

# Solut kasvavat kudoksiksi NANOSELLUSSA

Suomalaistutkimuksella on huimat näköalat

■ **Nanosellu on osoittautunut oivalliseksi materiaaliksi solukasvatuksessa. Professori Marjo Yliperttulan johtama tutkimusryhmä on onnistunut säilömään kantasoluja nanosellussa ennätyselliset 26 vuorokautta. Nanosellussa solut alkavat myös spontaanisti muodostaa kudoksia. Löydöksen sovellusmahdollisuuksille bioteknologiassa on rajana vain mielikuvitus.**

Jari Koponen

Nanosellu on ympäri maailmaa kuuma tutkimuskohde, jolle kehitetään jatkuvasti uusia valmistusmenetelmiä ja jolle etsitään innokkaasti sovelluskohteita.

Suomessa superainetta on keksitty hyödyntää aivan uuteen tarkoitukseen: Helsingin yliopiston farmasian professorin **Marjo Yliperttulan** tutkimusryhmä käyttää nanosellua solujen kasvatusalustana.

Innovaatiossa oli mukana ripaus onnea, kuten hyvissä keksinnöissä aina. Kun tutkijat työn alkuvaiheessa testasivat mahdollisia sopivia kasvatuseriä, he tulivat pyytäneeksi kotimaiselta metsäjättiltä UPM:ltä näytteen yhtiön nanosellusta.

Sittemmin osoittautui, että solukasvatukseen sopii vain ja ainoastaan UPM:n nanosellu, eivät muiden yritysten vastaavat tuotteet.

”Syytä asiaan emme tosin tiedä. UPM:n nanosellu on täysin kuitumaista ilman kiteisiä osia ja luultavasti mekaanisesti valmistettua”, Yliperttula arvioi.

Professori joutuu tyytymään arvailuihin, sillä nanosellun valmistusprosessi on ja pysyy liikesalaisuutena. UPM on rekisteröinyt tuotteensa kaupanimellä GrowDex.

Soluviljelyissä GrowDexia käytetään vesiliuoksena eli hyytelömäisenä hydrogeelinä. Geelissä soluista voidaan kasvattaa kolmiulotteisia rakenteita, jotka muistuttavat elävää kudosta.

Vuodesta 2008 tekemänsä tutkimuksen perusteella Yliperttula voi jo vakuuttaa, että huonoja ominaisuuksia UPM:n nanosellulla ei juuri ole.

”Matriisimateriaali voidaan poistaa täysin pilkkomalla se sellulaasi-entsyy-

millä, jolloin solut voivat käyttää ravinnokseen syntyvän sokerin. Toisaalta taas tiedämme eläinkokeiden perusteella, että materiaali ei elimistössä tuhoudu itseksensä, joten nanosellua voidaan pitää solujen tukiaineena niin kauan kuin on tarpeen.”

Nanosellun käyttö on yksinkertaista ja turvallista.

”Materiaali on täysin inerti ja vierasaineeton. Tarvittaessa se voidaan helposti steriloida, eikä materiaalin kuljetus vaadi mitään erityistä, kuten jäädytystä. Olemme myös varastoineet materiaalia

pitkiäkin aikoja, ja se on säilynyt täysin käyttökelpoisena.”

Huomattava etu on myös se, että solut pysyvät nanosellumatriisissa paikoillaan ja tasajakautuneina.

Se merkitsee sitä, että soluviljelyjä voidaan siirtää pipetoimalla, mikä on välttämätön edellytys viljelmien avulla tehtäville massaseulonnoille. Pipetointi onnistuu, koska pipetin seinämän lähellä suurempi leikkausvoima nesteyttää ohuen kerroksen geeliä, ja keskellä olevat solut siirtyvät järjestyksessä siististi ulos.

Ominaisuuden ansiosta solukasvatuksessa voitaisiin käyttää myös silkkipainannan ja 3D-printtauksen kaltaisia tekniikoita, joiden hyödyntämistä ryhmä parhaillaan tutkii.

## Spontaania kudoksenmuodostusta

Sen tutkijat ovat todenneet, että kullekin solutyypille on luotava sen vaatimat kasvatuseriä. Tämä tarkoittaa kasvatuseriä erilaisia nanoselluloosa- ja

## Kolmiulotteista kasvatusta

Tutkimuksessa, lääkeaineiden kehityksessä ja soluille mahdollisesti haitallisten yhdisteiden testauksessa käytettävät soluviljelyt ovat yleensä kaksikulotteisia. Kantasolututkimuksen edistysaskeleet ovat lisänneet tarvetta kolmiulotteiseen soluviljelyyn, jonka avulla soluista voidaan kasvattaa kudoksia.

Kantasolut ovat erilaistumattomia soluja, jotka oikeissa oloissa alkavat erilaistua ja muodostavat elimistön eri kudosten soluja.

Alkiossa kaikki solut ovat aluksi samanlaisia erilaistumattomia perussoluja. Pluripotentti kantasolu kykenee erilaistumaan miksi tahansa aikuisen solutyypiksi. Indusoiduiksi kanta-

soluiksi taas kutsutaan soluja, jotka on otettu yksilön kudoksista ja palautettu takaisin kantasoluiksi.

