

Mari Vettenranta ja Minna Leppänen

Kantasolut hevosen jänne- ja ligamenttivammojen hoidossa – kirjallisuuskatsaus

Stem cell treatment of tendon and ligament injuries in the horse – a review

YHTEENVETO

Jänne- ja ligamenttivammat ovat urheiluhevosilla erittäin yleisiä ongelmia, jotka uusiutuvat helposti huolimatta käytetyistä hoitomenetelmistä. Erilaisten regeneratiivisten eli kudostekojaukseen perustuviin hoitomenetelmien tavoitteena on korvata vaurioituneet solut terveillä soluilla ja parantaa kudoksen toiminnallisuutta. Kantasoluhoidoilla on saatu lupaavia tuloksia, mutta toistaiseksi pitkäaikaisia, kontrolloituja seurantatutkimuksia ei ole tehty.

SUMMARY

Tendon and ligament injuries are common problems in performance horses that easily lead to re-injuries despite the used treatment methods. The aim in regenerative treatment methods is to replace damaged cells with normal cells and improve tissue functionality. Stem cell treatments have given promising results, but so far no long-term controlled follow-up studies have been conducted.

JOHDANTO

Jänne- ja ligamenttivammoja koskeva terminologia on kirjavaa: jänne- tai ligamenttiperäistä kiputilaa kutsutaan usein tendiniitiksi, tendoniitiksi (jänne) tai desmiitiksi (ligamentti), vaikka vaurioalueella ei olisi tulehdusreaktiota tai se olisi hävinnyt 2–3 viikossa, kun taas kiputilan paraneminen voi kestää kuukausia.^{1,2} Termejä tendinopatia ja tendinoosi käytetään kuvaamaan yllirasituksen tai revähtymän aiheuttamaa muutosta, jossa ei todeta tulehdusreaktiota.¹ Tässä katsauksessa käytämme termiä tendoniitti kuvaamaan jännevauriota ja termiä desmiitti kuvaamaan ligamenttiovauriota.

Tendoniitti ja desmiitti ovat urheiluhevosilla erittäin yleisiä vammoja, jotka aiheuttavat omistajille ja hevosostaloudelle taloudellisia menetyksiä.^{3,4} Pinnallisen koukistajänteen vammoja on täysverisistä

laukkahevosista 7–43 %:lla.^{5,6} Vammoista uusiutuu 35–93 % hevosen palattua hoidon jälkeen normaali-valmennukseen ja kilpailuihin.^{3,7} Hankositeen desmiittiä todetaan yleisimmin lämminverisillä ravureilla. Tosin kattavia esiintyvyysselvityksiä ei ole tehty.⁵

Jänne koostuu suuresta määrästä soluväliainetta, joka ympäröi melko pientä määrää erilaistuneita tenosyyttejä ja fibroblasteja. Ekstrasellulaarimatriksi sisältää vettä, kollageenia, ei-kollageenisia glykoproteiineja kuten ruston oligomeeristä matriksiproteiinia (cartilage oligomeric protein, COMP) ja glykosaminoglykaaneja (glycosaminoglycan, GAG).³ Jos tasapaino vanhan, vaurioituneen matriksin hajoamisen ja uusien matriksimolekyylien muodostumisen välillä häiriintyy, jänne vaurioituu.^{3,4,8} Suuren kollageenipitoisuuden ja pienen solumäärän vuoksi jän-

YDINKOHDAT:

- Jännekudoksen huono regeneraatiokyky heikentää jänne- ja ligamenttivammojen paranemista ja lisää uusiutumisriskiä.
- Kantasoluhoidolla tehostetaan paranemista ja edistetään normaalin kudoksen regeneraatiota.
- Luu- ja rasvaperäisillä kantasoluilla on saatu lupaavia tuloksia jänne- ja ligamenttivammojen hoidossa, mutta pitkäaikaisia kontrolloituja seurantatutkimuksia ei ole tehty.

