



Ympäristö ja yksilönkehitys

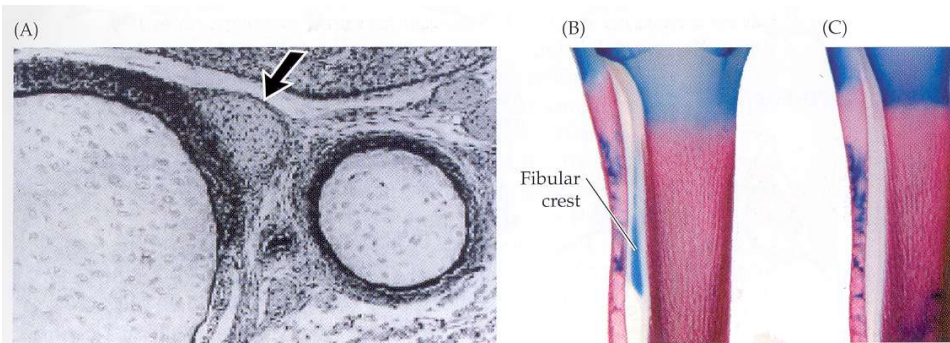
Kehitysbiologia, UEF

Ympäristö vaikuttaa normaaliin yksilönkehitykseen

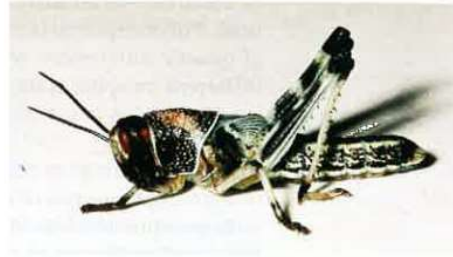
Fenotyypin muutos	ärsyke	lajeja
morfologinen	Ravinto	<i>Karttaperhoset (Nemoria), pistiäiset</i>
	Lämpötila	<i>Hämähäkkieläimet, perhoset (bicyclus)</i>
	Populaation tiheys	<i>Sirkat</i>
sukupuolinen	Stressi	<i>Konnat (Scaphiopus)</i>
	Sijainti	<i>Kärpäset (Bonellia)</i>
	Lämpötila	<i>Hopealkylki-kala (Menidia), kilpikonnat</i>
Saalistaja	Sosiaaliset suhteet	<i>Huulikalat, imurikalat</i>
	Saalistajan pakenemisen morfologia	<i>Vesikirppu, sammakko (Hyla)</i>
	Immunologiset muutokset	<i>Nisäkkäät</i>
Stressi	Lisääntymisen säätely	<i>Muurahaisyhdyskunnat</i>
	Sikiöaikainen	<i>Pohjeluun harja, linnut</i>
	Syntymän jälkeinen	<i>Polvilumpio, nisäkkäät; alaleuka, ihmiset</i>



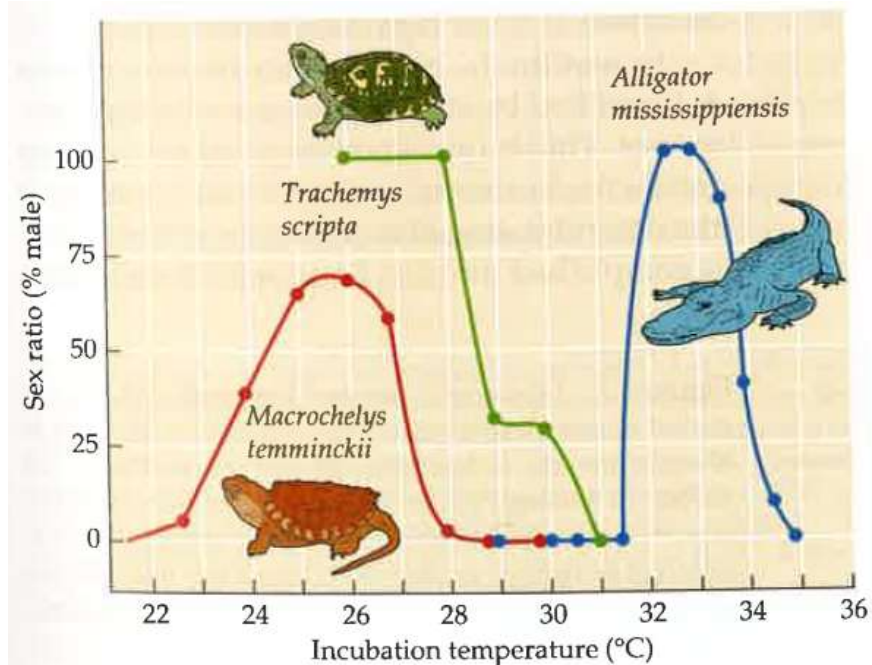
Sinipäähuulikalalla (Thalassoma bifasciatum) parvessa on aina yksi suurikokoinen ja värikäs koiraan sekä pienempiä, värittömpiä naaraista. Laumaan saapuvat uudet koiraat muuttuvat nopeasti naaraiksi. Vastaavasti, mikäli parven koiras kuolee, muuttuu yksi naaraista päivässä koiraksi: sen munasarjat surkastuvat ja kivekset kehittyvät.



Linnuilla on pohjeluussa harja (A,B), joka yhdistää pohjeluun sääriluuhun. Kanalla harjan kehittyminen vaatii alkion liikkumista munassa. Mikäli kanan alkion liikkuminen estetään, ei pohjeluun harjaa kehity (C).



Vaeltavalla sirkalla (*Schistocerca gregaria*) on kaksi rakenteeltaan hyvin eroavaa muoroa. Yleensä sirkka on vihreä ja pienisiipinen. Kuitenkin populaatiotiheyden kasvaessa se muuttuu mustaksi.



Monilla matelijoilla (ja joillain kaloilla) lämpötila vaikuttaa suoraan sukupuolen määräytymiseen. Esim. amerikan alligaattori tuottaa uroksia lähinnä 32-34 °C lämmössä, kun taas punakorvakilpikonnalla poikia on alle 28 °C:ssa.

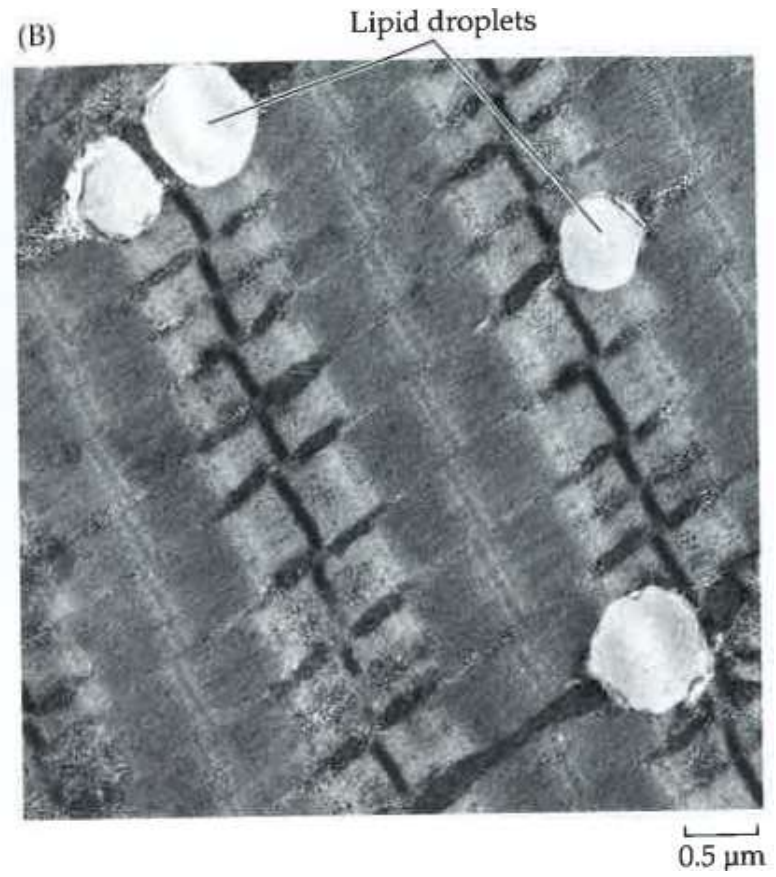
Liikunta

(A)



Liikunta ilman painovoimaa

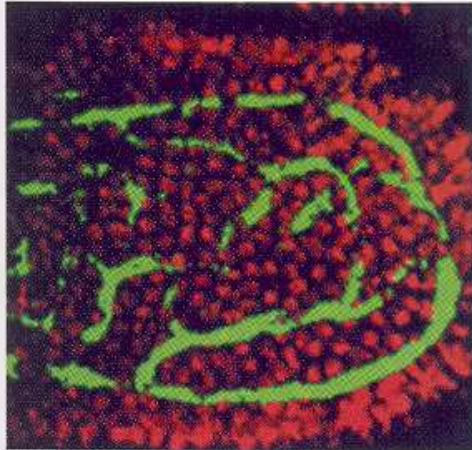
(B)



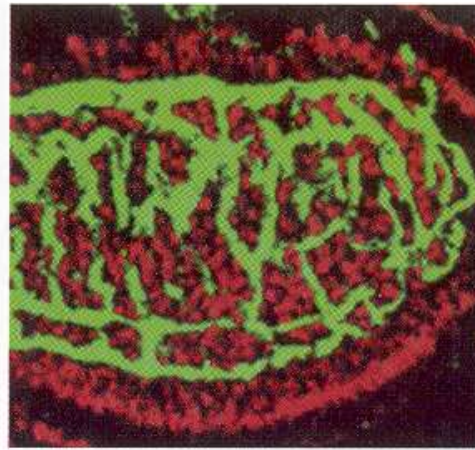
Ympäristö vaikuttaa elinkierron säätelyyn

Elinkierron muutos		lajeja
Toukkavaiheen ajoitus	Kasvualustan määräämä metamorfoosi	<i>Simpukat, kotilot</i>
	Saaliin määräämä metamorfoosi	<i>Kotilot, nivelkotilot (polyphagopora)</i>
	Lämpötila/valojakson määräämä metamorfoosi	
Diapaussi	Talvehtiminen	<i>Hyönteiset</i>
	Viivästynyt alkion implantaatio	<i>Nisäkkäät</i>
Seksuaalinen kehitys	Lämpötila/valojaso	<i>Lehtikirovat (megoura)</i>
	Lämpötila	<i>Levät (Volvox)</i>
Symbioosi/ parasitismi	Veriateriat	<i>Hyttyset (aedes)</i>
	Kuokkavieraat	<i>Pikkuseepia-mustekalat (euprymna), nisäkkään suoliston organismit</i>
	Parasiitit	<i>Hyönteisten bakteerit (wollbachia)</i>
Kasvi-hyönteisvuorovaikutukset		

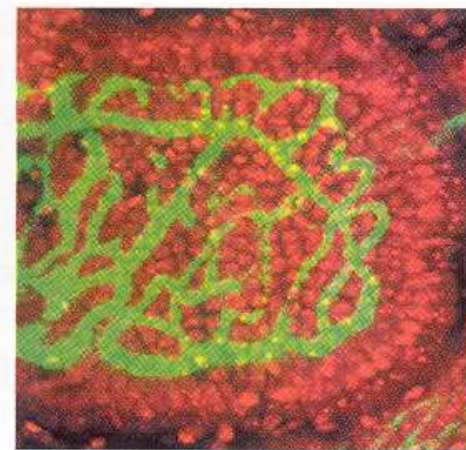
Bakteerivapaan hiiren suolen
hiussuonisto



Normaali suolen
hiussuonisto

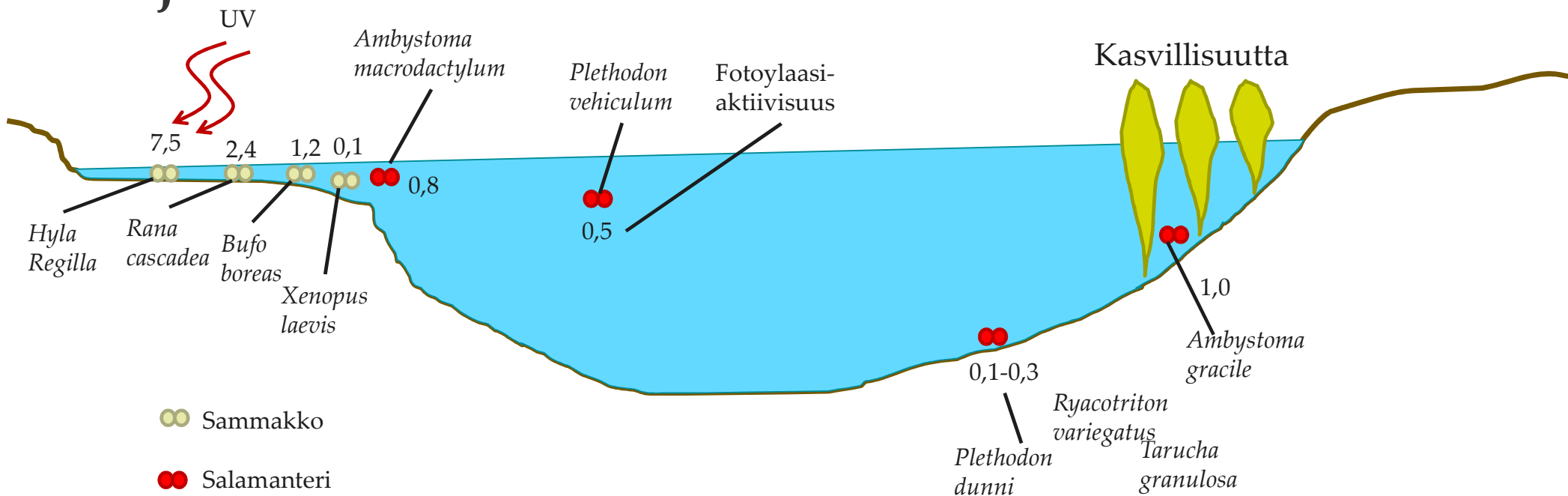


Bakteerivapaa hiiri + *Bacteroides
thetaiotaomicron*



Nisäkkäiden suoliston kehittyminen vaatii normaalin bakteeriflooran, joka saadaan normaalisti alatiesynnytyksessä. Bakteerivapaassa ympäristössä ohutsuolen hiussuonisto kehittyy huonosti. Hiussuonisto saadaan korjattua altistamalla eläin yleiselle suolistobakteerille.

Munat altistuvat UV-säteilylle, mutta siltä voi suojautua



Auringon UV-säteily vaurioittaa DNA:ta etenkin eläimillä, joiden yksilöt kehittyvät pintavesissä. Säteilyä voidaan välttää nopealla yöaikaan tapahtuvalla yksilönkehityksellä.

Eläimet voivat erittää UV-valolta suojaavia molekyylejä ympärilleen (esim. merisiili). Lisäksi sammakolajeilla, joiden munat altistuvat voimakkaalle UV-säteilylle, on kehittynyt tehokkaat DNA-vaurioiden korjausmekanismit.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

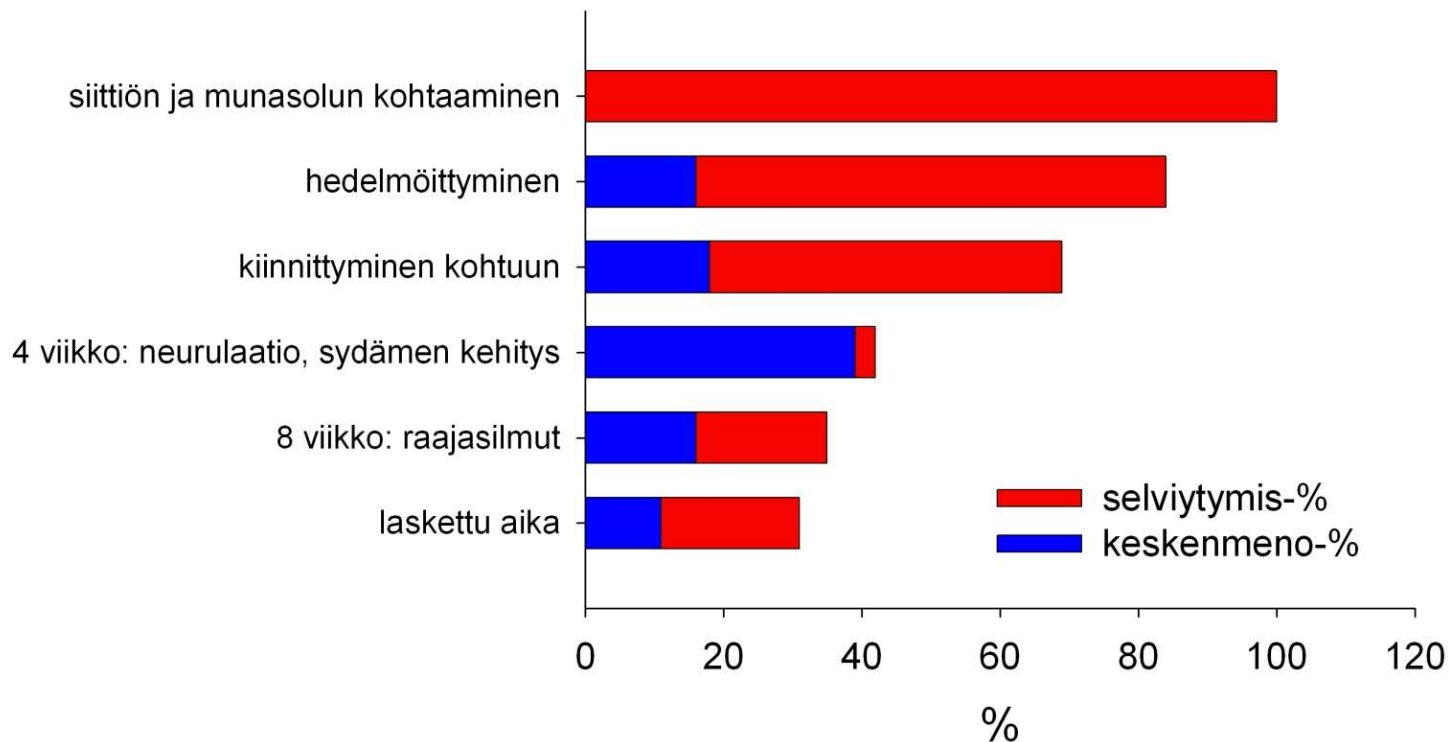
uef.fi



Kehityshäiriöt

Kehitysbiologia, UEF

Vain 25% hedelmöityksistä kehittyy normaalisti



Todennäköisyys hedelmöittyneen ihmisen munasolun kehittymisestä syntymään saakka on n. 30%. Jopa puolet alkioista ei kiinnity kohtuun lainkaan.

Lisäksi vakavia kehityshäiriöitä esiintyy 5% vastasyntyneistä.

Kromosomimutaatio havaitaan 50%:lla keskenmenoista ja 6% vastasyntyneistä (50%:lla kehityshäiriö).

Yleisimmät kehityshäiriöt

kehityshäiriö	Yleisyys (%)	kehityshäiriö	Yleisyys (%)
Jalkaterän ja nilkan epämuodostuma	0,56	Vesipää	0,09
Hermostoputken häiriö	0,32	Peräaukon puuttuminen	0,09
Sydämen toimintahäiriö	0,15-0,39	Silmien kehityshäiriö	0,04
Lonkan kehityshäiriö	0,2	Raajojen kehityshäiriö	0,04
Monisormisuus/sormien yhteen kasvu	0,2	Henki- ja ruokatorven välinen aukko	0,03
Virtsaputken kehityshäiriö	0,15	Munuaisten kehityshäiriö	0,02-0,03
Huulihalkio	0,12-0,16	Kallon saumojen ennenaikainen sulkeutuminen	0,015
Downin syndrooma	0,12-0,14	Vatsapeitteen halkio	0,01

Taustalla kolme selittävää tekijää:

- 1. Geneettiset mekanismit,*
- 2. Ympäristön vaikutus*
- 3. Tilastolliset sattumat*

Kromosomihäiriöt ovat tavallisimpia kehityshäiriöiden aiheuttajia

Yleensä autosomaattiset kromosomihäiriöt ovat tappavia (esim. yleinen kromosomi 16:sta trisomia 8% kesken-menoista).

Yleisin kromosomihäiriö Downin oireyhtymä (21 trisomia) , joka esiintyy 0,16% synnytyksistä. Oireyhtymä aiheuttaa sydämen ja ruoansulatus-elinten toimintahäiriöitä (1/2 tarvitsee sydämen avokirurgiaa 6 kk iässä), kasvojen lihasten eroja ja kehitysvammaisuutta (vastaa 5-7 vuotiaan tasoa).

Harvinaisemmat kromosomien 13 ja 18 trisomiat voivat säiliä elinkykyisinä erityishoidossa vuosien ajan. Myös niissä ilmenee aivojen ja sydämen kehityshäiriöitä.



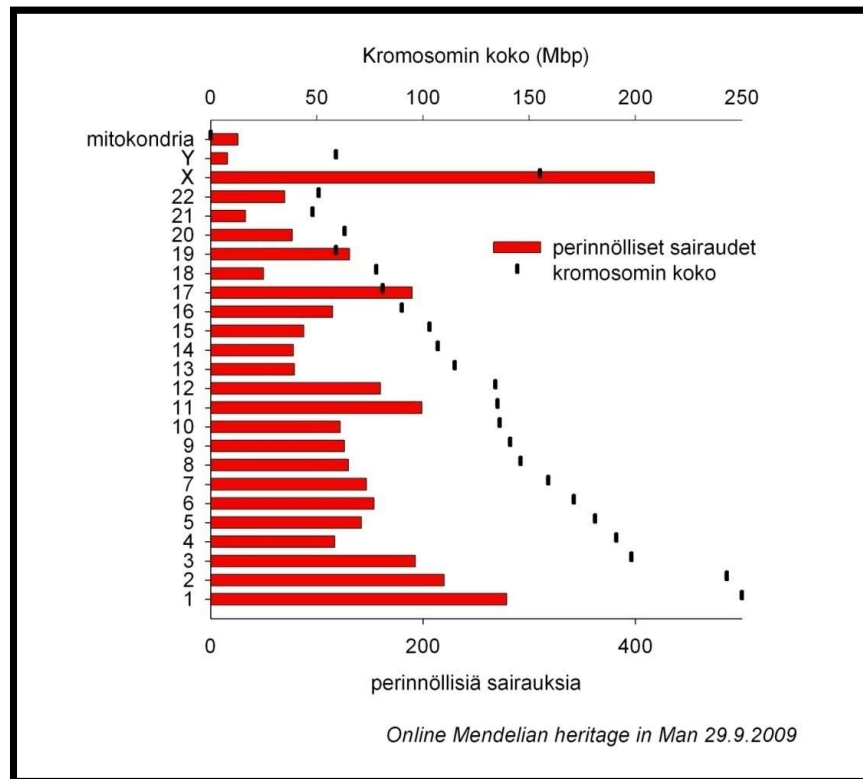
Encyclopedia Britannia Kids

Sukupuolikromosomien häiriöt

Sukupuolikromosomien häiriöt eivät yleensä ole tappavia.

- *Ylimääräinen Y-kromosomi esiintyy 0,05% syntyvistä eikä aiheuta keskenmenoja. Seurauksena voi olla oppimisvaikeuksia.*
- *X-kromosomiin liittyvät kromosomimutaatiot ovat yleisiä ja niitä havaitaan jopa 9 % keskenmenoista. Pojan ylimääräinen X-kromosomi (XXY) on yleisin (0,2%) ja aiheuttaa Klinefelter-oireyhtymän. Seurauksena on oppimisvaikeuksia ja hedelmättömyyttä.*
- *Vastaavasti tyttöjen XXX esiintyy 0,1% syntyvistä ja aiheuttaa oppimisvaikeuksia (vaikka kussakin solussa vain 1 X-kromosomi aktiivinen).*
- *Haploidinen X (Turnerin oireyhtymä) esiintyy 0,04% syntyvistä ja se aiheuttaa 10% keskenmenoista. Oireyhtymä aiheuttaa lyhytkasvuisuutta, kuukautisten puuttumista, rintojen ja karvoituksen kehittymättömyyttä sekä munuaisten ja aivojen rakennehäiriöitä.*
- *Tunnetaan myös harvinaisia kromosomihäiriöitä: XXXX ja XXXXX*

Suuri joukko geenimutaatioita liittyy periytyviin sairauksiin



Perinnöllisiä sairauksia liittyy kaikkiin kromosomeihin , minkä lisäksi mitokondrio-DNA:ssa tunnetaan kokoonsa nähden paljon geneettisiä sairauksia. Osa sairauksista vaikuttaa jo sikiöllä/vastasyntyneellä, jolloin puhutaan kehityshäiriöistä. 15% perinnöllisistä sairauksista johtuu geenien vaihtoehtoisesta pilkkoutumisesta.

Suuri joukko geenimutaatioita liittyy periytyviin sairauksiin

Yksittäisen geenin muutos voi näkyä joko yhdessä tai useassa kehityshäiriössä. Lisäksi kehityshäiriö voi johtua usean geenin muutoksista.

- *Gain-of-mutaatioissa mutatoituneen geenin tuotetta ei voida säädellä.*
- *Dominant-negative-alleleissa molekyylikompleksin yhdenkin alayksikön muutos aiheuttaa toimintahäiriön.*

*Tavallisin perinnöllinen kehityshäiriö ihmisellä on **särö-X-oireyhtymä**, jossa X-kromosomissa oleva geeni sisältää ylimääräisiä CGG-jaksoja. Lisäksi geeni on hypermetyloitunut.*

Oireyhtymä havaitaan 0,1 % miehistä ja 0,05% naisista (0,5% kantaja) ja se aiheuttaa usein autismin oireita. Lisäksi esiintyy ongelmia hienomotoriikassa, hyperaktiivisuutta, raivokohtauksia.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Teratogeenit

Kehitysbiologia, UEF

Yksilönkehitystä häiritsevät useat tekijät

Häiritsijät (disruptors) vaikuttavat yksilönkehitykseen aiheuttaen kehityshäiriöitä.

- Kemikaalit voivat vaikuttaa kehitykseen muuttamalla perimää (*mutageeni*) tai aiheuttamalla muutoksen suoraan (*teratogeeni*).
 - Teratogeenit aiheuttavat alle 10% kehityshäiriöistä
-

Talidomini

Talidomini on tunnetuin kehityshäiriöiden aiheuttaja. Se keksittiin vuonna 1955 potentiaalisesti lääkeaineeksi.

Tuote todettiin eläinkokeissa turvalliseksi ja sitä markkinoitiin ilmaisnäytteinä esim. aamupahoinvointiin 46 maassa ilman tietoa toiminnasta tai käyttöturvallisuudesta.

Lääke aiheutti vakavia kehityshäiriöitä 10000 lapselle (5000 kuoli) ennen kuin se poistettiin markkinoilta 1961.