3D-soluviljelyyn on kehitetty useita erilaisia tukimatriiseja. Niiden tulee antaa solujen kasvulle ja eriyymiselle riittävä mekaaninen tuki, kulutiet ravinteille ja aineenvaihdunnan tuotteille sekä solujen väliselle kommunikoinnille.

Kaikkiin nykyisin saatavilla oleviin kaupallisiin valmisteisiin liittyy enemmän tai vähemmän ongelmia ja käytön rajoitteita. Niitä ovat esimerkiksi valmisteen huono säilyvyys, sen sisältämät soluja häiritsevät vierasaineet tai se, että matriisia ei voida poistaa solujen ympäriltä.



Jari Koponen

**Professori Marjo Yliperttulan johtaman tutkimuksen tulokset ovat askel kohti tulevaisuutta, jossa ehkä kyetään kasvattamaan kokonaisia elimiä ihmisen varaosiksi.**

solupitoisuuksia. Kun oikeat olosuhteet on löydetty, ei solujen kasvamiselle ole esteitä.

”Maksasolut, silmän takaosan solut ja kantasolut, alkion kantasolut, aikuisien muuntautumiskykyiset kantasolut, rasvan kantasolut, hermosolut ja sydänsolut”, Yliperttula listaa onnistuneita kasvatustuloksia.

Etenkin maksasolujen kasvatus on osoittanut nanosellun mahdollisuudet. Solut tuottivat spontaanisti pieniä pallomaisia rykelmiä, joiden rakenne muistuttaa maksakudosta. Rykelmään muodostui jopa sappitiehyiden alkuja, joita on oikeassakin maksakudoksessa.

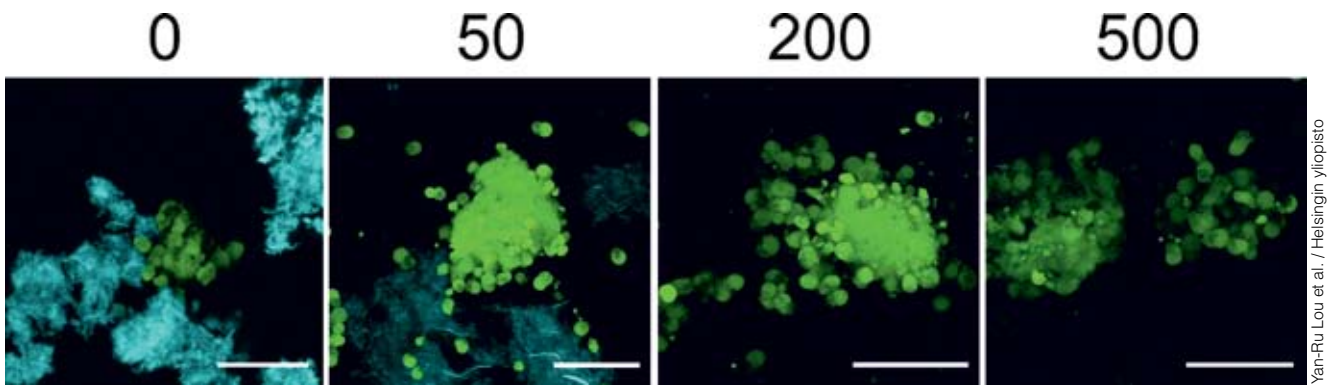


## Lääkkeiden annostelua ja kemikaalien testausta

UPM:n GrowDex-nanosellu sopii solukasvatuksen lisäksi moneen muuhunkin käyttöön. Se on potentiaalinen materiaali lääke- ja kemiallisten aineiden testaukseen soluviljelmien avulla sekä lääkeaineiden hallittuun vapauttamiseen elimistössä.

Kun testauksen tarve muun muassa EU:n kemikaaliasetuksen Reachin myötä kasvaa, markkinat ovat auki tuotteelle, joka mahdollistaa nopeat ja laajat massaseulonnat.

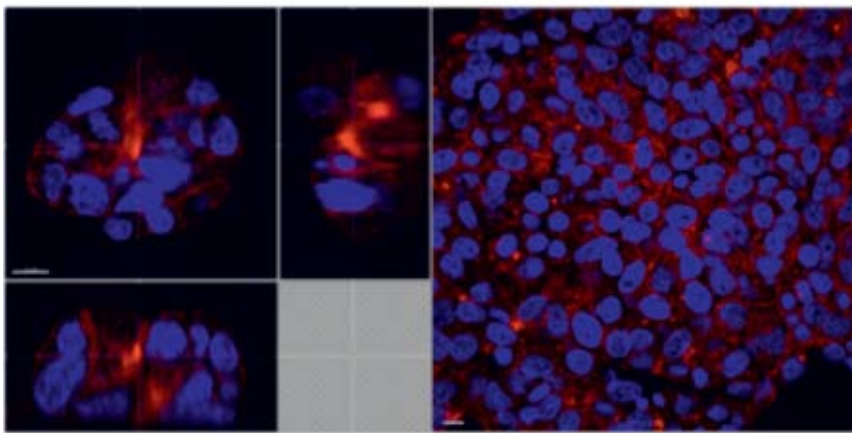
Helsingin yliopistossa tehtyjen ensimmäisten kokeiden perusteella nanosellun avulla voidaan vaikuttaa yhdisteiden vapautumiseen elimistöön. Kokeissa käytettiin molekyylikooltaan erikokoisia leimattuja malliaineita, joiden vapautumista matriisista voitiin visuaalisesti seurata. Tulokset osoittavat, että GrowDexin käyttö hidastaa malliyhdisteiden vapautumista ja/tai rajoittaa niiden paikallista leviämisaluetta.