teet paranevat hitaasti. Vaurioitunut jänne paranee arpeutumalla. Muodostuneelta arpikudokselta puuttuu normaalin jännekudoksen elastisuus ja kestävyys ja se on sekä mekaanisilta että biomekaanisilta ominaisuuksiltaan tervettä jännekudosta heikompaa.^{2,3,9} Arpikudoksen muodostuminen alkaa jo muutama vuorokausi vaurion jälkeen ja on voimakkaimmillaan noin 3 viikon kuluttua. Tällöin vaurioalueella todetaan voimakas verisuonituksen lisääntyminen ja fibroblastien keräytyminen. Fibroblastit puolestaan syntetisoivat arpikudosta.⁸ Useita kuukausia vaurion synnyn jälkeen tapahtuu arpikudoksen hidasta uudelleenmuotoutumista ja kollageenin kypsymistä sekä kollageenisäikeiden järjestäytymistä yhdensuuntaisiksi.^{2,3,8}

HOITOVAIHTOEHDOT

Perinteisesti jännevammoja on hoidettu levolla, kontrolloidulla liikunnalla, erilaisilla kirurgisilla toimilla ja lääkityksellä. Lääkityksen tavoitteena on vaimentaa tulehdusreaktiota, estää vaurion laajeneminen, nopeuttaa paranemista ja parantaa jännekudoksen laatua.^{3,4,6,7,10} Dysonin⁶ mukaan näitä hoitomenetelmiä käytettäessä vammojen uusiutumisyleisyys on sama kuin konservatiivisen hoidon jälkeen. Pitkäaikaisseurannassa 43–44 % vammoista uusiutuu hevosten siirryttyä normaaliin työhön.⁶

Kirurgisia menetelmiä ovat jänteen halkaisu, pinnallisen kourkistajajänteen tukisiteen katkaisu, rengassiteen katkaisu, karpaalikanavan halkaisu tai näiden menetelmien yhdistelmä. Kirurgialla tähdätään vaurion aiheuttaman paineen poistamiseen jänteen ulkokalvon eli paratendonin sisältä, vaurioalueen verisuonituksen lisäämiseen ja jänneiden liikkumistilan maksimoimiseen jännetupen sisällä.^{6,9,10}

Regeneratiiviset hoitomenetelmät

Viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana on esitelty useita regeneratiivisia eli kudostorjaukseen perustuvia hoitomenetelmiä jänne- ja ligamenttivammojen hoitoon. Regeneratiivisten hoitojen tavoitteena on korvata vaurioituneet solut terveillä kohdekudoksen soluilla.^{11–13} Koska arpikudoksen toiminnallisuus on heikkoa, korjaavilla menetelmillä pyritään uuden jännekudoksen muodostumiseen.^{3,4,10,11} Regeneratiivisilla menetelmillä on kolme tavoitetta. Ensimmäinen on tehostaa tukirakenteen muodostumista tukemaan paranevan kudoksen organisoitumista. Toisaalta ne pyrkivät tuomaan vaurioalueelle prekursorisoluja, jotka erilaistuvat jännesoluiksi. Lisäksi tavoitteena on tuoda vaurioalueelle fysiologinen yhdistelmä kasvutekijöitä ja sytokiinejä (tulehduksen välittäjäaineita), jotka indusoivat jännematriksin synteesiä.^{4,13} Koska regeneratiiviset menetelmät ovat uusia, niiden tehosta verrattuna konservatiiviseen lepoon ja kuntoutukseen on toistaiseksi niukasti kontrolloituja tutkimustuloksia.^{3,4,13}

Autologiset luuydinsiirrot

Hoidettavalta hevoselta kerätyn luuytimen ruiskutusta vaurioalueelle on käytetty proksimaalisten hankositeen desmiittien hoitoon. Menetelmän on raportoitu lievittävän vamman aiheuttamaa kliinistä ontumaa.⁴ Luuydinaspiraatti koostuu verisoluista, mesenkymaalisista kantasoluista, kasvutekijöistä ja fibriinimatriksista.⁵ Hoidon tehon oletetaan perustuvan vaurioalueelle ruiskutettavien kantasolujen kykyyn erilaistua kypsiksi jännetai ligamenttifibroblasteiksi. Lisäksi oletetaan, että luuytimen sisältämät kasvutekijät tehostavat jänteen paranemista. Menetelmän tehosta ei ole julkaistu laajoja kontrolloituja tutkimuksia, vaan tuloksia on

