

## Afsluttende rapport



# BONEBANK

Dansk-tysk biobank og innovationsplatform  
for stamceller til knogleregeneration



**Interreg**  
Deutschland - Danmark



EUROPEAN UNION

## BONEBANK – Ideen

I øjeblikket er situationen følgende: Ved rutineoperationer på knogler betragtes knoglemarv og -fragmenter, der indeholder mesenchymale stamceller (MSC), som affald. Selvom disse stamceller er meget alsidige og kan gøre gavn i mange sammenhænge. De er i stand til selvreproduktion og kan blive til celletyper med forskellige funktioner. MSC'erne i knoglemarven kan danne knogle-, brusk- og fedtceller og spiller derfor en vigtig rolle ved regenerering af beskadigede knogler. Ideen bag projektet er at udvinde disse stamceller og opbevare dem i grænseoverskridende biobanker, så de siden kan stilles til rådighed til udvikling af nye behandlinger og til behandlingsmæssige formål.

### **Resultaterne af første fase**

Hovedmålet med første fase i BONEBANK-projektet var udvikling af en enestående værdikæde i det dansk-tyske grænseområde fra den innovative udvinding af knoglemarvsstamceller over indlagring i en grænseoverskridende biobank hen til brug i regionale forskningsinstitutioner og virksomheder.

Projektpartnerne har udviklet en fremgangsmåde til udvinding af knoglestamceller ved rutineoperationer. Til dette formål har de konstrueret en prototype af et nyt udtagningsapparat og patentanmeldt den. Der er nu udarbejdet en proceskæde til transport af knoglematerialet fra operationssalen til laboratoriet, hvor stamcellerne isoleres. De udtagne celler er blevet opbevaret under forskellige betingelser, og deres egenskaber er blevet vurderet. De involverede hospitaler er sammenkoblet via en særligt udviklet databasesoftware for at kunne udveksle data fra celleprøver.

### **Resultaterne af anden fase**

Disse resultater bygger partnerne videre på i anden fase. De har udviklet en grænseoverskridende, lovkonform (Good Manufacturing Practice, forkortet GMP) proces om udtagning, opbevaring, brug og kvalitetskontrol af knoglematerialet. Desuden er der blevet udviklet et GMP-konformt celleprodukt. Opbygning af et kompetenceatlas inden for stamceller styrker sammenkoblingen i det dansk-tyske grænseområde. For at fremtidssikre aktiviteterne er der blevet grundlagt en BONEBANK-Interest Group.

## PROJEKTDATA

- 7 partnerorganisationer
- 3 netværkspartnere
- Sept. 2015 – aug. 2020
- 3,9 mio. euro budget, heraf 2,2 mio. euro støttemidler
- INTERREG Danmark-Tyskland med midler fra Den Europæiske Fond for Regionaludvikling

## PROJEKTPARTNERE

- Life Science Nord Management GmbH
- Næstved Sygehus, Klinisk Immunologisk Afdeling
- soventec GmbH
- Stryker Trauma GmbH
- Universität zu Lübeck  
Interdisciplinært center for biobanking-Lübeck (ICB-L) og sektion for translational kirurgisk onkologi & biomaterialebanker
- Odense Universitetshospital
- Universitetshospital Slesvig-Holsten - campus Lübeck  
Laboratorium for biomekanik og ortopædisk-traumatologisk forskning, klinik for ortopædi og ulykkeskirurgi



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

## NETVÆRKSPARTNERE

- Industrie- und Handelskammer zu Lübeck
- Syddansk Sundhedinnovation
- WelfareTech



## Brug af stamceller

BONEBANK skaber forudsætningerne for de mange anvendelsesmuligheder for stamceller i behandling af knoglebrud:

- Indlagring, så materialet fremover kan bruges af andre forskergrupper og i kliniske studier om stamcellebehandling
- Indsamling af stamcelleprøver, så materialet kan bruges selv og fremover også af direkte kontakter
- Forbedring af medicinske produkter og udvikling af nye behandlingsmuligheder i det dansk-tyske grænseområde
- Brug til andre patienter