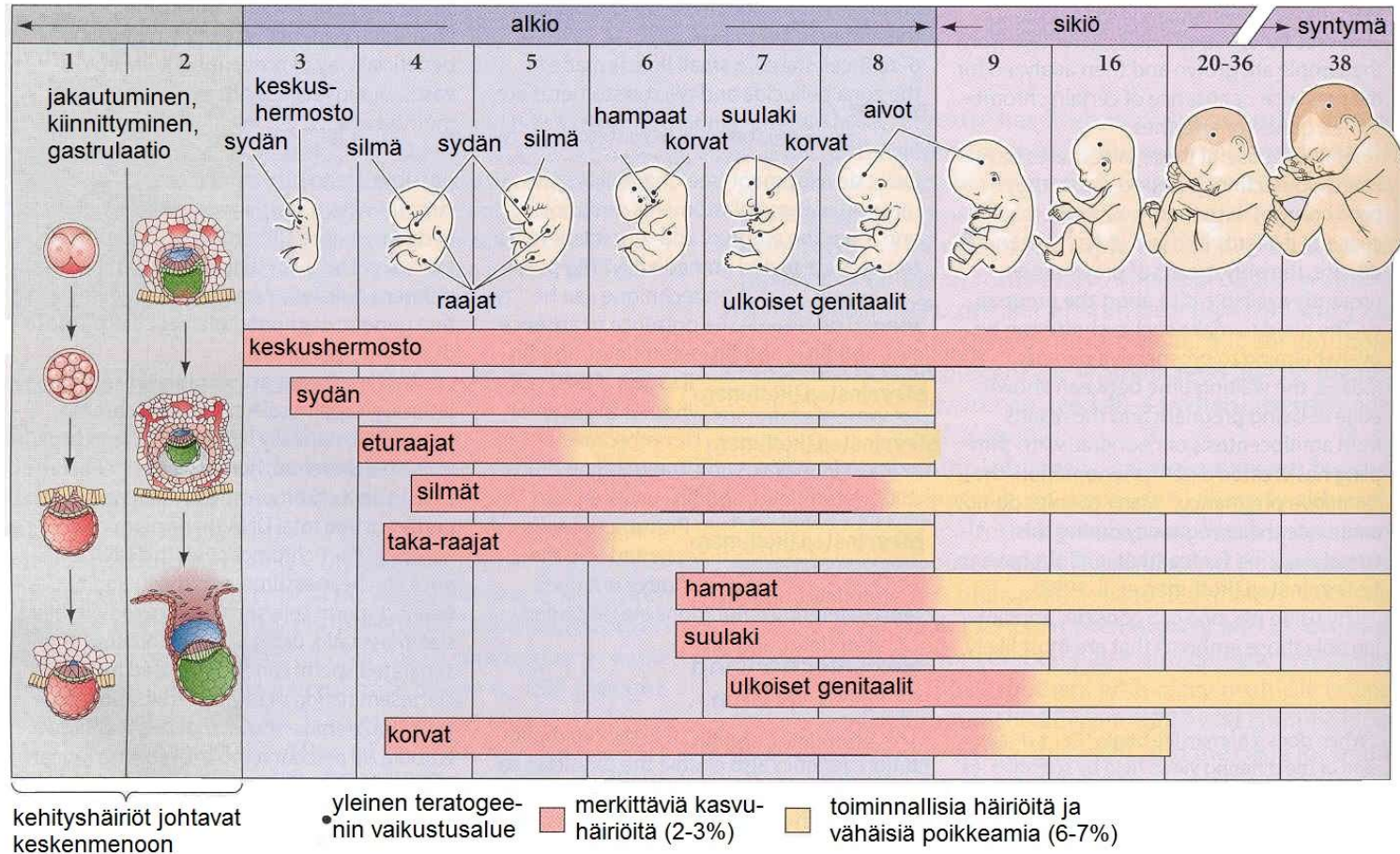
Lääke on yhä käytössä luuydinkasvainten ja lepran hoidossa.

Talidomini muutti lääkelainsäädäntöä useissa maissa (vaikutus osoitettava, laajat kliiniset testit).



Mail online

Kehityshäiriöt riippuvat kehitysvaiheesta



Raskaustesti 14-35 vrk

Alkioon vaikuttavia aineita on monia

YLEISIÄ KEHITYSHÄIRIÖIDEN AIHEUTTAJIA: lääkkeet ja kemikaalit

<i>Alkoholi</i>		<i>Metyylielohopea</i>	<i>Teollisuus, fossiiliset polttoaineet</i>
<i>Aminoglykosidit (Gentamysiini)</i>	<i>Antibiootti</i>	<i>Retinoidihappo (Isotretinoin, Accutane)</i>	<i>Aknelääkkeet</i>
<i>tetrasykliini</i>	<i>Antibiootti</i>	<i>Streptomysiini</i>	<i>Antibiootti</i>
<i>Antityroidit (PTU)</i>	<i>Tyroksiinin tuotannon hillitsijä</i>	<i>Aminopteriini</i>	<i>Syöpälääke</i>
<i>Trimetadioni</i>	<i>Epilepsialääke</i>	<i>Talidomidi</i>	<i>Lääke</i>
<i>Valproidihappo</i>	<i>epilepsia-, skitsofrenialääke</i>	<i>warfiini</i>	<i>Veren hyytymistä estävä lääke</i>
<i>Dietyylstilbesteroli (DES)</i>	<i>Synteettinen estrogeeni</i>	<i>Kortisoni</i>	<i>Hormoni</i>
<i>Lyijy</i>		<i>Bromi</i>	<i>Teollisuus, maatalous</i>

YLEISIÄ KEHITYSHÄIRIÖIDEN AIHEUTTAJIA: muut

<i>IONISOIVA SÄTEILY</i>	<i>Röntgen</i>	<i>MIKRO-ORGANISMIT</i>	
<i>HYPERTERMIA</i>	<i>Kuume (38,9 °C) estää hermostoputken sulkeutumisen</i>	<i>Coxsakkie-virus</i>	<i>Kuume & lihassärky, aivokalvon & lihastulehdus,</i>
		<i>Cytomegalo-virus</i>	<i>Yleinen herpes-virus (USA:ssa 50-80% 40-vuotiaista kantajia)</i>
<i>ÄIDIN METABOLIA</i>		<i>Herpes simplex</i>	<i>Yskänrokko, huuli & sukupuoliherpes</i>
<i>autoimmuunisairaudet</i>	<i>Rh tekijät</i>	<i>Parvovirus</i>	<i>Pikkurokko</i>
<i>Diabetes</i>		<i>Vihurirokko</i>	
<i>Aliravitsemus</i>		<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Alkueläin, silmä- & aivovaurioita</i>
<i>Phenylketonuria</i>		<i>Treponema pallidum</i>	<i>Kuppa</i>

Alkoholin on yleisin teratogeeni

Alkoholi on yleisin teratogeeni. Vakavia kehityshäiriöitä aiheuttava fetaalialkoholi-oireyhtymä (FAS) on diagnosoitu n. 0.2 % vastasyntyneistä.

Oireyhtymä on 3. yleisin kehityshäiriö USA:ssa. FAS kehittyy 30-40% alkoholistiäitien lapsista ja se on diagnosoitu 50%:lla HKI:n sosiaalihuollon asiakkaiden lapsista (2002). Riskirajana pidetään 10 pulloa keskiolutta viikossa.

Riskirajasta väitellään kovasti. Kuitenkin jo 7 mM pitoisuus (vastaa yksittäistä alkoholiannosta) vaikuttaa sikiön aivoissa muutoksia estämällä tiettyjen liimaproteiinien toimintaa.

Äidin alkoholinkäyttö vammautti Jennyn pysyvästi jo sikiönä – hänestä kasvoi silti moninkertainen voittaja

A-studio tapasi Jenny Kärkkäisen ensimmäisen kerran kymmenen vuotta sitten. Miten aikuistuminen on sujunut sen jälkeen?

Kehitysvammaisuus 23.4.2019 klo 07:31 | päivitetty 24.4.2019 klo 10:50



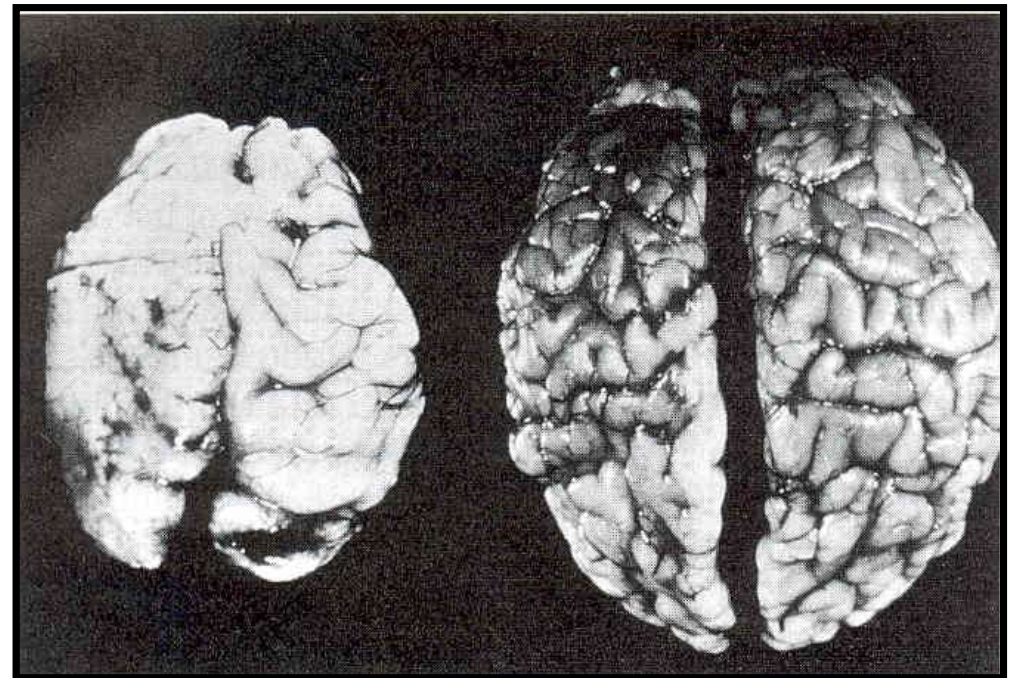
Alkoholi vaikuttaa hermoston kehittymiseen

Hiirimalleilla on osoitettu, että alkoholi aiheuttaa sikiöön näkyviä muutoksia 12 tunnin kuluessa juomisesta.

Alkoholin aiheuttaa hermosoluja tuhoavia happi-radikaaleja, jolloin etuaivojen kehitys häiriintyy tai estyy kokonaan.

Hermostopienan solujen vaeltaminen kasvojen alueelle on tällöin häiriintynyt, koska alkoholi vaikuttaa niiden vaeltamiseen liittyvään Shh-säätelytekijään.

Alkoholi vaikuttaa myös DNA-metylaatioon.



Fas aiheuttaa ongelmia

FAS aiheuttaa jälkeenjääneisyyttä, jolloin 16-vuotias vastaa sanavarastoltaan 6-vuotiasta ja matemaattiselta lahjakkuudeltaan 10-vuotiasta.

Oireyhtymään kuuluvat lisäksi puutteellisesti kehittynyt nenänselkä, pienisilmäisyys, kasvuhäiriöt ja vaikeimmillaan pienipäisyys sekä aivojen epämuodostumat.

Myöhempi kehitys ei FAS lapsilla ole kovin lupaava. Suomessa alkoholille sikiöaikana altistuneista 44% on huostaanotettu jo 1 elinvuoden aikana (Koponen 2006).

FAS:n lisäksi tunnetaan lievempiä muotoja, jolloin puhutaan ryhmästä sairautia (Fatal Alcohol Spectrum Disorder, FASD tai FAE). Lieviä oireita on suomessa n. 0,6 % vastasyntyneistä.

Long-term Consequences of FAS (N=473, Age Range 6-51 Years)

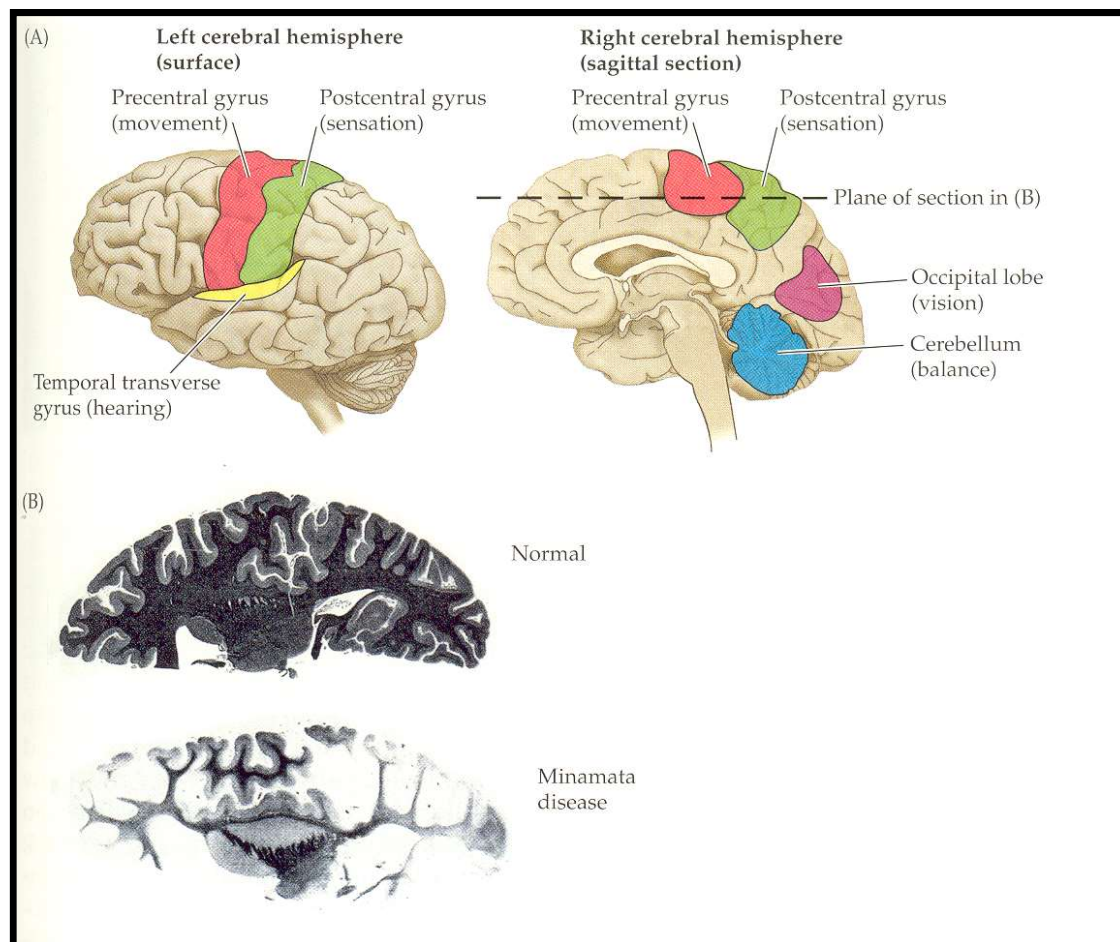


Source: Streissguth AP, et al, Final report, CDC Grant R04/CCR008515: August, 1996

Metyylielohopea

Japanilainen tehdas tuotti 1950-luvulta lähtien asetaldehydiä elohopeasulfaatilla. Sivutuotteena syntynyt metyylielohopea laskettiin mereen **Minamata** lahteen. Elohopea kertyi kaloihin ja seurauksena oli vakavia hermostollisia vaurioita 10% kaupunkiin syntyneistä lapsista 20 vuoden aikana.

Metyylielohopea vaikuttaa keskushermostoon aiheuttaen oppimisvaikeuksia, näkö- ja liikuntakyvyn kehityshäiriöitä.



Kemikaaleja käytetään paljon, tutkitaan jonkin verran

Maailmassa tuotetaan teollisesti n. 50000 kemiakaalia ja uusia tuodaan markkinoille 500 vuodessa. Useimmista kemikaaleista ei testata niiden teratogeenisiä vaikutuksia. Monet labrakemikaalit ovat myrkyllisiä, joten niiden työturvallisuustiedotteet kannattaa lukea aina.

Meidänkin oppiaineessa käytetään useita sikiövauriota aiheuttavia kemikaaleja:

Etyleeniglykolimonoetyylieetteri

Haloperidol

Formamid

Depex, gurr

NMA

Dimetyyliformamidi, N,N-

Sykloheksimidi

Lyijynitraatti

Lyijy(II)asetatti-3-hydr.

Retinolipalmitaatti

Retinoliasetatti, all trans synt.

Kongopunainen

Bentso(a)pyreeni

Akryyliamidi

Nocodazole

Retinoic acid all trans

Timolol maleaatti

Prazosin hydrokloridi

Heksaani, n-

Pentakloorifenoli, C14

Tolueeni

Myös "luonnon" kemikaalit voivat olla teratogeenisiä

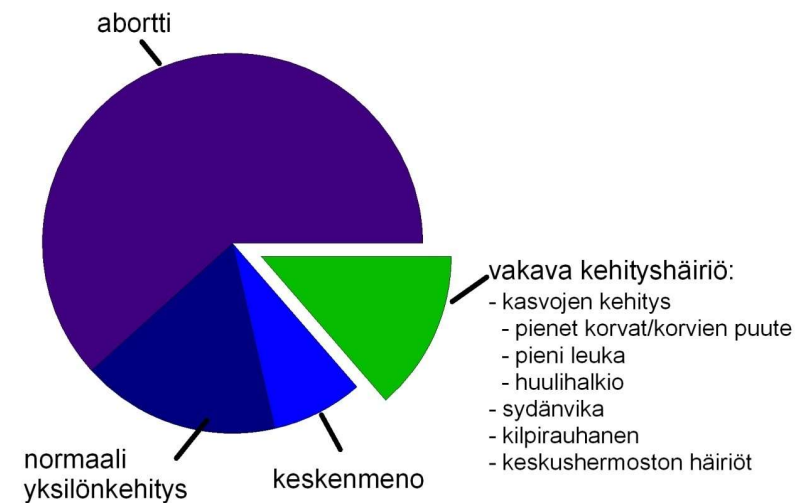
A-vitamiini on erittäin suurina pitoisuuksina teratogeeninen. Sen hape-tettua muotoa, retinoidihappoa käytetään aknelääkkeenä etenkin USA:ssa.

1980- luvulla havaittiin, että retinoidihapon käyttö raskauden aikana lisää vakavien kehityshäiriöiden todennäköisyyttä (kehityshäiriöitä 45% lapsista).

Retinoidihappo vaikuttaa Hox geenien kautta hermostopienen solujen kykyyn muodostaa kasvojen rustoa ja luustoa.

Retinoidihapon herkkyys on ihmisellä 20-35 vrk:n kohdalla eli riski lääkkeen käyttöön ennen raskaustestin tulosta suuri etenkin ei-toivottujen raskauksien kohdalla.

Retinoidihappoon liittyvät kehityshäiriöt



Lammer N Engl J Med 313:837-841. 1985

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Hormonihäiritsijät

Kehitysbiologia, UEF

Hormonihäiritsijät aiheuttavat vähäisiä kehitysvaurioita

Hormonihäiritsijät aiheuttavat perinteisiä teratogeenejä pienempiä kehitysvaurioita. Usein muutoksia ei kyetä näkemään ilman mikroskooppia tai geeniekspression tutkimista. Lisäksi ne vaikuttavat johonkin luonnolliseen hormonaaliseen reittiin, jolloin esim. ympäristöolosuhteet voivat vaikuttaa niiden tehokkuuteen.

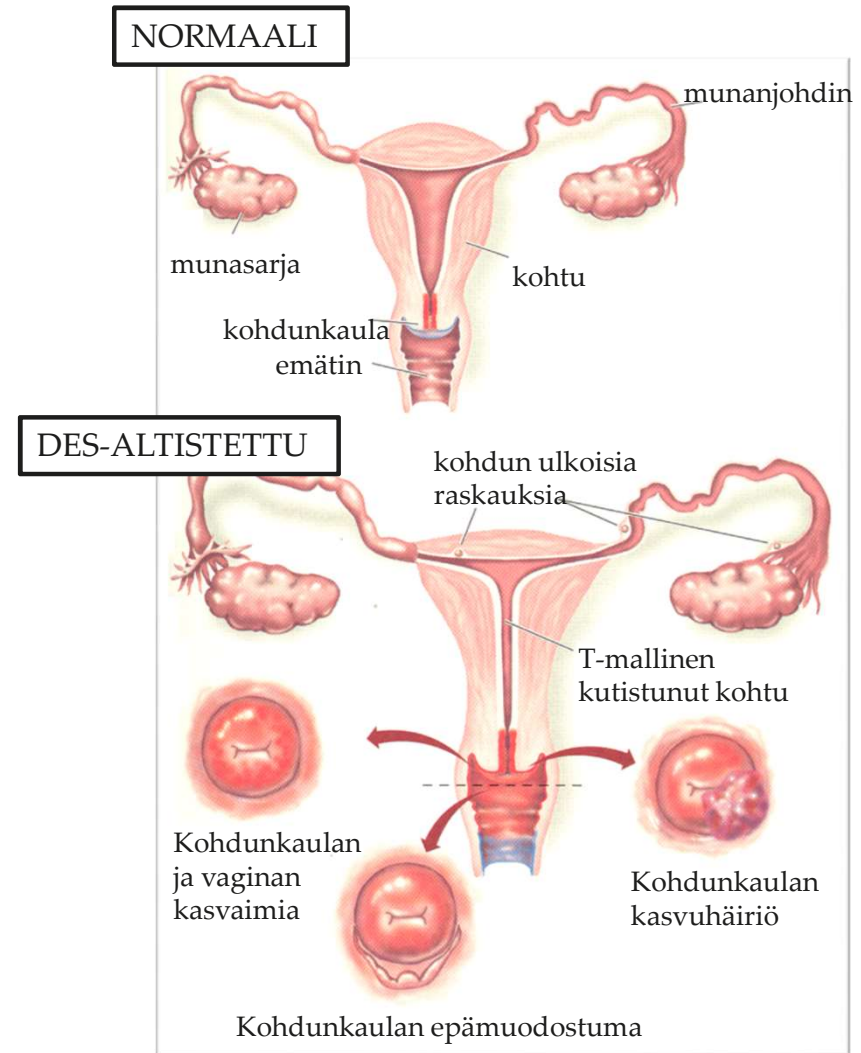
Tämä vähentää niiden "vaarallisuutta", minkä vuoksi monia tunnettuja hormonihäiritsijöitä voidaan käyttää teollisuuden tuotteissa .

*Hormonihäiritsijät voivat **matkia** hormonia liittyen niiden reseptoreihin (esim. DES), **estää** hormonin vaikutuksen (esim. DDT metaboliitti DDE estää testosteronin toiminnan), **lisätä** hormonien synteesiä (esim. hyönteismyrkky atrasiini lisää estrogeenituotantoa), **vaikuttaa hormonin kuljetukseen/hajotukseen** (esim. PCB vaikuttaa kilpirauhasen kautta muihin kudoksiin) tai herkistää elimistön hormonille (esim. BPA lisää estrogeenireseptorien määrää).*

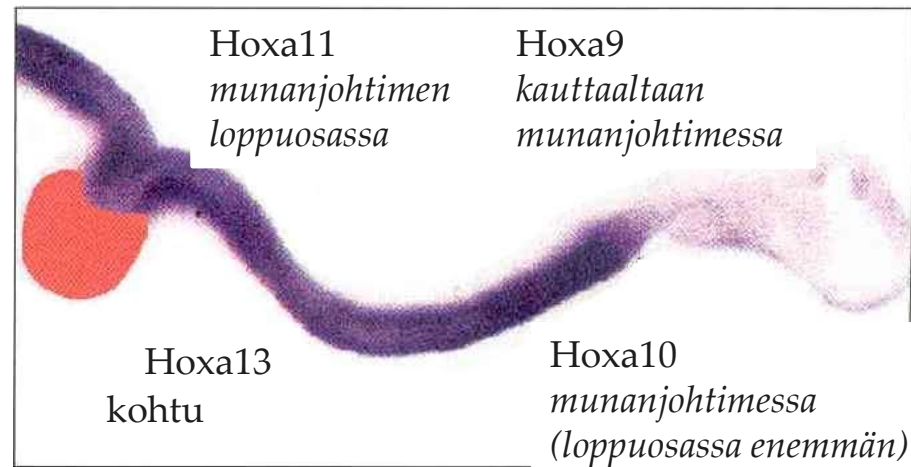
Hormonihäiritsijät vaikuttavat usein lisääntymiselimiin

Dietylistilbesterolia (DES) käytettiin 1940-1960 luvuilla raskauden aikaisiin komplikaatioihin (joihin se tiedettiin tehottomaksi) kunnes osoitettiin, että kemikaali aiheuttaa tyttölapsille kohdunkaulan syöpää (0.1%) ja sukupuolielinten kehityshäiriöitä (95%).

*Monet hormonihäiritsijät vaikuttavat kivesten rakenteeseen tai siittiöiden määrään/laatuun. Tällaisia ovat esim. uuden auton hajun aiheuttavat **ftalaatit** (useita kielletty EU:n alueella).*



DES vaikuttaa Hox-geeneihin



DES vähentää Hox-geenin (Hoxa10) transkriptiota Wnt signaalin kautta. Hox10 ekspressoituu munanjohtimessa ja on välttämätön sen kehittymiselle.

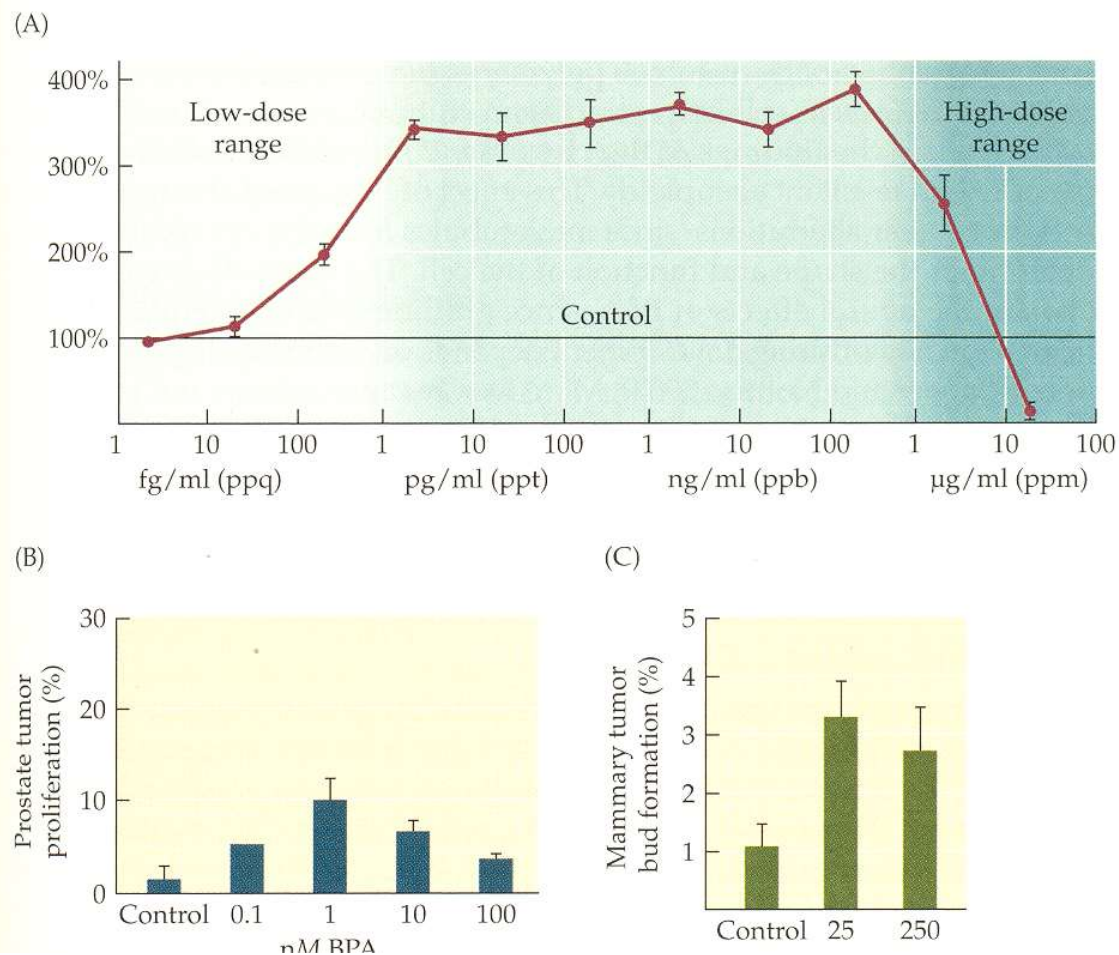
DES vaikuttaa Wnt-signaalin avulla myös monien estrogeeniherkkien geenien metylaatioon, jolloin vaikutukset ulottuvat muualle kehoon. DES aiheuttaa myös esim. sairaalloista ylipainoa.