Nanoselluloosageelialustan (sininen) poisto sellulaasi-entsyymien avulla. Luvut kertovat käytetyn sellulaasin määrän mikrogrammoina milligrammassa geeliä. Solut näkyvät vihreinä.

Yan-Ru Lou et al. / Helsingin yliopisto

## 3D 2D



Lisa Kanninen, Melina Mäkinen et al. / Helsingin yliopisto

Nanoselluloosa-alustalla kasvatettuun pallomaiseen maksasoluryppäeseen (sininen) syntyy solujen väliin spontaanisti tiheä sappitieheiden verkko (punainen), kuten elävissäkin maksassa. 3D-kuvat on otettu eri katselukulmista.

### Hienon hienoa sellua

Puun selluloosakuidut ovat muutamankymmenen mikrometriä leveitä ja muutaman millimetrin pituisia. Kuitu voidaan hajottaa ensin säikeiksi eli fibrilleiksi ja edelleen mikrofibrilleiksi. Ne puolestaan muodostuvat nanofibrilleistä, jotka ovat mitoiltaan noin tuhannesosan sellukuidusta.

Puhdas nanoselluloosa koostuu

pelkästään nanofibrilleistä, jotka voivat olla kiteisiä tai säikeisiä eli pelkkiä kuituja. Käytännössä mukana on aina myös muita hajoamisjakeita. Mitä ja kuinka paljon, riippuu valmistusmenetelmästä.

Osana uusien biopohjaisten materiaalien joukkoa nanoselluloosa on erittäin potentiaalinen materiaali moniin sovelluksiin.



Tulokset osoittavat, että maksasolut toimivat kasvatusalustalla samoin kuin luonnossakin eli niiden dna:han koodatun ohjelman mukaisesti. Samoin solujen aineenvaihdunta ja niiden keskinäinen signaalointi toimivat normaalisti.

Kantasoluilla tehdyistä kokeista saadut tulokset ovat olleet käänteentekeviä. Sekä ihmisen alkiokantasolut että aikuisen indusoidut pluripotentit kantasolut muodostivat nanosellussa pallomaisia ryppäitä, joissa solut säilyivät erilaistumattomina ennätysmaiset 26 vuorokautta. Saavutukseen ei ole päästy millään

muulla alustamateriaalilla.

Säilytysajan jälkeen selluloosamatriisi poistettiin sellulaasin avulla. Testit osoittivat, että kantasolujen erilaistumiskyky säilyi ennallaan.

Kudosten ja jopa kokonaisten elinten kasvattaminen ihmisen varaosiksi on vielä utopiaa, sillä ratkaistavana on monia teknisiä, lainsäädännöllisiä ja eettisiä ongelmia. Suomalaisryhmän tutkimustulokset ovat kuitenkin askel kohti mahdollisuutta, joka tulevaisuudessa siintää. □

Kirjoittaja on kemisti ja vapaa toimittaja.

## Räätälöityjä biofibrillejä

Tutkimustyö nanosellun hyödyntämisestä solukasvatuksessa alkoi varsin pienimuotoisin resurssein, mutta pääsy Tekesin ohjelmaan avasi ovia.

Marjo Yliperttula kiittelee erityisesti Tekesin asiantuntijaa **Auli Pereä** ennakkoluulottomasta suhtautumisesta alkuvaiheesta. Lisänostetta tuli, kun UPM kiinnostui tekniikkaan ja sovelluksiin liittyvästä potentiaalista ja ryhtyi osaltaan rahoittamaan tutkimusta.

”Helsingin yliopisto ja UPM ovat tutkineet solukasvatuksen ja nanoselluloosan mahdollisuuksia Tekesin Toiminnalliset materiaalit -ohjelmassa ja muissa Tekesin osaksi rahoittamissa tutkimushankkeissa”, kertoo UPM:n Biofibrillit-hankkeen johtaja **Esa Laurinsilta**.

UPM kehittää hankkeessaan nano- ja mikrofibrilloitujen sellutuotteiden tuotantomenetelmiä ja teollisia sovelluksia. Solukasvatus on Laurinsillan mukaan yksi hyvä esimerkki hankkeessa avautuneista mahdollisuuksista.

Biofibrillejä kehitetään yhteisessä sekä erikoiskäyttöön, kuten biolääketieteen tuotteille, että suuren volyymin teollisuustuotteille, kuten paperi- ja pakkausmateriaaleihin. Erilaisia biofibrillilaatua kehitetään sovellusten tarpeiden mukaan.