## Effektiv udvikling gennem BONEBANK

BONEBANK støtter forskning og innovation af nye behandlinger, blandt andet inden for knogleheling. Ved knoglebrud kan der opstå komorbiditeter som infektioner, osteoporose eller pseudartrose eller ikke-heling, der kan medføre alvorlige funktionsmæssige forringelser og sociale ulemper for patienterne. Således kan en tilbagevenden til arbejdspladsen og det sociale liv være i fare eller vanskeliggøres. Der er altså en direkte positiv forbindelse mellem den regionale og nationale aktivitet og den regionale og nationale nationaløkonomiske effekt: Belastningen af de sociale sikringsystemer mindskes, fordi antallet af sygedage og sygdomsrelaterede udgifter nedsættes.

## Effekt for regionen

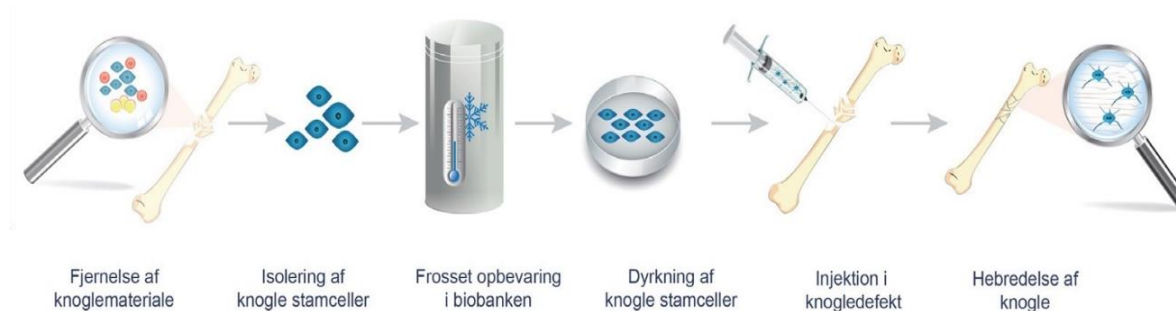
BONEBANK påvirker det dansk-tyske område både på kort, mellemlang og lang sigt. På kort sigt sker der en tættere sammenkobling mellem aktørerne, forskningsinstitutionerne og virksomhederne. Et nye samarbejde mellem forskningsinstitutioner og erhvervsliv i den vigtige sundhedsøkonomi etableres. På mellemlang sigt opstår der nye infrastrukturer (biobanker), produkter og brugskontrakter, der danner basis for den langsigtede økonomiske og videnskabelige brug i området.

## Udtagning af knoglemateriale

For yderligere at udbrede de hos BONEBANK udviklede metoder til udvinding af stamceller er potentielt interesserede hospitaler blevet fundet og kontaktet. Hvert hospital stiller særlige krav, som der ved optag i BONEBANK-værdikæden skal tages højde for. Forudsætning for udtagning af knoglemateriale er den ansvarlige (i Tyskland påkrævede) etikkommissions samtykke. Efter positivt svar fra etikkommissionen kan samarbejdet begynde: Transportbeholdere til udtagning lukkes sterilt, pakkes og overgår til udtagningsklinikken. Udtagningen begynder, knoglematerialet udtages ved rutineoperationer. Derefter transporterer en særligt udvalgt transportvirksomhed beholderne til laboratoriet, hvor stamcellerne isoleres og derefter opbevares i biobanken.

Dette indsamlede knoglemateriale (inklusive det hidtil i Lübeck og Odense udtagne knoglemateriale) må kun udtages i forskningsøjemed, fordi de involverede klinikker i øjeblikket ikke har licens til udtagning af menneskeligt væv til brug hos mennesker.