esitelty suppeammin alan kongresseissa.^{14,15}

Smith ym.¹⁶ tutkivat hankositeen fibroblastien vastetta soluttomalle luuytimelle (acellular bone marrow, ABM), verihiutalerikastetulle plasmalle (protein rich plasma, PRP) sekä seerumille in vitro. Sekä ABM, PRP että seerumi sisältävät anabolisia tekijöitä, jotka edistävät hankositeen fibroblastien matriksisynteesiä in vitro. Tutkimuksen perusteella luuydininjektiot voivat edistää ligamenttivaurioiden paranemista myös anabolisen vaikutuksensa vuoksi.¹⁶

Luuytimen käytöstä ei ole toistaiseksi raportoitu merkittäviä haittavaikutuksia. Se on edullisempi kuin muut regeneratiiviset menetelmät. Lisäksi hoito voidaan toteuttaa nopeasti, koska aikaa ei mene solujen kasvatukseen. Luuydinaspiraatissa saattaa olla riittämätön määrä kantasoluja tehon aikaansaamiseksi. Injisoitavan määrän (20–30 ml) paine voi johtaa mekaanisiin vaurioihin jänteen ulkokalvon sisällä. Luuydinaspiraatin suuri TGF-1-pitoisuus voi lisätä arpikudostuotosta.⁹ Luuydinaspiraatin sisältämä rasva ja hajonneet luusolut voivat heikentää vaurion paranemista.³

Autologiset kantasoluboidot

Kantasolut ovat erilaistumattomia soluja, joilla on suuri kyky lisääntyä ja erilaistua muiksi soluiksi.^{13,17} Mesenkymaaliset kantasolut kykenevät erilaistumaan mesenkymaalisen solulinjan soluiksi ja siten osallistumaan mesenkymaalisten kudosten, kuten luun, ruston, lihasten, jänneiden ja rasvan regeneraatioon.^{12,13,18} Mesenkymaalisia kantasoluja voidaan eristää luuytimestä, rasvasta ja napanuoran soluväliaineesta.^{17,19} Rasvakudoksessa on näistä kudoksista suurin kantasolupitoisuus.¹⁷ Hevosen napanuoran matriksista voidaan syntymän jälkeen eristää ja varastoida kantasoluja myöhempää

