

# Tervishoiu uus tööriistakast

Alternatiivne moodus tüvirakkude valmistamiseks võib avada akna inimeste haiguste juurde. Tõlge ajakirjast MIT Technology Review.

Ühes San Francisco lõunaosa paljudest ettevõtlusparkidest asuva hoone teisel korrusel on end sisse sättinud uus biotehnoloogiafirma. Seintel on värske kiht valget värvi ning tööpingid helgivad puhtusest. Tellispõrand läigib endiselt ja kallis uus rakusortimismasin seisab puutumatusena allkorrusel kaubalaadimiseks kõrval.

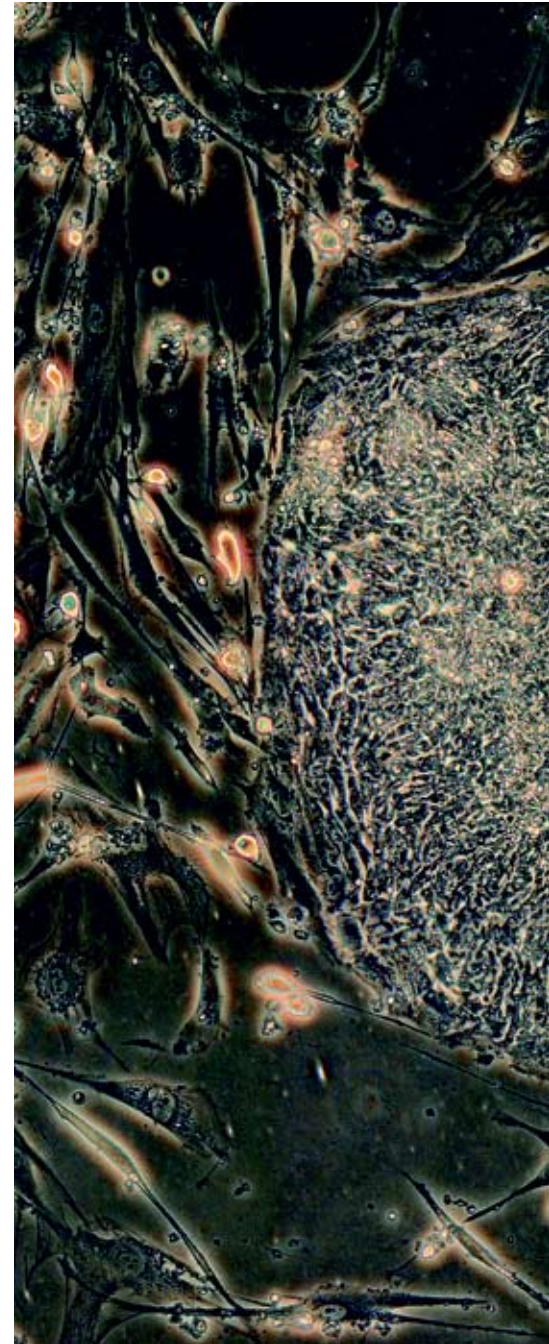
Hoone uus asukas iZumi Bio arendab tehnoloogiat, mis on sama uus ja lootustandev kui labor ise – tehnoloogiat, mis areneb kiiremini, kui ettevõtte oma tühja pinda täita suudab. See pöörleb ümber indutseeritud pluripotentsete tüvirakkude (iPS-rakkude): täiskasvanud rakkude, mis on geneetiliselt reprogrammeeritud käituma kui embrüonaalsed tüvirakud, mis võivad muutuda peaaegu igat tüüpi rakuks inimkehas.

Teadlased on rääkinud tüvirakkude meditsiinilisest potentsiaalist üle kümne aasta, tehes seda isegi enne inimtüvirakkude edukat isoleerimist 1998. aastal. Enamik avalikust tähelepanust on keskendunud nende regeneratiivsele jõule – kuna tüvirakud suudavad end uuendada ja diferentseerida spetsialiseerunud rakutüüpideks, võiks neid kasutada asendusorganite loomiseks, selgroovigastuste ravimiseks või kahjustatud ajukoe parandamiseks. Kuid teadusmaailm on püüelnud ka teise, veelgi laiema eesmärgi poole – kasutada erinevate haigustega patsientide rakke pluripotentsete tüvirakkude saamiseks, mis võivad olla aluseks mitte ainult mõne organi või koe spetsialiseerunud rakkudele, vaid peaaegu igale rakutübile. Näiteks Parkinsoni tõve all kannataja raku võib muuta neuroniks, mis näitaks süvenevaid molekulaarseid muutuseid, mis toimuvad neurodegeneratiivsete häirete tagajärjel. Seda liiki vahend võiks enneolematu detailsusega näidata inimhaiguste üksikasju ja võiks teha revolutsiooni selles, kuidas teadlased uusi ravimooduseid otsivad.

