

Hematopoietiska stamceller från navelsträngsblod



Anders Fasth
Nationella biobanken för navelsträngsblod vid Sahlgrenska sjukhuset



Varför behöver vi spara navelsträngsblod?



- Vi hittar ingen givare för 25 – 50% av de som behöver behandling med hematopoietisk stamcellstransplantation ("benmärgstransplantation")
- En givare hittas
 - i familjen i cirka 30 %
 - i register över frivilliga givare i 20 – 50 %
- *För patienter utanför Europa, Nordamerika o Japan mycket små möjligheter att hitta en frivillig givare*



2

Vem behöver transplanteras med blodstamceller?



- Barn och vuxna med leukemi
- Barn och vuxna med aplastisk anemi
- Barn och vuxna med vissa tumörsjukdomar
- Barn med vissa medfödda ärftliga sjukdomar
 - Hereditära svåra immundefekter
 - Hereditära erythrocytsjukdomar (thalassem, sicklecellsanemi)
 - Vissa hereditära benmärgssviktsyndrom
 - Vissa metabola sjukdomar



3

Blodstamceller finns inte bara i benmärgen

Utan kan idag fås från

- Benmärg
- Perifert blod

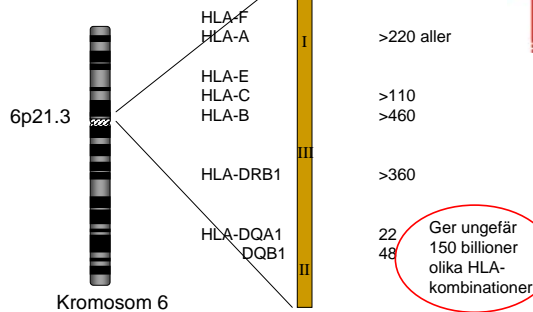
Och från

- Navelsträngsblod

Tillbaka till problemet – givare saknas

- Stamcellstransplantation – till skillnad från organtransplantation – med användande av celler från barn och vuxna kräver i princip full HLA-kompatibilitet mellan givare och patient
- MEN-stamceller i navelsträngsblod kan ges utan perfekt HLA-identitet.

HLA = vävnadstypen

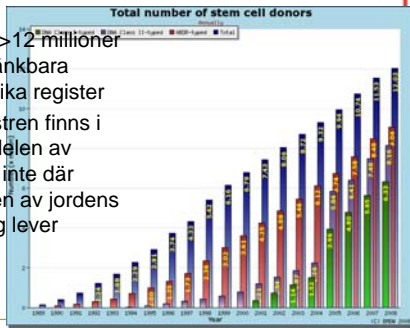


HLA viktigaste riskfaktorn för GvH

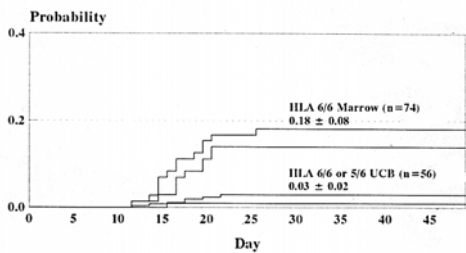
- Variabiliteten i HLA är enorm – fler tänkbara varianter än människor på jorden
- Stamceller från benmärg resp. blod kräver HLA-likhet mellan givare och mottagare
- Navelsträngsblod behöver inte HLA-likhet mellan patient och givare

Varför hittar vi inte en givare?

- Det finns >12 miljoner frivilliga tänkbara givare i olika register
- Men registren finns i den rika delen av världen – inte där majoriteten av jordens befolkning lever



Acute Graft-versus-Host Disease Sibling Donor Marrow versus UCB



Varför mindre risk för GvH?



- Andra egenskaper hos stamcellerna i navelsträngsblodet?
- Andra stamceller i navelsträngsblodet som påverkar risken, t.ex. mesenkymala stamceller?
- Fostrets immunsystem?
- Den lilla celldosen = också liten dos T-celler?

GvH inte bara ett bekymmer



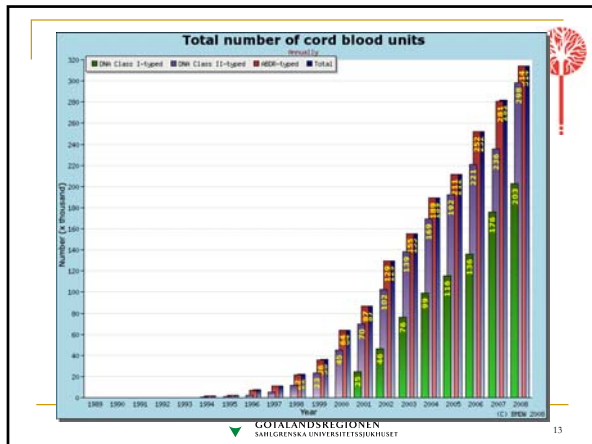
- Med GvH följer en graft-vs.-leukemia (tumor) effekt
- Denna GvL ger immunologisk boost till den farmakologiska behandlingen
 - Förklarar varför egen märg inte är en fördel
 - Men svår GvH dödlig