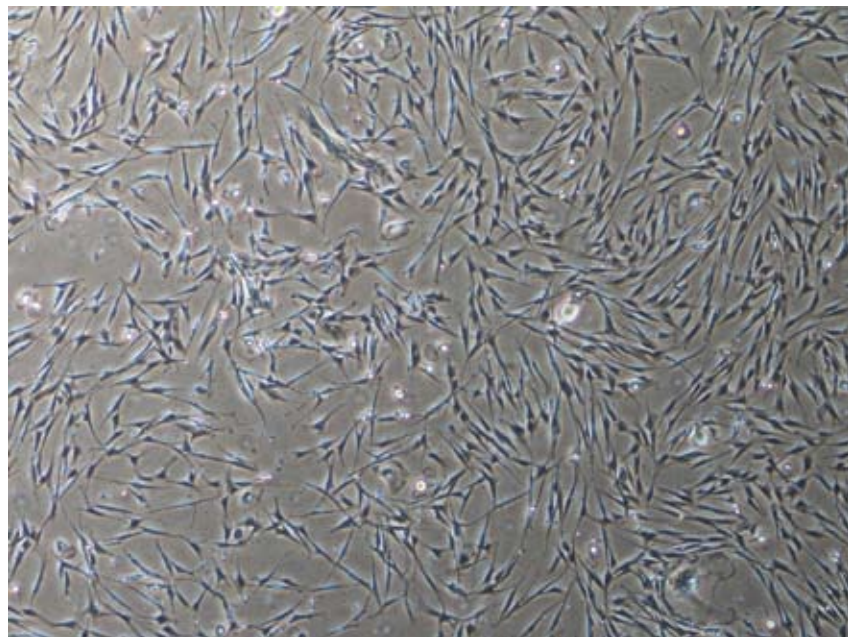
käyttöä varten.¹⁹

Kantasolujen käytöstä sekä eläimillä että ihmisillä on tehty useita kliinisiä kokeita. Tällä hetkellä kantasolutuotteita on saatavilla hevosille ja koirille.¹⁹ Awad ym.²⁰ saivat hyviä tuloksia hoitamalla kanin kokeellista polvilumpiojännepvammaa luuydinperäisten kantasolujen ja kollageenigeelin yhdistelmällä. Hoidettujen jänteiden biomekaaniset ominaisuudet olivat merkittävästi parempia kuin hoitamattomien kontrollien. Tutkimuksessa todettiin myös, että eri solumäärillä (1, 4 tai 8 miljoonaa) ei ollut merkittävää eroa histologisten ja biomekaanisten ominaisuuksien paranemiselle.²⁰ Young ym.²¹ raportoivat vastaavia tuloksia kaniin kokeellisen akillesjänneaurion hoidossa. Chong ym.²² esittivät, että ruiskuttamalla vaurioalueelle kantasoluja saadaan jänteen histologiset ja biomekaaniset ominaisuudet paranemaan nopeammin kuin ilman solusiirrettä.

Kantasoluilla on monia ominaisuuksia, jotka tekevät niistä soveliaita kudosten korjaukseen. Niitä on helppo eristää erityisesti rasvakudoksesta. Niillä on hyvä proliferaatio-, erilaistumis- ja hakeutumiskyky vaurioalueille (niin sanottu homing-vaikutus) sekä kasvutekijöiden ja sytokiiniinien säätelykyky. Ne aiheuttavat vähäisen hylkimisreaktioiden riskin.^{12,13,18,19,23}

Luuydinperäiset kantasolut

Luuydinperäisiä hevosen kantasoluja on kaupallisesti saatavissa Isossa-Britanniassa ja Yhdysvalloissa (MS-EQ, VetCell Ltd, Lontoo, Iso-Britannia). Menetelmässä rintalastasta aspiroidaan luuydintä 20 ml. Luuydinnäytteestä eristetään kantasolut, joita kasvatetaan laboratoriossa 3–4 viikkoa, kunnes saadaan noin 4 miljoonaa solua, jotka ruiskutetaan vaurioalueelle ultraääniohjauksessa. Smith ja Webbon² esittävät, että ihanteellinen aika luuydinaspiraatiolle on



Susanna Miettinen

KUVA 1 FIGURE

Rasvaperäinen kantasoluviiljelmä 4 vuorokauden kasvatuksen jälkeen.

Adipose-derived stem cell culture isolated and expanded for 4 days.

noin kuukauden sisällä vamman synnystä, jotta kantasoluiimplantaatio voidaan tehdä 1–2 kuukauden kuluessa vamman synnystä. Tällöin akuutti tulehdusvaihe on ohi ja vaurioalueelle on muodostunut kantasolujen elävyyttä tukevaa granulaatiokudosta, mutta fibroosimuodostus on vielä vähäistä. Jos vamman synnyn ja hoidon välinen aika pitkittyy, fibroosimuodostus etenee ja vammat uusiutuvat helpommin. Ultraääniseurannassa vamman on todettu täyttyvän nopeasti ja ilman merkittäviä haittavaikutuksia.^{2–4} Smithin⁴ mukaan vain 18 %:lla menetelmällä hoitetuista hevosista vamma uusiutui niiden palattua normaalityöhön.

Menetelmän etuna on mahdollisuus tuoda vaurioalueelle suurempi määrä kantasoluja kuin käytetäessä käsittelemätöntä luuydintä. Haittana on solukasvatuksen vaatima 3–4 viikon aika.⁴ Hyvän paranemistuloksen saamiseksi hoito on

tehtävä mahdollisimman varhain, ennen kuin arpikudosta on ehtinyt muodostua.^{3,4}

Lisäksi noin 20 %:sta luuydinäytteistä ei saada eristettyä riittävästi kantasoluja (Smith R. henkilökohtainen tiedonanto).