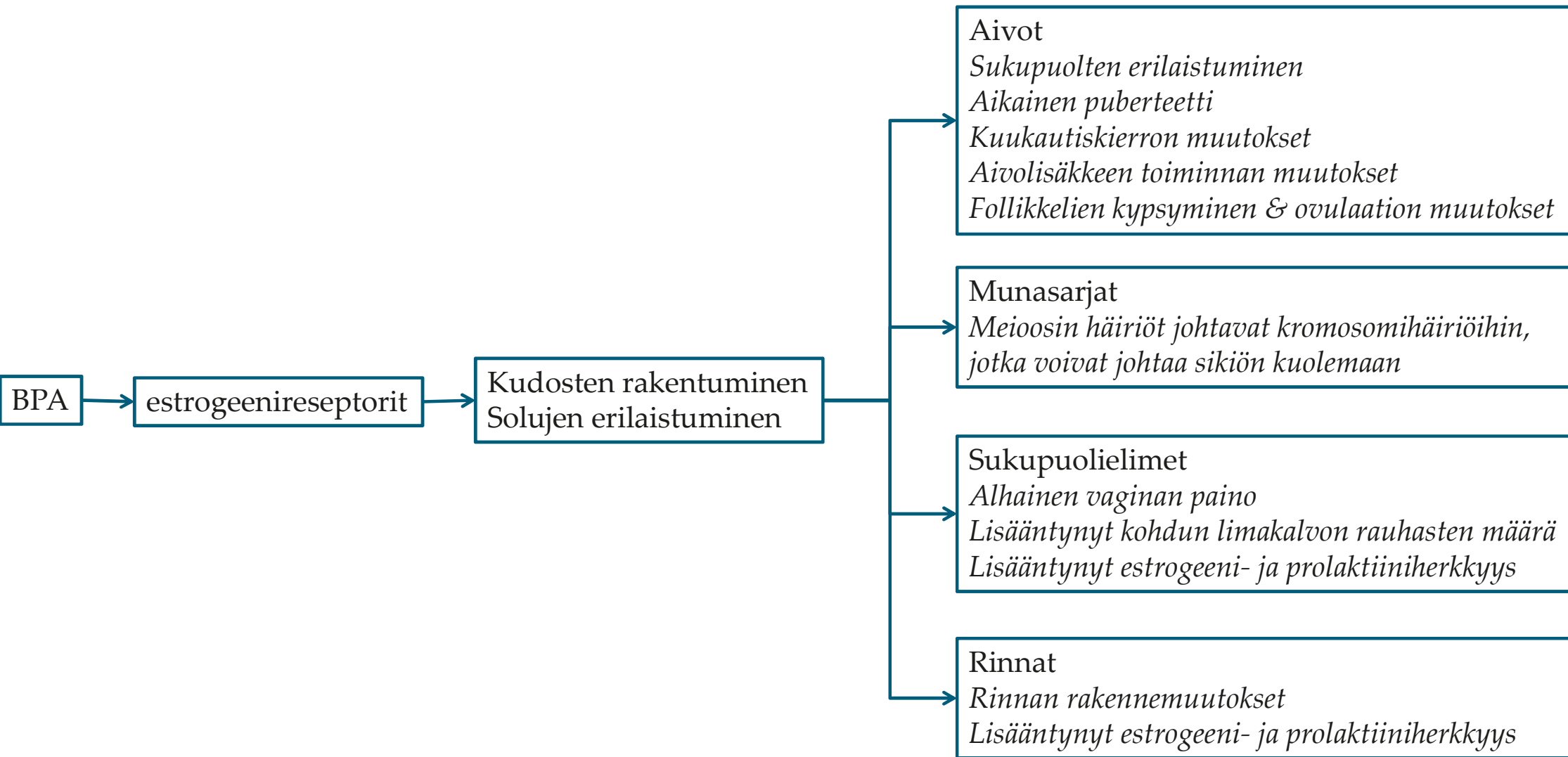
Muovinpehmen BPA

Bisfenoli A (BPA) kehitettiin 1930-luvulla estrogeeniksi, mutta nykyään sitä käytetään laajalti muoviteollisuudessa (tuttipullot, lelut, alumiinitölkit, värikkäät Nalgene© juomapullot).

BPA aiheuttaa vaikuttaa estrogeenireseptoreiden kautta moniin sukupuoliominaisuuksiin molemmilla sukupuolilla. Lisäksi BPA aiheuttaa rinta- ja eturauhassyöpää hyvin alhaisilla pitoisuuksilla.

BPA ei vaikutta perinteisen annosvaste-oletuksen mukaan vaan suurilla pitoisuuksilla vaste voi olla pienempi. Tämän oletetaan olevan tyypillistä hormonihäiritsijöille.



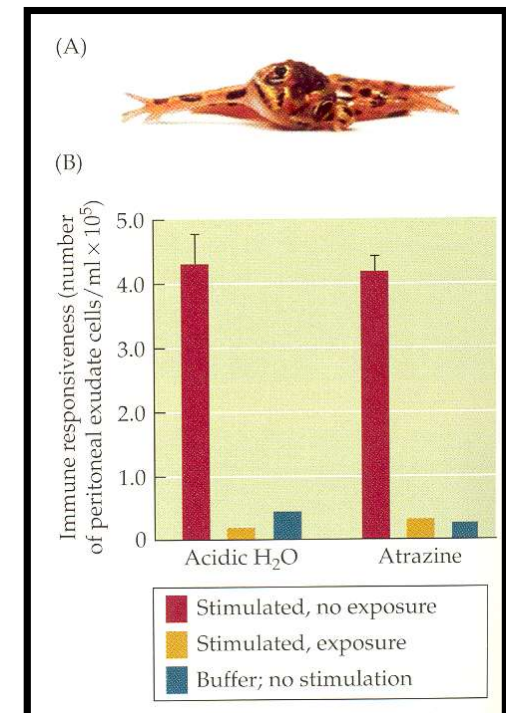
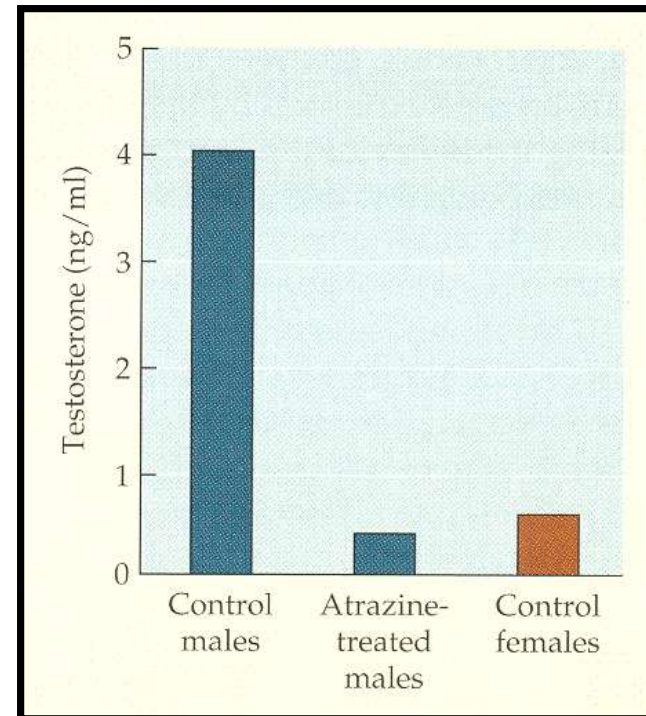


Hyönteismyrkyt voivat toimia hormonihäiritsijöinä

Sienimyrkky vinklotsoliiniä käytetään yleisesti esim. viinitarhoilla. Aine estää testosteronin kiinnittymisen reseptoriin ja esim. hiirillä se vaurioittaa kiveksiä. Aine on kielletty Suomessa v. 2002.

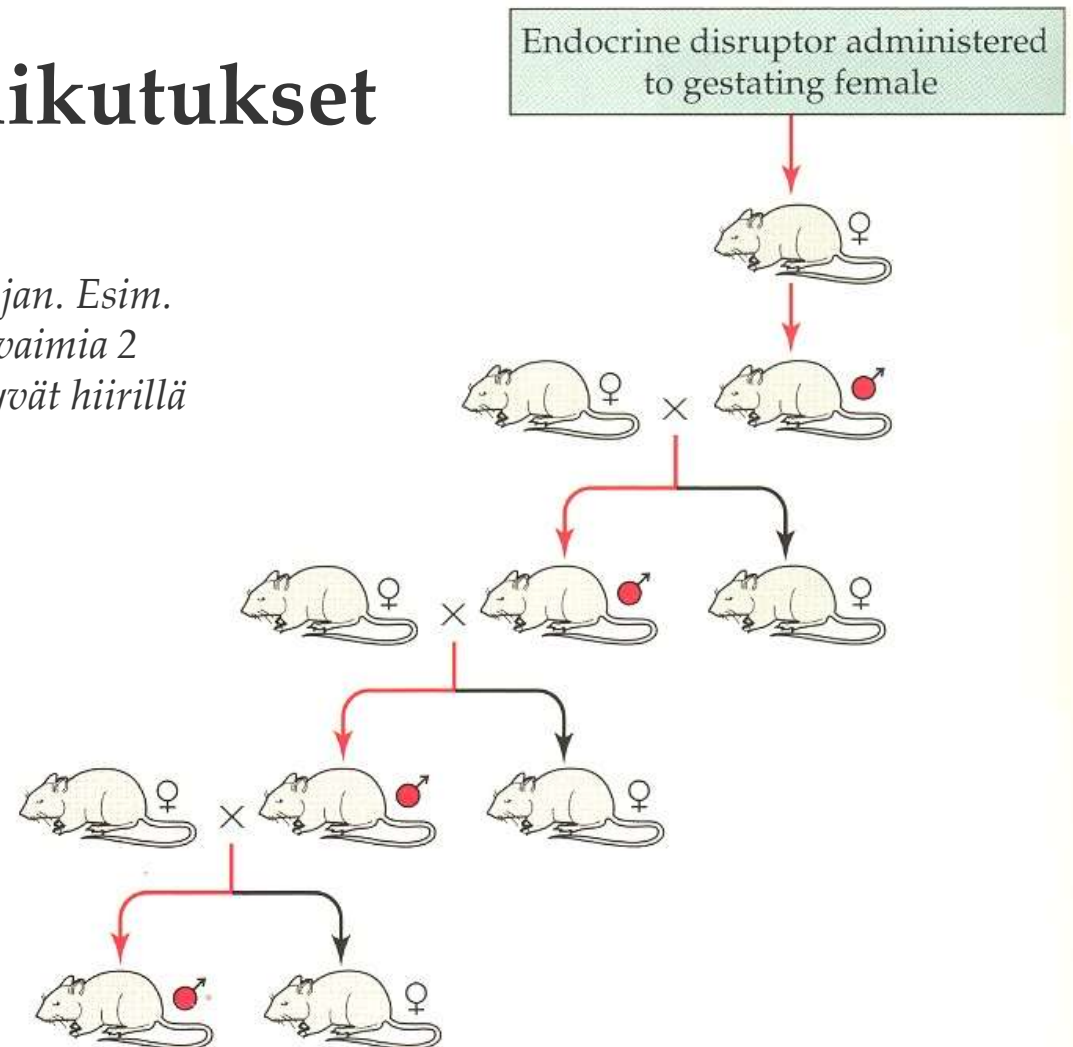
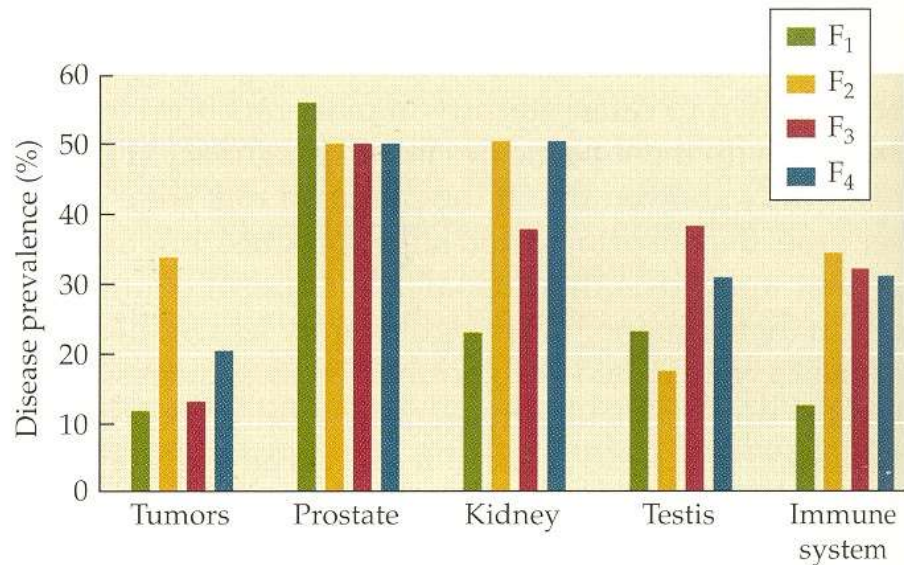
Atrasiini on maailman toiseksi käytetyin hyönteismyrkky. Myrkky on kielletty EU:n alueella 15 vuotta sitten. Myrkky muuttaa testosteronin estrogeeniksi, jolloin useilla lajeilla on havaittu hedelmättömyyttä ja jopa sukupuolen vaihtumista.

Lisäksi atrasiini vaurioittavat sammakkoeläimillä immuunipuolustusta samalla tavoin kuin happamat olosuhteet. Seurauksena on infektiotauteja.

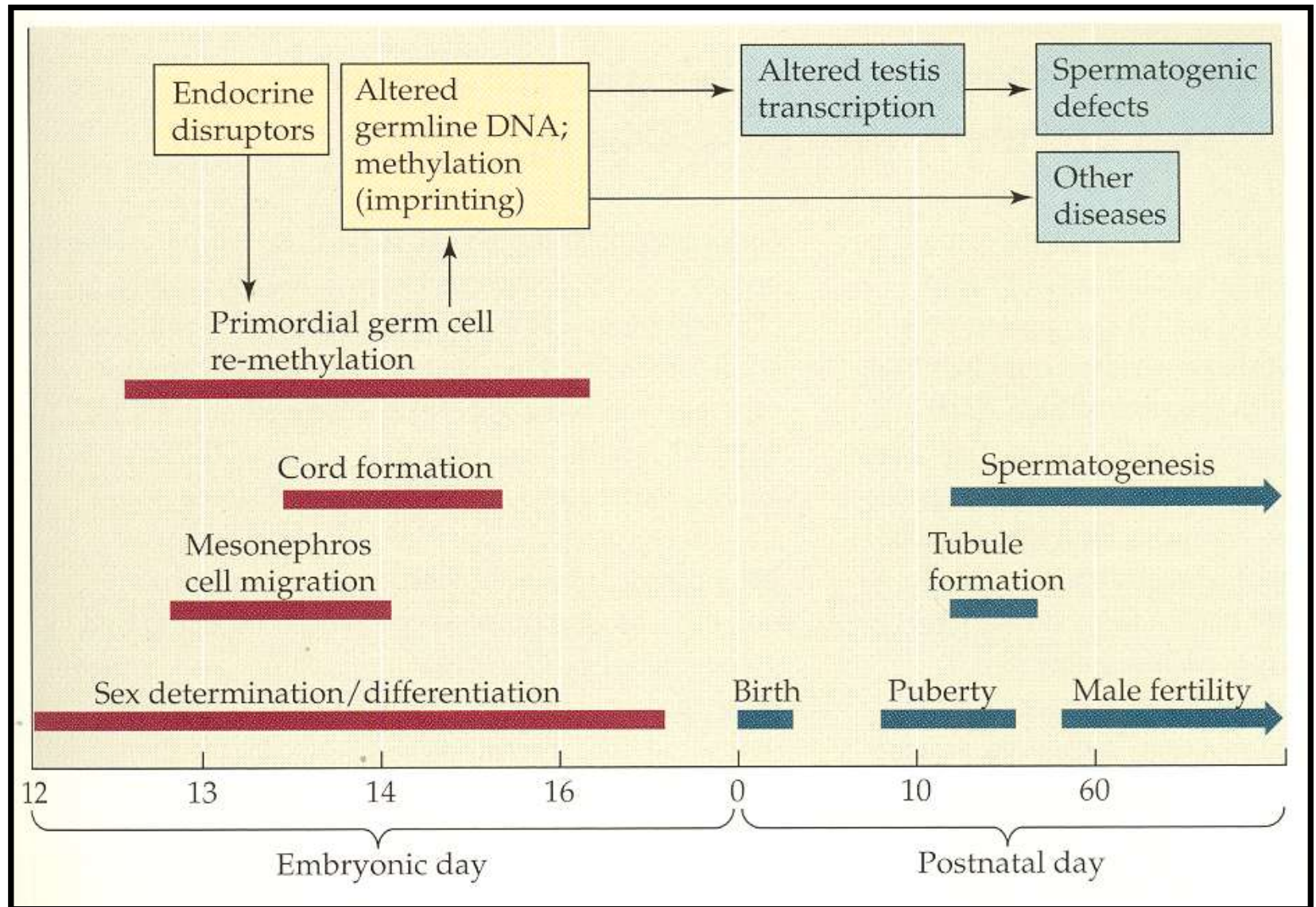


Hormonihäiritsijöiden vaikutukset ovat usein perinnöllisiä

Monet hormonihäiritsijät vaikuttavat usean sukupolven ajan. Esim. DES:lle altistetun naarashiiren jälkeläisillä havaitaan kasvaimia 2 sukupolven ajan. Samoin vinklotsoliinin vaikutukset näkyvät hiirillä koirasjälkeläisillä ainakin 4 sukupolven ajan.



Vaurioiden periytymismekanismina on esitetty sikiöaikaista DNA-metylaatioita.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

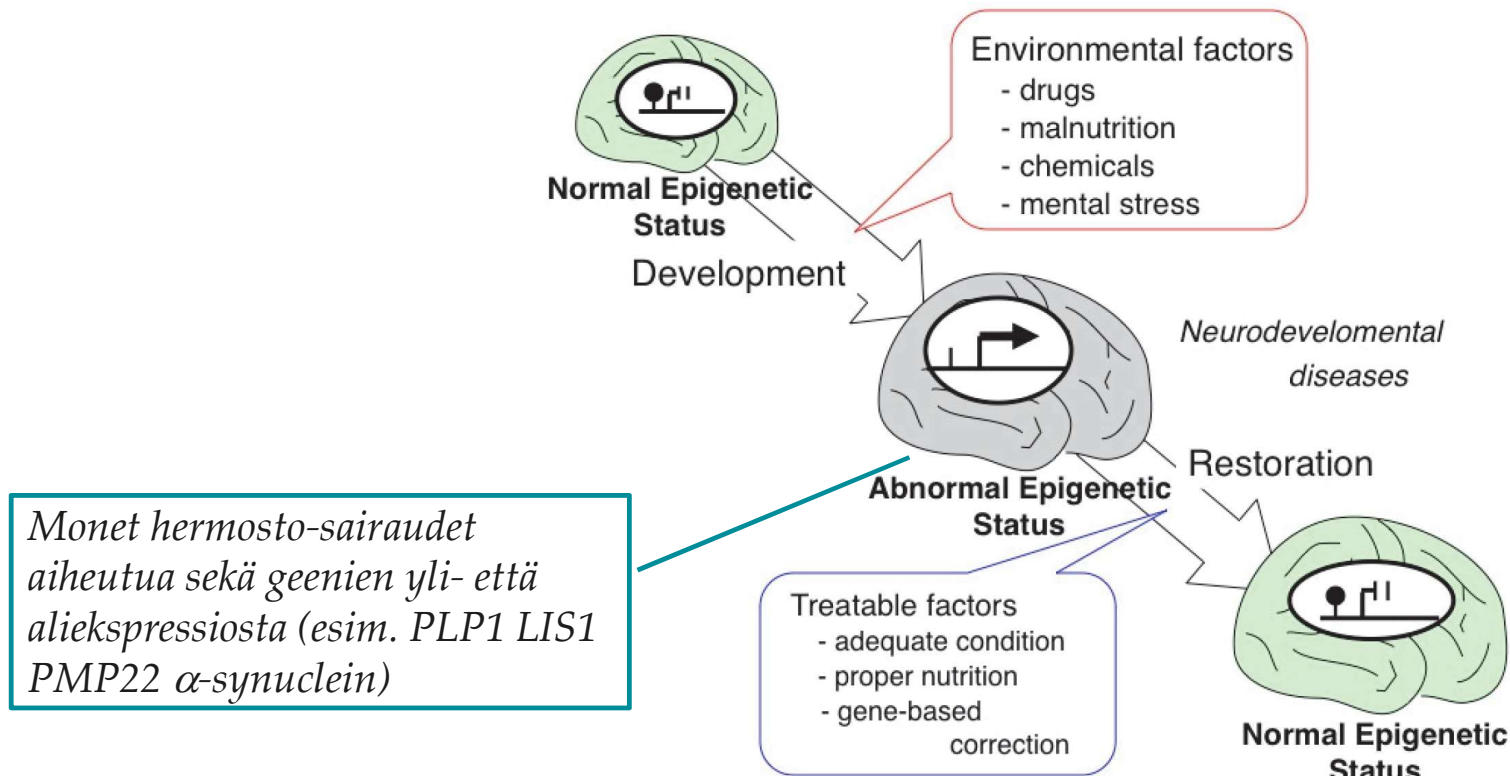




Ympäristö, yksilönkehitys ja aikuisten sairaudet

Kehitysbiologia, UEF

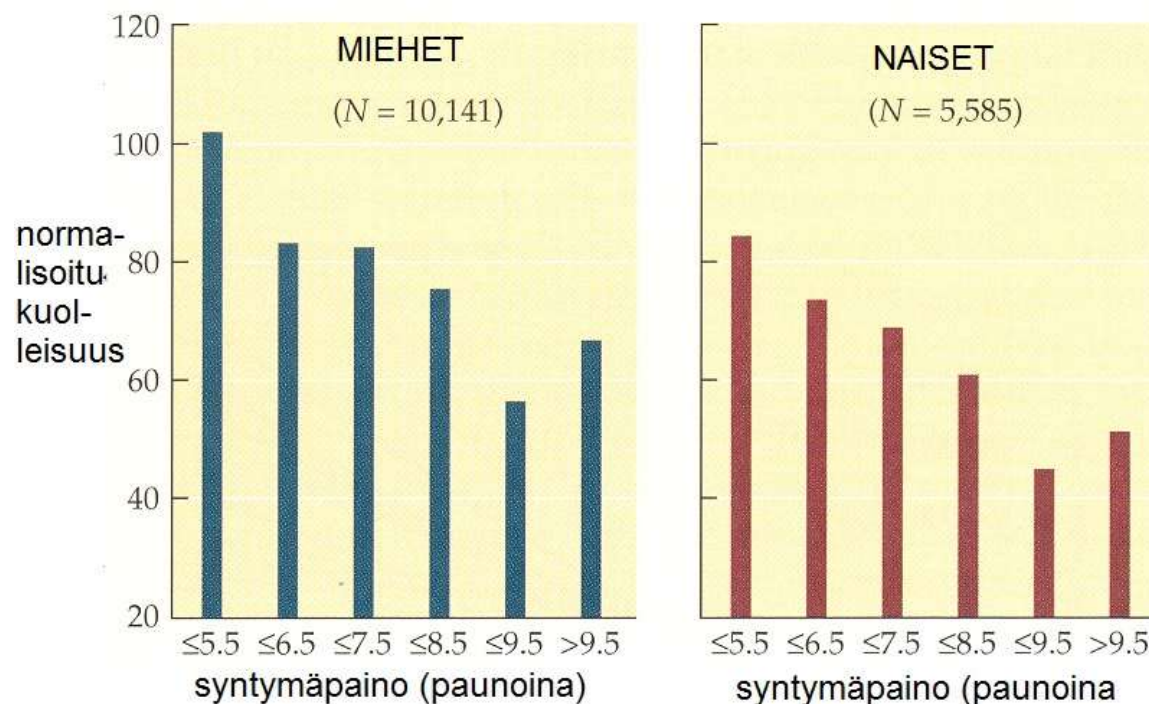
Ympäristö, normaali ja muuttunut yksilönkehitys

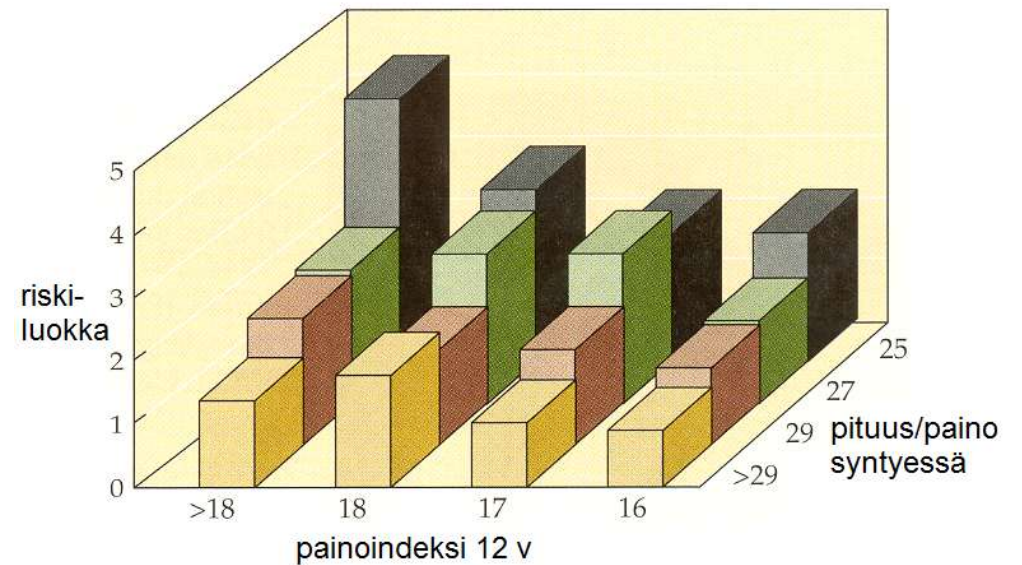
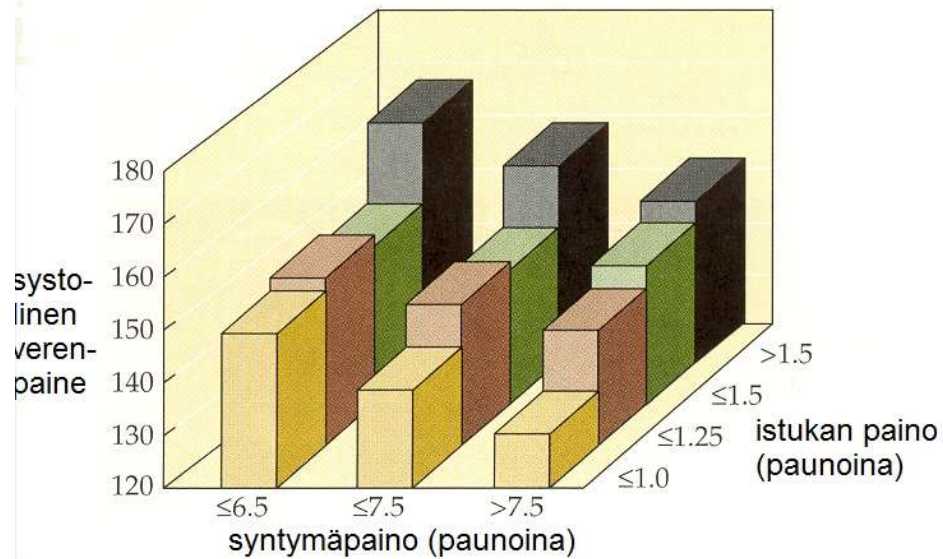


Sikiöaikainen ympäristö voi vaikuttaa aikuisilla ihmisillä

Monet anatomiset ja fysiologiset piirteet ohjelmoidaan sikiöaikana. Tällä fenotyypisellä joustavuudella pyritään sopeutumaan ympäristöön (esim. ravinnon puutteeseen).

Alhainen syntymäpaino lisää riskiä kuolla sepelvaltimotukokseen. Erityisen selkeästi tämä voitiin havaita natsimiehityksen aikaisesta aliravitusta hollantilaisväestöstä.