20 årsjubileum i år av första transplantationen med navelsträngsblod



Nyckelhändelser

- 29 oktober 1988 första transplantation (Ledare: You were just lucky... nothing for the future)
- UCB mindre immunreaktivt
- Identifiering av minsta celldos
- HLA-match 4 av 6 antigen räcker
- UCB fungerar också för vuxna
- Mer än 14 000 transplantationer med navelsträngsblod genomförda i världen
 - Snabbt ökande behov – 2007 gjordes > 2000



En svensk nationell biobank för navelsträngsblod vid Sahlgrenska universitetssjukhuset

- I december 2005 beslutade regeringen att inrätta en svensk biobank för navelsträngsblod
- Biobanken placerades vid Sahlgrenska universitetssjukhuset
- 15 miljoner gavs i startbidrag för de första tre åren
- Fortsatt finansiering e 2009 via SKL

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Statens medicin-etiska råds uttalande

- Uttalat sig för inrättande av en svensk altruistisk biobank
- Kommersiella biobanker kan riskera förändra vår syn på vävnader/organ
- Och därmed vår vilja att donera altruistiskt
- Att samla navelsträngsblod för eget bruk inte medicinskt motiverat – men vill inte förbjuda (men i praktiken förbjudet gm EU:s vävnadsdirektiv som blev svensk lag 1 juli)

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Kommersiella banker som riktar sig mot svenska blivande mödrar



- CopyGene
 - Dansk kommersiell
 - Kostnad ca DKK 6000 + årsavgift DKK1100



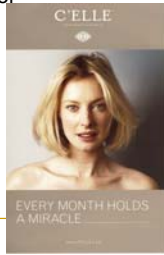
- Avaris
 - Drivs av forskare vid KI
 - Vill erbjuda mödrar att spara utan löfte om framtida användning
 - Använda en del t forskning

Kommersiella banker Forts.



- Vill samla in mensblod!
- Mesenkymala stamceller

The capabilities of a woman's body are miraculous, and now there is even more reason for us to marvel at how we are made.



Fördelar med navelsträngsblod (1)



- Närmast oändlig tillgång
- Ingen risk för mor eller barn
- Etnisk balans kan uppnås
- Mindre risk för avstöttningsreaktioner
- Lägre risk för virusmitta
- Plastiska stamceller

Fördelar med navelsträngsblod (2)



- Fryst navelsträngsblod finns tillgängligt på direkten
 - ingen väntan under månader som med frivillig givare
- Det infrysta cellerna kan sändas jorden runt
- Man vet vad man har.
- Sannolikt "håller" stamcellerna längre.

Nackdelar med transplantation med navelsträngsblod



- Begränsat antal stamceller – patients vikt har betydelse
- Liten mängd. Längre tid innan nya märgen fungerar
- En chans - donatorn kan inte ge en andra gång
- Tänkbar risk att överföra ovanlig ärftlig blodsjukdom
- Logistiken. Litet krångligt att förvara och investeringskostnaden hög

Hög kvalitet!



- Ett säkerhetslab är inrett
- Enbart enheter med hög kvalitet samlas in
- Ca 300 enheter infrysta – dagens insamlingshastighet motsvarar 500 frysta enheter per år
- Av infrysta enheter kommer 40% från utomeuropeiska invandrargrupper

Organisation



- Projektgrupp = lokalt berörda av projektet
- Styrgrupp - representerar hela landet
 - Professionella organisationer
 - Patientorganisationer
 - Sahlgrenska, Karolinska och Lund
 - SKL
 - Socialstyrelsen
 - Göteborgs universitet
- Personal (medicinsk chef, laboratoriechef, kvalitetsansvarig, insamlingsansvariga)
- Samarbete med Tobiasregistret

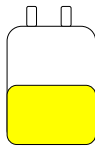
Efter processing



Buffycoat 20 mL
prov för cellräkning TNC,
CD34,CD3, CFU-GM
TNC (>6x10⁸)
till infrysning



Plasma
Serologi smittester
Prover sparas -80°C
Sterilitet kontroll



Röda blodkroppar
AB0 RhD
Prover sparas -80°C
till 2:a HLA typning



Var finns navelsträngsblodsbanker?



- 54 icke-kommersiella banker i västvärlden, Japan, Taiwan, Australien, Argentina
 - Knappt 300 000 enheter infrysta
- 15 stycken ackrediterade
- Problem –
 - de ackrediterade och äldsta bankerna har 50% enheter med lågt celltal
 - Invandrargrupper underrepresenterade
- Vi behövs!