Rasvaperäiset kantasolut

Yhdysvalloissa on tarjolla palvelu (Vet-Stem Inc., Regenerative Veterinary Medicine, Poway, Kalifornia, Yhdysvallat), jossa laboratorioon toimitetusta rasvanäytteestä eristetään tumalliset solut. Näitä soluja (adipose-derived nucleated cells, ADNC) on käytetty muun muassa hevosten jänne- ja ligamenttivammojen hoidossa. Tässä niin sanotussa regeneratiivisessa solupopulaatiossa on noin 0,5–1,5 % mesenkymaalisia ja hematopoeettisia kantasoluja (Harman R. henkilökohtainen tiedonanto) sekä lisäksi pre-endotelialisolua, fibroblasteja, perisytyttejä ja endotee-

lisoluja.²⁴ Solususpensio voidaan injisoida vaurioalueelle samoin kuin luuydinperäiset solut.³

Menetelmän etuna on nopeus sekä näytteenoton helpous. Ruiskutettavan solususpension kokonaistilavuus voidaan muokata hoidettavan vamman suuruuden mukaan. Haittana on heterogeeninen solupopulaatio ja hyvin pieni kantasolupitoisuus.

Nixon ym.²⁵ hoitivat kollageenaasilla indusoituja jännevammoja rasvaperäisillä ADNC-soluilla ja seurasivat vaurion paranemista ultraäänellä viikoittain 6 viikon ajan, jonka jälkeen hevoset lopetettiin ja jännenäytteet tutkittiin histologisesti ja biokemiallisesti. Ultraäänitutkimuksessa ei todettu eroja hoidettujen ja verrokkihevosten välillä. ADNC-hoidettujen hevosten jänteiden säiearkkitehtuuri oli histologisessa tutkimuksessa parempi kuin verrokeilla. Tulehdussoluja oli vähemmän ja jännesäikeiden tiheys ja yhden-suuntaisuus olivat paremmat kuin verrokkiryhmän hevosilla. Lisäksi rustomatriksiproteiinin (COMP) pitoisuus oli merkittävästi lisääntynyt.²⁵ On esitetty, että COMP:lla on tärkeä rooli paranemisessa, sillä se katalysoi varhaisvaiheen kollageenisäikeiden muodostusta ja saattaa parantaa kollageenimatriksin laatua.²⁶ ADNC-soluilla näyttää olevan tulehdusta hillitsevä ja jännearkkitekhtuuria normalisoiva vaikutus.²⁵

Pohjoismaissa on saatavilla kaupallisena palveluna rasvaperäisiä kantasoluja (TendoStem®, EvoStem Finland Oy, Tampere). Seisovalta, rauhoitetulta hevoselta otetaan hännän tyvestä 20–30 g:n rasvanäyte, joka toimitetaan laboratorioon kuljetuselatusaineessa. Rasvakudoksesta eristetään kantasolut ja 1–2 viikkoa kestävänsolukasvatus- ja puhdistusprosessin jälkeen (kuva 1) 1–2 miljoonaa kantasolua sisältävä suspensio palautetaan klinikalle hoitoa varten. Solususpensio laimennetaan solu-

kuljetusliuoksella siten, että sen tilavuus sopii hoidettavan vamman vakavuusasteeseen.

Ensimmäiset kokeelliset hoidot tehtiin Suomessa tällä menetelmällä 2005. Vuosina 2007–2008 toteutettiin kliininen seurantatutkimus yhteistyössä useiden suomalaisten hevosklinikoiden kanssa. Alustavissa tuloksissa (julkaisematon) 1:n, 3:n ja 6 kuukauden kuluttua hoidosta todettiin merkitsevää paranemista tutkituissa ultraäänimuuttujissa. Lisäksi vuoden seurantajakson aikana useita hevosia palasi jo kilpailukäyttöön. Hoitetuista hevosista 26,9 %:lla vamma uusiutui 1,5–2 vuoden seurantajakson aikana. Puolella näistä hevosista oli samaa vammaa hoidettu jo aiemmin ennen kantasoluhoidon käyttöä. Seurantaä jatketaan. Merkittäviä haittavaikutuksia ei tutkimuksen aikana raportoitu.