På baggrund af udtagningsprocessen er der udviklet en standardproces til lovkonform (GMP) udvinding af knoglemateriale. Denne standardprocesbeskrivelse af processerne er en forudsætning for en fremtidig myndighedsgodkendelse.



## Udtagningsapparatet

I BONEBANK-projektets første fase blev der udviklet en prototype af et apparat til udtagning af stamceller. Partnerne brugte den anden projektfase til at optimere designet til sprøjtestøbningen og den limfri montage i renrummet. I starten af 2020 blev de lovbestemte krav til materialer til medicinske produkter ændret, således at materialecertifikater og udvalget til sprøjtestøbningsbrug måtte tilpasses.

I workshops blev operatører introduceret i håndtering af apparatet. Ud over denne træningseffekt har testkørslerne på fårekogler påvist flere forbedringsmuligheder.



## Injektionsapparatet

Hvis stamceller eksempelvis injiceres ved ikke-helende knoglebrud, er en præcis positionering et af succeskriterierne. Derfor er der hos BONEBANK blevet udviklet et nyt apparat. Det har et ergonomisk korrekt udformet greb, der muliggør præcis styring af apparatet. Forlængelsen gør det muligt for kirurgen at placere nålen uden selv at blive udsat for hovedstrålingsområdet, der opstår som følge af den ledsagende røntgenoptagelse. Dybdebegrænseren sikrer præcis injektionsdybde. Med det forberedte koncept for godkendelse forberedes CE-certificeringen af injektionsapparatet.



## Kontrol af stamcellernes kvalitet

Kvaliteten af de mesenchymale stamceller (MSC) er blevet kontrolleret i tre forskellige processer og derefter sammenlignet. Resultaterne viste, at det er muligt at isolere MSC'er fra frosne knoglefragmenter og at dyrke MSC'er, der blev nedfrosset direkte efter isoleringen. Og man fandt ud af endnu mere: Udtagnings- og oplagringsmetoden for MSC'er påvirker deres formeringsrate, deres evne til kolonidannelse og deres differentieringsevne. På grundlag af disse første resultater er der blevet defineret en MSC-kvalitetsscore for at kunne identificere MSC'er med dårlige behandlingsegenskaber. I alt havde de frosne knogleprøver laveste score, friske prøver havde højeste score. En efterfølgende validering af scorerne ved hjælp af en uafhængig kohorte af friske prøver var positiv.

## GMP-kompatibelt celleprodukt

En proceskæde fra donation af allogen knoglemarv til et slutligt mesenchymalt stamcelleprodukt (MSC) blev etableret og valideret. Høstingen af knoglemarv følger en procedure, der blev oprettet i operationsstuen af den lokale ortopædiske afdeling i Næstved Hospital. En underskrevet aftale om inkludering af donorer og høst af celler mellem den lokale ortopædiske afdeling og afdelingen for klinisk immunologi er på plads. Valget af donorer respekterer resultaterne fra den første BONEBANK-fase. Analyser udført inden for Institut for Klinisk Immunologi bekræfter cellekvalitet ved anvendelse af den udviklede produktionsmetode. Desuden brugte BONEBANK-partnere prøver til yderligere at karakterisere vækst- og differentieringsegenskaber. MSC-produktion afledt af allogen knoglemarv etableres i henhold til GMP. Kvaliteten af cellerne opfylder internationale standarder. Desuden bekræftes vækst- og differentieringsegenskaber med BONEBANK-netværket.

## Forskningsrapport i STEM CELLS Translational Medicine

Projektpartnerne har offentliggjort resultaterne fra den første projektfase i fagtidsskriftet STEM CELLS Translational Medicine. Forskningsprojektet har titlen "Single-cell high content imaging parameters predict functional phenotype of cultured human bone marrow stromal stem cells".

