ABO-universalblodsprojektet – vad händer nu?

LINN STENFELT PH.D., AVD. FÖR TRANSFUSIONMEDICIN,
INST. FÖR LABORATORIEMEDICIN, MEDICINSKA FAKULTETEN

Redovisning av intressekonflikter:

Jag medverkar i utvecklingen av ett patent avseende enzymatisk konvertering av ABO-blodgrupper på röda blodkroppar.

LUNDS UNIVERSITET

Vad är ABO-universalblodsprojektet?

A and/or B
Enzymatic **C**onversion to **O**-like blood,
ECO

”Klipper” bort A- och/eller B-molekylen från cellernas yta med hjälp av enzymer

Varför ABO-universalblod?

- Skulle underlätta logistiken av blodlagret med utökad flexibilitet i patient-donator-matchning
  - Dämpa efterfrågan på O-blod i akut-verksamhet
  - Kan öka komponent-utbudet för patienter där andra blodgrupps-antigener än ABO ska matchas
- Potential att eliminera transfusionsreaktioner p.g.a. ABO-oförenlighet

- Finns ett intresse för universal-blod-produkter i händelser av konflikt och kris
  (N. Frescaline *et al.* The Lancet 2026)

LUNDS UNIVERSITET

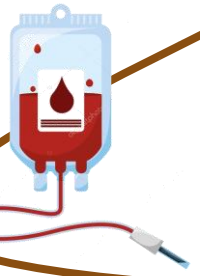
Vad är ABO-universalblodsprojektet?

A- och B-antigen-aktivitet kan bryts ner med enzymer
K. Fujisawa *et al.* The Kitakanto Medical Journal. 1963

1963

Behandling av röda blodceller (RBC) med enzymer från Kaffebönor tar bort B-aktivitet och kan transfunderas som vanligt blod
J. Goldstein *et al.* Science, 1982
L.L. Lenny *et al.* Blood 1991

1982



1991

Klinisk prövning fas II
- Förekomst av positiv korstest
- 5/19 transfunderade hade ökad anti-B-titer

M.S. Kruskall *et al.* Transfusion 2000

2000

Effektivare enzymer identifieras, ett för A- och ett för B-konvertering
Q.P. Liu *et al.* Nature Biotechnology 2007

2007

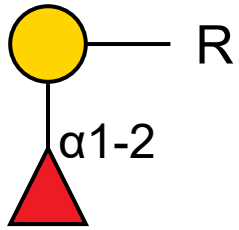
A and/or B
Enzymatic **C**onversion to **O**-like blood,
ECO