Projekterat antal enheter – 5 – 10 enheter per 10 000 invånare



- Sverige 0.59 per 10 000 invånare efter 3 år
- Om 5 år ? Om 10 år?
 - Frankrike idag 0.91 enheter – om 10 år 10 per 10 000 invånare
 - USA 10 per 10 000 om 10 år
 - Japan 10 per 10 000 idag
 - Korea 10 per 10 000 idag
 - Singapore 14 per 10 000 om 5 år

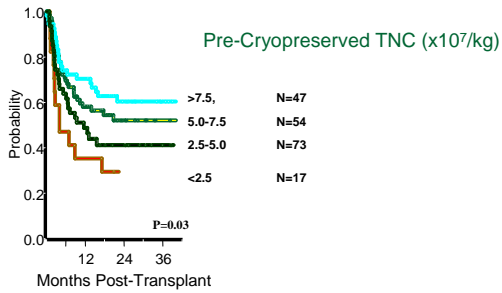
Vad är viktigt att veta om navelsträngsblod som stamcellskälla?

Hur väljer vi givare?

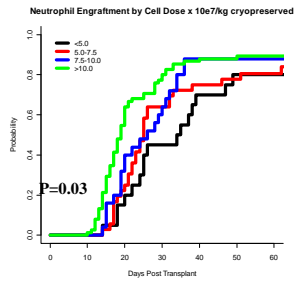


- Celldos
 - Vad är viktigt?
 - Totala antalet celler? Etablerad teknik!
 - CD34+ celler? Finns stöd för antalet i tinade produkten
 - En enhet eller två?
- HLA-matchning
 - Lågupplösning klass I, högupplösning klass II
- Etnicitet
- Spelar ingen roll: kön och blodgrupp

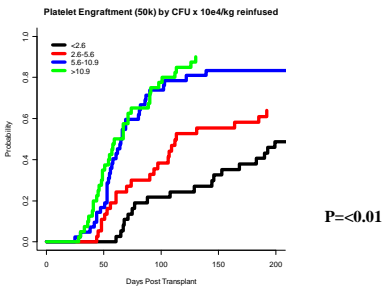
Cell dosen spelar roll för överlevnad COBLT studien – akut leukemi



Cell dosen spelar roll för om cellerna skall ta och hur lång tid det tar



Cell dosen spelar roll - trombocyter



HLA-olikhet mellan givare och patient måste kompenseras med större celledos



- HLA-lik givare/patient >3 x 10⁷/kg
- 1 antigens skillnad >4 x 10⁷/kg
- 2 antigens skillnad >5 x 10⁷/kg

= för vuxen patient kan behövas 2 enheter (eller t.o.m 3!)

Navelsträngsblod till vuxna



	N	CDx10 ⁷ /kg	EFS
■ Laughlin NEJM 2004;351:2265	140	2.2	23%
■ Rocha NEJM 2004;351:2276	98	2.3	36%
■ Takahashi Blood 2004;104:3813	68	2.5	74%
■ Baker 2005	Dubbel	OS	75%

Dubbeltransplantat



- Betydligt bättre och snabbare etablering av märgfunktion
- Måttlig ökning av GvH
- Mindre risk för återfall (19% med två, 32% med en enhet)
- Bara den ena enhetens celler överlever
 - CD34-viabiliteten i resp. enhet avgör vem som "vinner"

Hur botar en transplantation med navelsträngsblod en metabol sjukdom?



- Patientens blodceller ersätts av donatorceller
- Donatorleukocyterna producerar felande enzym
- Enzymet läcker ut i cirkulationen
- Celler vandrar till CNS över blodhjärnbarriären och ersätter patientens mikroglia
- transdifferentiering

Målsättning



- Frysa in enheter med hög kvalitet = många celler och stor volym
- 50% av infrysta enheter från etniska minoriteter
 - Idag cirka 40%
- Ackreditering vid FACT
 - Kräver 500 enheter i banken
- Medlem av internat. professionella organisationer (NetCord o BMDW) sedan 2008
- 3000 infrysta enheter om 5 år
 - Idag 300
 - Infrysningshastighet nu 10 per vecka = 500 per år
 - Från 2009 1000 per år

Framtiden för användande av navelsträngsblod



- Utveckla de metoder som finns att föröka antalet stamceller
 - = patients vikt inte längre begränsande
- Utnyttja möjligheterna för stamcellerna att utvecklas till nervceller, leverceller, hjärtceller etc.
 - Redan idag finns rapport om att tumändstor lever framställts från navelsträngsblod
- Minskar behovet av kontroversiella metoder som PGD-HLA

Sammanfattning



- Navelsträngsblod ger unik möjlighet att hitta en givare till (nästan) alla patienter
- Mindre GvH – kan tolerera flera antigens skillnad mellan donator och patient
- HLA-olikhet måste kompenseras med högre celldos
- Resultaten lika bra som med andra stamcellskällor
- Sveriges biobank viktig
 - Hög celldos
 - Hög andel invandrare
