

Benmärgstransplantation och genterapi

Gösta Gahrton

1951 visade Lorenz och Jacobsen att möss som hade erhållit dödlig bestrålning kunde räddas med benmärg som samlats före bestrålningen. Dessa resultat utgjorde bakgrunden till Donall Thomas försök att efter föregående totalkroppsbestrålning överföra benmärg från normala donatorer till patienter med långt framskriden cancer. Patienternas benmärg ersattes med den tillförda benmärgen. Man kunde med markörer påvisa att vita och röda blodkroppar i blodet hade producerats av donatorbenmärgen. Principen att benmärg kunde överföras från en donator till en patient, att den kunde växa där patientens egna benmärgsceller tidigare hade funnits samt att den kunde ge upphov till nya röda och vita blodkroppar var bevisad.

Blodbrist på grund av skadad benmärg blev den uppenbara indikationen för fortsatta försök med benmärgstransplantation. Georges Mathé i Paris överförde benmärg till patienter efter en kärnkraftsolycka och Bob Good behandlade en patient med kombinerad immundefekt och aplastisk anemi, en sjukdom där benmärgen är allvarligt skadad. Bob Goods patient blev den första som botades. Ungefär samtidigt genomförde Donall Thomas benmärgstransplantationer av patienter med akut leukemi som hade fått återfall av sjukdomen efter konventionell behandling. Dessa patienter brukade nästan alltid avlida efter kort tid oberoende av den fortsatta behandlingen. 1977 publicerades resultaten i tidskriften Blood. Tretton av 100 transplanterade patienter hade uppenbarligen botats från leukemi med benmärgstransplantation. Förutsättningarna för att starta ett benmärgstransplantationsprogram var betydligt bättre vid Huddinge sjukhus än vid Karolinska sjukhuset. Curt Franksson hade fått professuren i kirurgi. Han var svensk pionjär inom transplantationskirurgin och hade gjort den första njurtransplantationen i Sverige. Jag hade också hört att han hade lyckats övertala Carl-Gustav Groth, som befann sig i Denver i USA, att återkomma till Sverige för att leda transplantationsverksamheten här. Ett transplantationsimmunologiskt laboratorium med Erna Möller som chef skulle byggas upp.

Jag insåg snart att man var betydligt mera van vid dyra behandlingsmetoder vid transplantationskirurgiska kliniken. Carl-Gustaf Groth hade nu övertagit transplantationsverksamheten och jag minns ännu när jag stod utanför hissarna i korridoren utanför medicinkliniken och som av en slump träffade Carl-Gustav (vi kände inte varandra särskilt väl då). Jag formulerade mig så där en passant och sa ”jag tycker absolut att vi ska starta en benmärgstransplantationsverksamhet vid Huddinge sjukhus. Det är inte precis kirurgi men skulle du vara intresserad av ett samarbete?”. Jag minns inte exakt vilket svar jag fick men det var i alla fall mycket positivt.

Vår första patient var en 16-årig pojke som något mindre än ett år tidigare fått diagnosen aplastisk anemi. Han hade en uttalad blödningstendens, grav blodbrist trots transfusioner och antalet trombocyter var långt under de nivåer som brukar vara förenade med mycket allvarliga blödningar. Hans vita blodkroppar var mycket få och hans benmärg var praktiskt taget utslagen. Hans sjukdom var således livshotande. Han hade en bror som passade immunologiskt, de hade samma HLA (human leukocyte antigen) -mönster på sina celler – en förutsättning för att transplantation över huvud taget skulle komma i fråga. Patienten intogs på hematologsektionen den 13 oktober 1975. Utredningen visade en svår aplastisk anemi med totalt utslagen benmärg. Den 10 november startades förbehandlingen för att slå ut patientens immunförsvar, det vill säga förbereda honom för transplantatet. Donator fanns då på plats. Den 12 november utfördes transplantationen. Donatorn sövdes på operationsavdelningen. Carl-Gustaf Groth och jag sög ut benmärgen från hans höftbenskam under narkosen. Det tog cirka 4 timmar. Göran Lundgren, Carl-Gustavs högra hand på transplantationskirurgen, hade hand om patienten och såg till att 1 liter donatorbenmärg rann in i patientens centrala vensystem via en central venkateter.

De följande dagarna jobbade vi intensivt med patienten. Den understödjande behandlingen är mycket viktig. Efter en ansats till anslag under några dagar blev det emellertid uppenbart att den nya benmärgen höll på att avstötas. Vi hade många telefonsamtal med benmärgstransplantationens Mecka – Seattle – och deras benmärgstransplantationsgrupp. Efter en rad försök att få den donerade benmärg att slå an fanns det efter knappt en och en halv månad ingen annan utväg än att göra en ny transplantation. Nu lyckades vi bättre. I mars 1976 hade patienten praktiskt taget normal donatorbenmärg. De vita blodkropparna var normala medan trombocyterna förbättrades mera långsamt. I maj tyckte vi att patienten var så bra att han kunde skrivas hem men då inträffade det som inte fick hända. Han fick lunginflammation med det fruktade viruset CMV (cytomegalovirus). Vid

denna tid fanns ingen behandling för detta virus och patienten avled mindre än ett halvt år efter den första transplantationen.

