

## Första svenska patienten i klinisk studie

# Stamceller med unika egenskaper prövas i behandling av leukemi

■ Mesenkymala stamceller bär på en unik egenskap: de angräps inte av immunförsvaret efter det att de transplanterats till en främmande individ. Den egenskapen utnyttjas nu i kliniska försök, bland annat får leukemipatienter dessa celler i samband med transplantation av blodstamceller. Resultaten är hittills lovande.

Debatten om embryonala stamceller har lett till minskad uppmärksamhet på forskningen kring de stamceller som odlas fram från vuxna individer, så kallade adulta stamceller. Ändå är det de adulta stamcellerna som förmodligen först blir kliniskt användbara vid sjukdomar. Blodstamceller, som sedan länge har tillförts leukemipatienter genom benmärgstransplantation, är dessutom ett av flera bevis på att adulta stamceller fungerar som terapi.

**Adulta stamceller** är inte förknippade med samma etiska problematik som forskningen kring embryonala stamceller, och de är dessutom enklare att odla. Medan det alltid finns en risk för att embryonala stamceller differentieras av sig själva i odling, kan adulta stamceller odlas i stora mängder och förbli odifferentierade så länge forskarna inte tillför något medel som styr cellerna att bli broskceller, fettceller etc.

I Sverige är det bara forskare vid Huddinge Universitetssjukhus utanför Stockholm som på bred front har intresserat sig för en typ av adulta stamceller som kallas mesenkymala stamceller, trots att dessa stamceller på många sätt tycks ha en osedvanlig potential. Till skillnad från andra celltyper kan de reglera ner mottagarens immunsvaret efter det att de transplanterats från en individ till en annan. Dessutom har de en anmärkningsvärd överlevnadsförmåga i provrör sedan de tagits ut ur kroppen i ett benmärgsprov, oftast från höftbenet. Det finns ganska få av dessa celler i benmärgen, och antalet minskar kraftigt med individens stigande ålder. Hos en nyfödd finns 1 mesenkymal stamcell per 10 000 celler i benmärgen, hos en 80-årig individ är antalet 1 per 500 000 celler.

I en nyligen avslutad multicenterstudie har leukemipatienter i USA och Italien fått mesenkymala stamceller i sam-



Foto: ROlf ADLERREUTZ

*Inom några få år kommer mesenkymala stamceller förmodligen att användas vid behandling av flera olika sjukdomar, bland annat leukemier och metabola sjukdomar. Det tror Katarina Le Blanc, läkare och forskare vid Huddinge Universitetssjukhus.*

band med transplantation av blodstamceller. Syftet med cellkombinationen är att stimulera benmärgen att snabbare komma igång med ny blodbildning, samt att minska risken för transplantatkontra-värdreaktion. Uppföljningstiden är 2–3 år för de flesta av patienterna, vilket är en alltför kort tid för att dra några säkra slutsatser. Men även om resultaten ännu inte har publicerats i någon vetenskaplig tidskrift menar Katarina Le Blanc, läkare och forskare på hematologiska kliniken vid Huddinge Universitetssjukhus, att det som framkommit tydligt talar för kombinationsbehandlings positiva effekter.

Nyligen fick även den första leukemipatienten vid Huddinge Universitetssjukhus mesenkymala stamceller i kombination med blodstamceller, i en studie som leds av Katarina Le Blanc.

– Patienterna i den USA–Italienska studien har uppvisat en betydligt mindre transplantatkontra-värdreaktion än vad de leukemipatienter visar, som fått enbart blodstamceller transplanterade.

– Dessutom verkar det som om cellerna kan tas från vilken individ som helst,

inte bara från den person cellerna sedan transplanteras tillbaka till, säger Katarina Le Blanc.

**Kunskapen om vilken funktion mesenkymala stamceller har i kroppen är fortfarande liten.** Utifrån cellstudier in vitro, samt studier av hur de fungerar efter det att cellerna transplanterats till en individ, finns det teorier om att cellernas uppgift är att hålla de omogna blodcellerna kvar i benmärgen och eventuellt även styra var i benmärgen blodproduktionen ska äga rum. Dessutom kan de ersätta skadad vävnad i kroppen genom att de vandrar ut till skadan och bildar ny vävnad, alternativt att det är mesenkymala stamceller i den skadade vävnaden som bildar ny vävnad.

– Eftersom det handlar om celler med gott om vidhäftningsmolekyler, så kallade adhesionsmolekyler, på ytan är vår hypotes att de är viktiga för samspelet med andra celltyper. Vi har försökt visa det genom att samodla mesenkymala stamceller med blodstamceller, och i odlings-skålen kan man tydligt se hur blodcellsbildningen ökar betydligt.

– Den egenskapen har vi stor nytta av då en leukemipatient får benmärg från en annan individ, genom en så kallad allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Efter en sådan transplantation drabbas patienten normalt av blodbrist, patienten blir infektionskänslig och det finns ett stort transfusionsbehov av röda blodkroppar och trombocyter. Med hjälp av att tillföra mesenkymala stamceller hoppas vi kunna korta ner den infektionskänsliga och transfusionsberoende perioden efter transplantationen.

**Även den andra** unika egenskapen som de mesenkymala stamcellerna bär på, den att kunna »gömma sig« för immunförsvaret efter det att de transplanterats till en främmande individ, intresserar forskarna vid Huddinge Universitetssjukhus. Normalt borde lymfocyterna reagera mot de främmande cellerna och döda dem.

– Transplantat-kontra-värdreaktionen, då de tillförda cellerna dödas av immunförsvaret, är egentligen det största problemet vid allogen stamcellstransplantation. Tillförs mesenkymala stamceller dämpas den reaktionen. Hur denna nedreglering av immunförsvaret fungerar vet vi inte och idag handlar vår forskning främst om att försöka hitta mekanismerna bakom den, säger Katarina Le Blanc.