Solukasvatukseen tarvittava riittävä rasvamäärä on helppo saada. Lisäksi solujen kasvatusaika laboratoriossa on lyhyempi kuin luuydinperäisillä soluilla. Kasvatusprosessi on hyvin varma ja riittävä solumäärä saadaan yleensä aina kasvatettua. Menetelmällä saadaan puhdas kantasolupopulaatio. Lisäksi on mahdollista pakastaa soluja tulevia käyttökerroja varten.

POHDINTA

Hevosen jännekudos kypsyy varhain, minkä jälkeen sillä on rajallinen kyky sopeutua stressiin. Toisaalta se degeneroituu progressiivisesti.²⁷ Jännevammojen hoidon suurin haaste on jännekudoksen heikko regeneraatiokyky. Regeneratiivisten hoitomenetelmien mahdollisuudet jänne- ja ligamenttivammojen hoidossa herättävät runsaasti kiinnostusta. Tähänastisissa tutkimuksissa ja kliinisessä potilas seurannassa on saatu lupaavia tuloksia niiden tehosta.^{3,4,24,25} Toistaiseksi ei kuitenkaan ole julkaistu laajoja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi

verrattu kantasoluhoidojen tehoa perinteisiin hoitoihin.

Usein kaikista regeneratiivisista hoitomenetelmistä puhutaan virheellisesti kantasoluhoidoina. Vain TendoStem® ja MS-EQ ovat puhtaita kantasolutuotteita, kun taas Vet-Stem Inc. eristää rasvakudoksesta tumallisten solujen populaation, jossa kantasoluja on noin 0,5–1,5 %. Myös erilaisia markkinoilla olevia ruiskutettavia, soluttomia tukirakennetuotteita (esimerkiksi porsaan virtsarakko-seinäman matriksista valmistettu ACell™) nimitetään usein virheellisesti kantasoluhoidoiksi.

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että kantasoluilla, luuytimellä ja kasvutekijöillä on positiivinen vaikutus jänteiden paranemiseen, jos niitä käytetään ennen kuin arkipudos on ehtinyt muodostua.^{4,20–22,28} Valitettavasti useissa tutkimuksissa seuranta-ajat ovat olleet varsin lyhyitä, tyypillisesti 7–12 viikkoa ja enimmillään 26 viikkoa. Kontrolloituja tutkimuksia riittävästä kantasolumäärästä kliinisissä tapauksissa ei toistaiseksi ole julkaistu. Kokeellisissa tutkimuksissa ei ole toistaiseksi osoitettu solumäärän lisäämisen yli tällä hetkellä kliinisesti käytettävien määrien merkittävästi tehostavan histologisia tai biomekaanisia paranemistuloksia.²⁰

Mesenkymaalisten kantasolujen antaminen on lupaava hoito tuki- ja liikuntaelinten kudosten korjaukseen. Myönteisiä tuloksia on julkaistu muun muassa nivelruston korjauksesta, kasvulinjavaurioiden hoidosta sekä nivelrikon, luupuutosten ja jänne- ja ligamenttivammojen hoitomahdollisuuksista.¹¹ Luuydin on varhaisin tunnistettu mesenkymaalisten kantasolujen varasto, minkä vuoksi tutkimuksissa on alun perin keskitytty luuydinperäisten kantasolujen ominaisuuksiin ja käyttömahdollisuuksiin.²⁹ Zuk ym.^{30,31} osoittivat rasvan käyttökelpoisuuden kantasolulähteenä, minkä jälkeen

kiinnostus rasvaperäisten solujen tutkimukseen ja käyttöön on lisääntynyt, sillä rasvan kantasolumäärä on huomattavasti suurempi kuin luuytimessä, näytteenotto on helpompaa ja solukasvatus nopeampaa.²³ Rasvaperäisiä kantasoluja on kokeellisesti käytetty hevosten nivelrikon hoitoon. Lisäksi ADNC-soluja on käytetty koirien nivelrikon hoitoon.^{17,24,32,33}