”Klipper” bort A- och/eller B-molekylen från cellernas yta med hjälp av enzymer

2016

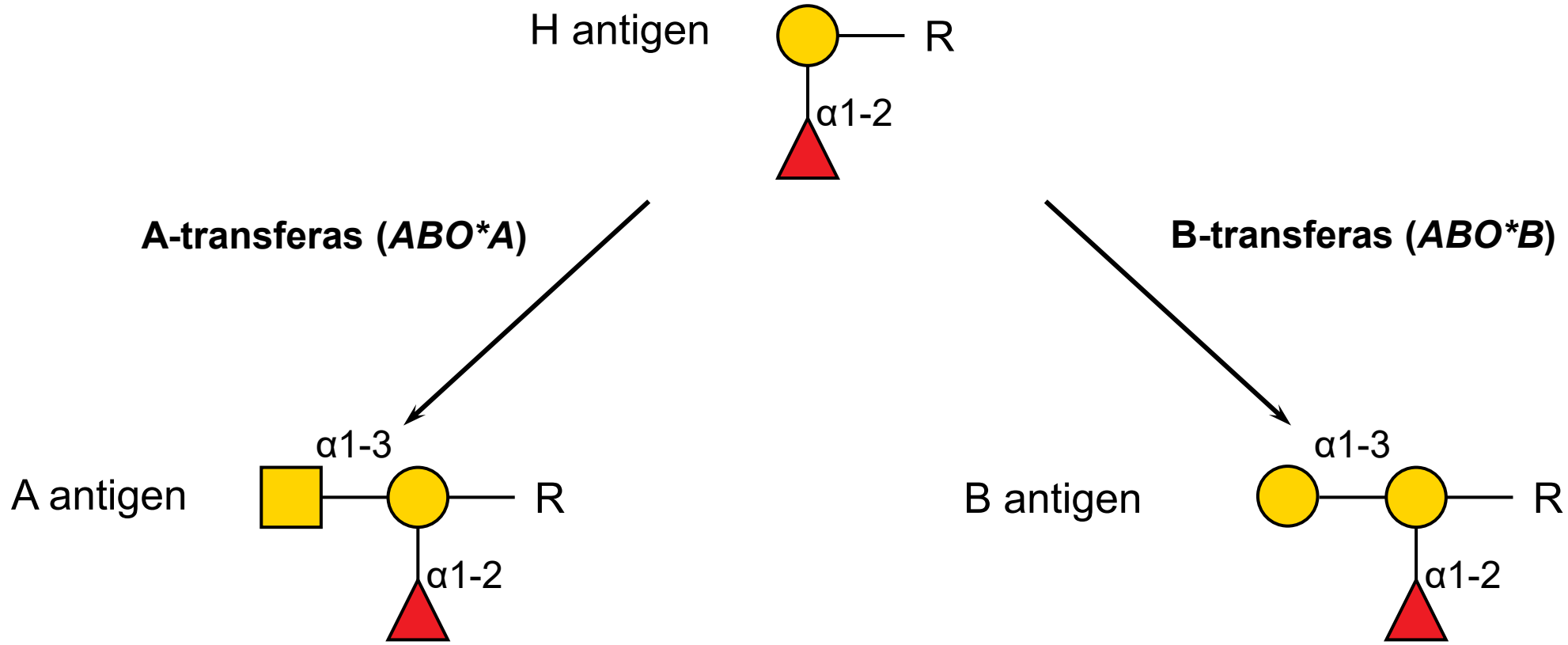
Positiva korstest kvarstår för både A-ECO RBC och B-ECO RBC.
H-W Gao *et al.* Blood Transfusion 2016

