

Haavan jyväiskudoksen muodostuminen – Hydroksiapatiittipinnoitetun selluloosasiemen vaikutus solujen erilaistumiseen paranemisprosessin aikana

Granulation tissue formation

– The effect of the hydroxyapatite coating of cellulose on cellular differentiation

Miretta Tommila

Turun yliopisto 11.9.2010

Vastaväittäjä professori Petri Lehenkari, Oulun yliopisto

Erilaiset haavat ja naarmut ovat arkipäiväisiä harmin aiheita, joita tuskin tulee kovin usein ajatelleeksi. Kuitenkin haavan paraneminen on elämälle välttämätön tapahtuma. Haavan syntyessä useat erilaiset solut ja välittäjäaineet aktivoituvat toimien tarkkaan säädellyssä yhteistyössä kudonvaurion korjaamiseksi. Paranemisprosessi toistaa kaikki sikiökautisen alkionkehityksen vaiheet¹, mutta syntymän jälkeen inflammaatio toimii prosessia ohjaavana voimana.

Aina paranemisprosessi ei johda kudonvaurion korjaantumiseen, vaan haavan paraneminen voi komplisoitua monin eri tavoin. Aikojen saatossa kudonvaurion paranemisen edistämiseksi on kehitetty useita erilaisia biomateriaaleja, jotka voivat olla joko luonnonaineita tai synteettisiä materiaaleja. Varhaisin esimerkki löytyy noin 4000 vuoden takaa, jolloin ihminen oppi tyrehtyttämään verenvuodon ompelemalla haavan reunat yhteen langalla. Nykyisin biomateriaalit ovat korkean teknologian tuotteita, joilla voidaan korjata elimistön kuluja tai vioittuneita osia.

Selluloosa on useimpien kasvien soluseinissä esiintyvä polysakkaridi, jonka tunnetuin käyttöalue lienee paperiteollisuus. Selluloosasta valmistettua huokoista materiaalia on kuitenkin käytetty myös haavan paranemisen tutkimuksessa ja keuhkoissa kirurgiassa 60-luvulta lähtien.²⁻⁴ Lupaa tuloksista huolimatta selluloosan kliininen käyttö on jäänyt vähäiseksi. Selluloosaa on kokeiltu haavatutkimuksen lisäksi muihinkin käyttötarkoituksiin, kuten luunkorvikkeeksi. Selluloosa on elimistössä hyvin siedetty ja helposti työstettävä materiaali, mutta sillä ei ole kykyä edistää riittävästi luunmuodostusta.

Hydroksiapatiittipinnoitettu (HA-pinnoitettu) selluloosa on ikään kuin tuunattua selluloosaa. Se muodostetaan päällystämällä selluloosa biolasi- ta saatavalla mineraalikerroksella, joka jäljittelee luun pintarakennetta. Biolasi on selluloosaa tehokkaampi stimuloimaan luun kasvua, mutta haurasna materiaalina vaikeaa käsitellä. HA-pinnoitetun selluloosan valmistuksessa ajatuksena on ollut yhdistää molempien materiaalien parhaat puolet yh-

deksi erinomaiseksi luunkorvikkeeksi. Väitöskirjatyössä tutkittiin HA-pinnoitetun selluloosasiemen aiheuttamia biologisia vasteita eläinmodelleissa.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimus koostui neljästä kokeellisesta osatyöstä. Ensimmäisessä osatyössä tutkittiin HA-pinnoitetun selluloosan soveltuvuutta luunkorvikemateriaaliksi. Toisessa osatyössä havainnointiin saman materiaalin vaikutuksia haavan jyväiskudoksen tuotantoon rotan ihonalaiskudokseen implantoituna. Kolmannessa työssä etsittiin selitystä kiihtyneelle jyväiskudoksen muodostumiselle ja neljännessä työssä keskityttiin granulaatiokudoksen hemoglobiinituotannon todentamiseen.

Tulokset

Vastoin odotuksia HA-pinnoitettu selluloosa ei parantanut luun kasvua implantin sisään. Sen sijaan sama materiaali ihonalaiskudokseen implantoituna edisti merkittävästi verekkään jyväiskudoksen uudismuodostusta. HA-pinnoitettu selluloosa lisäsi monen haavan paranemiselle tärkeän kasvutekijän tuotantoa ja näihin implantteihin kasvaneesta haavan paranemiskudoksesta löytyi myös esikäsittämättömiin implantteihin verrattuna moninkertainen määrä sekä hematopoeettisia että mesenkymaalisia kantasoluja.

