

Stamceller transplanterade till foster

Ett trettiotal fall av transplantation av stamceller till foster har hittills rapporterats runt om i världen. Fördelen med sådan terapi är att den kan sättas in innan fostret blivit skadat av sin ärftliga sjukdom och innan immunförsvaret är fullt utvecklat. Men mycket forskning återstår innan detta är ett kliniskt alternativ vid andra ärftliga sjukdomar än immundefekter, konstaterade man vid ett möte i Nottingham som refereras här.

Idag utgör benmärgstransplantation den enda möjliga kurativa behandlingen för patienter med en rad ärftligt betingade hematologiska, metaboliska och immunologiska sjukdomar. Även om denna behandlingsform har rönt en hel del framgångar för vissa av dessa sjukdomar begränsas den framför allt av tillgång till lämpliga givare och möjliga allvarliga medicinska komplikationer till följd av kemoterapi och den immunsuppressiva behandling som krävs vid benmärgstransplantation postnatalet. Många par med tidigare svårt sjukt barn väljer därför att avbryta en graviditet om fosterdiagnostik visar att det väntade barnet åter har drabbats av samma ärftliga sjukdom. Det är till exempel fråga om svåra hemoglobinopatier, lysomala sjukdomar eller allvarliga medfödda immundefekter.

Författare

BIM LINDTON

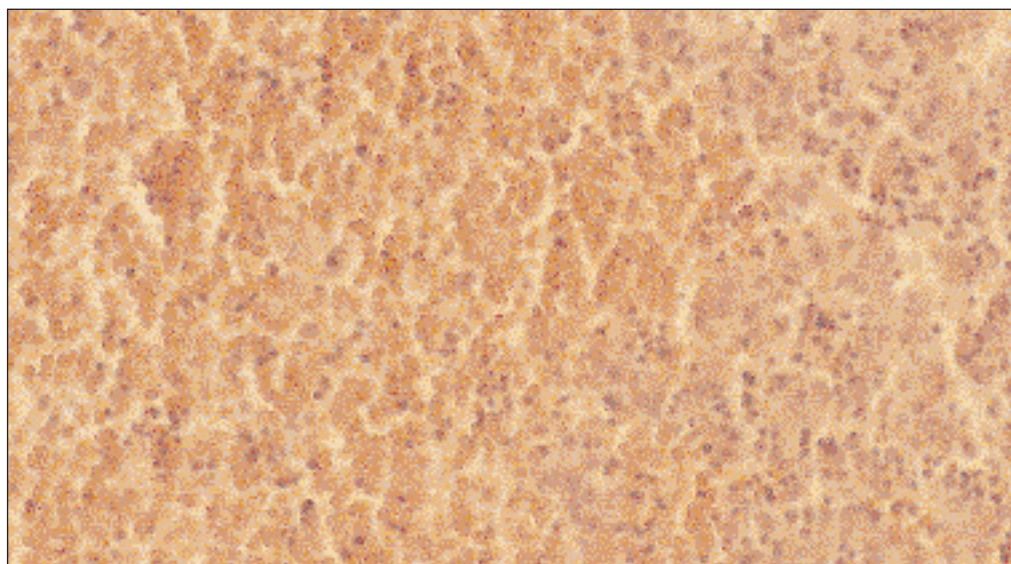
leg läkare

MAGNUS WESTGREN

tf professor och överläkare; bäge enheten för fetomaternal medicin, kvinnokliniken, Huddinge sjukhus

THE-HUNG BUI

konsult i fostermedicin vid samma klinik samt biträdande överläkare, institutionen för molekylär medicin, kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Hematopoetiska stamceller.

Det är mot denna bakgrund som möjligheten till intrauterin behandling av vissa ärftliga sjukdomar har uppmärksammats det senaste decenniet. Ett trettiotal fall av hematopoetisk stamcellstransplantation till foster har hittills rapporterats runt om i världen, en terapi som skulle kunna sättas in innan fostret blivit svårt skadat av sin sjukdom. Foster i första trimestern är ännu inte fullt immunkompetenta, vilket medför att risken för transplantatavstötning, även utan histokompatibilitet mellan givare och mottagare, är reducerad. Trots att intrauterin transplantation genom intraperitoneal eller intravasal tillförsel av stamceller i sig är ett relativt enkelt ingrepp krävs en hel del ytterligare forskning och vidareutveckling kring såväl givare som mottagare innan en vidare klinisk tillämpning blir möjlig.