H antigen



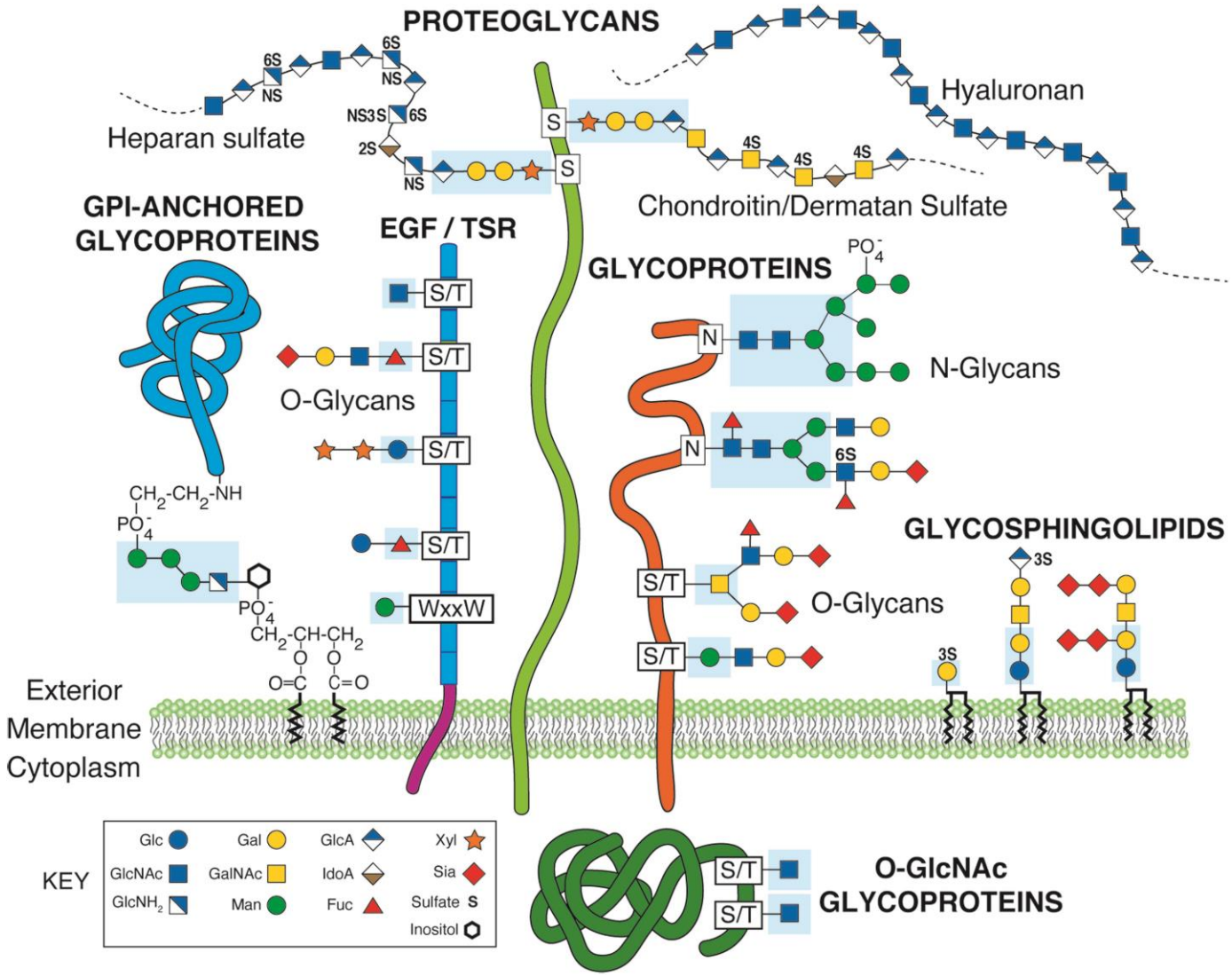
- D-glucose (Glc)
- D-galactose (Gal)
- N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc)
- N-acetyl-D-galactosamine (GalNAc)
- Sialic acid (Sia) eg. α-Neu5Ac
- L-fucose (Fuc)

LUNDS UNIVERSITET



- D-glucose (Glc)
- D-galactose (Gal)
- N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc)
- N-acetyl-D-galactosamine (GalNAc)
- Sialic acid (Sia) eg. α-Neu5Ac
- L-fucose (Fuc)