Inimhaiguste uurimine laboris on erakordselt väljakutseterikas ülesanne. Näiteks on raske saada elusa Alzheimeri-haige ajukude ja võimatu on uurida, kuidas see kude muutub tõve edenedes. Loomsed mudelid saavad pakkuda vaid ligikaudseid lähendeid inimhaigusele, andes parimal juhul aimu mõnest selle sümptomist või põhjusest. Kuid iPS-rakud võiks anda palju hõlmavama pildi. Kuna iga rakuliin pärineb inimpatsiendilt, peegeldavad rakud keerukat faktoritejada, mis viis patsiendi haiguseni – geneetilisi mutatsioone, keskkonnamuutuste mõjusid. Ja kuna neid rakke saab panna arenema eri koetüüpideks, saavad teadlased jälgida haiguse arengut Petri tassis. Nad saavad näiteks jälgida tillukesi molekulaarseid muutuseid, mis toimuvad Alzheimeri-haige neuronites kaua enne, kui ajus saab märgata haiguse tundemärke, nagu amüloidi ladestumist. Vahe on sama suur, kui püüetel panna kokku lennuõnnetuse üksikasju, silmitsedes vranki fotosid või vaadates iga nurga alt videot, mille pilti saab suvalisel hetkel peatada, suurendada ja tagasi kerida.

„Viimased kaks aastat olnud suisa revolutsioonilised,” ütleb iZumi vanemteadlane John Dimos. „Neid rakke ei olnud kahe aasta eest tegelikult olemas. See on uhiuus tehnoloogia ja avab potentsiaali uhiuueks teaduseks.” Ettevõtte kavatseb seda potentsiaali ära kasutada, arendades välja erinevate haigustega patsientidelt pärinevate iPS-rakude panga ja kasutades neid rakke sobilike kandidaatide sõelumiseks ravimite väljatöötamisel.

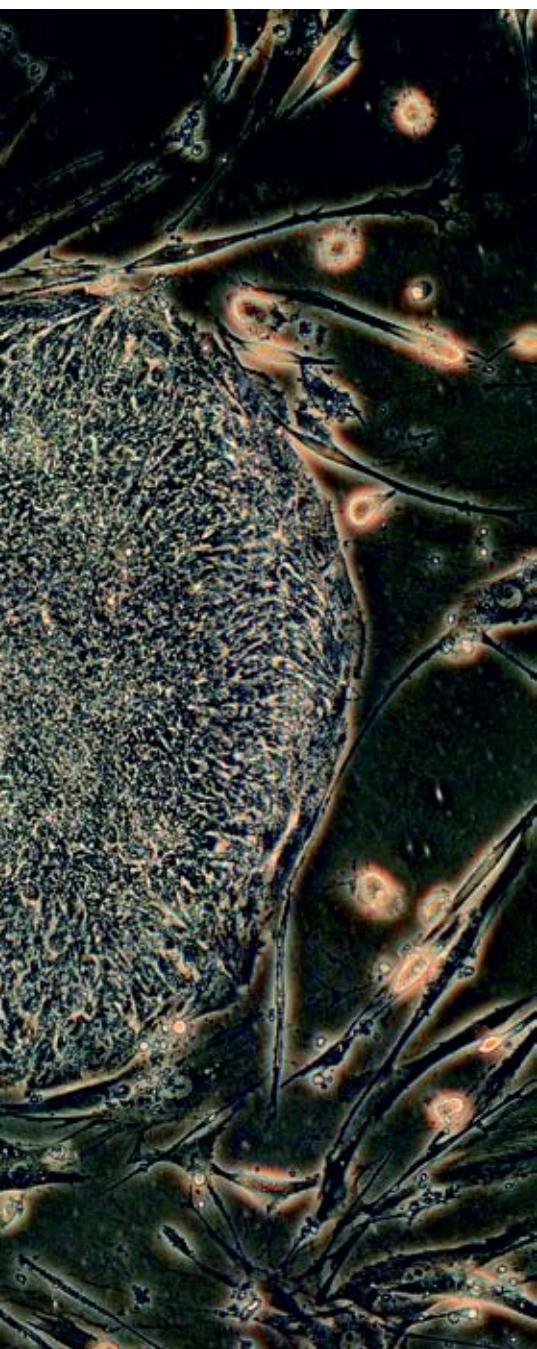
Tuhanded muud laborid suhtuvad samuti innukalt võimalusse kasutada iPS-rakke – et luua uusi haigusemudeleid, uurida kudede arengut või isegi selgitada välja, kuidas luua siirdamiseks sobiv kude. Bioloogide sõnul on valdkond saanud energialaengu, milletaolist ei ole nähtud vahetult DNA struktuuri avastamisele järgnenud ajast saadik. „Bioloogi-



