekyylejä voi ostaa kuka tahansa, mutta ne ovat kalliita – pieni määrä jauhetta maksaa satoja euroja – ja siksi alan tutkimuskin on tyyristä. Perustutkimusta joutuu valitettavasti jatkuvasti perustelemaan rahoittajille. Sovelluksiin ei kuitenkaan päästä ilman perustutkimusta.

Vaikka solujen viestiliikenteen selvittäminen on perustutkimusta puhtaimmillaan, sen tuloksilla on kuitenkin ollut jo pitkään myös käytännön sovellutuksia. BMP-proteiinia on käytetty 1990-luvulta lähtien luun kasvattamiseen esimerkiksi plastiikkakirurgiassa.

## Kiistellyt kantasolut

Tulevaisuudessa voi olla mahdollista tehdä asioita, joita ei vielä pystytä edes kuvittelemaan – samalla tavalla kuin vielä parikymmentä vuotta sitten ei olisi voitu kuvitellakaan, että kaikissa eläimissä ja kaikissa elimissä on täsmälleen samat signaalit. Yksi merkittävä, kaiken aikaa kasvava ja paljon lupauksia antava ala on kantasolututkimus.

– Tavoitteena on, että täysin erilaistumattomia kantasoluja saataisiin erilaistumaan vaikkapa luuksi, lihaksiksi tai hermosoluiksi. Siinä käytetään nimenomaan näitä signaalimolekyylejä ja jotta niitä opittaisiin käyttämään, on tiedettävä, miten ne toimivat ja vaikuttavat normaalissa kehityksessä.

Yhtenä tutkimuskohteena on se, miten samat signaalit saavat aikaan erilaisia vaikutuksia, kun kaikissa eläimissä ja kaikissa elimissä – kuten todettua – on täsmälleen samat signaalit. Siksi

tarvitaan tietoa solujen historiasta. Erilaistumattomilla kantasoluilla ei kuitenkaan ole historiaa, vaan se täytyy luoda.

– Jos kantasoluista halutaan saada esimerkiksi sydänsoluja, niille annetaan ensin yhtä signaalimolekyyleä, sitten toista, kolmatta ja niin edelleen. Jossain vaiheessa joidenkin signaalien vaikutus pitää estää, jotta joku toinen signaali pääsee vaikuttamaan. Näin pyritään löytämään ”reseptejä”, joiden avulla erilaistumattomista kantasoluista voidaan saada erilaistuneita, tiettyä kudosta muodostavia soluja.

Samat signaalit ovat hyvin usein syytä myös kehityshäiriöihin ja esimerkiksi syöpään. Elinten epämuodostumisissa on yleensä kyse on eräänlaisesta kommunikaatiokatkoksesta: solut eivät saa signaaleja, jotka ohjaisivat niiden kasvua ja kehitystä. Syövässä puolestaan kommunikaatiossa tapahtuu virhe, jonka seurauksena solut jatkavat jakautumistaan, vaikka ei pitäisi.

– Kehityshäiriöissä ei kuitenkaan ole välttämättä kyse siitä, että signaali puuttuisi. Voi olla, että solulta puuttuu reseptori, joka tarvitaan signaalimolekyylein vastaanottamiseen. Syy saattaa löytyä myös geenistä, jonka pitäisi käynnistää signaalointi, esimerkiksi mutaatio voi estää sen toiminnan. Kehityksen pysähtyminen johtuu kuitenkin siitä, että signaalien viestiketju syystä tai toisesta katkeaa.

Nyt ollaan jo siinä vaiheessa, että kehityshäiriöitä voidaan signaalimolekyyleiden avulla parantaa – tai ainakin aivan pian. Thesleffin ja Mikkolan ryhmä alkoi tutkia ektodysplasiini-nimistä proteiinia pian sen löytymisen jälkeen ja nyt sille on löytymässä käytännön sovellutus.

Ektodysplasiini on signaalimolekyyle, joka on välttämätön ihon pinnasta muodostuvien elinten, kuten esimerkiksi karvojen, rauhasien ja hampaiden, kehittymiselle. Kyseisen signaalireitin täytyy aktivoitua aivan elimen kehityksen alussa.

– Normaalin kehityksen tutkiminen on tärkeää, koska silloin tiedämme, miten sen pitäisi tapahtua. Sen myötä voimme sitten oppia, miksi kehitys menee joskus väärin tai jää kokonaan tapahtumatta. Ja sitten kun tunnemme erilaiset geeniverkostot, voimme yrittää vaikuttaa ihmisten sairauksiin, Thesleff toteaa.

Ihmisellä esiintyy harvinainen syndrooma, ektodermaalinen dysplasia, jota on vain pojilla, koska kyseinen geeni on x-kromosomissa. Syndroomasta kärsiviltä signaali puuttuu kokonaan, joten heillä on hyvin vähän hampaita, ohuet hiukset eikä lainkaan hikirauhasia.