LUNDS UNIVERSITET

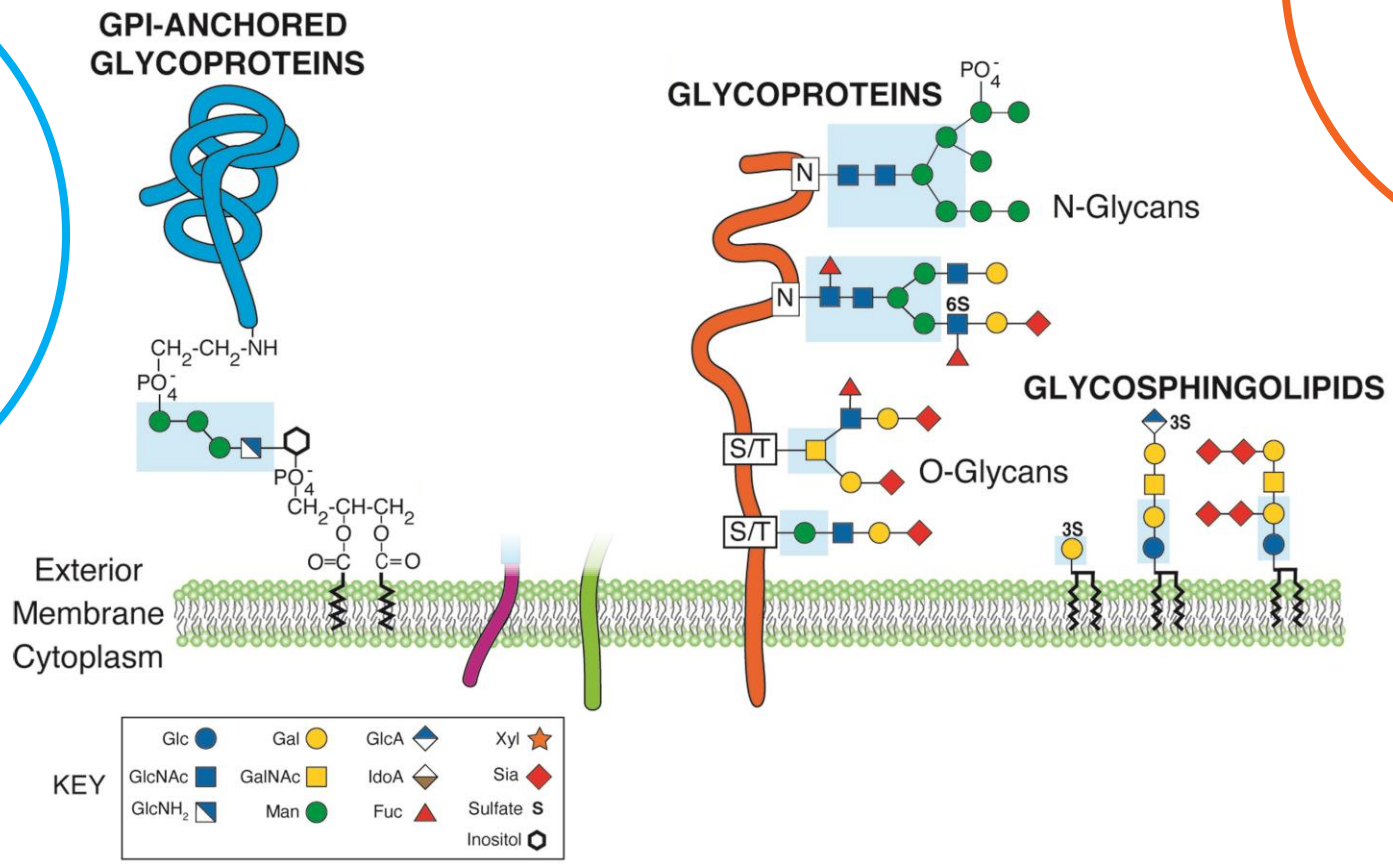


Varki *et al.* Essentials of Glycobiology, Fourth Edition. 2022 Chapter 1, Figure 6

Bärare av blodgruppsantigener

GPI ANKARE

Emm (2020)
Gwada (2025)