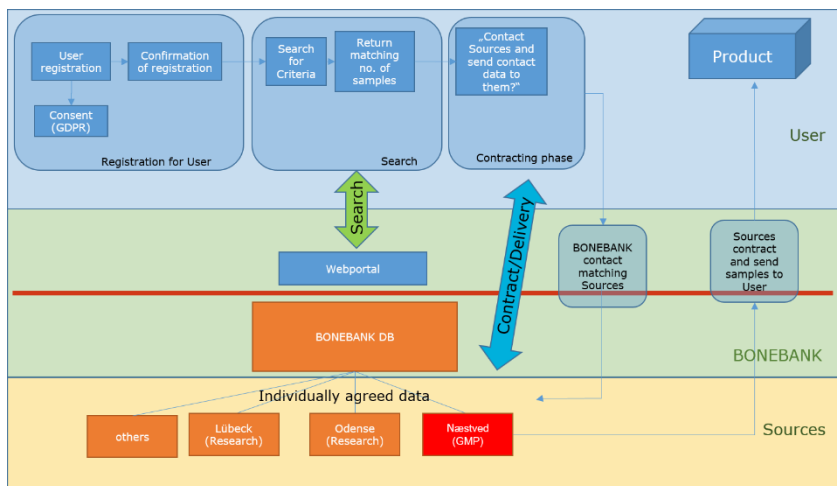
Publikationen kan læses på <https://stemcells.journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sctm.19-0171>

## Klinisk studie 'First in Human'

Det klinisk studie 'First in Human' blev forberedt for at lære mere om cellulære reaktioner, der forårsager posttraumatisk osteoarthritis. I den forbindelse var blandt andet følgende trin nødvendige: Analyse af fordele og ulemper af allogene eller autogene brug, definition af sikkerhedsstandarder, planlægning af patientrekrutteringen, definition af de administrative strukturer for et grænseoverskridende klinisk studie, udarbejdelse af studieprotokol, oplysningsmateriale til patienter og samtykkeformular og endelig en ansøgning hos den lokale etikkommission.

## BONEBANK-databasen

Der er blevet etableret en digital platform for at man i fællesskab kan arbejde med dataene fra stamcelleprøverne. Prøverne mærkes med software, der er udviklet til formålet, og deres karakteristik og kvalitet beskrives med karakteristiske talværdier. Prøver og prøveinformationer kan findes via webportalen. Alle partnere og fremtidige partnere kan få adgang i henhold til de gældende databehandlingsaftaler. For let inddragelse af nye hospitaler findes et toolkit og en undervisningsvideo.





## Kompetenceatlas Danmark-Tyskland

I det dansk-tyske grænseområde findes mange virksomheder og institutioner, der beskæftiger sig med stamceller, knogleheling og tilhørende behandling. For at sammenkoble disse regionale kompetencer endnu mere, har Life Science Nord udviklet en online søgefunktion. Funktionen er implementeret i projektpartnerens allerede eksisterende samarbejdsportal LSN XCHANGE.

Baserende på nøglebegreb inden for dette område modtager brugerne information om organisationens yderligere kerneydelser og kontaktmuligheder for at finde den rigtige samarbejdspartner i Norden.

Gratis registrering på [www.lsnxchange.de](http://www.lsnxchange.de). BONEBANK-kompetenceatlasset er på startside efter login.



## BIG – BONEBANK Interest Group

På grundlag af flere analyser (organisationsmodeller, partnernes kompetencer, udgifter) har partnerne besluttet at etablere BONEBANK Interest Group (BIG). Denne gruppe er platform for fremtidige aktiviteter omkring stamceller og knogleheling: Ud over forskningsaktiviteter skal hospitaler kontaktes for at afgive og injicere stamceller, og sygeforsikringer skal kontaktes med hensyn til finansiering.

Målet er således at fortsætte implementeringen af BONEBANK-værdikæden og at udbygge det grænseoverskridende netværk. Samtidig fremmes nye samarbejder i grænseområdet for at fremskynde forskningen omkring brug af mesenchymale stamceller.

## Projektmøde 2015 - 2020



## BONEBANK Impressionen