liste uuringute kogukonnas on see tõesti haruldane fenomen,” ütleb Californias La Jollas asuva Scrippsi Uurimisinstituudi keemik Sheng Ding. „See on tõepoolest sensatsioon. Peaaegu igaüks püüab kasutada iPS-rakkude tehnoloogiat oma spetsiifiliste uuringute huvides.”

## TÜVIRAKUD 2.0

Teadlased on aastakümneid otsinud võimalusi täiskasvanud rakkude otseseks reprogrammeerimiseks. Seda jahti on edasi ajanud iha arendada välja alternatiiv embrüonaalsetele inimtüvirakkudele, mille kasutamisega kaasnevad nii tehnilised kui ka eetilised probleemid. Rakke saadakse tavaliselt



Nüüd saate uurida haigusi Petri tassis ja mitte inimestes. See on tohutu edusamm.



Shinya Yamanaka

neetiliseks klooniks. Kuid inimrakkude napus teaduslikuks kasutuseks on osutunud tohutuks takistuseks ja teadlased ei ole veel suutnud kloonitud inimrakuline luua.

Kuid kolme aasta eest mõtles Jaapani Kyoto Ülikooli professor Shinya Yamanaka välja, kuidas viia täiskasvanud hiire rakud tagasi embrüolaadsesse olekusse protsessiga, kus embrüot üldse ei kasutatud. Ta avastas, et vaid nelja spetsiifilise proteiini geenide viiruse abil täiskasvanud raku tuuma toimetamine võib anda sellele võime diferentseeruda suureks hulgaks eri rakutüüpideks, just nagu embrüotest saadud tüvirakud. Need proteiinid, mida tavaliselt leidub arenevates embrüotes, näivad lülitavat teisi genee sisse ja välja moel, mis on iseloomulik pigem embrüonaalsetele kui täiskasvanud rakkudele. Aasta pärast Yamanaka avastust teatasid tema rühm ja veel kaks muud, et nad võivad panna inimrakke sama asja tegema.

Arsti ja tüveraku-uuringuid lähedalt jälgiva riskikapitalistina nägi Beth Seidenberg avastuse potentsiaali peaaegu kohe. Kleiner Perkins Caufield and Byersi partner Seidenberg asutas koostöös teise riskikapitalifirmaga Highland Capital Partners 2007. aastal iZumi, rahastades firmat 20 miljoni dollariga. Pärast 20 aastat farmatseutiliste uuringute vallas on Seidenbergil olnud rohkesti aega mõelda, mida sektor teeb õigesti ja mida valesti. Ta ütleb: „Minus äratas tõesti huvi idee alustada haige patsiendiga ja minna tagasi, mis on täpselt vastupidine tee sellele, kuidas me täna uusi haiguste ravi meetodeid otsime.”

Illustreerimaks rolli, mida iPS-rakud võiks mängida ravimite avastamises, osundab John Dimos amüotroofilisele lateraalskleuroosile (ALS), neurodegeneratiivsele haigusele, mida ta on aastaid uurinud. Umbes kahel protsendil kõigist juhtudest on teadaolev geneetiline põhjus – mutatsioon rakus nimega SOD1. Peaaegu kogu töö loomudelitega on keskendunud sellele haiguse haruldasele vormile, sest teadlased teavad, kuidas kasutada geeni tõve esilekutsumiseks hiirtel. Uue tehnoloogiaga saavad aga teadlased nahabiopsia abil luua pluripotentseid tüvirakke igalt ALS-i all kannatavalt patsiendilt. Raku-

des peituvad geneetilised ja muud võimalikud haigust põhjustavad faktorid, ka siis, kui keegi täpselt ei tea, millised need faktorid täpselt on. Sama peab paika Alzheimeri, suhkurtõve, südamehaiguste ja terve müriaadi muude vaevuste puhul, mille keerukaid algpõhjusti on olnud raske tuvastada.