Inte förrän 1977 var vi beredda att på nytt utföra en transplantation. Den 51-årige patienten hade då remitterats till oss från ett sjukhus i södra Sverige. Han hade en svår aplastisk anemi och det började bli känt bland läkare att detta var en diagnos där benmargstransplantation kunde övervägas. Patienten hade svåra blödningar, lågt Hb, lågt antal trombocyter och vita blodkroppar i blodet och en "tom" benmarg – allt överensstämde med diagnosen aplastisk anemi. Vi behandlade honom först på det sedvanliga konventionella sättet med anabola steroider och prednisolon utan någon effekt. Patienten hade turen att ha 6 bröder. Tre av dessa passade som donatorer. Samtliga bröder var villiga att ställa upp, men den som snabbast anmälde sig var den tidigare olympiske guldmedaljören i brottning, Pelle Svensson. Den 1 september 1977 utfördes transplantationen. Allt gick därefter som vi hade hoppats. Benmärgen slog an efter förväntad tid, antalet vita och röda blodkroppar och trombocyter steg så småningom. De vanliga komplikationerna graft-verus-host (transplantat-mot-värd) sjukdom och infektion uppträdde, men var relativt måttliga. Den 9 december skrevs han ut, botad från den svåra sjukdomen. Båda bröderna ställde upp för tidningsintervjuer. Det blev ganska mycket positiv uppmärksamhet i pressen

Framgångarna vid Huddinge sjukhus blev så småningom exceptionella. Sex patienter med svår Gauchers sjukdom transplanterades fram till 1993. De två först transplanterade patienterna lever friska 17 respektive 20 år efter transplantation.

Benmargstransplantationsforskningen vid Huddinge sjukhus blev synnerligen framgångsrik. Den allogena transplantationsverksamheten, som på senare år legat på mellan 50 och 70 transplantationer per år, kompletterades i början på 1980-talet med autologa transplantationer, det vill säga transplantationer med patientens egen benmarg. När resultaten vid etablerade indikationer som aplastisk anemi, akut leukemi och kronisk myeloisk leukemi visade sig goda var det tid att utvidga indikationsområdet. ansågs vara resistent för varje annan typ av behandling. 1983 hade Berit Lönnqvist tagit in en kvinna med denna sjukdom. Den en allogena transplantation på patienten eftersom hon hade en passande donator. Patienten befann sig utan tecken på sjukdom i fyra år men då kom återfallet.

På den internationella scenen har Huddinge sjukhus benmargstransplantationsgrupp varit ganska framgångsrik. Mycket av verksamheten har skett i gemensamma projekt inom den Europeiska benmargstransplantationsgruppen (EBMT). Det har också gjort att flera av oss har varit mycket aktiva i denna organisation.

I början av 1980-talet hörde jag ett föredrag om genterapi. Det var en schweizisk forskare som var inbjuden av Karolinska Institutets professorskollegium. Jag hade inte fördjupat mig i detta ämne tidigare men blev efter föreläsningen helt fascinerad och insåg att genterapi med stor sannolikhet skulle bli framtidens vapen vid många ärftliga sjukdomar och kanske också vid cancersjukdomar. Mitt samtal med föreläsaren efter hans framträdande var emellertid något nedslående. Han sa klart och tydligt att bara idioter kan syssla med genterapi, ingen tror att den inom överskådlig framtid kommer att bli användbar i kliniken. Så småningom - 1988 - kom emellertid rapporter från USA att man hade överfört gener till celler som sedan hade överförts till människa. Den 15 december 1995 kunde vi i samband med en autolog transplantation överföra celler som vi hade markerat med en gen. Tyvärr inträdde många praktiska komplikationer i detta genterapiprojekt.

Den USA-baserade firman som försåg oss med gener blev uppköpt och tillgången till generna upphörde. Åtta patienter hade emellertid erhållit de genmarkerade cellerna i samband med autologtransplantation. Projektet pågår alltjämt. I två återfall har genen ej identifierats. Framtiden får visa om den förväntade informationen erhålls då de övriga återfallen kommer. Det blev emellertid inte hematologerna som kom att göra de första humana behandlingsförsöken vid sjukhuset. Det blev istället Christer Sylvén vid kardiologiska kliniken som startade ett projekt för att visa att man efter hjärtinfarkt genom att injicera genen VEGF (vascular endothelial growth factor) kan erhålla vaskularisering av det område som tidigare var föremål för infarktbildningen. Försöken pågår och vissa positiva effekter av terapin har kunnat påvisas.

Dagen innan sjukhusdirektören skulle avgå, störtade jag upp till hennes arbetsrum för att få hennes namnteckning på dokumentet. Detta skulle tillförsäkra genterapicentrum 5 miljoner per år under fyra år för att därefter förhoppningsvis vara självförsörjande. Jag fick namnteckningen och bygget kunde börja. Genterapicentrum finns nu på plats. Utan den pionjäranda som i alla år rått på Huddinge sjukhus hade utvecklingen från benmärgs- till genterapi inte varit möjlig.