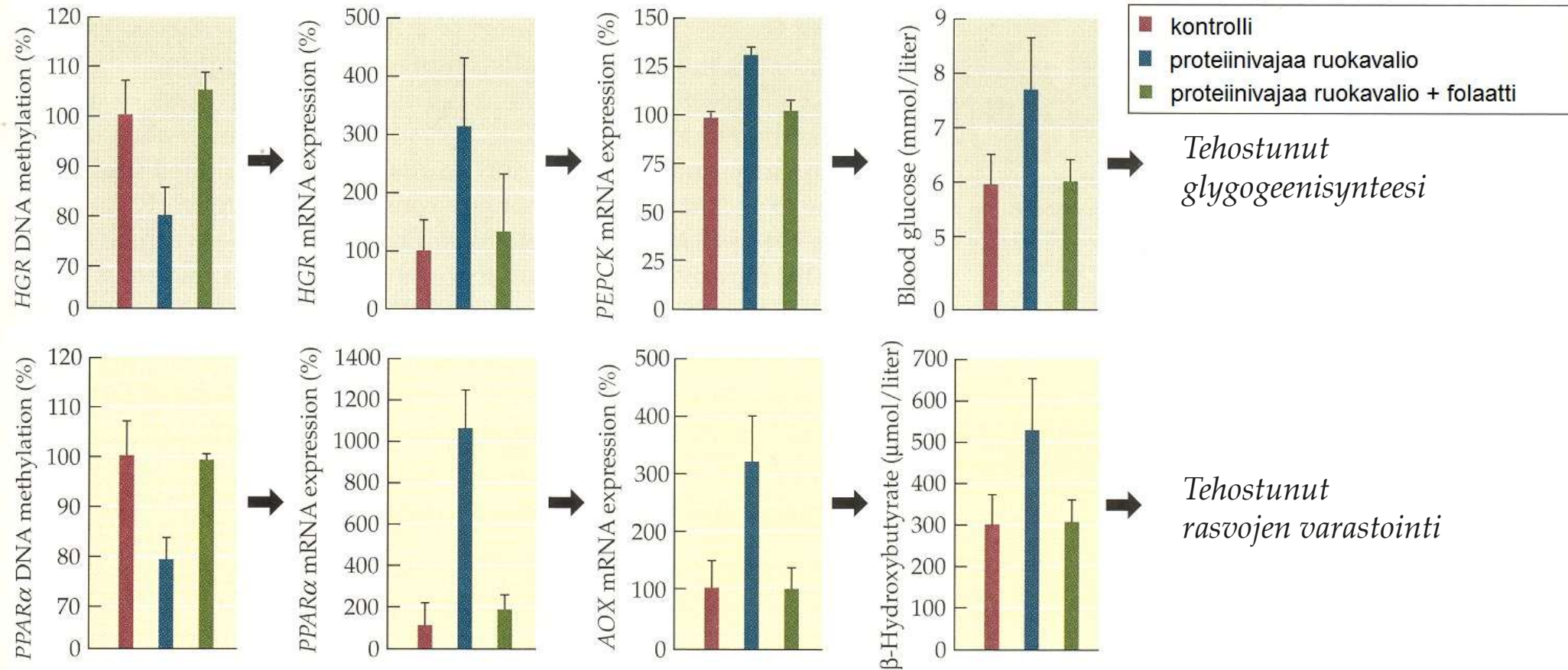


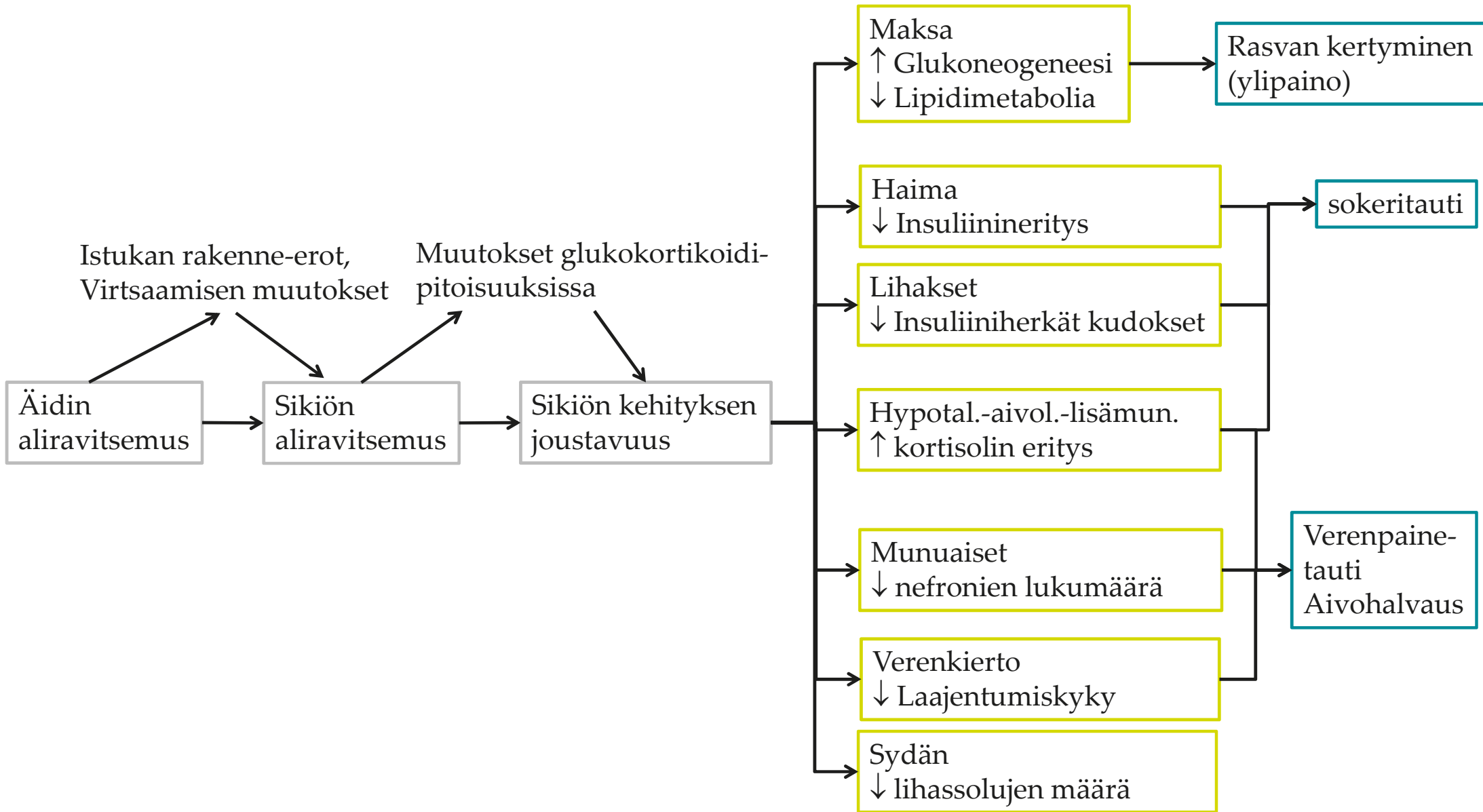


Havaittiin, että erityisen suuri riski on ihmisillä, joiden alhainen syntymäpaino ei selity istukan pienuudella. Samalla lisääntyy riski aikuistyypin sokeri-taudille. Riskiä lisää ravinnon kertyminen (lapsuusajan ylipainavuus).

Sikiö "olettaa" ravinnosta olevan puutetta, mikä lisää ravinnon hyötysuhdetta.

Emon ruokavalio vaikuttaa ravinnonkäyttöön metylaatiolla

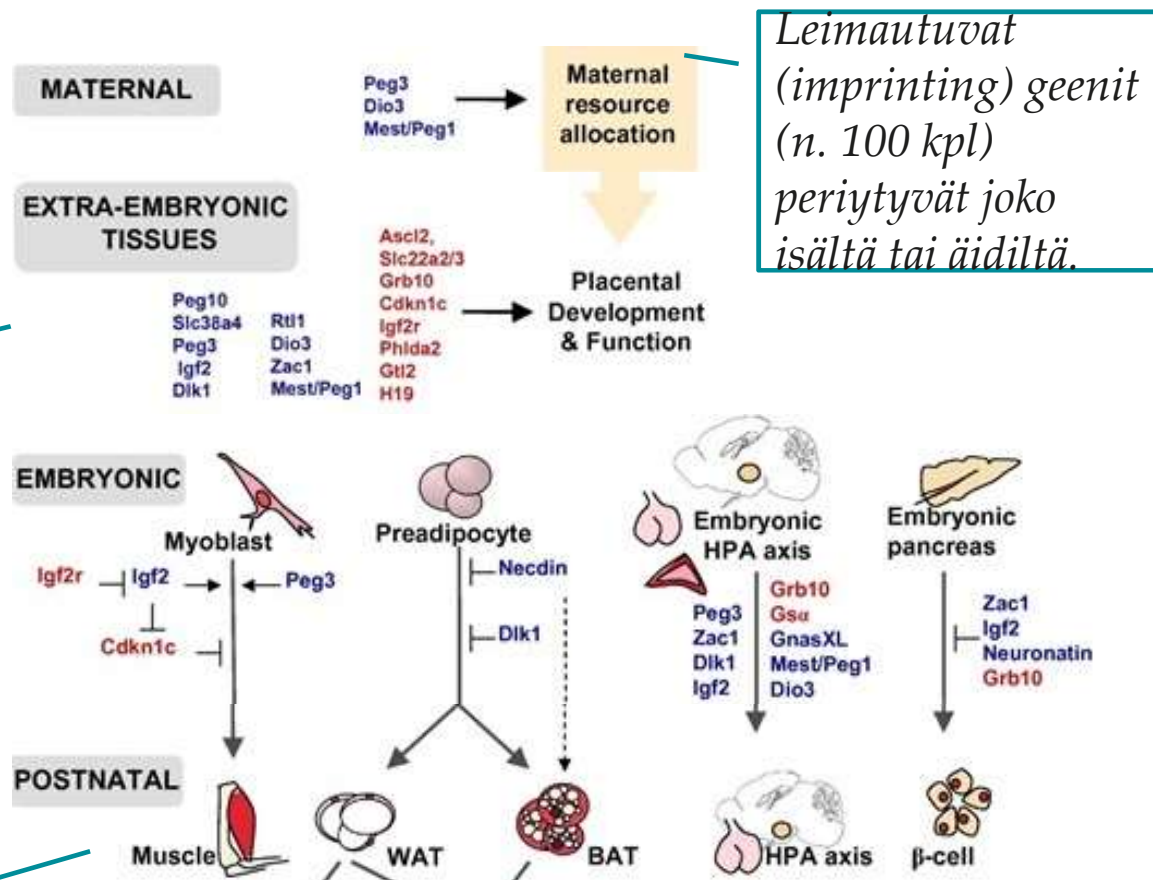




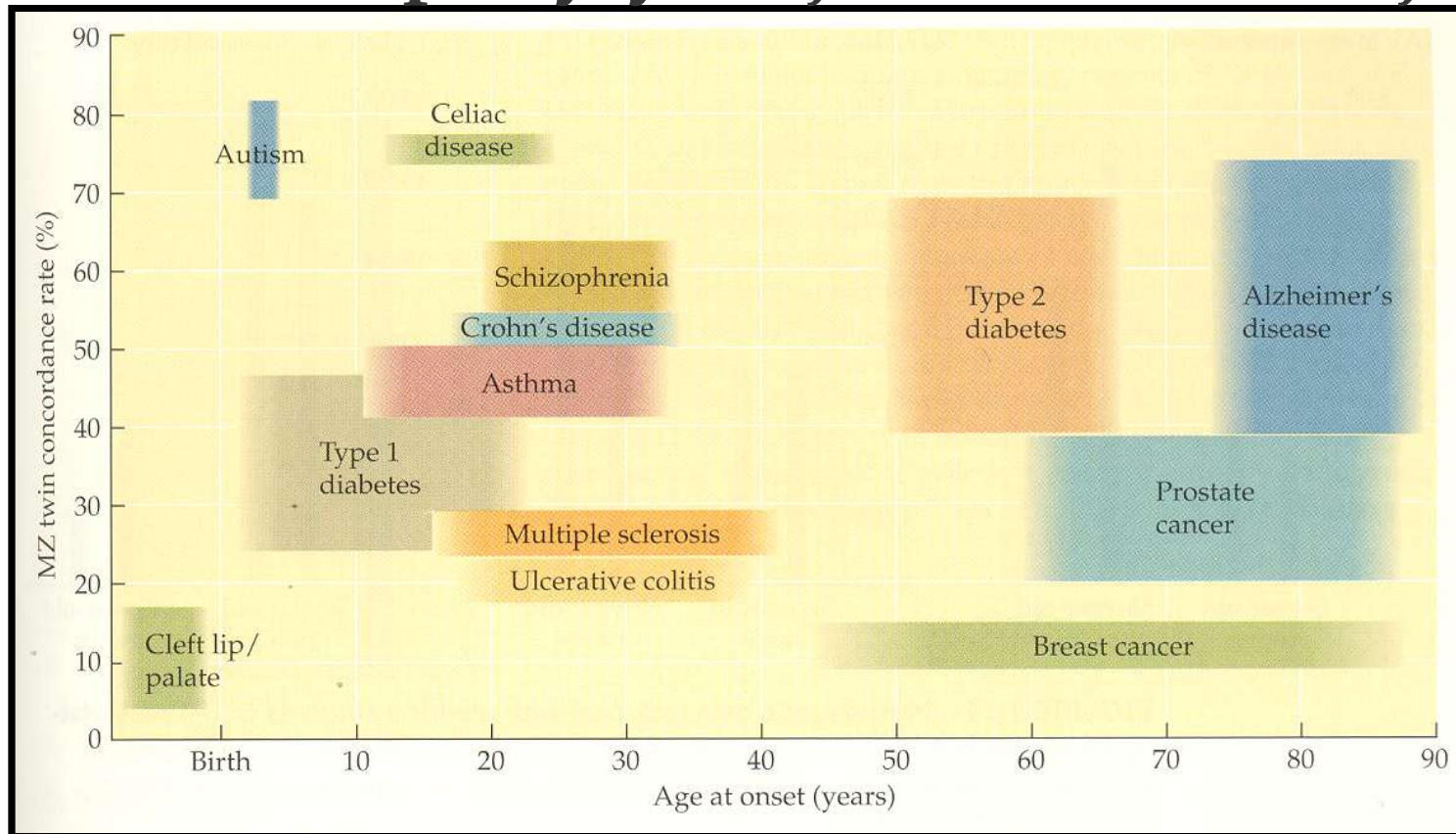
Geenien leimautuminen

Monet leimautuvat geenit toimivat säätelytekijöinä istukan kehitykselle, alkion ulkopuolisten kerrosten kehittymiselle ja kudosten erilaistumiselle.

Myöhemmin leimautuvat geenit vaikuttavat eri kudosten kautta mm. ruokahaluun metaboliatasoon kuin rasvatasapainoonkin.



Osa taudeista on periytyviä ja osa "hankittuja"



Identtisillä kaksosilla on osoitettu, että monet aikuisena ilmenevät taudit (esim. tyypin 2 diabetes) ilmenevät usein molemmilla kaksosilla.

Gilbert Ecological Developmental Biology, 2015

Masennus ja sydänsairaudet virittyvät jo kohdussa – stressaantuneita odottavia äitejä pitäisi auttaa nopeammin, sanoo tutkija

Äidin stressihormoni vaikuttaa sikiön aivojen kehitykseen. Myös diabetes, ylipaino ja sydänsairaudet juontuvat kohdusta.



Mielenterveyden häiriöt on lisätty sairauksiin, joiden juuret on jäljitetty sikiöaikaan. (KUVA: KIMMO TASKINEN / HS)

Mikko Puttonen HS

Julkaistu: 16.11. 2:00 , Päivitetty: 16.11. 10:11



Luetuimmat - Auto & Tiede

LÄÄKETIEDE

Tutkijat löysivät arkistosta sokeriteollisuuden vuosikymmeniksi pimittämät tutkimustulokset, jotka linkittävät sokerin kohonneeseen syöpäriskiä

PSYKOLOGIA

Joukossamme elää ihmisiä, joilla on pedon luonne – näin psykopaatti lipuu toisen ihmisen lähelle ja tekee tuhojaan

HYÖNTEISTIEDE

Tutkijat löysivät kärpästen jaloista ja siivistä satoja bakteerilajeja, joista useat ovat ihmiselle haitallisia

TEKNOLOGIA

Ruutuaika on vanhentunut käsite, sanovat asiantuntijat – toimittaja antoi lastensa pelata viikon vapaasti, tässä tulokset

TIEDE

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Kehitysbiologinen lajiutuminen

Kehitysbiologia, UEF

Lajiutuminen ja kehitysbiologia

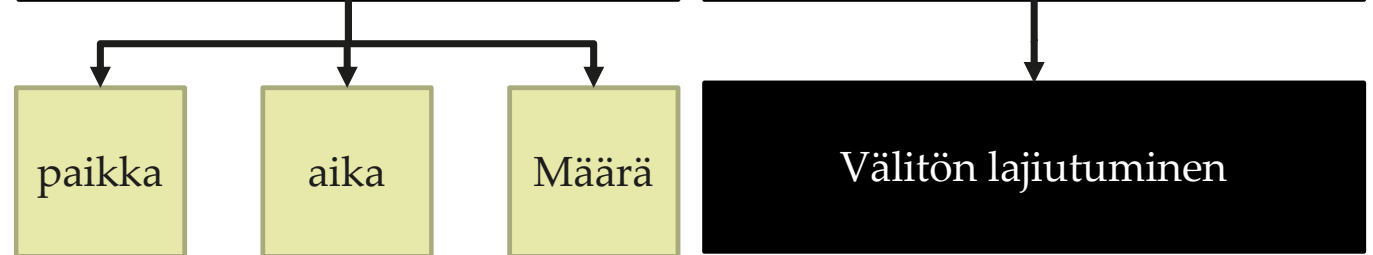
Geneettisen aineksen sekoittuminen



Populaatioiden eriytyminen



Populaatioiden lajiutuminen



DNA-metylaatio vaikuttaa mutaatioihin ja lajiutumiseen

TTTTTAGTTATTTA
AAAAAT**C**AATAAAT

TTTTTAGTTATTTA
AAAAAT**C**AATAAAT

m

deaminaatio

TTTTTAGTTATTTA
AAAAAT**U**AATAAAT

TTTTTAGTTATTTA
AAAAAT**T**AATAAAT

DNA-korjaus

TTTTTAGTTATTTA
AAAAAT**C**AATAAAT

TTTTTA**A**TATTTA
AAAAAT**T**AATAAAT

Spontaani sytosiinin deaminaatio (C/U) on yleinen mutaatio, joka korjataan nopeasti. Kuitenkin metyloitu sytosiini deaminoidaan thymidiiniksi, jolloin riski vääränlaiselle DNA-korjaukselle kasvaa.

Lajiutumisesä havaittavat kehitysbiologian mekanismit

Mekanismi	Esim.
Säätelijän siirtyminen (heterotopy)	Vesilinnun vs. kanan jalan kehitys: kanalla varpaiden väliset kudokset kuolevat. Tämä johtuu erilaisesta apoptoosisäätelystä.
Säätelijän erityisajankohdan vaihtuminen (heterochrony)	Käärmeen nikamien määrä on moninkertainen muihin selkäränkaisiin verrattuna. Tämä johtuu siitä, että segmentaationopeudesta on suurempi kuin kudoksen kasvu.
Säätelijän määrän muutos (heterometry)	Darvinin peippojen nokan rakenne-erot johtuvat kahden säätelytekijän määrällisistä eroista eri lajeilla.
Proteiinia koodaavan geenin mutaatiot (heterotypy)	Hyönteisillä on ainoastaan kuusi jalkaa. Tämä johtuu muutoksista säätelytekijää koodaavassa geenissä, jolloin säätelytekijä estää jalkojen kehitysprosessia.

Säätelijän sijainti ja vaikutukset

KANA



ANKKA



BMP

Gremlin

Apoptosis

Newborn

Sekä kanalla että ankalla jalan kehitystä säätelevät ohjelmoitua solukuolemaa aiheuttava BMP ja sen vaikutuksia ehkäisevä Gremlin.

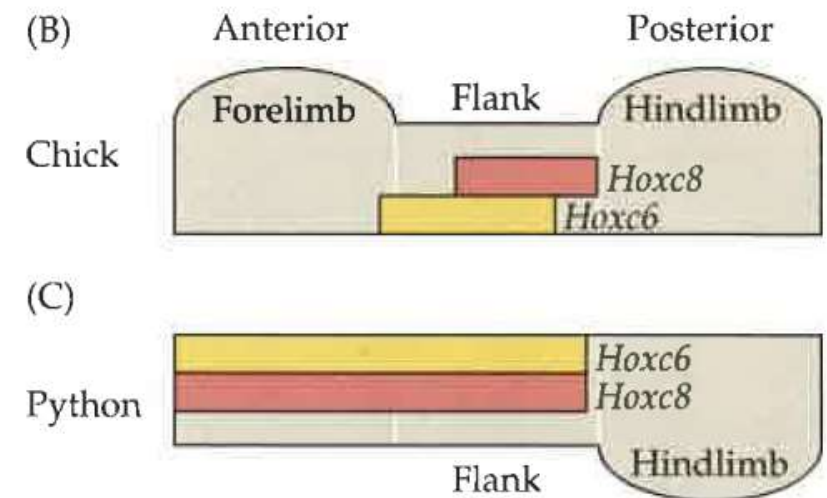
Kanalla (ja ihmisillä) Gremlin-säätelijää ei ilmene varpaiden väleissä, jolloin BMP aiheuttaa ko. kudoksen tuhoutumisen. Seurauksena on erilliset varpaat. Sen sijaan ankalla Gremlin ehkäisee apoptoosin, jolloin sille kehittyy räpylä-jalka.

Säätelijän erityisajan vaikutukset

Käärmeillä on muihin selkärankaisiin verrattuna moninkertaisesti nikamia (jopa yli 500) Niillä segmenttejä (somiitteja) kehittyy huomattavasti nopeammin kuin kudosta ehtii kasvaa. Käärmeiltä myös puuttuu raajat. Käärmeiden fossiileista voi nähdä takaraajat, joten raajat ovat niiltä kadonneet eri aikaan.

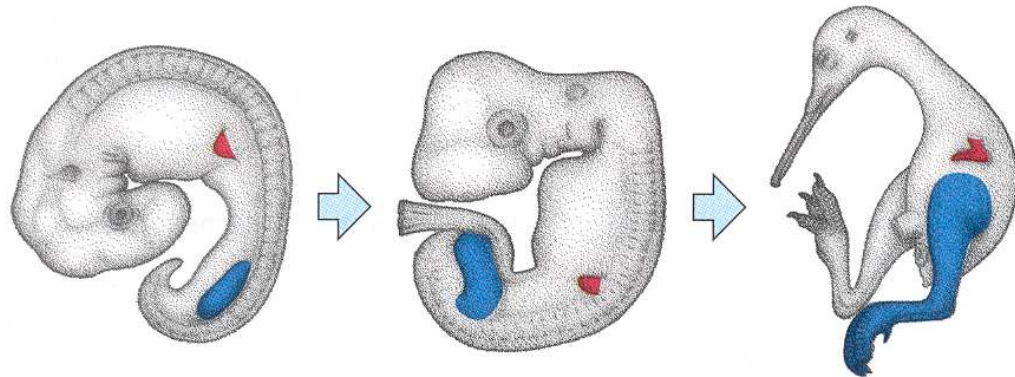
Selkärankaisten eturaajat kehittyvät **Hox6**:ta ekspressoivan alueen etupuolella olevista somiiteista. Käärmeiden kehityksessä **Hox6** ja **Hox8** eritetään ainoastaan yhdessä, jolloin eturaajoja ei kehity. Tällöin säätelijän sijainti on siis muuttunut.

Takaraajan alut kehittyvät joillekin nykyisilläkin käärmeillä (esim. python). Niillä on kuitenkin toimimaton **Sonic hedgehog**-säätelytekijä, joka vaaditaan raajan kehitykselle, jolloin takaraajasta kehittyy pelkästään reisiluu.

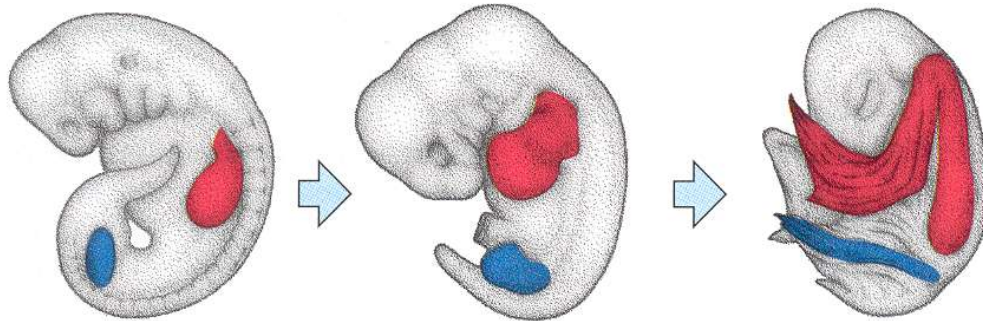


Säätelijän erityisajan vaikutukset

Kiwi (*Apteryx australis*)



Bat (*Rousettus amplexicaudatus*)



Etu ja takaraajat voivat kehittyä eri kokoisiksi, mikäli niiden kehitys aloitetaan eri aikaan.

Kiwi-linnun eturaajojen kehitys alkaa huomattavasti jalkojen kehityksen jälkeen ja vastaa-vasti lepakon eturaajan kehitys jalkojen kehitystä ennen. Seurauksena on raajojen kokoero ilman, että raajoja pitäisi kasvattaa syntymän jälkeen.

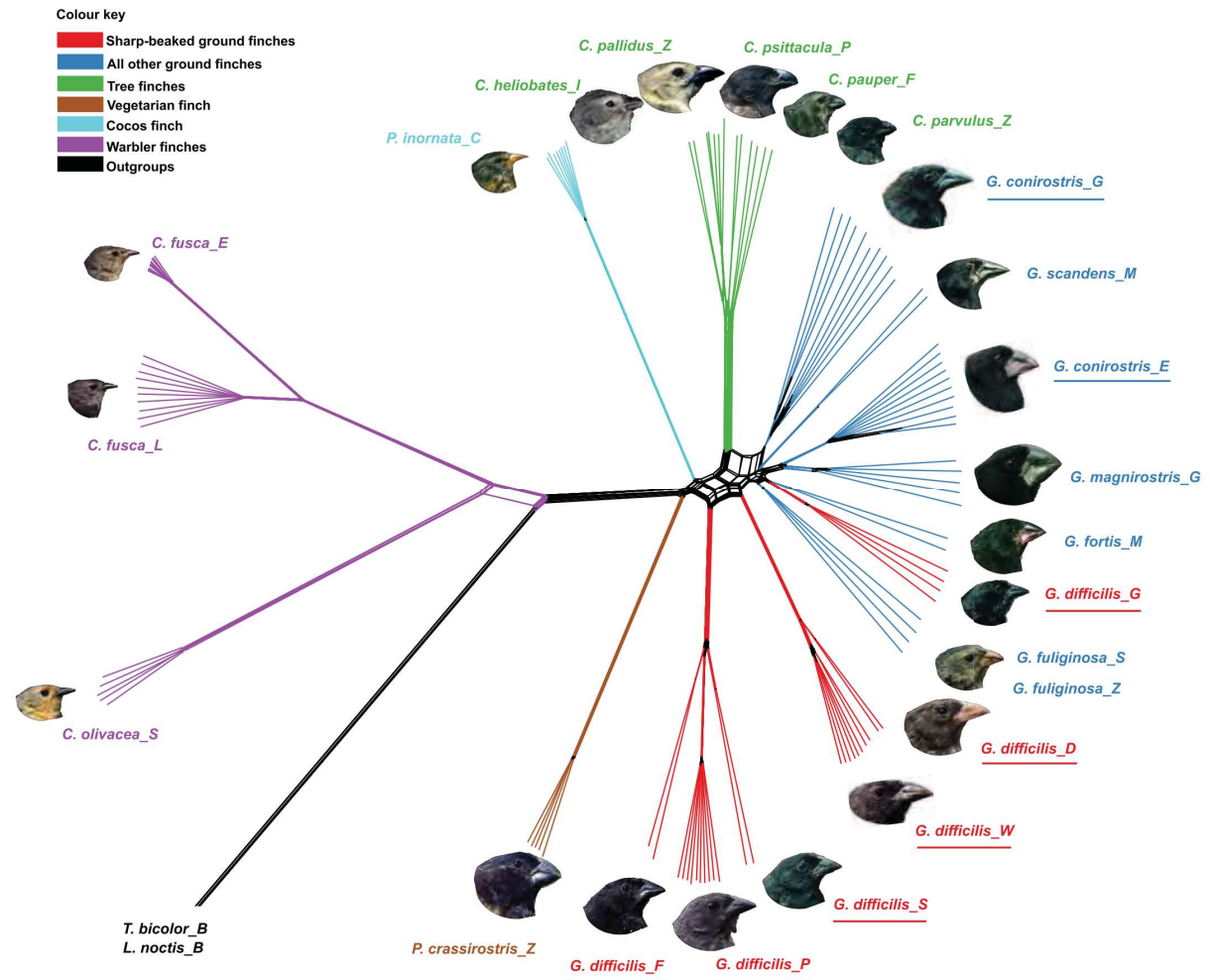
Kehittyvät raajat ovat hyvä esimerkki autonomisesti kehittyvästä yksiköstä (modulista), jonka rakenne muuttuu kokonaisuutena, kun sen yksittäistä säätelijää muutetaan (kehityksen modulaarisuus).

Darwinin sirkut

Galapagos-saarten sirkkulintuja (Darwinin peippoja) käytetään usein kouluesimerkkinä evoluutiosta.