Postdoktoriõpingute raames Harvardis ehitas Dimos ALS-i rakumodeli, tehes esimest korda võimalikuks neurodegeneratiivse haiguse uurimise väljaspool loomi. Tema ja ta kolleegid kogusid 82-aastase ALS-i põdeva naise naharakke, reprogrammeerisid need iPS-rakkudeks ja määrasid rakud diferentseeruma motoneuroniteks, mis olid doonori defektsete rakkudega geneetiliselt identsed. „See oli esimene artikkel, mis näitas, et tüvirakku saab kasutada haiguse patoloogia vaatamiseks Petri tassis,” ütleb Harvardi Tüvirakuinstituudi kaasdirektor Douglas Melton. „See tähendab, et nüüd saate uurida haigusi Petri tassis ja mitte inimestes. See on tohutu edusamm.”

Kuna nad on pärit dokumenteeritud haiguslooga inimpatsientidelt, kaasneb iPS-rakkudega suurel hulgal seni kättesaamatut infot. „Nende haigusloost saab näha tõve kulgu, kuidas nad reageerisid eri ravimitele, milliseid sümptomeid nad täpselt kogesid ja millal,” ütleb Dimos. Teatud ravimid võivad olla rohkem või vähem efektiivsed sõltuvalt patsiendi geneetilistest omapäradest; mõni inimene näiteks reageerib hästi rinnavähi ravimile taksool, samas kui teised ei pruugi üldse reageerida. Kui teadlased teaks, et spetsiifilised ravimid toimivad teatud inimestel või vastupidi, tekitavad neil hoopis tõsisemaid kõrvalmõjusid, võiks nad kasutada nende rakke, et püüda selgeks teha, miks – ja kasutada seda infot paremate raviviiside arendamiseks.

nelja või viie päeva vanustest embrüotest, mis muidu kehavälise viljastamisega tegelevates kliinikutes kõrvale heidetaks (kuigi mõnikord luuakse embrüoid vaid teaduslikul eesmärgil). Selle tehnoloogia kasutamine tugeva rakuliini loomiseks on keerukas ja väga ebaefektiivne. Mitte ainult embrüoid endid ei ole raske saada, vaid ka rakud on õrnad ja neid on keeruline kasvatada.

Teine tehnoloogia, inimeste terapeutiline kloonimine, on veelgi vaidlusalusum ja nii tehniliselt kui ka praktiliselt väljakutserikas. Teadlased siirdavad täiskasvanud raku tuuma viljastamata munaraku tühjendatud kesta – mis võib siis areneda embrüoks, andes tüvirakke, mis on täiskasvanud rakkude ge-

Seni on Harvardi Tüvirakuinstituudi teadlased ja nende kolleegid kasutanud iPS-rakkude tehnoloogiat rohkem kui 20 haigusespetsiifilise tüvirakuliini loomiseks, et uurida vaevusi, mille hulka kuuluvad Parkinsoni tõbi ja I tüüpi diabeet. Kuigi uurimispõld on endiselt oma arengu algfaasis, on teadlased hakanud nägema märke, et nad suudavad jäljendada inimhaiguste teatud aspekte katseklaasis.

iZumi esimeseks sihiks on luua omaenda reprogrammeeritud rakkude pank. Alustuseks kogutakse panka rakud patsientidelt, kes kannatavad mitmesuguste neurodegeneratiivsete haiguste – ALS, spinaalne muskulaarne atroofia ja Parkinsoni tõbi – nagu ka aordiklapi kaltsifikaadina tuntud südamevereoonkonna häire käes, mida nad uurivad koostöös California Ülikooli San Francisco ülikoolilinnakus paikneva Gladstone'i Instituudi töötajatega. Luues kompleksed rakusüsteemid, mis hõlmavad haigustest mõjutatud rakutüüpe, nagu motoneuronid ja skeletilihase rakud, saavad nad täpselt jälgida, kuidas ALS ja teised vaevused arenevad.

Ettevõtte tahab ka arendada arstimeid, keskendudes neurodegeneratiivsete haiguste ravile. Ta teeb koostööd ka teiste farmaatsiafirmadega, et leida ravimeid muudele haigustele. „Me usume, et meil on omaenda teabel põhinevad teraapiad arendamisjärgus viiendal aastal – aastaks 2012,“ ütleb tegevjuht John Walker.