Elimistössä hematopoeettiset kantasolut pysyivät luuytimeen varastoituneena kalsiumia aistivien reseptoreiden välityksellä. HA-pinnoitteen sisältämä kalsium ilmeisesti toimii houkutteena kantasoluille ja tutkimuksessa havaittiin, että HA-pinnoitetun selluloosapalkkien ympärille kerääntyi runsain mitoin soluja, jotka olivat kalsiumia aistivien reseptoreiden suhteen värjäyspositiivisia.

Lisäksi todettiin uutena löydöksenä hemoglobiinin tuotantoa haavan paranemiskudoksessa. Sikiökaudella punasolujen esiasteiden tiedetään erilais-tuvan kaikissa kudoksissa samanaikaisesti tapahtuvan verisuonten muodostumisen kanssa⁵. Tämä tieto ja edellisissä osatyöissä todettu yhtä aikaa tapahtuva kantasolujen kertyminen ja verisuonten uudismuodostus indusoidussa jyväiskudoksessa johti hemoglobiinituotannon jäljille. Esikäsittämättömän selluloosa toimi normaalin jyväiskudoksen muodostumisen mallina, kun taas HA-pinnoitetun selluloosan avulla päästiin vertaamaan hemoglobiinisynteesin voimakkuutta suhteessa inflammaatiosteen ajoittumiseen. Tulosten perusteella he-

moglobiinilla näyttääkin olevan merkittävä rooli inflammaatiosteen normaalin hiipumisen aikaansaatamisessa.

Johtopäätökset

HA-pinnoitetun selluloosan todettiin tehostavan merkittävästi haavan paranemiskudoksen muodostumista. Vaikutus perustuu elimistön omien paranemismekanismien aktivoimiseen ja solujen ohjaukseen. Näiden tulosten perusteella HA-pinnoitettu selluloosa vaikuttaa lupaavalta materiaalilta useiden ongelmahaavojen, kuten laajojen palovammojen tai kroonisten haavaumien, hoitoon.

Kantasolujen terapeuttisista mahdollisuuksista on nykyään valtaisa määrä tutkimuksia. Sen lisäksi, että kantasoluilla on tärkeä rooli haavan paranemisessa, niillä on todettu olevan myös immunomodulatorisia ja antibakteerisia ominaisuuksia, jotka voivat olla hyödyllisiä esimerkiksi sepsiksen⁶ ja akuutin keuhkovaurion⁷ hoidossa. HA-sientä voisi mahdollisesti käyttää myös potilaan omien aktivoituneiden kantasolujen nopeatahtisessa rikastamisessa, jonka avulla voitaisiin saada oikealla tavalla virittyneitä kantasoluja käyttöön erilaisissa kliinisissä tilanteissa.

Ekstamedullaarista hemoglobiinisynteesiä on löydetty useista ei-hematopoeettisista soluista ja kudoksista kuten makrofageista⁸, erilaisista hermokudoksen soluista⁹⁻¹¹ ja alveolaarisista epiteelisolui-¹². Jyväiskudoksessa tapahtuvaa hemoglobiinin tuotantoa ei kuitenkaan ole aiemmin raportoitu. Tämän haavan paranemiskudoksessa todetun hemoglobiinisynteesin rooli ei ole vielä täysin selvä, mutta hapen kuljetuksen ja vaskularisaation lisäksi hemoglobiinilla saattaa olla tärkeä rooli haavan paranemiseen liittyvän inflammaatiosteen säätelyssä. □

Väitöskirja ja osatyöt

Tommila Miretta. Granulation tissue formation – The effect of the hydroxyapatite coating of cellulose on cellular differentiation. <https://oa.doria.fi/handle/10024/63342>

- I Ekholm E, Tommila M, Forsback A-P, Märtson M, Johanna Holmbom, Ääritalo V, Finnberg C, Kuusilehto A, Salonen J, Yli-Urpo A, Penttinen R. Hydroxyapatite coating of cellulose sponge does not improve its osteogenic potency in rat bone. *Acta Biomater* 2005; 1: 535–44.
- II Tommila M, Jokinen J, Wilson T, Forsback A-P, Saukko P, Penttinen R, Ekholm E. Bioactive glass-derived hydroxyapatite coating promotes granulation tissue growth in subcutaneous cellulose implants in rats. *Acta Biomater* 2008; 4: 354–61.
- III Tommila M, Jokilampi A, Terho P, Wilson T, Penttinen R, Ekholm E. Hydroxyapatite coating of cellulose sponges attracts bone marrow-derived stem cells in rat subcutaneous tissue. *J R Soc Interface* 2009; 6: 873–80.