GLYCOPROTEINER

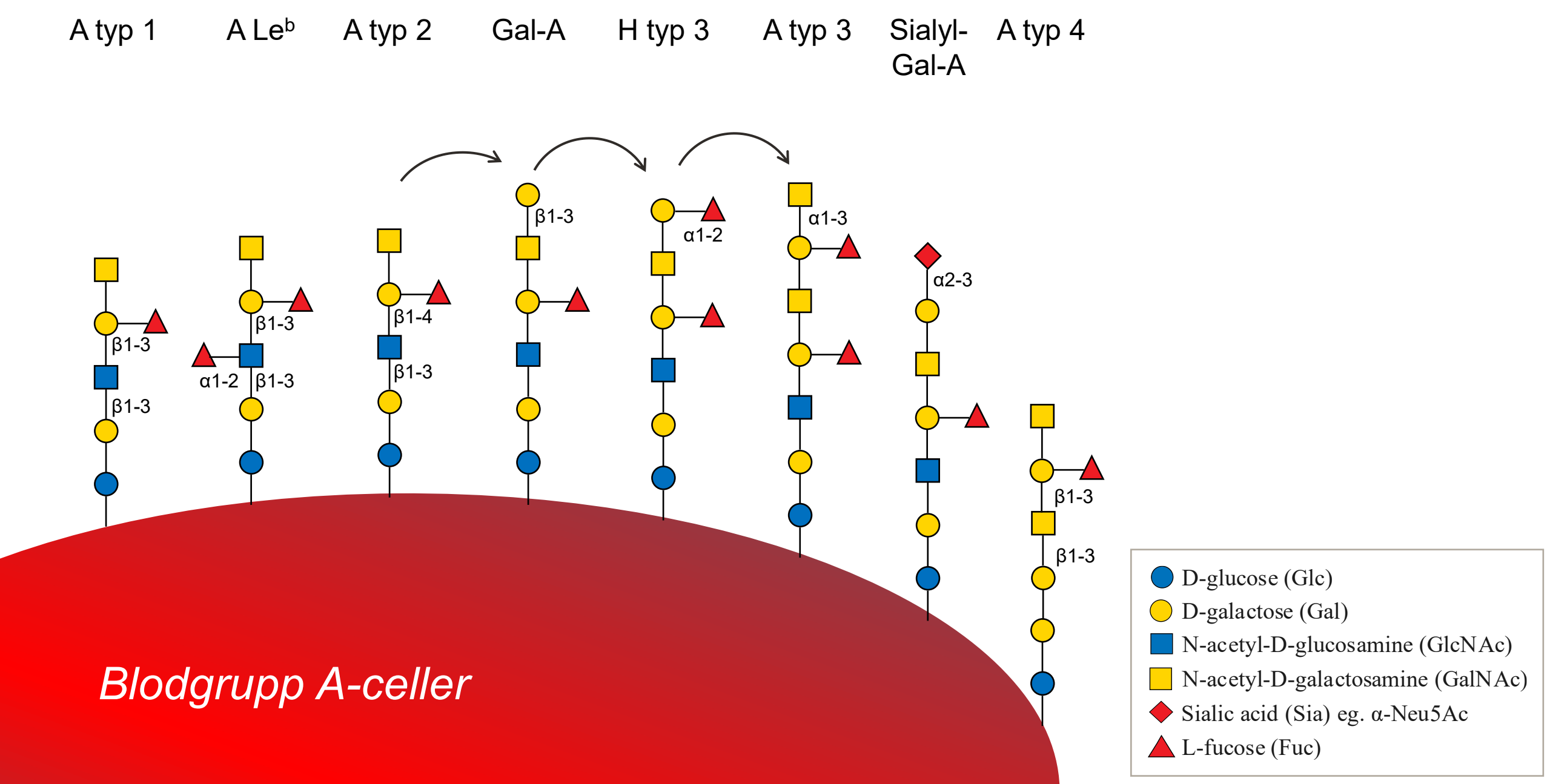
A, B, P1,
Le^a, Le^b, H,
I, Sd^a,

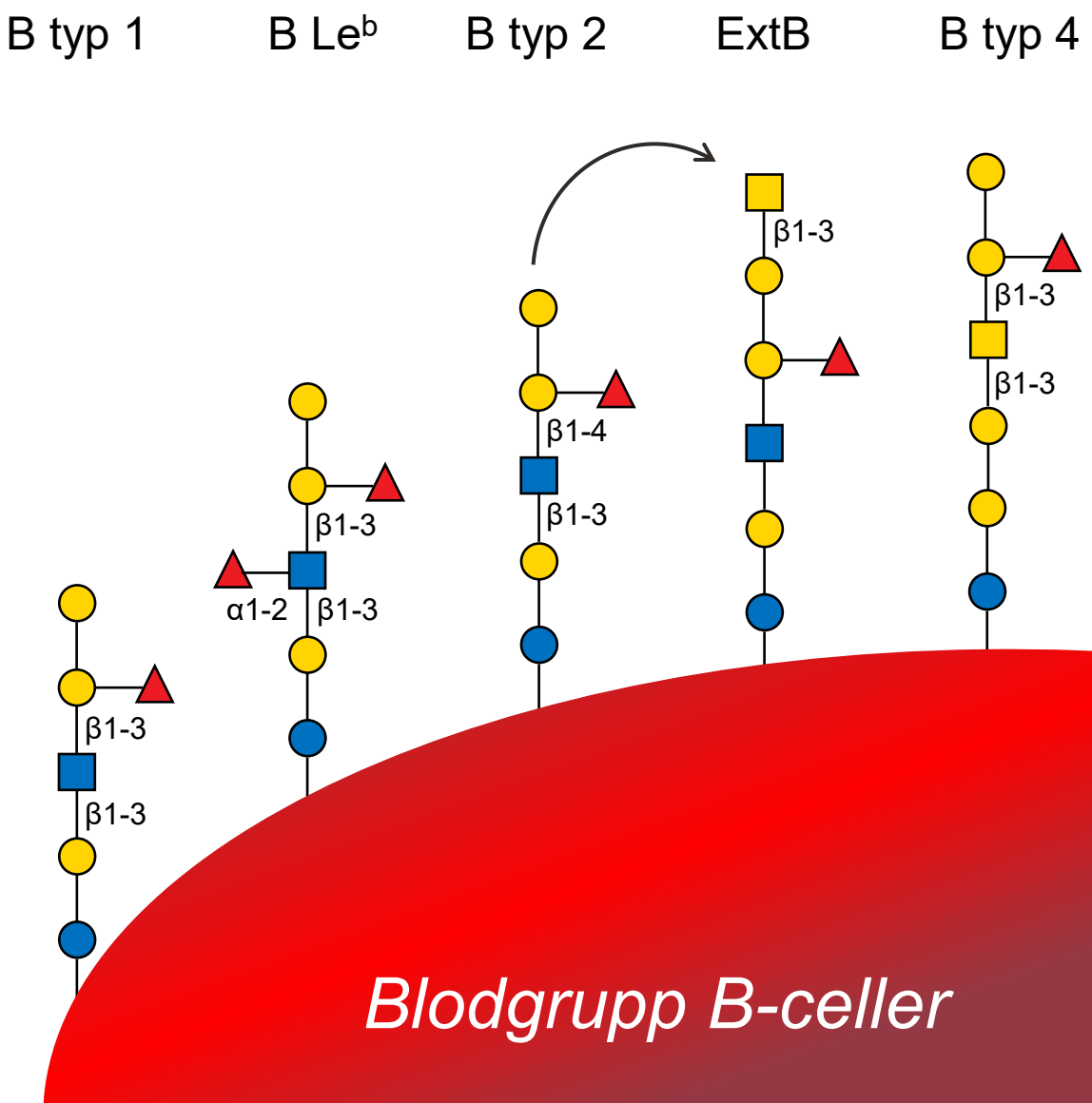
GLYCOLIPIDER

P^k, P, FORS,
NOR
PX2, ExtB

LUNDS UNIVERSITET

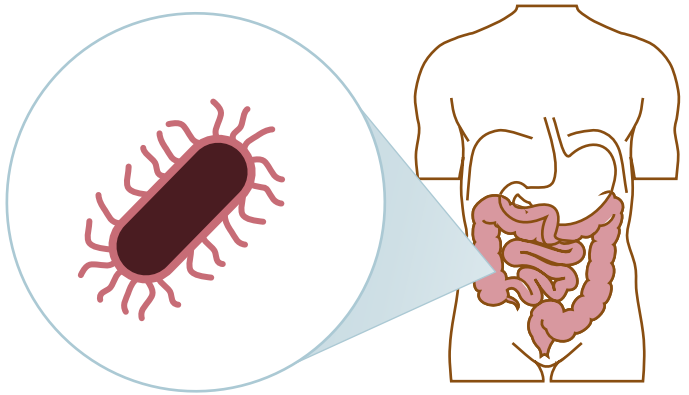
Varki *et al.* Essentials of Glycobiology, Fourth Edition. 2022 Chapter 1, Figure 6


A typ 1
A Le^b
A typ 2
Gal-A
H typ 3
A typ 3
Sialyl-Gal-A
A typ 4
β1-3
β1-3
β1-3
α1-2
β1-3
β1-4
β1-3
β1-3
α1-2
α1-3
α2-3
β1-3
β1-3
Blodgrupp A-celler
D-glucose (Glc)
D-galactose (Gal)
N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc)
N-acetyl-D-galactosamine (GalNAc)
Sialic acid (Sia) eg. α-Neu5Ac
L-fucose (Fuc)