#### KONARLIK TEE

Kui iPS-rakkude uurijad on õppinud midagi embrüonaalsete tüvirakkude uurimise saagast, siis seda, et potentsiaal ei tähenda alati kasumit või edu – hoolimata embrüonaalsete tüvirakkude tohutust potentsiaalist on nende teraapilise kasutuse ümber ärimudeli ehitamine osutunud tõeliseks väljakutseks. Osa süüst saab asetada president George W. Bushi õlule. Aastal 2001 – mainides eetilisi vastuväiteid protsessile rakkude saamiseks, mis hävitab mõne päeva vanuse embrüo – piiras ta tehnoloogia föderaalsete teadusrahastamise väikese hulga rakuliinidega, mis olid selleks ajaks juba olemas. Vaidlused, föderaalinvesteeringute puudumine ja teadust ennast ümbritsev mõningane ebakindlus muutis embrüonaalsete tüvirakkude uurimise mõne teadlase jaoks vastumeelseks ja paljud riskikapitalistid kõhklesid nende komertsialiseerimispuüete rahastamisel.

Barack Obama käskis oma presidendiaja alguses eemaldada piirangud föderaalrahastamiselt, kuid tema eelkäija poliitika tõenäoliselt pidurdas teadusharu arengut mitme aastaks. Ja embrüonaalsed tüvirakud on nii nõudlikud ja etteaimamatud, et nendel põhinevate raviviiside arendamine on olnud



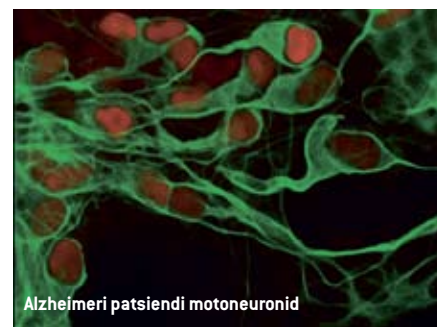
Harvardi ülikooli teadlased George Daley, Douglas Melton ja Kevin Eggan

## TEISED IPS-ETTEVÕTTED

Ettevõtte	Strateegia
Fate Therapeutics La Jolla, California	iPS-rakkude kasutamine ravimite otsimiseks, mis käivitavad täiskasvanud tüvirakkude kasvu
Cellular Dynamics Madison, Wisconsin	iPS-rakkude muundamine südame-, immuunsüsteemi-, neeru- ja teiste rakkude kolooniateks ravimite väljasõelumise eesmärgil
GlaxoSmithKline Ülemaailmne (peakorter Suurbritannias)	25 miljoni dollarilise mahuga koostöö Harvardi Tüvirakuinstituudiga

keeruline isegi ilma rahastamisraskusteta. Alles sel aastal, rohkem kui aastakümne pärast seda, kui embrüoonilised inimtüvirakud esimest korda isoleeriti, jõuavad nad lõpuks kliiniliste katseteni. Esimene teraapia, ravi akuutse selgroovigastuse tarbeks, mille on välja arendanud alustav biotehnoloogiaettevõtte Geron, jõuab kliiniliste katseteni tänavu.

„On tegu omamoodi „head uudised, halvad uudised“ stsenaariumiga,“ ütleb Hambrecht & Quist Capital Managementi tegevjuht Daniel Omstead. „Iga kvartal või aasta on näha uusi arenguid, mis muudavad su väga elevaks tuleviku pärast, kuid ettevaatlikumaks... võimaluste suhtes teha lähitulevikus raha investeerimisega tehnoloogiasse, mis ravib haigusi.“ Ta ei ole veel kindel, kas iPS-rakkude tehnoloogia



Alzheimeri patsiendi motoneuronid

kujuneb tüviraku-uuringute läbimurdeks, nagu ei ole ka tema kaasriskikapitalistid. „Ma arvan, et tüvirakualal tuleb välja palju ettevõtteid, kuid ma ei tea, et nad oleks tingimata iPS-rakkudele keskendunud,” lausub Amir Nashat firmast Polaris Venture Partners, mis on rahastanud osaliselt sellel tehnoloogial põhinevat ettevõtet.