IV Tommila M, Stark C, Jokilampi A, Peltonen V, Penttinen R, Ekholm E. Hemoglobin expression in rat experimental granulation tissue. *J Mol Cell Biol* 2011; 3: 190–6.

Viitteet

1. Martin P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75–81.
2. Viljanto J, Kulonen E. Correlation of tensile strength and chemical composition in experimental granuloma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1962; 52: 120–6.
3. Viljanto J, Jääskeläinen A. Stimulation of granulation tissue in burns. *Ann Chir Gyn Fenniae* 1973; 62: 18–24.
4. Viljanto J, Raekallio J. Wound healing in children as assessed by the CELLSTIC method. *J Ped Surg* 1976; 11: 43–9.
5. Sequiera Lopez ML, Chernavsky DR, Nomasa T, ym. The embryo makes red blood cell progenitors in every tissue simultaneously with blood vessel morphogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1126–37.
6. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, ym. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009; 15: 42–9.
7. Iyer SS, Co C, Rojas M. Mesenchymal stem cells and inflammatory lung diseases. *Panminerva Med* 2009; 51: 5–16.
8. Liu L, Zeng M, Stamler JS. Hemoglobin induction in mouse macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6643–7.
9. Setton-Avruj CP, Musolino PL, Salis C, ym. Presence of alpha-globin mRNA and migration of bone marrow cells after sciatic nerve injury suggests their participation in the degeneration/regeneration process. *Exp Neurol* 2007; 203: 568–78.
10. Biagioli M, Pinto M, Cesselli D, ym. Unexpected expression of alpha- and beta-globin in mesencephalic dopaminergic neurons and glial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15454–9.
11. Richter F, Meurers BH, Zhu C, ym. Neurons express hemoglobin alpha- and beta-chains in rat and human brains. *J Comp Neurol* 2009; 515: 538–47.
12. Grek CL, Newton DA, Spyropoulos DD, Baatz JE. Hypoxia upregulates expression of hemoglobin in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 439–47.

Miretta Tommila
LT, erikoislääkäri
TYKS, ATEK-klinikka
miretta.tommila[at]tyks.fi

Vasoaktiivisten lääkkeiden vaikutukset systeemiseen ja vatsaonteloalueen verenkiertoon ja aineenvaihduntaan

The effects of vasopressor agents on the systemic and regional hemodynamics and metabolism

Tero Martikainen

Itä-Suomen yliopisto 29.4.2011

Vastaväittäjänä dosentti Juha Perttilä, Turun yliopisto

Sepsis on maailmanlaajuisesti yksi suurimpia kuolleisuuden aiheuttajia teho-osastoilla.¹ Sen vaikein muoto on septinen sokki, missä verisuonten laajeneminen ja lisääntynyt läpäisevyys nesteelle aiheuttavat verenkierron heikentymisen ja sen myötä hapentarjonnan riittämättömyyden eri vatsaonteloalueen elimille.² Sepsikseen liittyy myös yleistynyt tulehdusreaktio, joka voi huonontaa sydämen kykyä supistua tehokkaasti.³ Hoitamattomina nämä häiriöt voivat johtaa hapenpuutteesta johtuviin elinvaurioihin ja pahimmillaan kuolemaan.

Myös aivokuolleen elinluovuttajan verenkierto

on usein riittämätön turvaamaan elinten hapensaantia, mikä saattaa johtaa turhiin elinten menetyksiin.⁴ Useat syyt aiheuttavat verenkiertovajauksen aivokuoleman yhteydessä. Näitä ovat esimerkiksi elimistön itsesäätelymekanismien loppuminen, vapautuvien katekoliamiinien aiheuttama sydänlihaskvaurio ja vasopressiinivarastojen ehtyminen.^{5,6}

Kriittisessä verenkiertovajauksessa käytetyt vasoaktiiviset lääkkeet parantavat verenpainetta tai sydämen pumppaustehoa, mutta ne saattavat aiheuttaa arvaamattomia ja haitallisia muutoksia vatsaonteloalueen elinten verenkiertoon. Näiden