Den första svenska behandlingen med mesenkymala stamceller i kombination med blodstamceller vid behandling av leukemi genomfördes för några få veckor sedan vid Huddinge Universitetssjukhus. Patienten, en man mellan 40 och 50 år, har tidigare uppvisat en mycket besvärlig transplantat-kontra-värdreaktion efter transplantation av benmärg. I den nu genomförda transplantationen togs såväl benmärg som de framodlade mesenkymala stamcellerna från mannens syster.

– Förmodligen skulle det gå att ta de mesenkymala stamcellerna från patienten själv. Det finns dock alltid en teoretisk risk att patienten har kvar leukemiaceller, som man sedan odlar fram i samband med odlingen av de mesenkymala cellerna, och som återförs till patienten vid transplantationen, säger Katarina Le Blanc.

– Dessutom har den aktuella patienten genomgått en intensiv cellgiftsbehandling liksom en tung strålbehandling, som förutom att slå ut blodcellerna även skadar benmärgsströmat och patientens egna mesenkymala stamceller. Stromat återhämtar sig mycket dåligt, och ett syfte med att tillföra nya mesenkymala stamceller är att även det skadade stromat, som är viktigt för blodbildningen, ska ersättas. Men om behand-



FOTO: ROIF ADLERREUTZ

*Katarina Le Blanc leder en studie på Huddinge Universitetssjukhus där mesenkymala stamceller i kombination med transplantation av blodstamceller givits till en leukemipatient.*

lingen har haft avsedd effekt är det ännu för tidigt att säga.

**Förmodligen bidrar även** patientens egna mesenkymala stamceller till att sänka transplantat-kontra-värdreaktionen, menar Katarina Le Blanc. Men antalet egna celler är för litet för att helt förhindra en reaktion.

– Vid djurförsök har det visats att mesenkymala stamceller, som tillförs intravenöst, söker sig till en skadad vävnad. Då tänker man sig att cellernas uppgift är att först dämpa den inflammatoriska processen för att sårslukningen ska kunna komma igång, men också att delta i själva läkningen, säger Katarina Le Blanc.

Den minskade mängden egna mesenkymala stamceller till följd av stigande ålder kan även vara en bidragande orsak till att transplantat-kontra-värdreaktionen ofta är mindre bland unga leukemipatienter än bland äldre.

Vid Huddinge Universitetssjukhus planerar man att pröva behandling med mesenkymala stamceller även på patienter med metabola sjukdomar, bland annat Hurlers syndrom, samt vid skelettsjukdomar så som osteogenesis imperfecta. Mesenkymala stamceller, liksom blodstamceller, producerar många av de enzym som saknas vid vissa metabola sjukdomar. Syftet med att transplantera mesenkymala stamceller är då att öka produktionen av enzymet. När det gäller skelettsjukdomar vill forskarna se om de mesenkymala stamcellerna kan bidra till att bygga upp benvävnaden.

– **Vi har unga patienter** som skulle passa för den typen av behandling, och som idag får benmärgstransplantationer. I USA har barn med osteogenesis imperfecta genomgått transplantation med mesenkymala stamceller, och då har man sett att cellerna kan lagras i benvävnaden och att de bildar benceller. Där emot har uppföljningstiden varit allt för

kort för att man säkert ska kunna uttala sig om eventuella kliniska förbättringar jämfört med de drabbade barn som inte fått mesenkymala stamceller, säger Katarina Le Blanc.

**Det finns även** mesenkymala stamceller i fetal vävnad, och dessa celler är mer benägna än adulta stamceller att bilda just benvävnad. Orsaken är förmodligen att mycket unga människor har ett större behov av att bygga upp skelett än exempelvis fett i kroppen. Vid Huddinge Universitetssjukhus odlas mesenkymala stamceller som tas från fetal lever, och i jämförelse med de adulta mesenkymala stamcellerna växer de mycket snabbt i odlingskålen. På sikt kan fetala mesenkymala stamceller bli en möjlig källa till stamceller för behandling av mycket gamla människor, tror Katarina Le Blanc.

– Då man arbetar med fetala mesenkymala stamceller tillkommer dock ett omfattande arbete med att överhuvudtaget karakterisera cellerna, och visa att det verkligen handlar om mesenkymala stamceller. Vi ska under våren presentera våra första resultat av vårt arbete med fetala mesenkymala stamceller.

Redan inom några få år kommer mesenkymala stamceller förmodligen att användas vid behandlingar av olika sjukdomar, tror Katarina Le Blanc. Framför allt då det handlar om metabola sjukdomar.

Rent behandlingstekniskt rör det sig om en relativt enkel procedur då cellerna kan administreras intravenöst till patienten.

– Resultaten efter allogen stamcellstransplantation med mesenkymala celler tyder på att det kan gå mycket snabbt innan det blir ett etablerat behandlingsalternativ. Men först måste man genomföra stora randomiserade kontrollerade studier, vilket kan ta ett par år. När det gäller osteogenesis imperfecta och metabola sjukdomar kan det ta lite längre tid eftersom det krävs en längre uppföljning av barnen för att utvärdera effekten av behandlingen. Det pågår dock pilotstudier, och nästa steg blir randomiserade studier.

– Kan vi minska transplantat-kontra-värdreaktionen med hjälp av mesenkymala stamceller innebär det en enorm vinst för patienterna, eftersom den reaktionen är den vanligaste transplantationsrelaterade orsaken till dödsfall i samband med transplantationer, säger Katarina Le Blanc.

Se även artikeln i detta nummer av Läkartidningen, sid 1318–24.

**Peter Örn**

*peter.orn@lakartidningen.se*