Vid det andra internationella mötet i Nottingham, 1–2 september 1997, gavs tillfälle för forskare och kliniker att diskutera nuvarande kunskaper och framtida strategier för att närma sig möjligheten till fungerande intrauterin transplantation. Här följer ett kort referat av vad olika deltagare presenterade vid mötet.

De mest primitiva stamcellerna krävs

För att intrauterin transplantation

SERIE

Fostermedicin



Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen 34, 35, 37, 50 och 51–52/97.

skall lyckas krävs att transplantatet innehåller de mest primitiva hematopoetiska stamcellerna, vilka kan ge upphov till alla hematopoetiska cellinjer men även vara självförnyande, fastslog Myrtle Gordon, London. Esmail Zanjani, Reno, påvisade fördelarna med att använda en fårmmodell för intrauterin transplantation. Mycket har klarlagts med denna modell: »preimmuna» fårfoster är väl lämpade som mottagare av humana hematopoetiska stamceller, och dessa celler kan expandera i den tillväxande benmärgen under graviditeten. Dock rör det sig om anslag av givarceller i låga nivåer, inte i de terapeutiska nivåer som skulle krävas i en klinisk situation.

I fårmodellen har man också visat att stamcellernas anslag ökar vid samtidig transplantation av benmärgsstroma och att postnatale förstärkningsdoser med

samma (autologa) givarceller resulterar i bättre anslagsfrekvens.

Den relativa risken vid intrauterin transplantation hos människa är ännu okänd. Man borde dock kunna använda kända risksiffror vid amniocentes och celocentes (provtagning från extracelomhålan mellan amnion och korionhinnorna före tolfte graviditetsveckan) för att skatta risken vid intrauterin transplantation, enligt Eric Jauniaux, London. Teoretiskt skulle man också kunna använda sig av tekniken för celocentes för att utföra en tidig intrauterin transplantation och injicera donatorceller i celomhålan.

Givarceller från fetal lever eller adult benmärg

Vilka givarceller är då optimala för intrauterin transplantation? Hematopoetiska stamceller deriverade från fetal lever och från adult benmärg diskuterades. Rhodri Jones, Nottingham, framhöll fördelarna med fetala stamceller, såsom hög omsättningsgrad, större andel primitiva stamceller, bra resultat angående långtidsengraftment hos får, medan Joao Ascensao, Reno, diskuterade användbarheten av benmärgsderiverade stamceller. Dessa kräver T-cellsrening för att reducera risken för GvHD (graft versus host disease), men en liten mängd T-celler tycks behövas för transplantatanslag. Olika grader av T-cellsrening användes vid olika centrum, vilket gjorde en jämförelse av transplantationsresultaten svårvärderad.

Det finns inga större skillnader i uttryck av adhesionsmolekyler på stamceller från fetal lever respektive adult benmärg, rapporterade Jannine Wilps-haar, Leiden. Man hade undersökt stamceller i graviditetsvecka 14–21, men för närvarande finns inga data från graviditetsvecka 8–13, dvs upp till den tid då migration av stamcellerna från lever till benmärg beräknas ske. Att screena fetala celler inför transplantation tar cirka tre veckor. Vikten av att ha tillgång till dessa genom en bank med frysta celler framhölls av David Liu, Nottingham. Ruth Warwick, London, påtalade att de kontrollsystem som används för banker med navelsträngsblod var tillämpbara på fetala stamcellsbanker.

Graca Almeida-Porada, Reno, visade att får, där man kunnat detektera donatorceller efter intrauterin transplantation med humana stamceller, kan förstärkas med donatorceller postnalt. Ewa Carrier, San Francisco, som fortsatte på temat angående toleransinducering och postnatal förstärkning, använder en musmodell. Gemensamt för båda djurmodellerna var dock att man inte lyckades hos alla individer och att mikrochimärism inte nödvändigtvis var re-

laterat till tolerans. Harv Fleming, Atlanta, presenterade data från intrauterin transplantation till NOD/SCID-mus. Både human fetal lever- och adult benmärgsderiverade stamceller slog lätt an, och man fick en upp till 25-faldig expansion utöver antalet transplanterade celler. Elaine Anderson, Nottingham, visade att humana fetala stamceller som förvarats frysta i cellbank lätt gav anslag i fetalt får. De humana donatorcellerna kunde förstärkas postnalt med injektion av humant G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), vilket visar att humana fetala stamceller kan lagras på detta sätt utan påverkan på anslagspotentialen.