– Hiirillä ja koirilla esiintyvä syndrooma pysytään jo parantamaan, kun vastasyntyneelle eläimelle ruiskutetaan suoraan suoneen synteettisesti valmistettua ektodysplasiinia. Silloin signaaliketju aktivoituu ja kehitys etenee normaalisti. Ensi syksynä Yhdysvalloissa on tarkoitus aloittaa kokeet hoidon soveltamisesta vastasyntyneisiin, joilla tiedetään olevan syndrooman aiheuttava geenivirhe. Se olisi ensimmäinen kertaa, kun ihmisellä pystytään parantamaan tällainen kehityshäiriö.

Alkion kantasolututkimukseen ovat vaikuttaneet siihen liittyvät eettiset kysymykset. Shinya Yamanaka sai John Gurdonin kanssa vuoden 2012 Nobelin lääketieteen palkinnon osoitettuaan, että erilaistuneet solutkin voidaan palauttaa kantasoluiksi.

– Kukaan ei olisi uskonut, että se on ylipääntään mahdollista, eikä etenäkään niin yksinkertaisella tavalla. Kun mikä tahansa solu pakotetaan ”lukemaan” kolmea tai neljää tiettyä geeniä, se palautuu kantasoluksi.

Menetelmä erilaistuneiden solujen palauttamiseksi takaisin kantasoluiksi vie pohjan kantasolututkimuksiin liittyviltä eettisiltä kiistoilta ja edistää perinnöllisten sairauksien tutkimusta. Potilailta voidaan ottaa hänen omia solujaan, palauttaa ne kantasoluiksi ja kokeilla sairaiden soluviljelmien avulla erilaisia hoitokeinoja. Ja muitakin sovellutuksia epäilemättä löytyy.

– Kun minulta aiemmin kysyttiin, voidaan-ko joskus kasvattaa uusia hampaita, olin hyvin skeptinen, mutta nyt kun kantasoluja voidaan tehdä erilaistuneista soluista, olen toiveikkaampi: jonakin päivänä se vielä onnistuu.

## TIETEELLISTEN SEURAIN VALTUUSKUNTA KÄYNNISTI TYÖN KOKONAISSTRATEGIAN LAATIMISEKSI

Maaliskuun alussa aloitti Tieteellisten seurain valtuuskunnassa (TSV) toimintansa TSV:n kokonaistrategiaa valmisteleva työryhmä. Työryhmä on jatkoa kehittämistyölle, jota valtuuskunnassa on tehty jo muutaman vuoden ajan ja jonka tulokset näkyvät esimerkiksi vuoden 2013 alussa voimaan tulleissa uusissa säännöissä.

Tieteellisten seurain valtuuskunta on tieteellisten seurojen yhteistyöelin. Sen lakisääteisiin perustehtäviin kuuluu jäsenseurojen (260 seuraa, 4 tiedeakatemiaa) ja niiden kautta tutkijayhteisön toiminnan tukeminen ja yhteistyön edistäminen, tieteellisen julkaisutoiminnan kehittäminen sekä tutkimustiedon käytön lisääminen yhteiskunnassa. Näillä alueilla on 2000-luvun kuluessa tapahtunut suuria muutoksia. Samalla TSV:n tehtävät ja yhteistyötahot ovat lisääntyneet. Tämä on synnyttänyt tarpeen linjata kokonaisvaltaisemmin, miten haasteisiin tulevaisuudessa vastataan. Miten TSV parhaiten toteuttaa ydintehtäviään muuttuvassa toimintaympäristössään? Miten se omalta osaltaan pyrkii edistämään sekä tiedeyhteisön yhteisiä etuja että tieteen ja yhteiskunnan vuorovaikutusta? Miten näissä kysymyksissä toimitaan yhteistyössä muiden kansallisten ja kansainvälisten toimijoiden kanssa?

TSV:n hallituksen kokouksessaan 11.2.2013 asettamaa ja nimeämää työryhmää johtaa kansleri **Ilkka Niiniluoto**. Hallitusta ryhmässä edustavat professorit **Eva Tammi-Salminen** (Suomalainen Lakimiesyhdistys) ja **Markku Leskelä** (kemian alan seurat). Muut jäsenet ovat Tutkimuseettisen neuvottelukunnan pääsihteeri **Sanna Kaisa Spoof** (henkilökunnan ja TSV:n yhteydessä toimivien neuvottelukuntien edustajana) sekä julkaisupäällikkö **Johanna Lilja** ja toiminnanjohtaja **Aura Korppi-Tommola** TSV:stä. Työryhmän sihteerinä toimii filosofian maisteri **Reija Lång**.

Kevään kuluessa työryhmä kuulee TSV:n jäsenseuroja, henkilökuntaa ja yhteistyökumppaneita. Strategian on määrä valmistua syksyllä 2013. Lisätiedot: projektisihteeri Reija Lång (reija.lang@tsv.fi).

Kirjoittaja on tiedetoimittaja ja tietokirjailija.