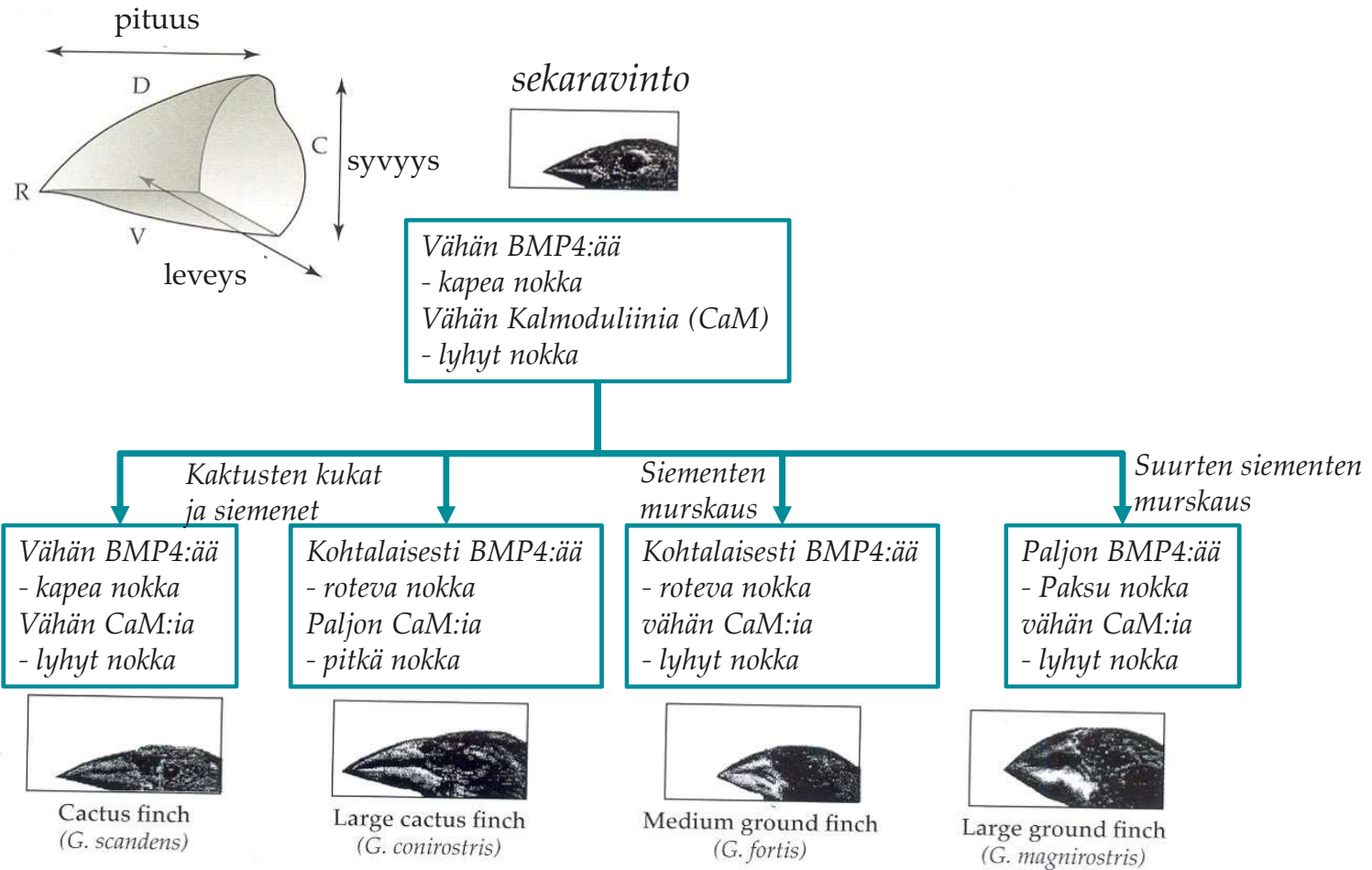
Lajiutuminen on tapahtunut pääasiassa viimeisen vuosimiljoonan aikana ja lajiutuminen on helppo havaita nokan rakenteen muuttuessa.

Tällöin linnut ovat pystyneet erikoistumaan erilaisiin ruokalähteisiin ja käyttämään tehokkaasti tarjolla olevia resursseja.



Lamichhaney et al 2015 Nature 518:371-375.

Säätelijän määrän vaikutukset

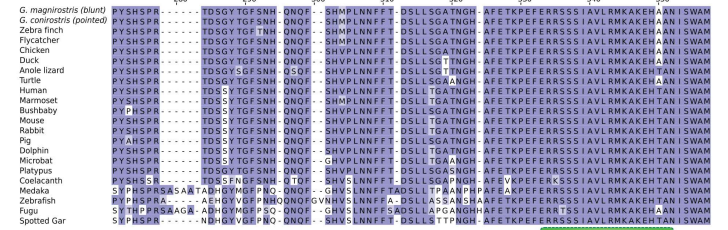
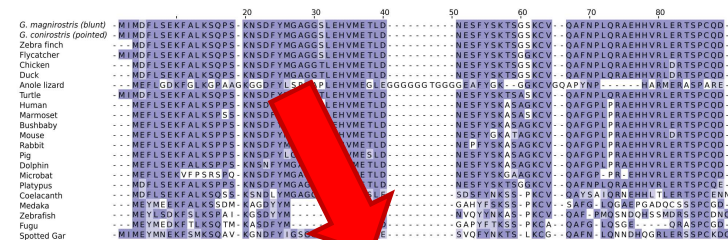


Tarina voi olla hieman monisyisempi...

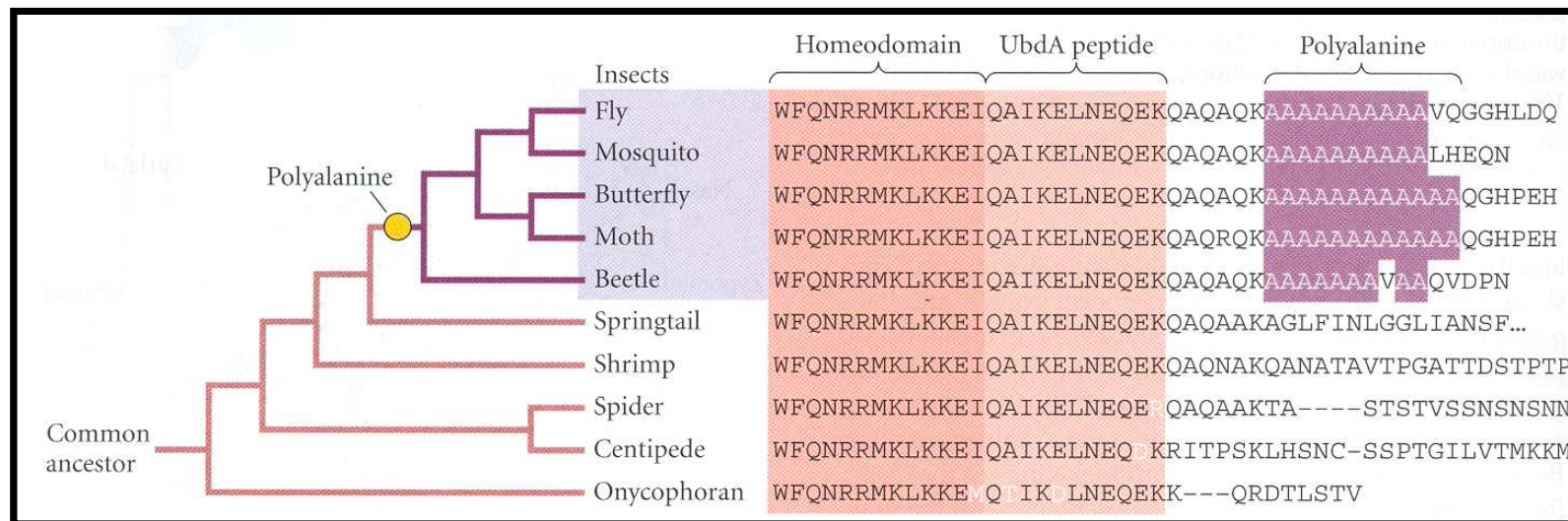
Sama tutkijaryhmä pyrki selvittämään Galapagos-saarten sirkkulintujen nokan muotoon vaikuttavia tekijöitä selvittämällä 120 linnun koko perimän.

He pystyivät havaitsemaan systemaattisen eron havaitsivat parin aminohapon eron ALX1 transkriptiotekijän rakenteessa lyhyt ja pitkänokkaisten sirkkujen välillä. Eroa ei välttämättä tarvittu kuin kahden aminohapon kohdalla.

ALX1 on erityisesti kasvojen rakentumista säätelevä tekijä, jota tarvitaan hermostopienan erilaistumiseen. Sen muutokset johtavat silmien, nenän ja huulten epämuodostumisiin.



Säätelijän geenirakenteen vaikutukset

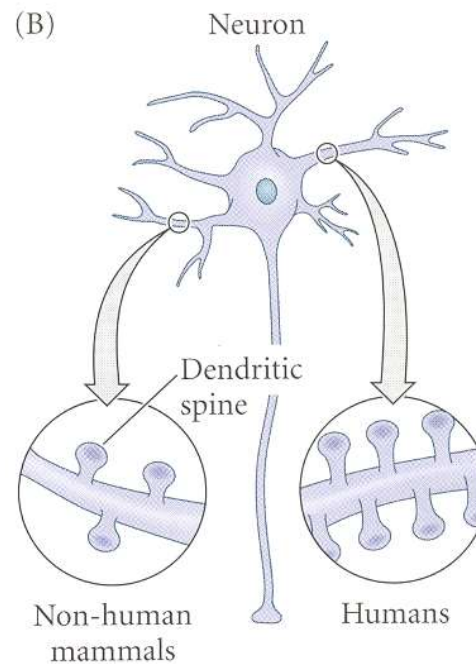
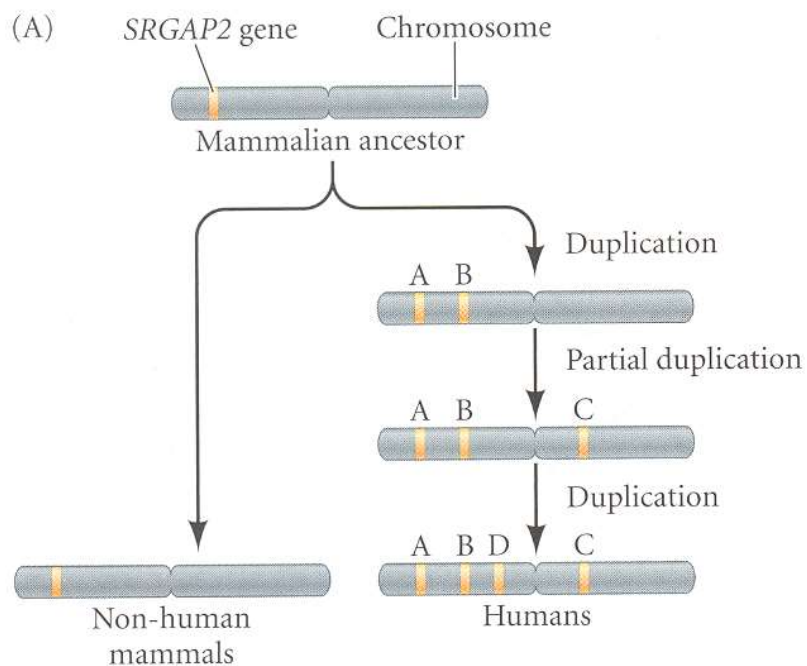


Hyönteisillä on kuusi jalkaa, mutta useilla muilla niveljalkaisilla enemmän. Jalkojen määrän ero johtuu kahdesta tekijästä: **Ultrabithorax**-proteiinista (**Ubx** – kuuluu HOX-geeneihin) ja **Distalless** geenistä. Normaalisti Ubx ei inhiboi Distalless geeniä. Kuitenkin hyönteisillä **Ubx**:ssa geeniä on Distalless geeniä vaimentava poly-A alue, joka estää useamman jalkaparin kehittymisen.

Useita lajiutumiseen liittyviä säätelygeenejä tunnetaan

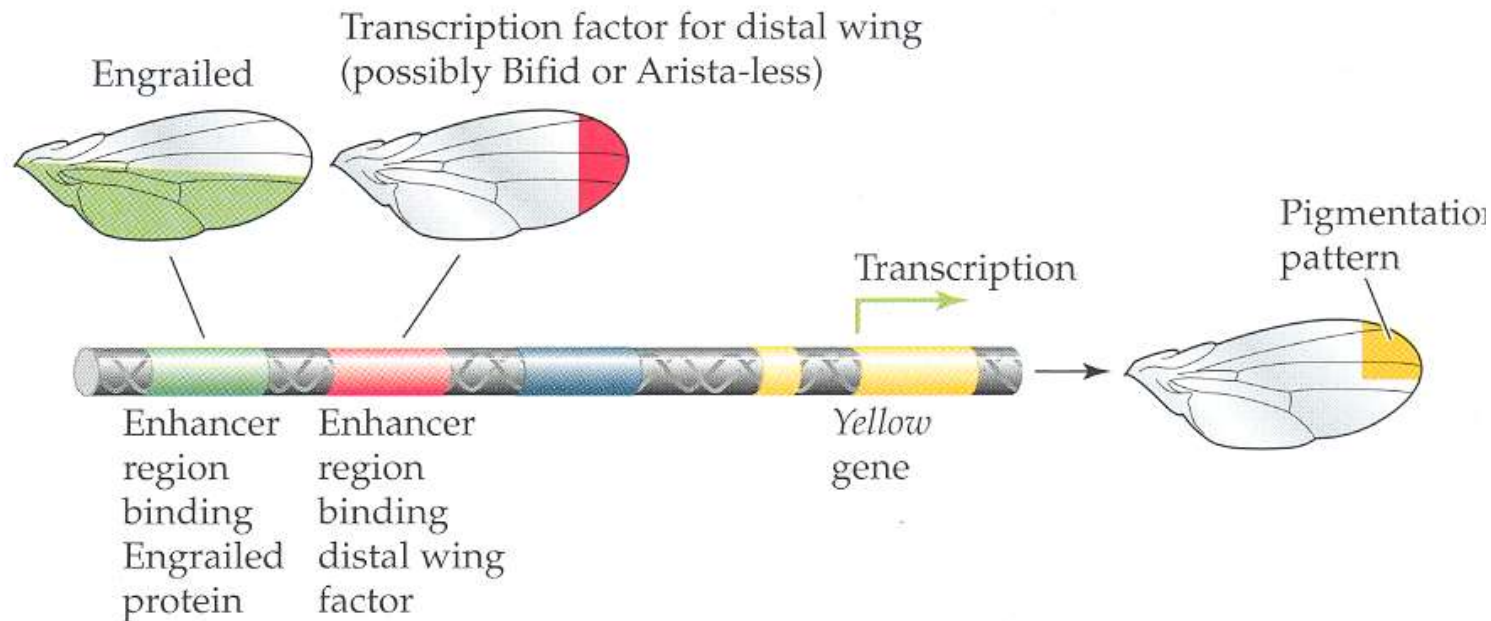
Geeni	Toiminta
Blc2/Drob-1/Ced9	Ohjelmoitu solukuolema
Caudal	Takapään kehitys
Delta/Zdelta1	Primaarinen neurogeneesi
Distal-less/DLX	Kaukana-lähellä akseli
HOX	Etu-taka akseli
Lin-12/Notch	Solujen erilaistuminen
Otx-1, Otx-2/Otd, Emx-1, Emx-2/ems	Keskushermoston kehitys
Pax6/eyless, eyes absent/eya	Keskushermoston ja silmän kehitys
Netrin, Split	Aksoneiden ohjaus
RAS	Solusignaalin
Sog/chordin, dpp/BMP4	Vatsa-selkä-akseli, neurogeneesi

Geeniduplikaatiot ja lajiutuminen



Geenien duplikoituminen mahdollistaa muutoksia välttämättömissäkin geneissa. **SRGAP2** geeni toimii keskushermostossa hidastaen hermosolujen kasvua, jolloin soluista tulee lyhempiä ja niiden dendriitit ovat vähemmän haaroittuneita (vähemmän synapseja). Ihmisen kehityksessä **SRGAP2** geeni on kahdentunut kahdesti (2,4 M vuotta sitten), jolloin isoaivuori kasvaa kauemmin ja dendriitit ovat kookkaampia ja niissä on enemmän synapseja.

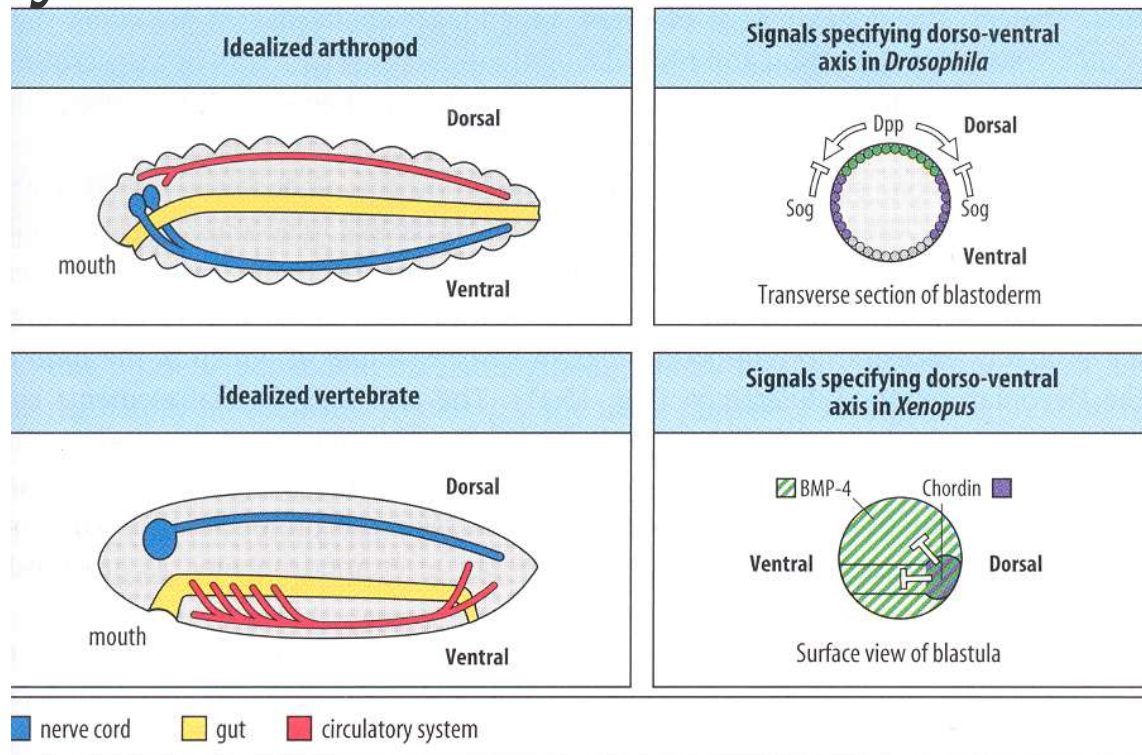
Säätelygeenien moninainen käyttö



Banaanikärpäsen (ja muidenkin hyönteisten) siipien pigmentti ei ole sattumanvaraista vaan sitä tapahtuu kudoksessa riippuen erilaisista säätelyalueiden aktiivisuuksista ko. soluissa.

*Siten esim. pigmenttiä voi esiintyä esim. pelkästään siiven kärjessä, jossa **Bifid**-säätelijä on aktiivinen, mutta **Engrained**-säätelyalue ei pääse vaikuttamaan.*

Säätelytekijät voivat toimia, vaikka rakenne olisi hyvin erilainen



Hyönteisillä verenkierto kulkee suolen selkä- ja hermosto vatsapuolella, mikä on eri tavalla kuin selkärankaisilla. Kuitenkin vatsa – selkäakselin määrää molemmilla eliöryhmillä kaksi säätelijää, jotka ovat lajien välillä paljolti samanlaisia (Decapentapleigic (Dpp) ≈ BMP-4 ja Protein Short Gastrulation (Sog) ≈ Chordin). Säätelijöitä kuitenkin eritetään eri osissa eliötä, mikä aiheuttaa erot kudosten muodostumisessa.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

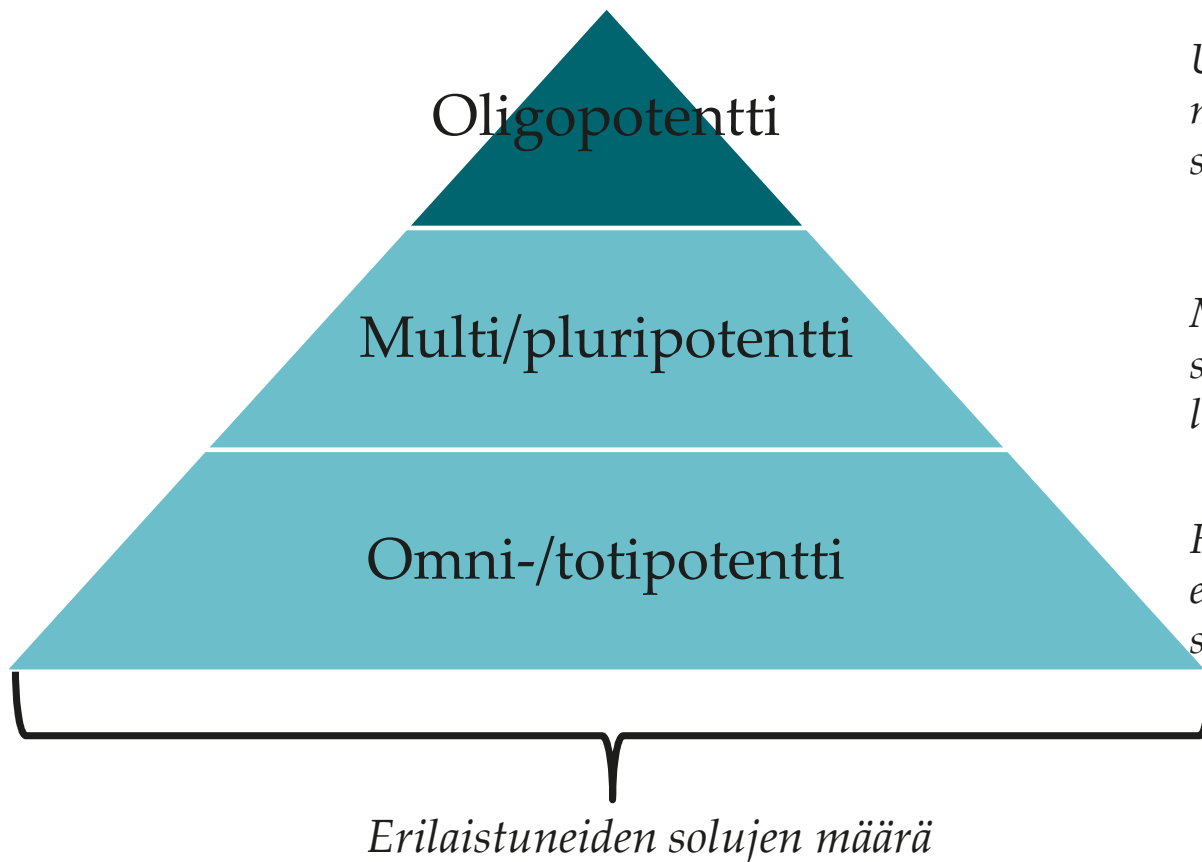




Kantasolut

Kehitysbiologia, UEF

Kantasolujen luokat



Kantasolun ei tarvitse pystyä jakautumaan ikuisesti – mutta ainakin kerran. Lyhytaikaisia muutaman kerran jakautuvia soluja kutsutaan esisoluksi (progenitor cell)

Useimmat kantasolut pystyvät tuottamaan vain muutamia erilaistuneita solutyyppejä. Esim. sateliittisolun tuottaa vain luustolihas-soluja.

Monikykyiset kantasolut pystyvät tuottamaan useita solutyyppejä (sisäsolumassa kaikki alkion solut, luuytimen kantasolut kaikki verisolut jne).

Hedelmöittynyt munasolu on kaikkikykyinen, eli se voi muodostaa kaikki yksilönkehityksen solutyypit.

Kantasoluja saadaan monesta lähteestä

Morulan solut ovat kaikkikykyisiä kantasoluja eli niistä saa muodostettua sekä alkion että trofoplastin kantasoluja

Blastokystissä alkion kantasolut (ES) ovat erilaistuneita eivätkä muodosta trofoblastia.

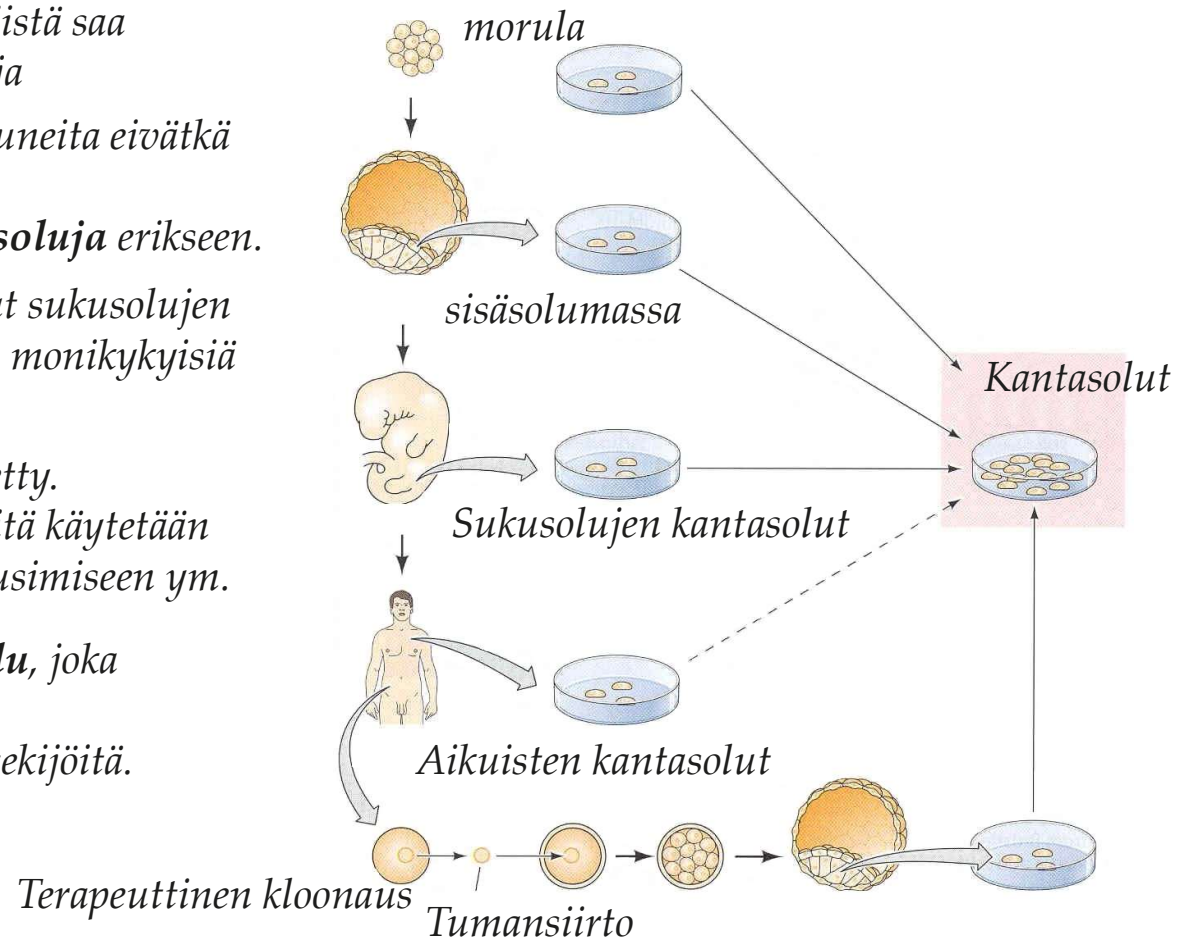
Blastokystistä voidaan eristää trofoplastien kantasoluja erikseen.

Sikiöllä eniten erilaistumiskykyä löytyvät solut ovat sukusolujen kantasoluja. Ne eivät kuitenkaan sellaisenaan vastaa monikykyisiä ES soluja.

Erilaistumattomia kantasoluja ei aikuisesta ole löydetty.

Kantasoluja on lähes kaikissa kudoksissa ja niitä käytetään kudosaaurioiden paikalliseen korjaukseen, solujen uusimiseen ym.

Aikuisen kudoksesta voidaan ottaa erilaistunut solu, joka saadaan muuttumaan monikykyiseksi kantasoluksi tumasiirtotekniikalla tai käyttämällä sopivia säätelytekijöitä.