Uusia kantasolujen käyttöaiheita hevosilla voivat olla luukystat ja osteokondroosi. Myös allogeenisten solusiirteiden käyttö voi tarjota uusia mahdollisuuksia ja tehdä kantasoluterapiasta helppokäyttöisempää ja käyttäjäystävällisempää, koska tällöin ei tarvita erillistä näytteenottoa ja hylkimisreaktioiden riski on pieni.³¹

Vamman vakavuus on merkittävin jännevamman ennusteeseen vaikuttava tekijä.^{4,7} Huolimatta uusien hoitomenetelmien tarjoamista mahdollisuuksista, hevosen tendoniittien ja desmiittien hoidon kulmakiviä ovat edelleen lepo, kontrolloitu kuntoutus- ja liikuntaohjelma ja kärsivällisyys.^{3,4,6} Useimmat pehmytkudosvauriot vaativat 6–12 kuukauden lepo- ja kuntoutusjakson ennen paluuta kilpailuihin.

Toistaiseksi millään kudoskorjausmenetelmällä ei ole voitu osoittaa paranemisen nopeutuvan.^{4,13} Näin ollen kantasoluhoidon pää tavoitteet ovat paranemisprosessin tehostaminen ja normaalin kudoksen regeneraation edistäminen.^{4,13} Kliiniset kokemukset ja tutkimustulokset tarjoavat myös arvokasta tietoa kudoskorjausmenetelmien kehittämiseksi ihmisten tuki- ja liikuntaelinvammojen hoitoon.^{3,4}

KIITOKSET

Kirjoittajat kiittävät ELL Marjaana Alaviuhkolaa työn ohjauksesta sekä ELT Terhi Simonen-Jokista neuvoista ja kommentista käsi-kirjoitusta valmisteltaessa.

KIRJALLISUUS

1. Khan KM, Cook JL, Kannus P, Maffulli N, Bonar SF. Time to abandon the "tendonitis" myth. *Br Med J*. 2002;324:626–7.
2. Smith RKW, Webbon PM. Harnessing the stem cell for the treatment of tendon injuries: heralding a new dawn? *Br J Sports Med*. 2005;39:582–4.
3. Richardson LE, Dudhia J, Clegg PD, Smith R. Stem cells in veterinary medicine – attempts at regenerating equine tendon after injury. *Trends Biotechnol*. 2007;25:409–16.
4. Smith RK. Mesenchymal stem cell therapy for equine tendinopathy. *Disabil Rehabil*. 2008;30:1752–8.
5. Kasashima Y, Takahashi T, Smith RK, Goodship AE, Kuwano A, Ueno T ym. Prevalence of superficial digital flexor tendonitis and suspensory desmitis in Japanese Thoroughbred flat racehorses in 1999. *Equine Vet J*. 2004;34:346–50.
6. Dyson SJ. Medical management of superficial digital flexor tendonitis: a comparative study in 219 horses (1992–2000). *Equine Vet J*. 2004;36:415–9.
7. Marr CM, Love S, Boyd JS, McKellar Q. Factors affecting the clinical outcome of injuries to the superficial digital tendon in National Hunt and point-to-point racehorses. *Vet Rec*. 1993;132:476–9.
8. Patterson-Kane JC, Firth EC. The pathobiology of exercise-induced superficial digital flexor tendon injury in Thoroughbred racehorses. *Vet J*. 2009;181:79–89.
9. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: Healing and repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:187–202.
10. Rees JD, Maffulli N, Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* Preview 2009 doi:10.1177/0363546508324283 (Julkaistu internetissä ennen aikakauslehtijulkaisua).
11. Hui JHP, Ouyang HW, Hutmacher DW, Goh JCH, Lee EH. Mesenchymal stem cells in musculoskeletal tissue engineering: a review of recent advances in National University of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:206–12.
12. Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm Lond*. 2005;2:8.
13. Taylor SE, Smith RKW, Clegg PD. Mesenchymal stem cell therapy in equine musculoskeletal disease: scientific fact or clinical fiction? *Equine Vet J*. 2007;39:172–80.
14. Herthel DJ. Enhanced suspensory ligament healing in 100 horses by stem cells and other bone marrow components. *Proceedings vol. 47 American Association of Equine Practitioners Convention; marraskuu 24–28; San Diego, USA*. 2001:319–21.
15. Herthel D. Clinical use of stem cells and marrow components to stimulate suspensory ligament regeneration. *Kirjassa: Ross MW & Dyson SJ toim. Diagnosis and management of lameness in the horse. 1. painos, Saunders, Elsevier Science, St Louis, USA; 2003, 673–4.*
16. Smith JJ, Ross MW, Smith RK. Anabolic effects of acellular bone marrow, platelet rich plasma, and serum on equine suspensory ligament fibroblasts in vitro. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2006;19:43–7.
17. Kern S, Hermann E, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006;24:1294–301.
18. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features and potential for homing. *Stem Cells* 2007;25:2739–49.
19. Hoynowski SM, Fry MM, Gardner BM, Leming MT, Tucker JR, Black L ym. Characterization and differentiation of equine umbilical cord-derived matrix cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;362:347–53.
20. Awad HA, Boivin GP, Dressler MR, Smith FN, Young RG, Butler DL. Repair of patellar tendon injuries using a cell-collagen composite. *J Orthop Res*. 2003;21:20–431.
21. Young RG, Butler DL, Weber W, Caplan AI, Gordon SL, Fink DJ. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for achilles tendon repair. *J Orthop Res*. 1998;16:406–13.
22. Chong AK, Ang AD, Goh JC, Hui JH, Lim AY, Lee EH ym. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon-healing in a rabbit achilles tendon model. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:74–81.
23. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE ym. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med*. 2005;54:132–41.
24. Black LA, Gaynor J, Adams C, Dhupa S, Sams AE, Taylor R ym. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of

