

Immunmodulering ved stamcellebehandling for beinregenerering



Foto: Jørgen Barth, UiB.

NEHA RANA

Neha Rana, født i India, fullførte sin masterutdanning i biokjemi fra Kurukshetra University, India. Doktorgradsarbeidet er utført ved Senter for translasjonell oral forskning, Institutt for klinisk odontologi, i samarbeid med hematologisk seksjon, Klinisk institutt 2, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen.

Veiledere var professor Kamal Mustafa, professor Bjørn Tore Gjertsen, seniorforsker Sonia Gavasso og forsker Salwa Suliman.

Studiene var finansiert av Norges forskningsråd, MAXIBONE EU H2020 og Trond Mohn Foundation.

En aldrende befolkning i Norge og Europa krever utvikling av dagens tilnærming til behandling av komplekse beindefekter. I sammenheng med tannbehandling vil økt beintap på grunn av aldring eller sykdommer gjøre at det er mindre tilgjengelig bein for å plassere tannimplantater. Gjeldende «gullstandard» for behandling av tannbeintap er autolog beintransplantasjon, men dette har begrensninger som behov for sekundær kirurgi, mangel på beinkilder, sykehusinnleggelse og risiko for infeksjoner.

Mesenkymale stromale celler, eller stamceller (MSC), besørger reparasjon og regenerering i kroppen ved å samhandle med mange forskjellige celletyper, men i all hovedsak med immunceller – både medfødte og adaptive celler. Påføring av autolog benmargsavledet MSC sammen med et benerstatningsbiomateriale (kalsiumfosfat) kan brukes til å regenerere kjevebein hos pasienter på en trygg og effektiv måte, som rapportert tidligere fra vår forskningsgruppe. Før vi introduserer denne nye stamcellebaserte behandlingsprotokollen som rutinemessig klinisk behandling er det imidlertid nødvendig å forstå hvordan dette kan påvirke vertens immunsystem på cellulært og molekylært nivå.

I dette doktorgradsarbeidet studerte vi immunmodulering ut fra perifere blodprøver av pasienter som gjennomgikk kirurgisk stamcelle- og biomaterialtransplantasjon for å øke kjevebeinvolumet. Pasientene ble

inkludert via den pågående kliniske utprøvingen i Bergen. De innsamlede blodprøvene ble analysert ved hjelp av høydimensjonal enkeltcellemassecytometri. Resultatene viste et generelt normalt utvalg av immuncellefrekvenser hos pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjoner. Vi observerte også en tidlig immunsignatur som indikerer bedre sårheling og økt immuntoleranse etter behandlingen. Fremtidig forskning vil sette søkelys på å utvide denne eksperimentelle tilnærmingen til multisenter kliniske studier og korrelere kliniske utfall med immunsignaturer.

I en annen studie ble det brukt dyremodeller for å demonstrere at cellulære immunresponser funnet i perifert blod (hovedsakelig relatert til makrofagsubtyper) reflekterer immunrespons og tilheling lokalt i området for operasjonen. I tillegg ble forbedret bendannelse funnet hos dyr transplantert med både stamceller og biomaterialtransplantasjoner sammenlignet med bare biomateriale. Videre, ved bruk av cellekulturmodeller, rapporterte vi at sekretoriske faktorer (nemlig ekstracellulære vesikler) frigjort fra de aktiverte stamcelletransplantasjonene kunne samhandle med makrofager på forskjellige måter og endre makrofagfenotyper. Dette bidrar til å regulere terapeutisk immunmodulering av de transplanterte stamcelletransplantatene.

Disse studiene har i fremtiden potensial til å identifisere nye biomarkører innen regenerativ medisin.