Tüvirakke võiks olla lihtsam ärikasutusse viia ravimiarendamise vahenditena, alal, kus uus tehnoloogia näib iseäranis paljulubav. Kuid iPS-rakkudega kaasneb veel palju teadmatust – neid ei ole nii hästi uuritud kui embrüonaalseid tüvirakke ja praegu puudub igasugune standard, millel neid mõõta saaks. See on üks põhjusi, miks keegi ei taha veel väita, et iPS-rakud embrüonaalsed tüvirakud tarbetuks muudavad; tõepoolest, iPS-rakkude kvaliteedi kõikumine on praegu üks uuringute suuremaid takistusi. Teadlased ei mõista täpselt miks, kuid isegi sama partii rakud võivad käituda väga erinevalt. Mõnda on lihtne muundada teiseks koeks; mõni on tõrjes. Ja iPS-rakkude valmistamise meetodite kiiresti kasvav repertuaar suurendab varieeruvust veelgi.

Vaid aasta eest pidid teadlased kasutama viirust, et sisestada neli proteiini, mida läks vaja täiskasvanud raku iPS-rakuks muutmiseks. Viirus sisestas raku genoomi ka väike-seid tükke iseendast, see sissetung mitte ainult ei välista terapeutilist rakendust, vaid ka muudab laboriuuringud palju vähem usaldusväärseks. Uuemad meetodid kasutavad proteiine või kemikaale, samas osa tehnoloogiaid kasutab endiselt viiruseid. Enne, kui nad saavad kasutada kõigil neil eri moodustel loodud rakke, peavad teadlased nende karakteristikuid uurima ja dokumenteerima. „Me alles lõpetasime 12 meie loodud liini algse karakteriseerimise. Ja siis tegime veel mõne juurde,” sõnab Scripps'i Uurimisinstituudi Regeneratiivse Meditsiini Keskuse direktor Jeanne Loring. „Seega me kannatame

iPS-rakkude kvaliteedi kõikumine on praegu üks uuringute suuremaid takistusi. Teadlased ei mõista täpselt miks, kuid isegi sama partii rakud võivad käituda väga erinevalt.

sama asja all, nagu kõik teisedki.” Teisisõnu: „Oh jumal, meil on rohkem liine, kui me oskame peale hakata.”

Kuid Melton Harvardist on üks, kes arvab, et need probleemid on vaid ajutised. „See kõik on lahendatav lähiajal – järgmise aasta jooksul või nii,” ütleb ta. Pärast seda seisneb trikk välja mõtlemises, kuidas panna rakke diferentseeruma soovitud moel. Kehas on üle 200 eri tüüpi rakke ja kuigi iPS-rakkudel on potentsiaali muunduda igaüheks neist, on nende seda ka tegema panemine hoopis teine lugu. „Kuidas öelda rakule, et ta muutuks pankrease beetarakuks? Kuidas öelda talle, et ta muutuks basaalarakuks või motoneuroniks?” küsib ta. Teadlased on juba välja mõelnud, kuidas teha näiteks mõnd neuronit või vererakku. Kuid nad ei suuda veel efektiivselt luua selliseid olulisi tüüpe, nagu pankrease beetarakud, insuliini tootjad, mida suhkrutõbi hävitab. Siiski, ütleb Melton, „me jõuame lähemale”.

Kuigi see näib veel kaugel, säilitavad teadlased lootust, et iPS-rakkude tehnoloogiat võiks ühel päeval kasutada ravis. „iPS-rakkude lähema perspektiivi väärtus seisneb haiguste modelleerimises, kulgemistee tuvastamises ning ravimite sõelumises ja arendamises,” sõnab Harvardi Ülikooli ja Bostoni Lastehaigla tüvirakubioloog George Daley. „Kuid ma ei mata maha lootusi, et me loome kunagi rakke, millel on terapeutiline tähtsus.”

Praeguseks aga keskenduvad iZumi ja teised ettevõtted eeskätt sellele, mida nad peavad iPS-rakkude kõige kohesemaks rakenduseks – vahenditena mõne meie kõige laastavama haiguse mõistmisel ja nende raviks paremate vahendite leidmisel. Nad loodavad, et uus tehnoloogia muudab fundamentaalselt pidevatest kordustest, ühe teema variatsioonidest koosneva lähenemise ravimite arendamisele, mis on viimastel aastatel takistanud farmatseutilisi edusamme. Avastused, mida see võimaldab, võivad ühel päeval muuta meditsiini millekski, mida me alles hakkame ette kujutama.

*Autoriõigused 2009 Technology Review, Inc. Levitaja Tribune Media Services*