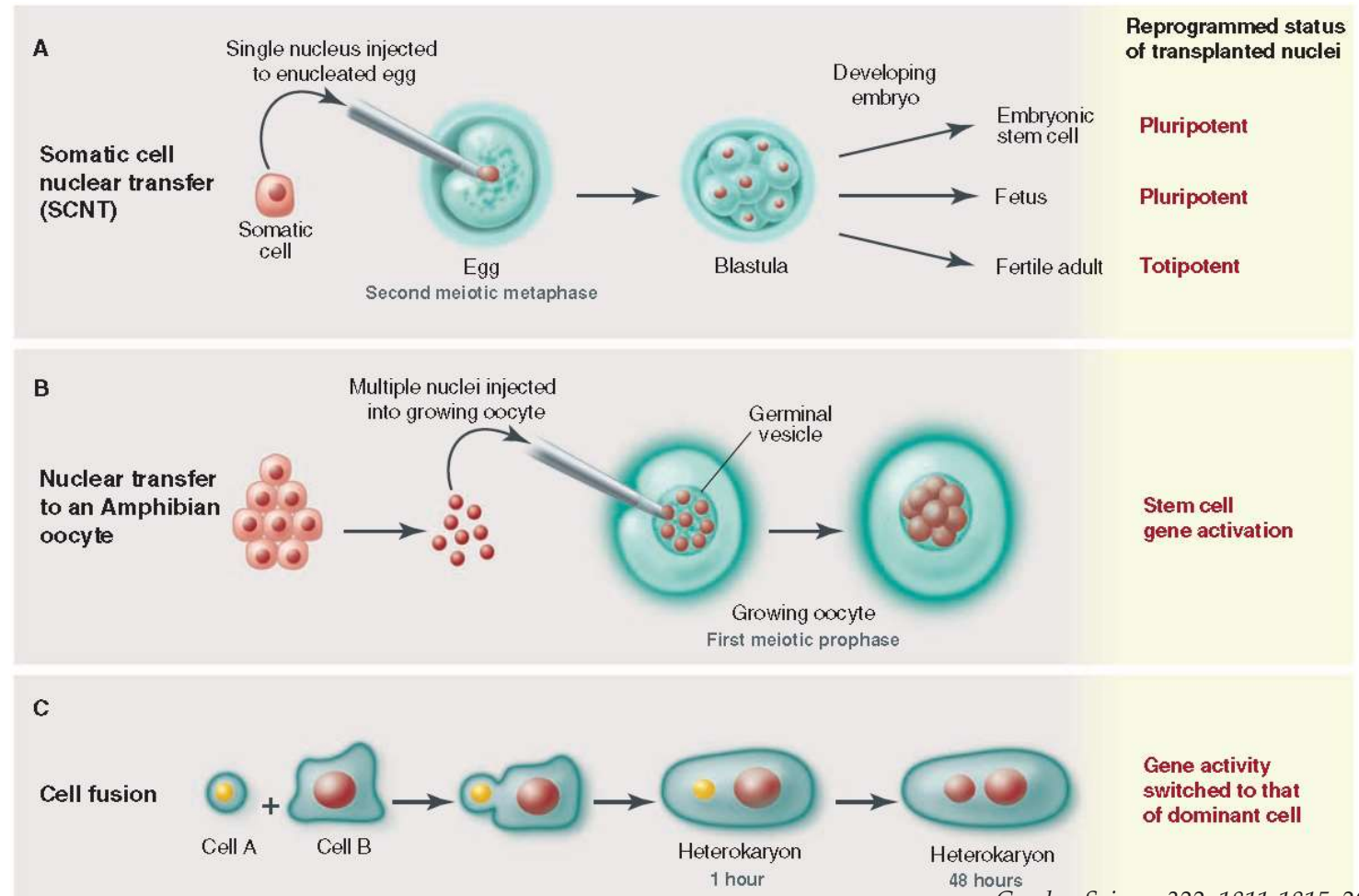


Kantasoluja voidaan tehdä monella tavalla

Somaattisen solun tuma voidaan siirtää sammakon tai nisäkkään munasoluun

Somaattisten solujen tumia voidaan siirtää sammakon munasoluun

Soluja voidaan fuusioda yhteen, jolloin muodostuneessa solussa on useampi tuma



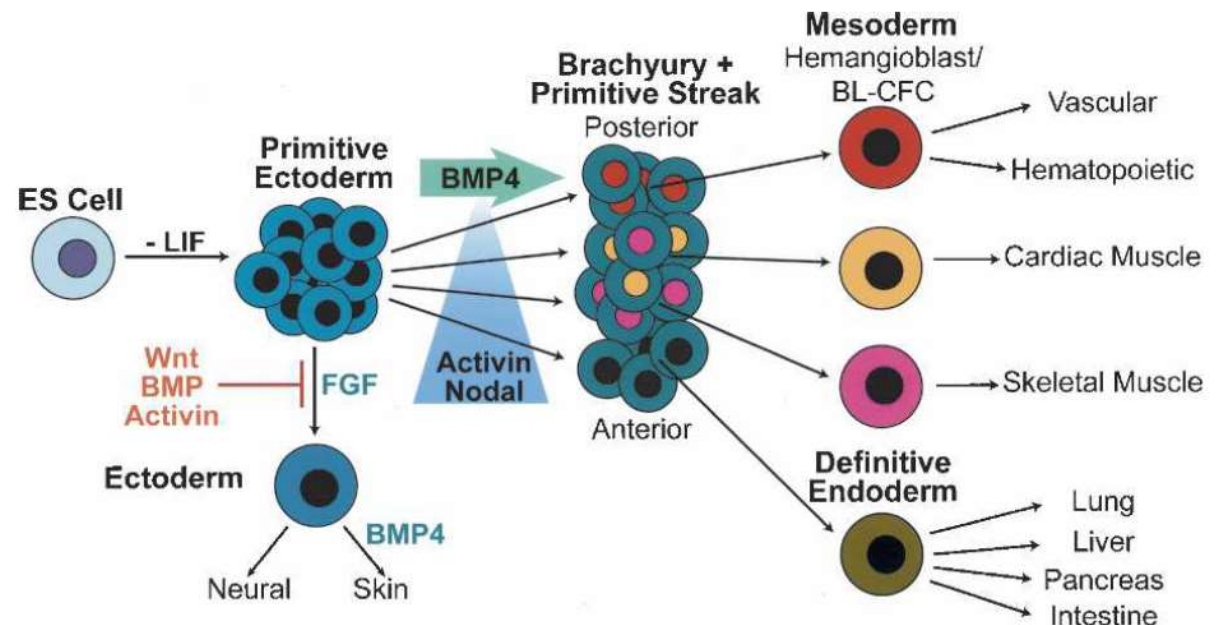
Kantasolut saadaan erilaistumaan eri soluiksi

Kantasoluilla on 70-vuotias historia.

Varhaisimmat kantasolututkimukset on julkaistu 1948, mutta ala lähti kunnolla käyntiin v. 1964, kun havaittiin, että solujen siirtäminen voi muodostaa syöpäkasvaimia.

Kasvaimia aiheuttavia soluja kutsuttiin alkion karsinoomasoluiksi (EC).

Kuitenkin blastokystiin siirrettäessä samat EC solut kasvoivat normaalisti alkioksi. Siksi soluja alettiin kutsua alkion kantasoluiksi (ES).



Kaikkikykyisiä kantasoluja löytyy vain rajatun ajan

<i>Hiiri Solu lkm</i>	<i>Hiiri Aika</i>	<i>Ihminen Solu lkm</i>	<i>Ihminen Aika</i>	<i>prosessi</i>
<i>Tsygootti</i>	<i>0-20 h</i>		<i>0-60 h</i>	<i>Jakautumisakselin määräytyminen</i>
<i>2</i>	<i>20-38 h</i>	<i>4,8</i>	<i>60-72 h</i>	<i>Alkion genomien aktivointi</i>
<i>4</i>	<i>38-50 h</i>			
<i>8</i>	<i>50-62 h</i>	<i>8-16</i>	<i>3,5 vrk</i>	<i>Kompaktio</i>
<i>16</i>	<i>62-74 h</i>		<i>4 vrk</i>	<i>2 erilaista solukerrosta</i>
<i>32</i>	<i>3 vrk</i>	<i>32</i>	<i>4,5 vrk</i>	<i>Blastoseeliontelo</i>
<i>64</i>	<i>3,5 vrk</i>		<i>5,5 vrk</i>	<i>Blastokysti 2 kerrosta (ICM & trofoblastikerros)</i>
<i>128-256</i>	<i>4,5 vrk</i>	<i>166-286</i>	<i>6 vrk</i>	<i>ICM:n päälle primitiivinen endodermi (ruskuais-pussin kehitys)</i>

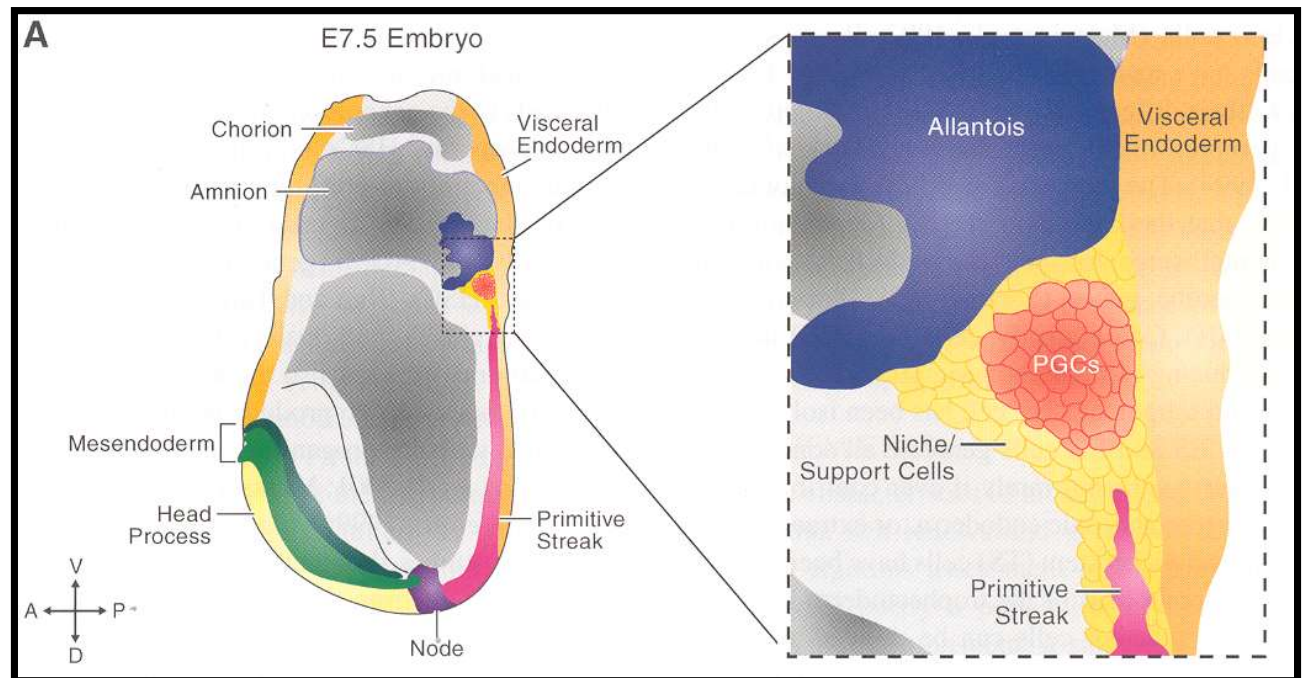
Hedelmöityksen jälkeen ensimmäisten päivien ajan solut ovat kaikkikykyisiä.

Sisäsolumassasta (ICM) voidaan eristää alkion kantasoluja (ES) blastoseeliontelon kehittymisen jälkeen muutaman päivän ajan.

Kaikkikykyisiä kantasoluja löytyy vain rajatun ajan

Myöhemmin lähes kaikkeen kykeneviä kantasoluja (sukusolujen kantasoluja, PGM) löytyy saarekkeena alkeisuurteen takaa. Ne muistuttavat ES soluja, mutta niissä on geenien luenta muuttunut eivätkä ne pysty blastokystiin siirrettyinä muodostamaan alkiota.

Myöhemmin sukusolujen kantasolut vaeltavat suoliliepeen kautta sukusoluharjanteelle.

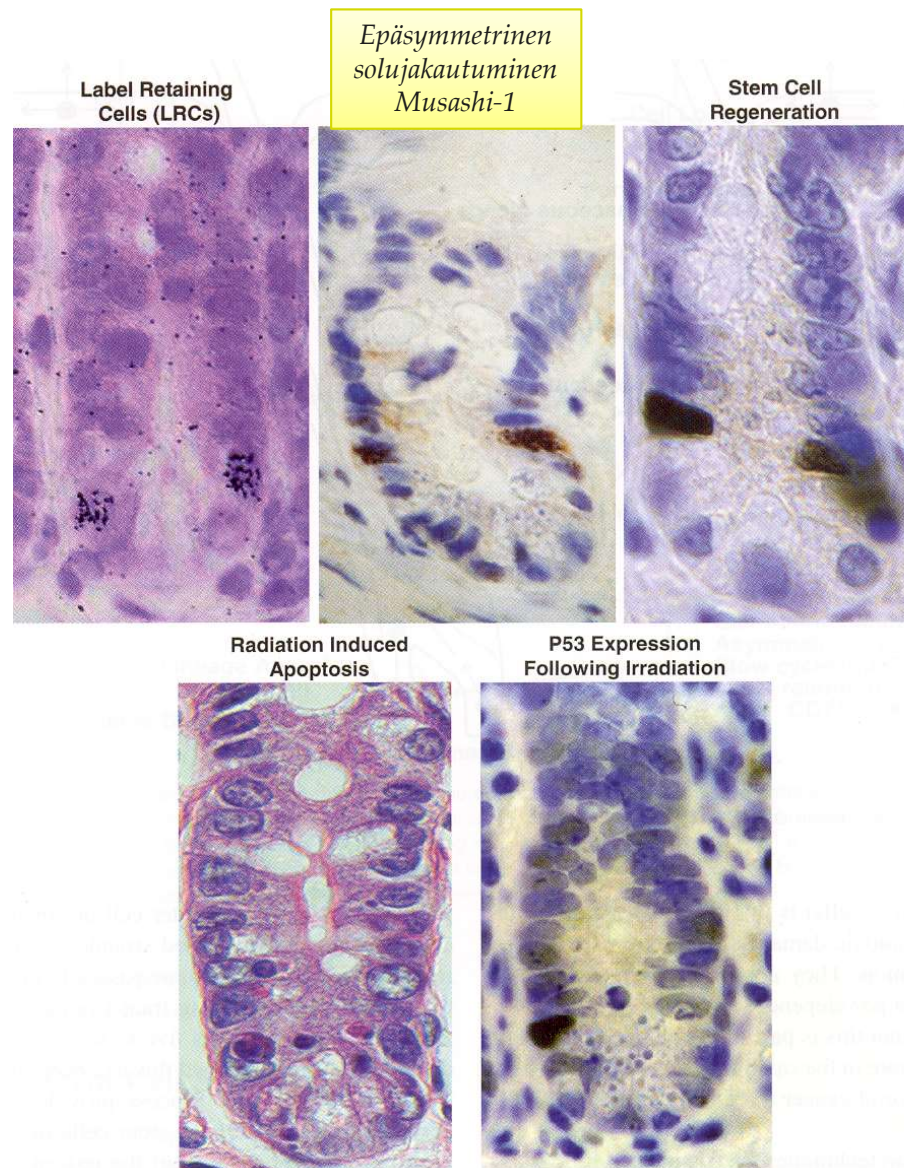


Erilaistuneet kantasolut

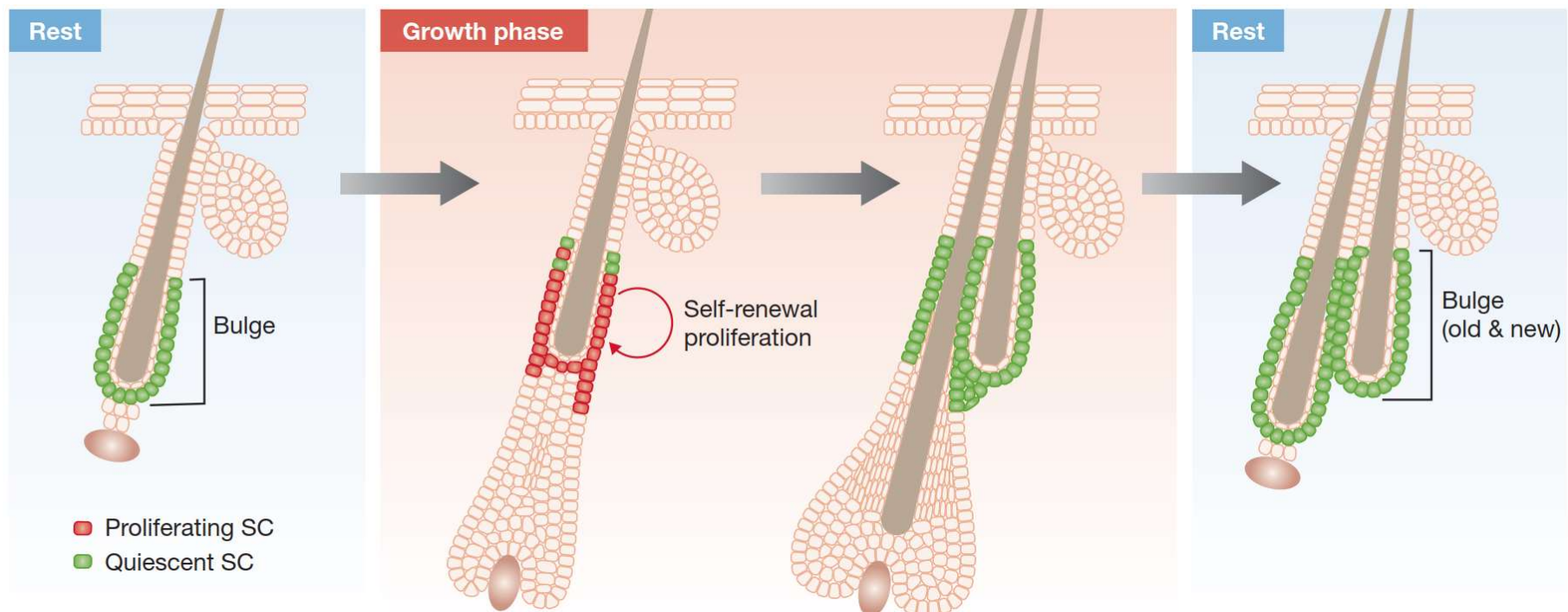
Kantasolut eivät välttämättä aina ole kovin harvinaisia. Esim. ohutsuolen epiteelin mikrovillus rakentuu 250 solusta, joista 150 solua jakautuu nopeasti (2 krt/vrk). Seurauksena on epiteelisolujen nopea vaihtuvuus (200-300 solua/vrk).

Mikrovilluksen mikroskooppileikkeissä epäsymmetrisesti jakautuvia kantasoluja näkyy laajalla alueella.

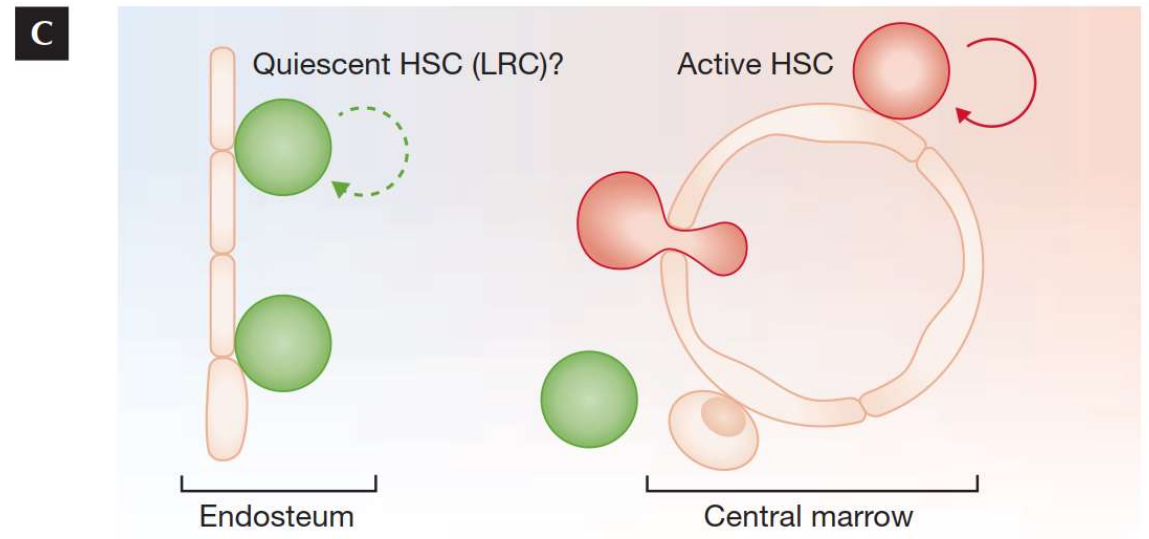
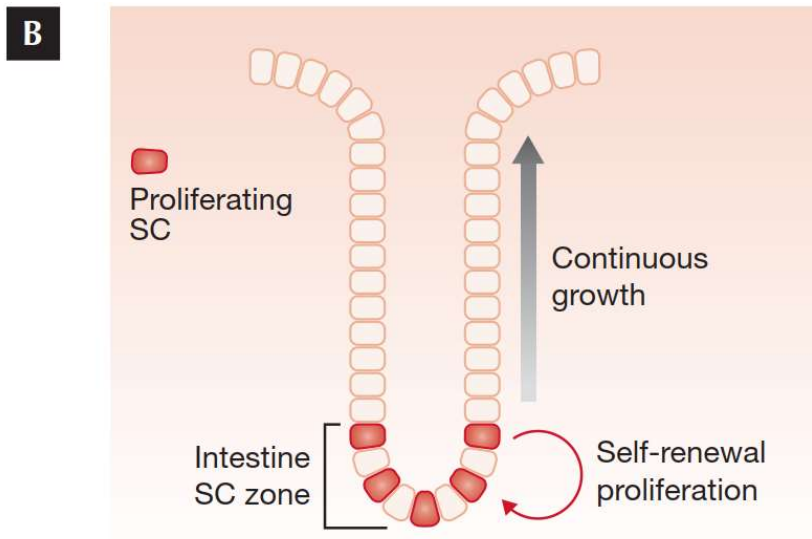
Kantasolut eivät välttämättä elä ikuisesti. Esim. ohutsuolen kantasolut jakautuvat n. 1000 kertaa, joten niiden elinikä on n. 16 kk.



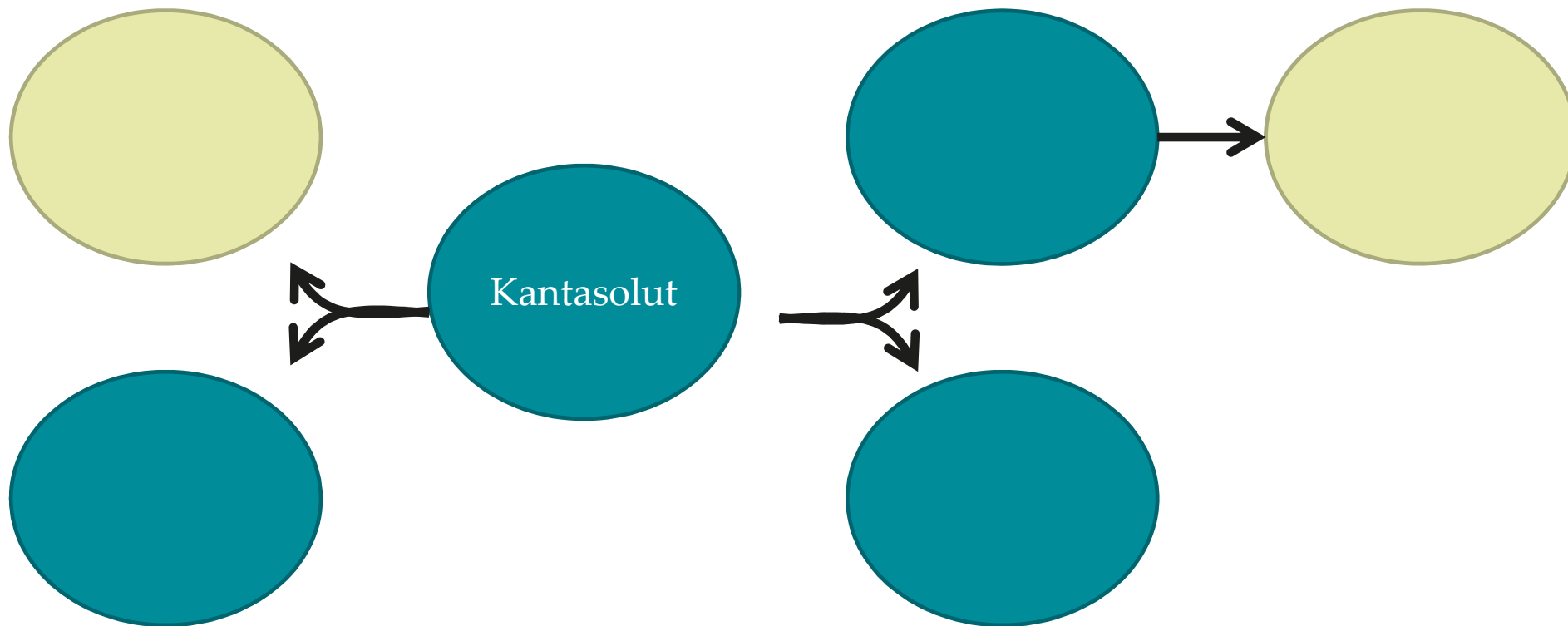
Aikuisten kantasoluja löytyy karvatupesta



...suolistosta ja luuytimestä



Kaksi tapaa jakaa kantasolu



EPÄSYMMETRINEN SOLUJAKO
(esim. hermojen kantasolut)

SYMMETRINEN SOLUJAKO
(esim. karvafollikkelin kantasolut)

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





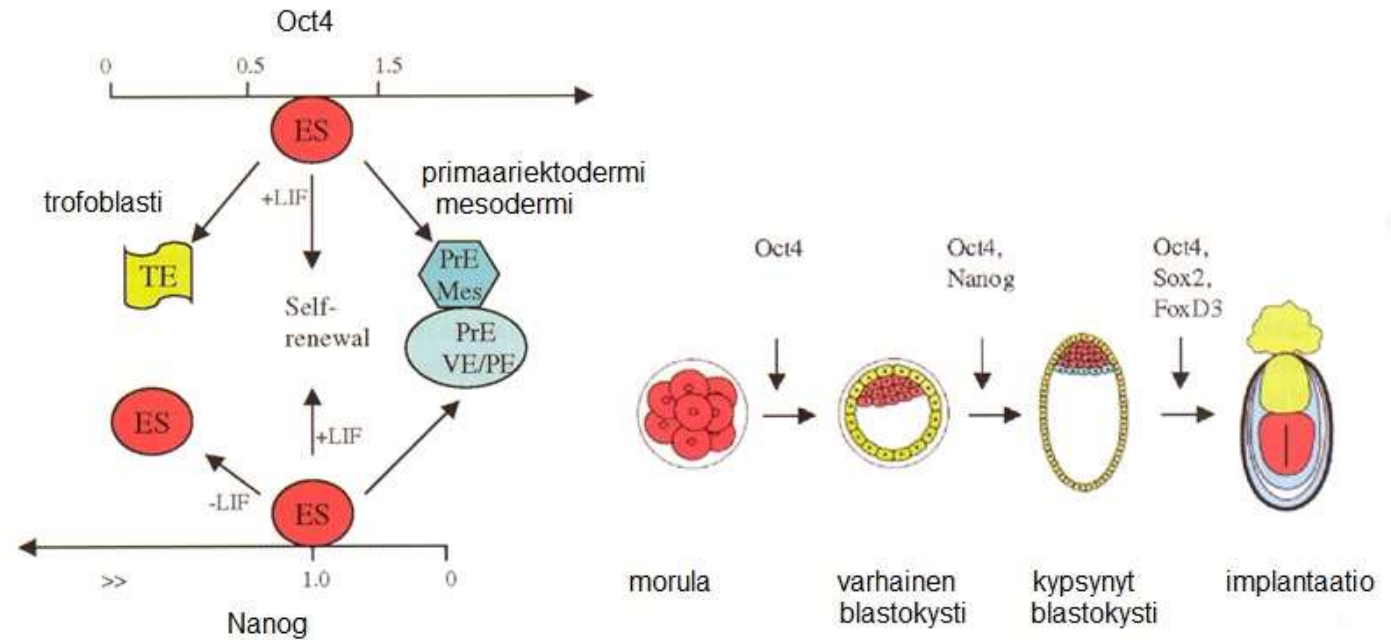
Kantasolut ja säätelytekijät

Kehitysbiologia, UEF

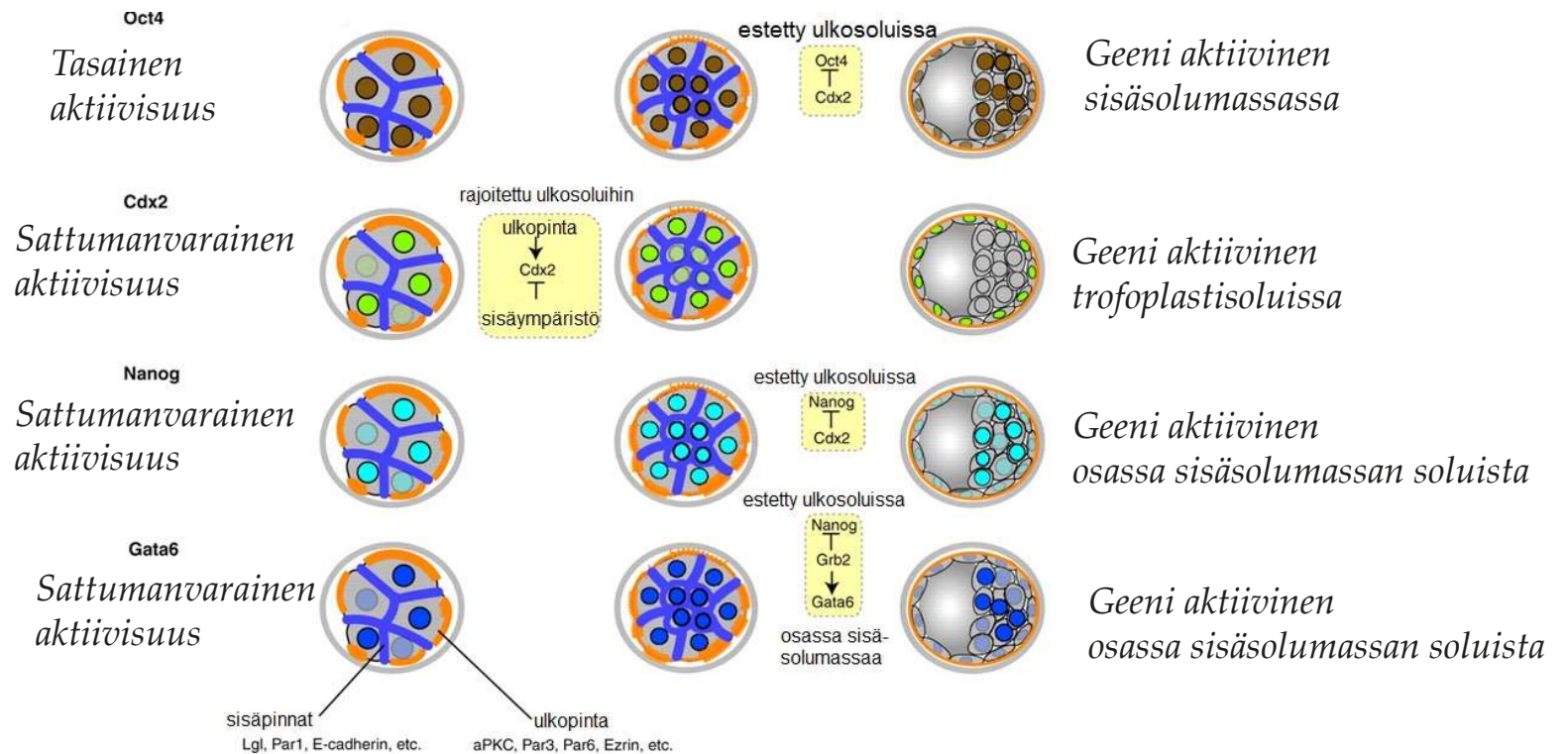
Säätelytekijät vaikuttavat alkion kantasolujen erilaistumiseen

Sisäsolumassan kantasolut erilaistuvat, mikäli niitä viljellään ilman sidekudossoluja (fibroplasteja). Tukisolut vaikuttavat kantasolujen solukalvon reseptoreihin, mikä vaikuttaa säätelytekijöiden toimintaan kantasolussa.