Försök på människa med varierande resultat

Ett fall av intrauterin transplantation vid beta-talassemi rapporterades av Cesare Peschle, Rom. Stamceller från ett HLA-identiskt syskon transplanterades, och efter födelsen var 4,5 procent av mottagarens celler av donatorursprung. Vid fyra månaders ålder kunde dock inga givarceller detekteras längre. Maria Sanna, Cagliari, presenterade ett annat fall av intrauterin transplantation vid beta-talassemi, där man använt adult benmärgsderiverade stamceller. Man fann inga bevis för transplantatanslag.

Magnus Westgren, Stockholm, rapporterade de fem fall av intrauterin transplantation som utförts vid Huddinge sjukhus, samtliga hemoglobino-patier där man använt frysta fetala stamceller. Det fanns inga bevis för chimärism hos någon av dessa patienter postnalt, tre är levande födda och transfusionskrävande, medan graviditet fortfarande pågår i ett fall och fosterdöd inträffat i ett annat. Tidiga data angående immunmodulering av fetala stamceller i in vitro-experiment presenterades också, möjligen en framkomlig väg att öka transplantatanslag.

George Wengler, Brescia, beskrev två nya fall av SCID (severe combined immunodeficiency) behandlade med intrauterin transplantation, båda med adult benmärgsderiverade stamceller. Det första barnet är friskt och visar chimärism med funktionella T-celler från donator i perifert blod. Det andra visar ingen chimärism, dock är uppföljningstiden för kort för att bestämt avgöra om transplantationen misslyckats.

Charles Peters, Minneapolis, redogjorde för kriterierna för både postnatal och intrauterin transplantation när det gäller inlagringsjukdomar. Med postnatal benmärgstransplantation har resultaten inte varit så övertygande, men vid lindrigare sjukdomsbild finns det bevis för att en transplantation kan förbättra utgången. Detta anses båda gott

för intrauterin transplantation, och man undersöker för närvarande vilka kriterier som kan användas för att selektera fram fall där intrauterin transplantation kan komma i fråga. Daniel Surbek, Basel, presenterade sina erfarenheter av att använda embryoskop, som har fördelen att transplantationen kan ske intravaskulärt även vid tidig gestationsålder. Dock måste risk för fostret vid sådan procedur noggrant studeras.

Jean-Louis Touraine, Lyon, redogjorde för de intrauterina transplantationer han har utfört, där man i samtliga fall har använt fetala stamceller, för hemoglobino-patier, immundefekter och inlagringsjukdomar. Dessa har den längsta uppföljningstiden av alla rapporterade fall med intrauterin transplantation. När det gäller hemoglobino-patier detekterades initialt tecken till transplantatanslag, men detta har ej kvarstått utan alla patienter är nu transfusionskrävande. Intrauterin transplantation för immundefekter är samtliga lyckade i denna serie.

Mycket forskning återstår

Att använda primitiva stamceller som mål för genterapi erbjuder betydande svårigheter då man avser att använda vissa virala vektorer och därmed är beroende av vissa faser i cellcykeln. Detta belystes av Colin Casimir, London, som sammanfattade några pågående studier på möss. Chris Porada, Reno, presenterade data från arbete med fetala får som transfekterats in vivo med hjälp av retrovirala vektorer. Kvarvarande uttryck av den införda genen har demonstrerats i många hematopoetiska linjer men ej i de mest primitiva stamcellerna. Dock framhölls att genterapi in utero har en potential för långtidsuttryck med terapeutiska värden.

Den sista sessionen behandlade etiska och legala aspekter på fetal terapi, och mötet leddes av Sheila McLean, Glasgow. Frågan om kvinnans rätt att välja avbrytande eller behålla ett affekterat foster diskuterades, och kvinnans rätt att välja experimentell terapi om den finns tillgänglig debatterades. Etiskt har en kvinna rätt att välja intrauterin transplantation, ansåg mötet, men det framhölls att olika hälsomyn-digheter skulle kunna påverka sådana ställningstaganden på ekonomiska grunder.

Slutligen var man överens om att mycket forskning återstår, själva förfaringssättet måste utvecklas och många frågor måste besvaras, innan intrauterin transplantation kan bli ett kliniskt behandlingsalternativ vid andra ärftliga sjukdomar än immundefekter. Nästa möte kommer att äga rum i Portland, USA, i början av september 1998. •