chronic osteoarthritis of the elbow joint of dogs. Vet Therap. 2008;9:192–200.

25. Nixon AJ, Dahlgren LA, Haupt JL, Yeager AE, Ward DL. Effect of adipose-derived nucleated cell fractions on tendon repair in horses with collagenase-induced tendinitis. Am J VetRes. 2008;69:928–37.

26. Södersten F. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP), thrombospondin-4 (TSP-4) and type I and III collagens in tendon [väitöskirja]. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences; 2006.

27. Dowling BA, Dart AJ. Mechanical and functional properties of the equine superficial digital flexor tendon. Vet J. 2005;170:84–192.

28. Dahlgren LA, van der Meulen MC, Bertram JE, Starrak GS, Nixon AJ. Insulin-like growth factor-I improves cellular and molecular aspects of healing in a collagenase-induced model of flexor tendinitis. J Orthop Res. 2002;20:910–9.

29. Rada T, Reis RL, Gomes ME. Adipose tissue-derived stem cells and their application in bone and cartilage

tissue engineering. Tissue Eng. Part B 2009;15:113–125.

30. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P ym. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. 2001;7:211–26.

31. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H ym. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 2002;13:4279–95.

32. Black LL, Gaynor J, Gahring D, Adams C, Aron D, Harman S ym. Effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. Vet Therap. 2007;Vol 8,No 4:272–84.

33. Guest DJ, Smith RW, Allen WR. Monitoring the fate of autologous and allogeneic mesenchymal progenitor cells injected into the superficial digital flexor tendon of horses: Preliminary study. Equine Vet J. 2008;40:178–81.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Mari Vettenranta, ELL, bevossairauksien erikoiseläinlääkäri (ruotsalainen tutkinto kevät 2008)

*Tampereen bevosklinikka, Ravirata, 33420 Tampere
mari.vettenranta@elisanet.fi*

Minna Leppänen, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri Kangasala

Artikkelin kirjoittamisen aikaan kirjoittaja työskenteli Hallands Djursjukhus AB:ssä Ruotsissa. Artikkelin pohjautuu hänen erilaistumistyöhönsä vuodelta 2008.