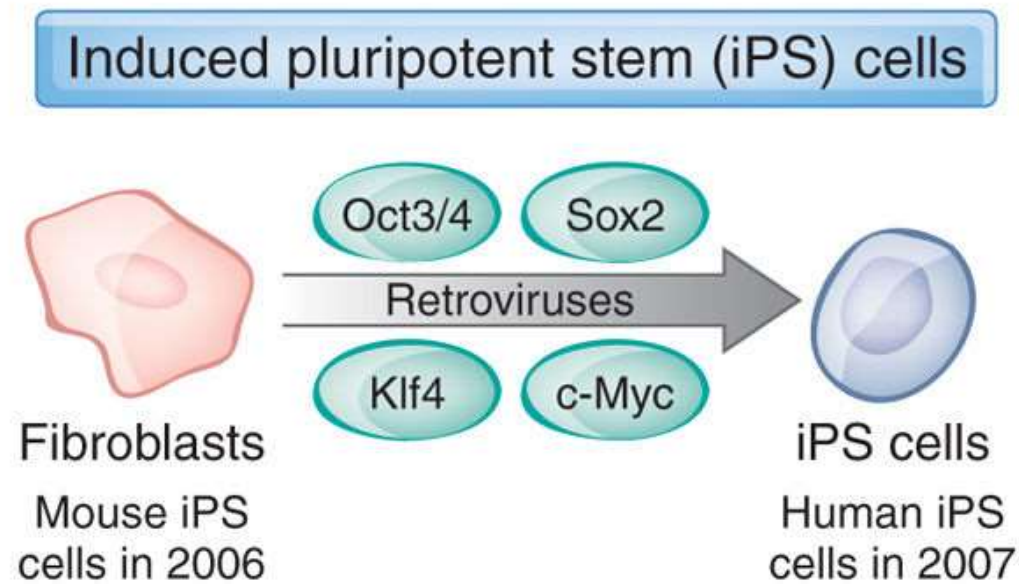
Säätelytekijät (*Nanog* ja *Oct4*) määräävät ES solujen erilaistumisen trofoplastiksi, sisäsolumassan kantasoluksi tai alkion ulkopuoliseksi meso- ja endodermiksi.



...jakautumiseen...



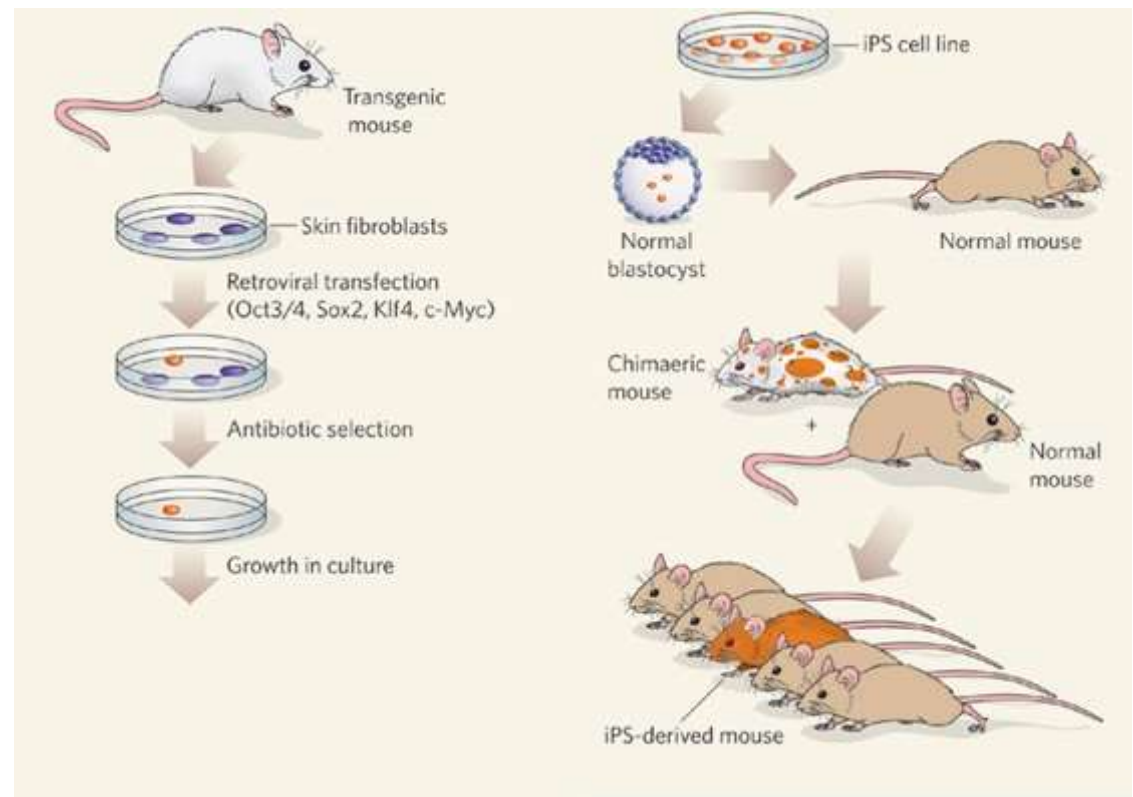
...ja uudelleenohjelmointiin



...ja uudelleenohjelmointiin

Kesällä 2007 kolme tutkimusryhmää osoitti, että erilaistuneita soluja voidaan uudelleenohjelmoida monikykyisiksi **indusoiduiksi kantasoluiksi (iPS)** ja että **iPS** soluista saadaan kasvamaan kaikki yksilön kudokset.

Uudelleenohjelmointiin käytetään säätelytekijöitä, jotka saavat aikaan kantasoluille tyypillisten geenien aktiivisuutta, minkä seurauksena solut muuttuvat monikykyisiksi.

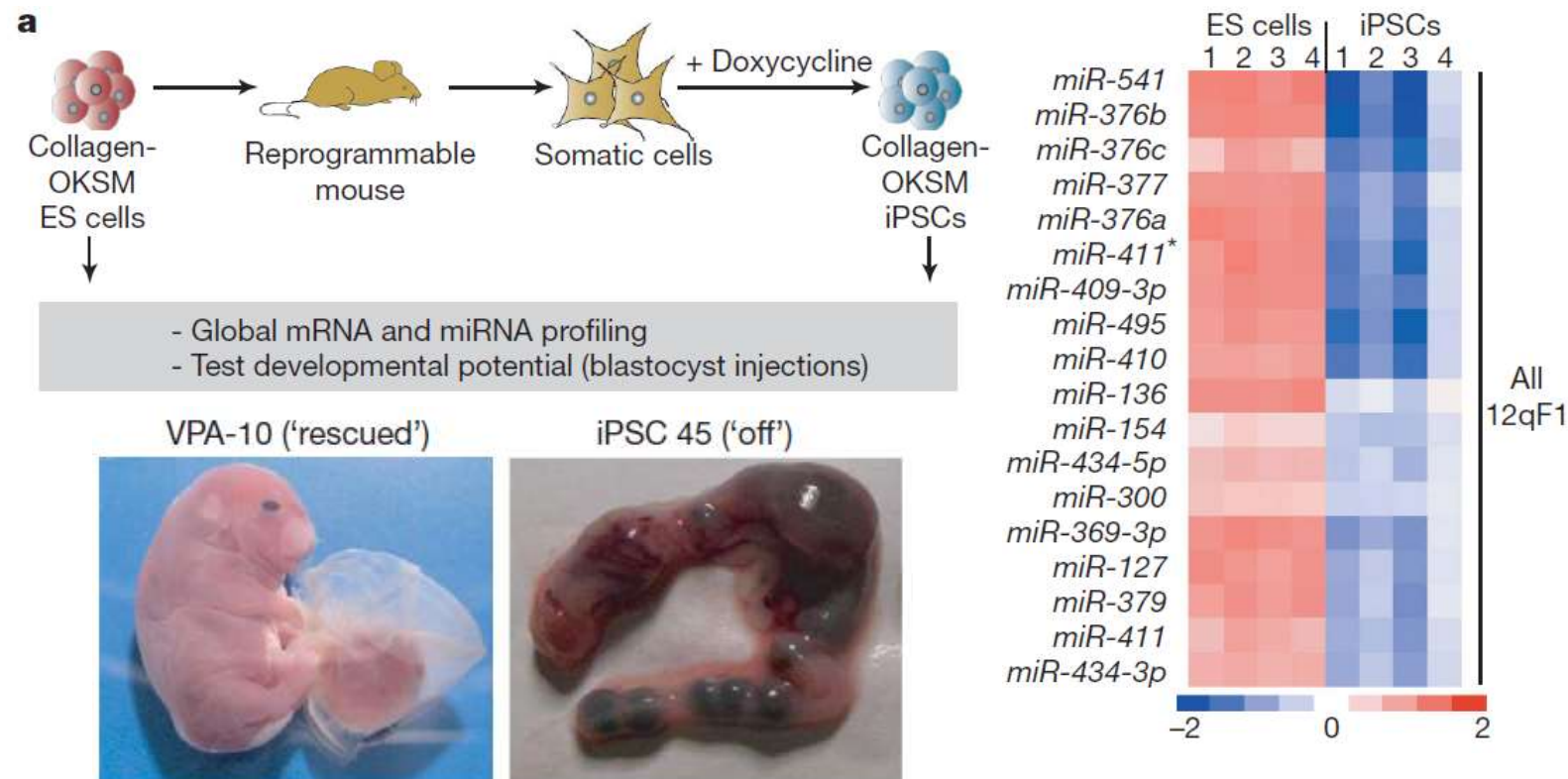


iPS ja ES solut eivät kuitenkaan ole samanlaisia

Hiiren alkion kantasoluista (ES) valmistettiin hiiri, jonka somaattiset solut muuttuivat käsittelyllä indusoituiksi kantasoluiksi (iPSC).

Kuitenkin useiden geenien aktiivisuus (mRNA-määrä) erosi ES ja iPSC-solujen välillä.

Lisäksi iPSC soluista kasvatettu hiiri (iPSC 45) ei ollut elinkykyinen, jollei tiettyjä iPSC-solujen alueita hiljennetty (VPA-10).

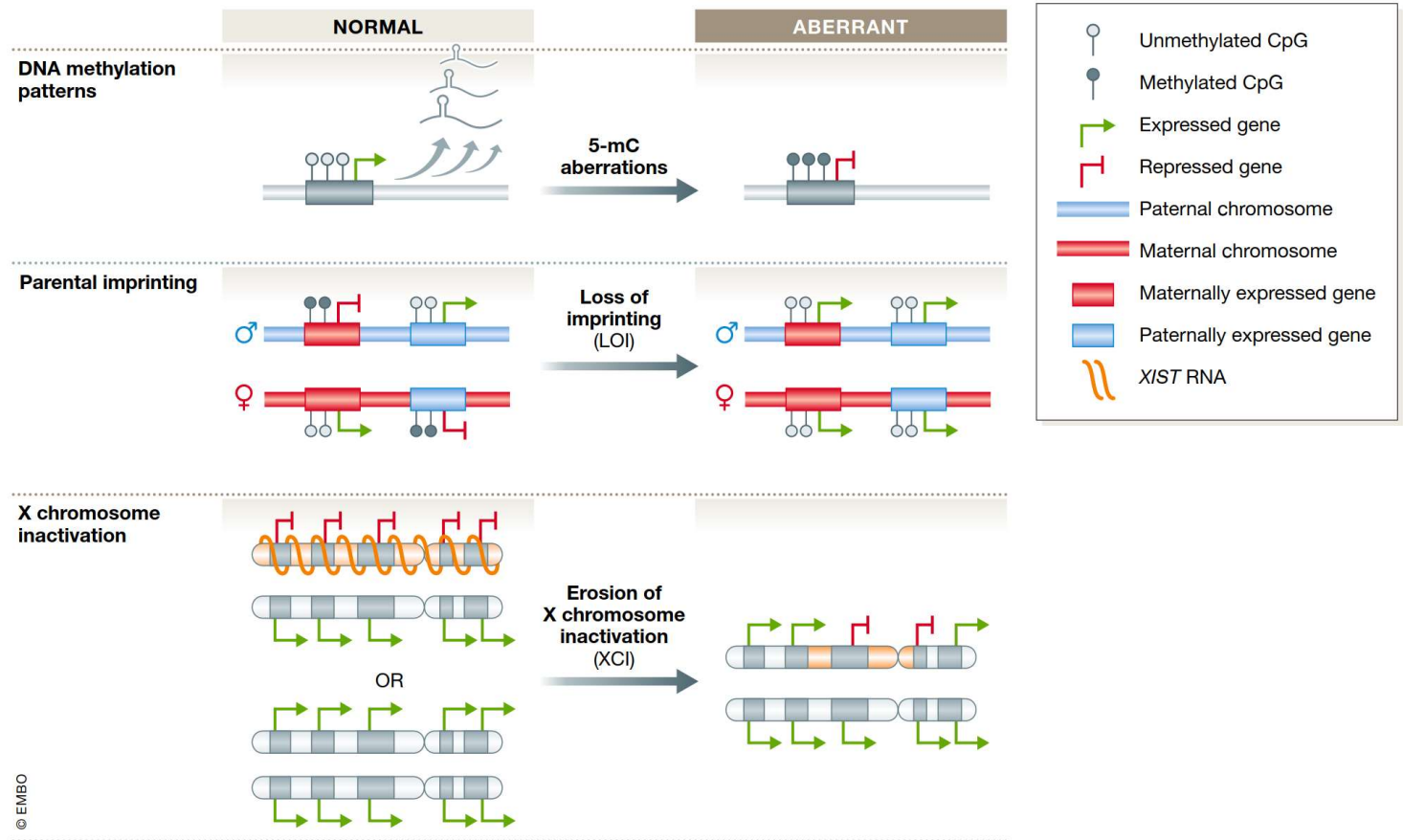


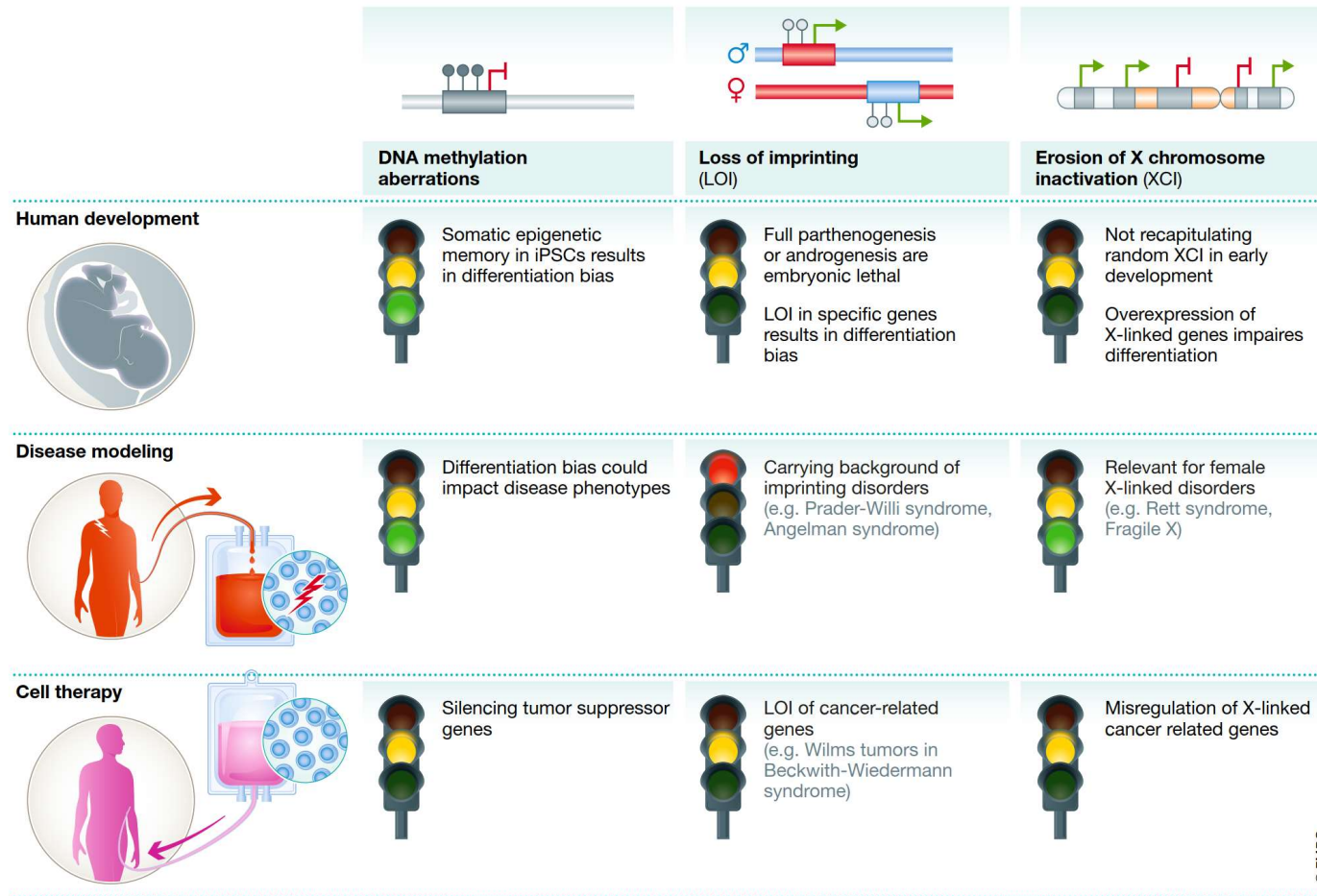
Kantasolujen muodostumisen ongelmat

Promoottorialueiden hypermetylaatio estää geenituotteiden tuottamisen.

Leimautuneiden geenien metylointivirheet johtavat aktiivisten alleelien vaihteluun.

X-kromosomin inaktivaatio voi olla epätäydellistä, jolloin molempien X-kromosomien geenit ovat aktiivisia.





© EMBO

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



Kantasolujen sovellukset ja kloonauus

Kehitysbiologia, UEF

Kantasolut ja niiden käyttö

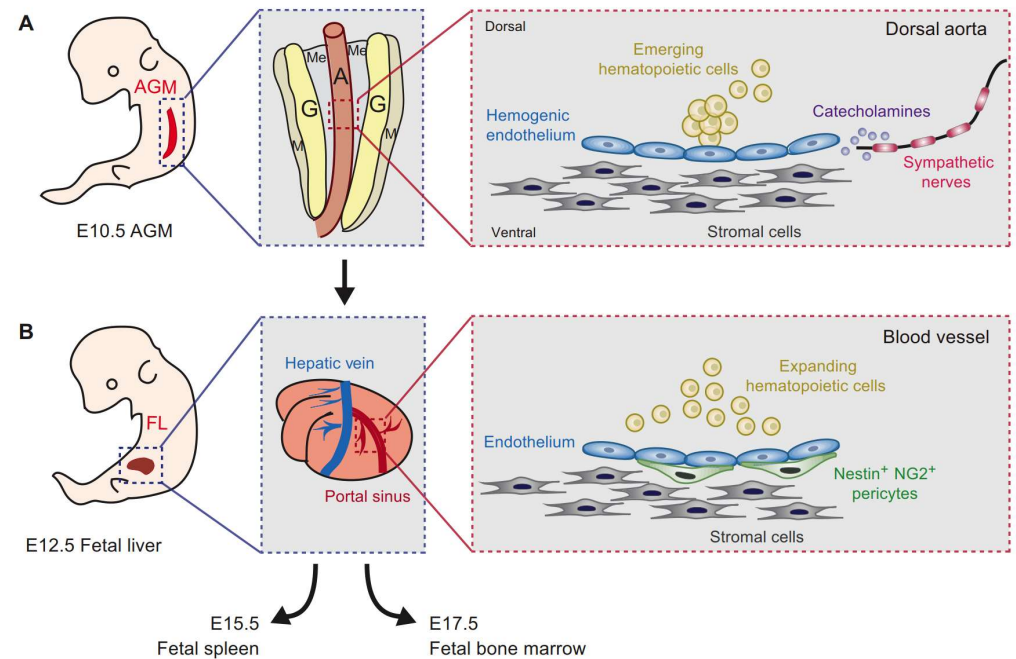
	<i>tarkoitus</i>	<i>lähtömateriaali</i>	<i>Tuote</i>
<i>Aikuisen (tai sikiön kantasolut)</i>	<i>Erilaistumattomia kantasoluja tutkimukseen ja hoitoon</i>	<i>Kantasolujen eristys aikuisen ja sikiön kudoksista</i>	<i>Solulinja, jota voidaan käyttää vaurioituneen kudoksen korjaamiseen</i>
<i>Alkion kantasolut</i>		<i>Blastokystin sisäsolumassa</i>	
<i>Terapeuttinen kloonauk</i>	<i>Erilaistumattomia, geneettisesti identtisiä kantasoluja vaurioituneen kudoksen korjaamiseksi</i>	<i>Alkion kantasolut, jotka saadaan siirtämällä potilaan tuma munasoluun</i>	
<i>Lisääntymiseen liittyvä kloonauk</i>	<i>Tuottaa alkio, sikiö ja lopulta syntyvä yksilö</i>	<i>Munasolu, johon siirretty erilaistuneen solun tuma</i>	<i>Genettisesti identtinen jälkeläinen</i>

Verisolujen kantasolut

Verisolujen kantasoluista (HSC) kehittyä joka päivä $200 \cdot 10^9$ punasolua ja $10 \cdot 10^9$ valkosolua.

Varhaisessa yksilönkehityksessä verisoluja syntyy lähinnä ruskuaispussissa ja kehittyvissä verisuonissa, mutta maksan kehittyessä se on suurin verisolujen tuottaja. Myöhemmin verisolujen kehitykseen osallistuvat kateenkorva, perna ja luuydin.

Verisolujen kantasolut kestävät läpi elämän, mutta osa niistä on väliaikaisia ja säilyvät vain muutaman soluajan ajan. Kantasolut tuottavat monikykyisen, mutta jakautumattoman esisolun, joka erilaistuu verisoluiksi.

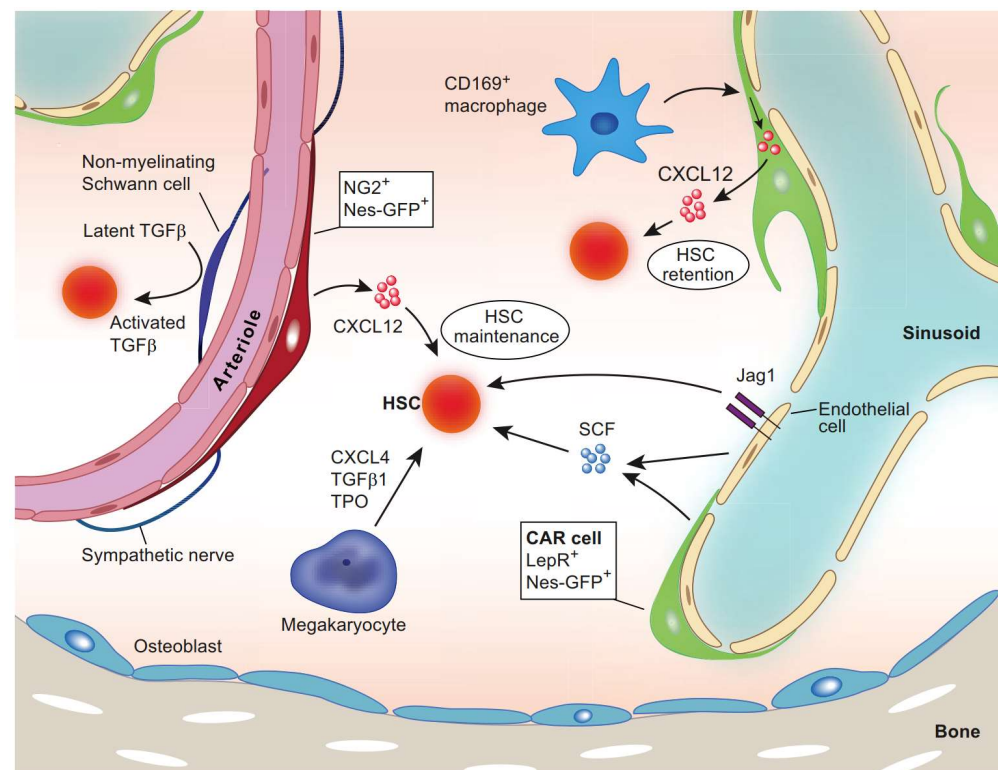


Verisolujen kantasolujen ylläpito

Verisolujen kantasolut löydettiin atomipommien aiheuttamien sairauksien myötä ja niiden injektointia verisyöprien ja kemoterapian haittavaikutusten hoidossa on tehty vuodesta 1959 saakka. Solusiirtoja maailmassa n. 40,000 vuodessa.

HSC sijaitsevat luuytimessä muiden solujen ympäröiminä (luuytimen soluista 1/10,000 solu on kantasolu). Solut estävät kantasolun erilaistumisen, jolloin HSC viljely on vaikeaa.

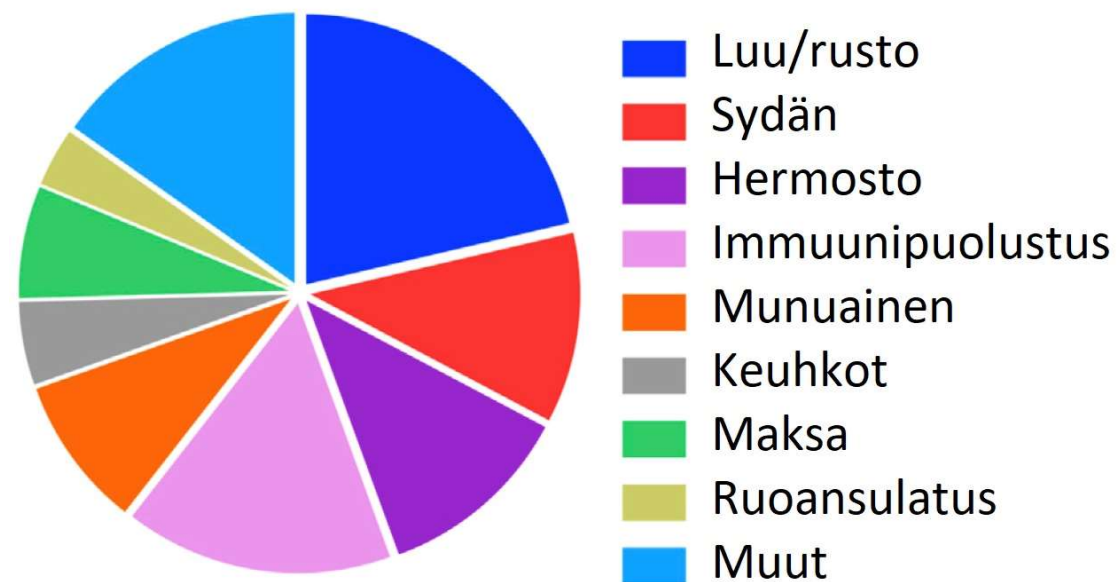
HSC kerätään joko magneettisten tai fluoresoivien vasta-aineiden avulla. Yleisin keräystapa on irrottaa HSC verenkiertoon ja napata ne verinäytteestä.



Kantasolujen muut kohteet

Muut kantasolujen hoitomuodot ovat kiivaan tutkimuksen alla, mutta vailla riittävää käyttövarmuutta:

- *Alkion kantasolut mahdollisia retinan korjaukseen, I tyypin diabeteksen, sydänsairauksien, Parkinsonin ja selkäydinvaurioiden hoidossa.*
- *Sikiön ja aikuisen hermojen kantasoluja testataan erityyppisten hermovaurioiden korjaamiseen*
- *Istukan kantasolut voivat auttaa verenkierron, hengityselimien korjaamiseen, MS-taudin ja immuunisairauksien parantamiseen.*
- *Pisimmällä kokeissa ollaan useista kudoksista löytyvien monikykyisten kantasolujen (MSC) käytössä eri sairauksien hoidossa (yli 300 hoitokoetta menossa).*

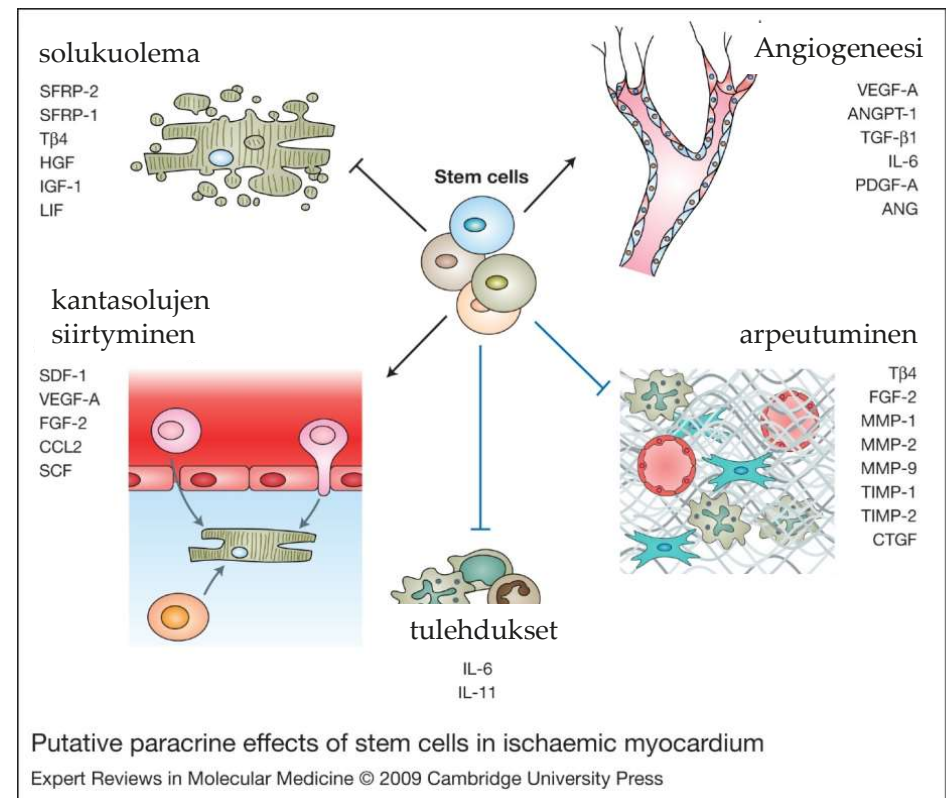


Kantasolut voivat kenties auttaa sydänsairauksissa

Sydänlihaksen soluista 1/10000 on kantasolu, jotka uusivat sydänlihaksen kokonaan n. 5 vuoden välein. Kuitenkin sydänvaurioissa myös kantasolut kuolevat, jolloin uusiutumista ei käytännössä tapahdu lainkaan. On esitetty, että sydänlihaksen kantasolut voivat tällöinkin vähentää vaurioita parakriinisesti.

Kantasolujen käytölle vaurioituneen sydänlihaksen korjaamisessa on asetettu korkeita odotuksia. Kuitenkin toistaiseksi kantasoluhoidolla saadut hyödyt ovat olleet usein melko vaatimattomia.

Toistaiseksi parhaat hoitotulokset on saatu käyttämällä potilaan omaa luuydintä vasemman kammion infarktin hoidossa (Dill *Am.Heart J.*157:541-547. 2009).

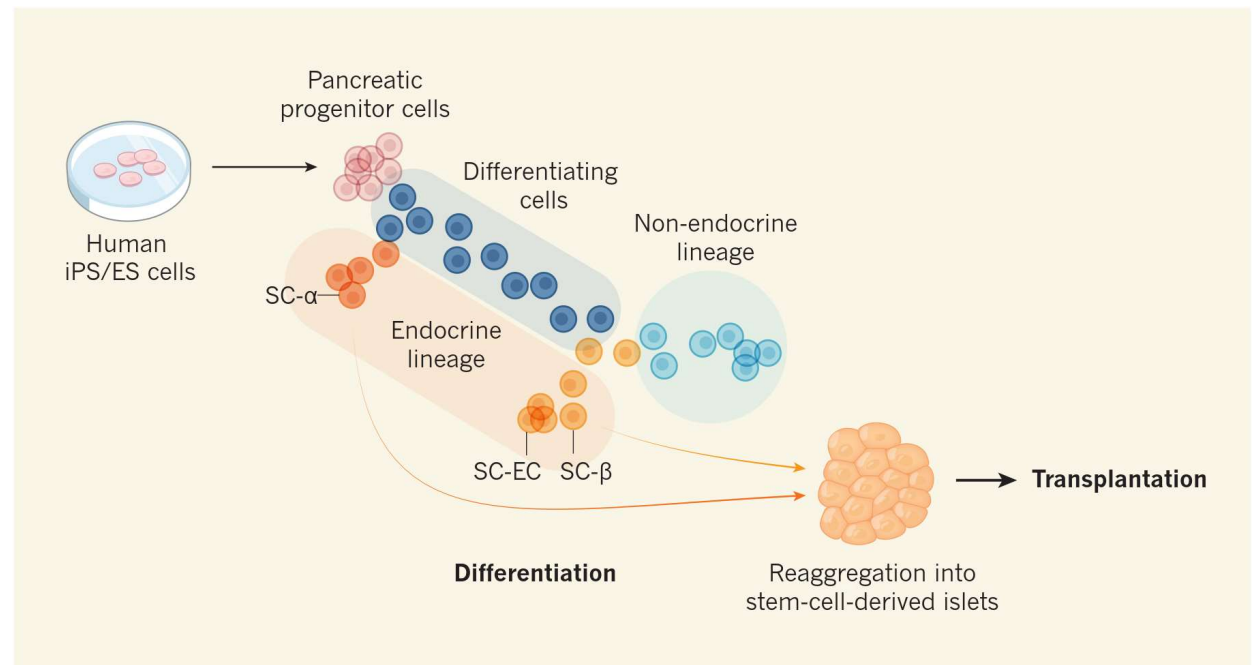


Kantasoluistako hoito 1-tyypin sokeritautiin?

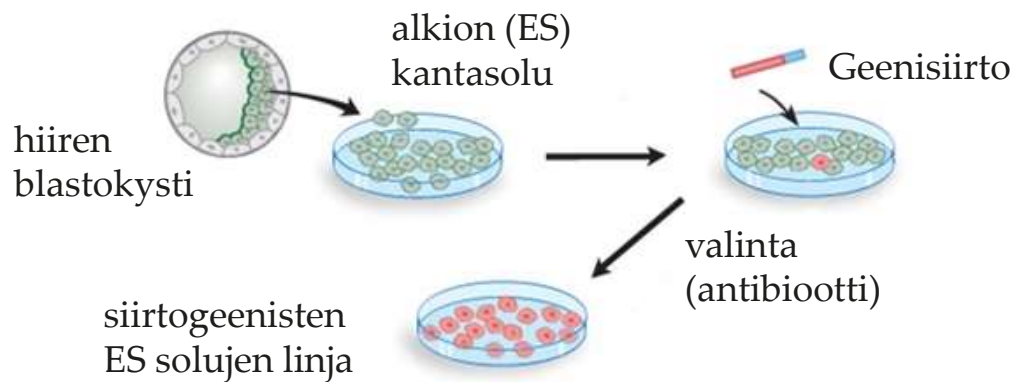
Tyypin 1 sokeritauti johtuu liian vähäisestä insuliininerityksestä haiman β -soluista. Taudin yleisin hoitomuoto on jatkuvat insuliinipistokset sekä glukoosipitoisuuden tarkkailu.

Vaihtoehtoiseksi hoidoksi yritetään kehittää haiman β -solujen korvaamista.

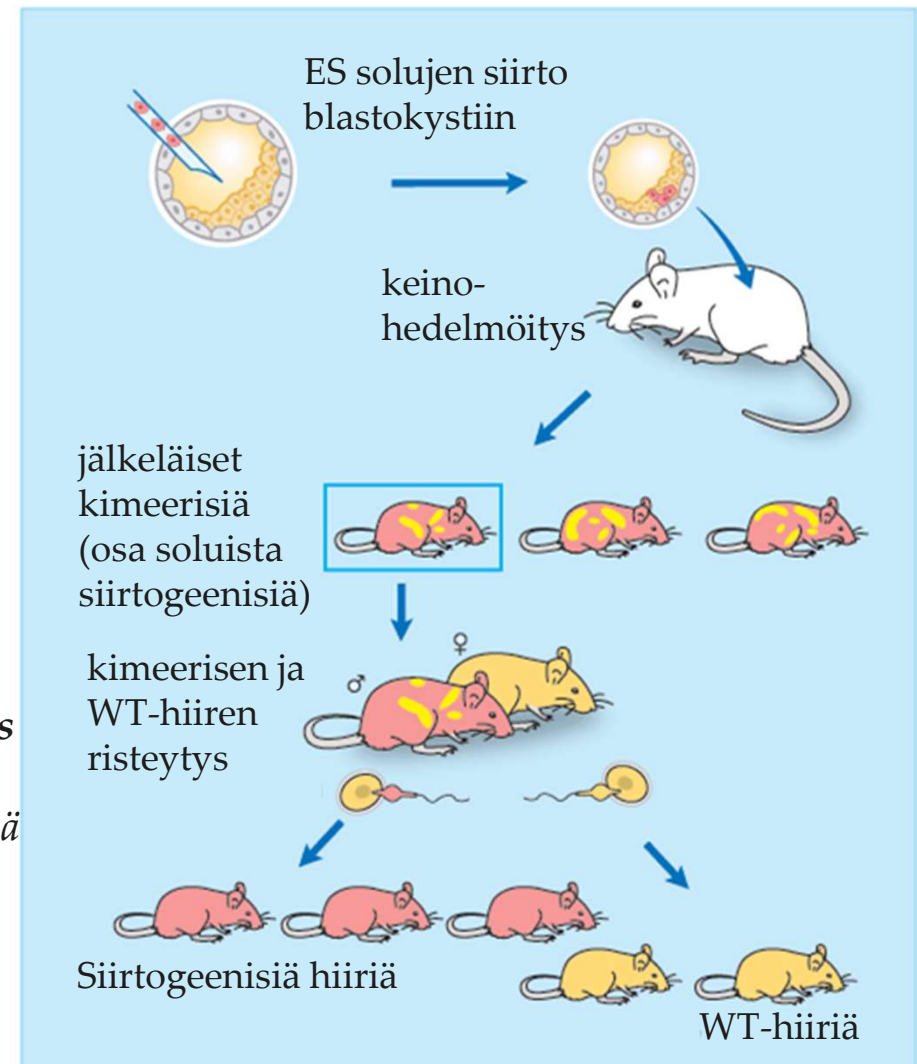
Toimivin menetelmä β -solujen tekemiseksi kantasoluista on käsitellä niitä samalla tavoin kuin yksilönkehityksessä tapahtuu. Viime aikoina tätä on lähdetty tarkastelemaan perusteellisesti ja systemaattisesti.



Sisäsolumassan solujen siirto



Vuoden 2007 lääketieteen Nobel palkinnon jakoivat **Capecchi, Evans ja Smithies**. Tutkijat olivat käyttäneet geenien rekombinaatiota Evansin löytämiin alkion kanta-soluihin (**ES solut**), jotka siirrettyinä blastokystiin tuottavat siirtogeenisiä eläimiä. Menetelmällä voidaan valmistaa ns "knock-out" poistogeenisiä eläinmalleja, millä on ollut suuri merkitys esim. yksilönkehityksen induktiomekanismien ymmärryksessä.



ANNIKA RÖHL

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/adv.html

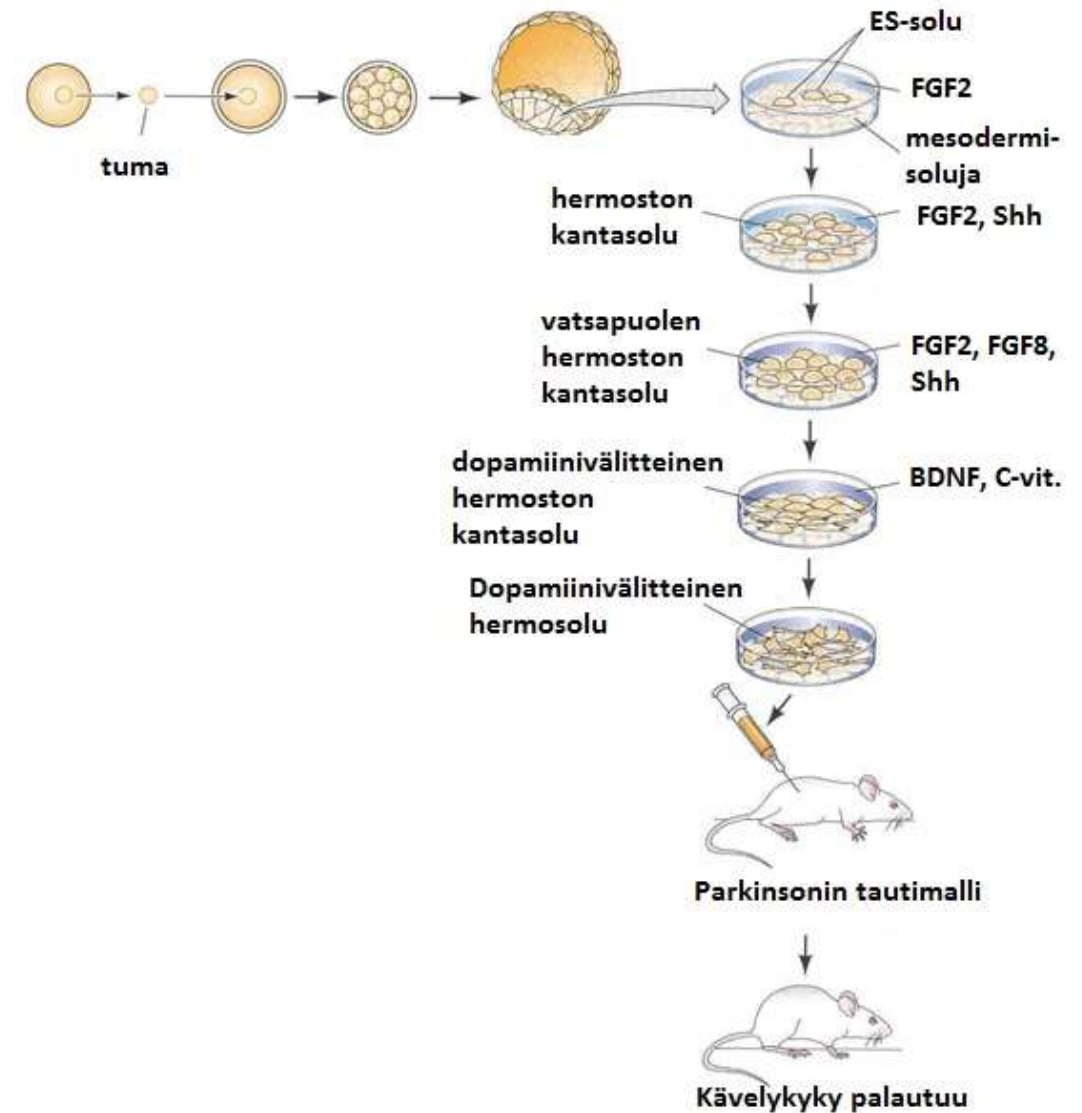
Terapeuttinen kloonauus

Alkion kantasoluja voidaan käyttää terapeuttiseen kloonaukseen, jossa tarkoituksena on siirtää eläimeen geneettisesti identtisiä soluja vaurioituneiden solujen tilalle.

Menetelmässä somaattisen solun tuma eristetään ja siirretään munasoluun, josta tuma on poistettu. Munasolu lähtee jakautumaan blastokystiksi, josta voidaan eristää alkion kantasoluja.

Monikykyiset kantasolut voidaan kasvattaa viljelymaljalla mesodermisolujen päällä sopivissa kasvatusoloissa, jolloin tuloksena saadaan sopivia hermovälittäjäaineita erittäviä soluja.

Syntyneet hermosolut korvaavat hiireen vaurioituneita hermosoluja palauttaen liikuntakyvyn.

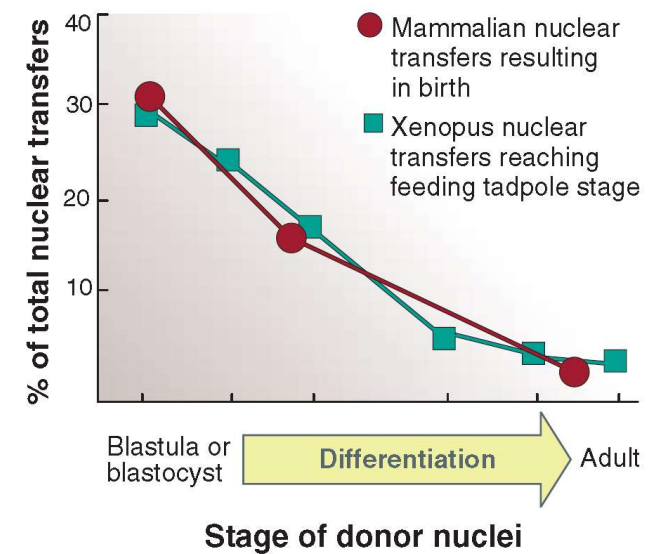


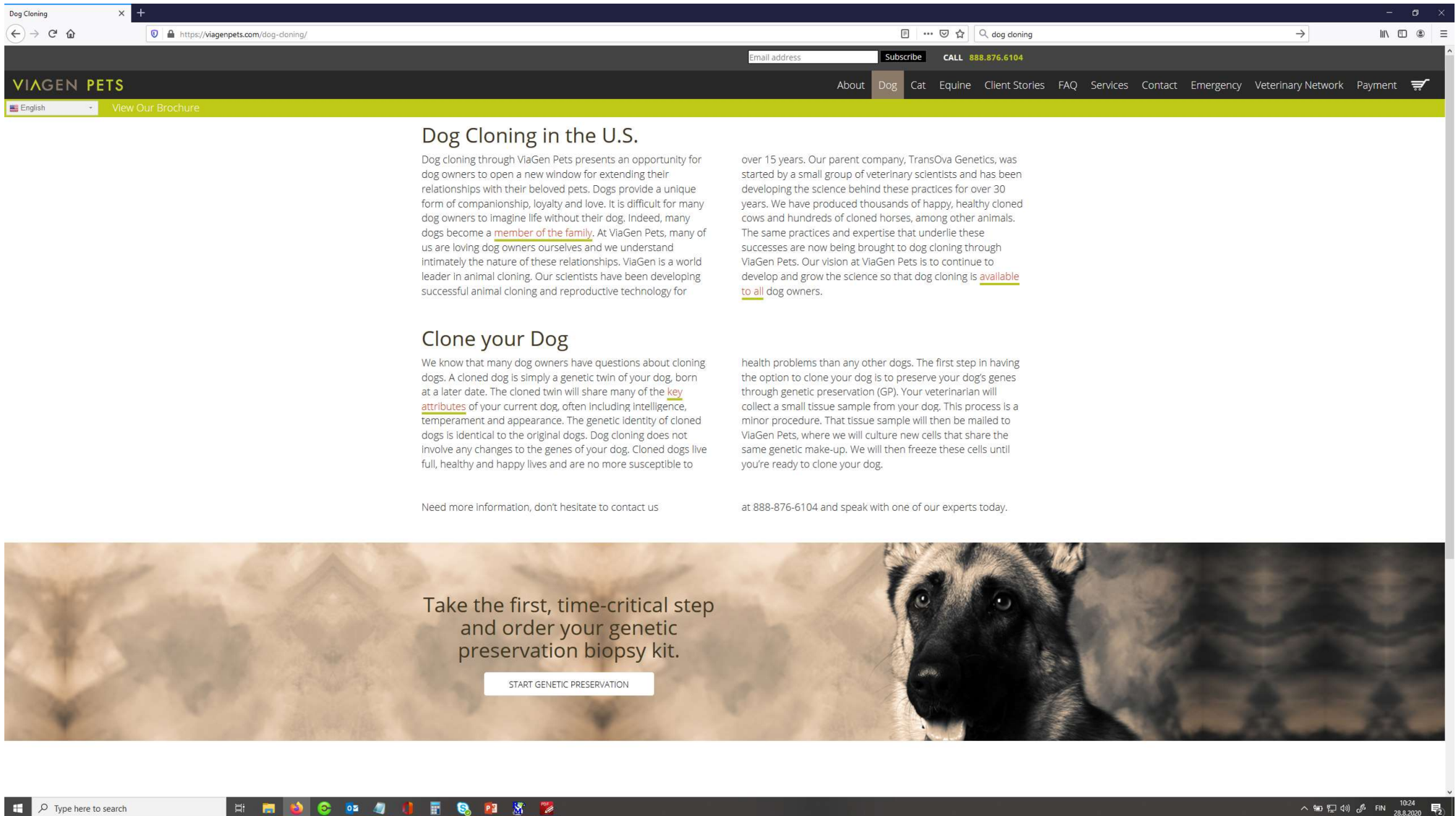
Lisääntymiseen liittyvä kloonauus

Kloonauksessa tuotetaan perimältään identtinen yksilö. Solu (tai tuma) eristetään ja kasvatetaan sopivassa ympäristössä. Yksinkertaisimmillaan kloonauksessa on siis kompaktion jakamista osiin ja niiden siirtämistä sopivaan ympäristöön (sammakkoeläimillä veteen, nisäkkäillä kohtuun). Tällaista alkion kuroutumista tapahtuu luonnostaan (identtiset kaksoset)

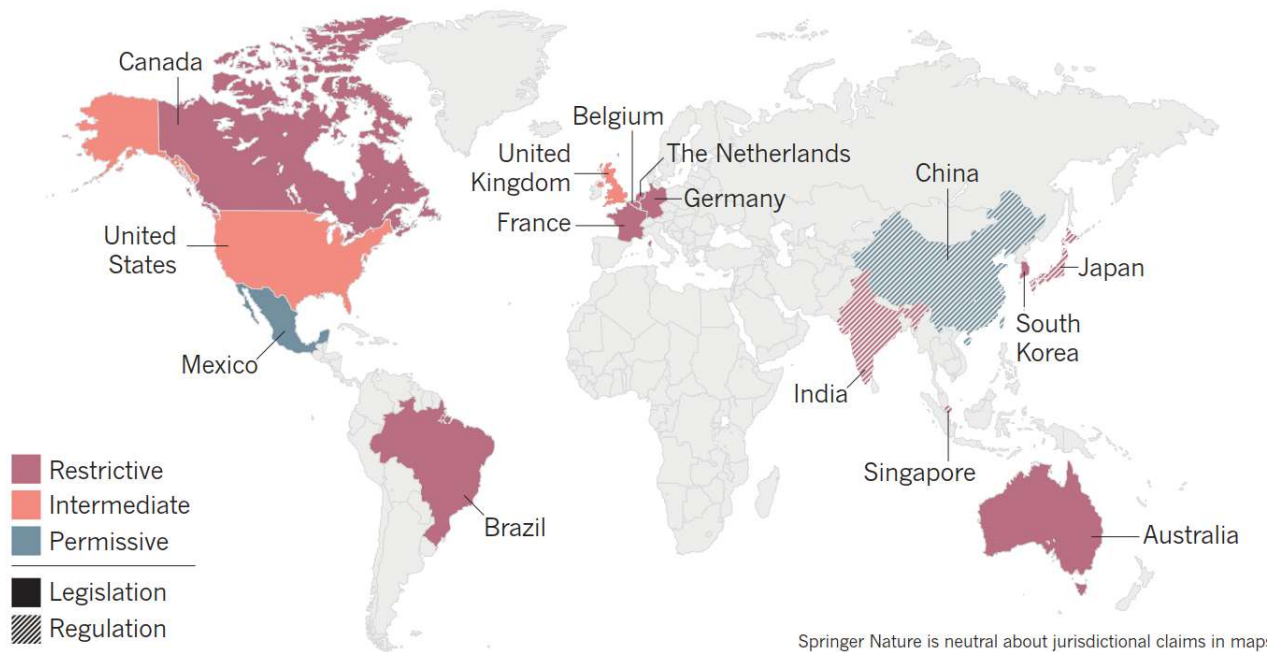
Tumansiirto hedelmöittymättömään munasoluun on huomattavasti vaikeampaa, mitä kuvaa alhainen onnistumisprosentti. Lisäksi syntyneillä yksilöillä on usein immunologisia, sydämen ja munuaisen häiriöitä sekä ennenaikaista vanhenemista. Tumansiirrolla on onnistuttu kloonata useita nisäkkäitä. Sen sijaan lajenvälinen tumansiirto ei onnistu (alkiot kuolevat ennen blastokystivaihetta)

	Onnistumis-%
nauta	5
hiiri	3
vuohi	1,8
lammas	1,1
sika	0,5
kani	0,3





Kloonaus ja perimän parannus: CRISPR/Cas9



Geenieditointi voi aiheuttaa sivuvaikutuksena mutaatioita muualle perimään (off-target). Usein näitä etsitään pieninä muutoksina (SNP:nä).

Kesällä 2020 ilmoitettiin kolmesta julkaisemattomasta kokeesta (Ledford Nature 2.7.2020)

- *POU5F1 geenin muokkaus aiheuttaa laajoja perimän poistoja 22% tapauksista*
- *EYS geenin muokkaus aiheutti laajoja perimän poistoja 50% tapauksista.*
- *Sydämen kehitystä säätelevän geenin muokkaus aiheuttaa laajoja muutoksia perimässä.*

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