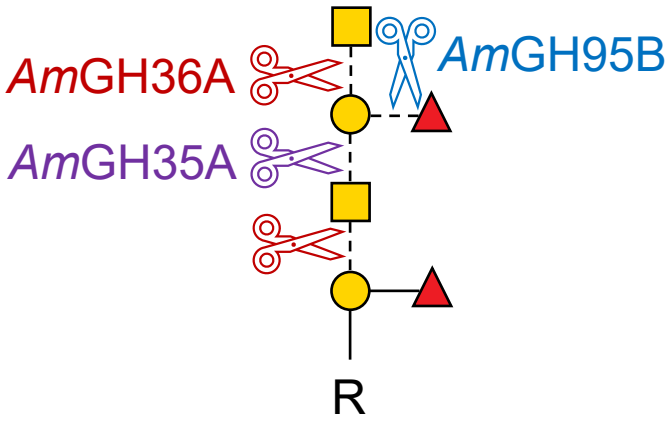
- D-glucose (Glc)
- D-galactose (Gal)
- N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc)
- N-acetyl-D-galactosamine (GalNAc)
- Sialic acid (Sia) eg. α-Neu5Ac
- L-fucose (Fuc)

Akkermansia muciniphila (Am)

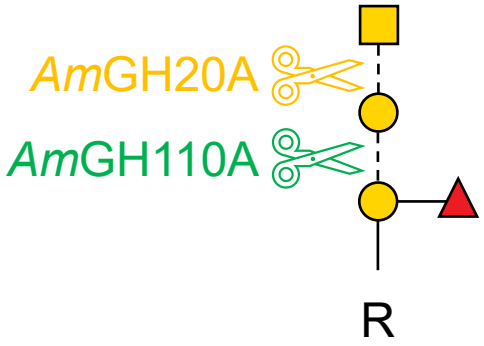


- Tarmbakterie
  - Gram-negativ
  - Mänsklig-bakteriell symbios
  - Bryter ner mucus (mucin-glykoproteiner) i tjocktarmen
    - T. ex. med enzymer som bryter ner O-glykaner med terminala A- och B-strukturer
- Vi identifierade glycosylhydrolaser som användbara i nedbrytningen av A, B och relaterade antigener:

A-epitop



B-epitop



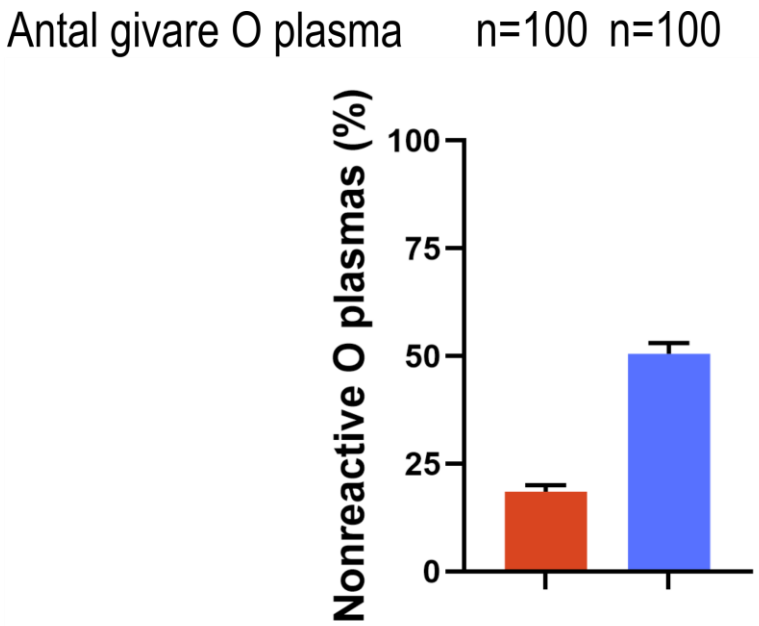
Enzymbehandling av röda blodceller (RBC)

- 38% hematokrit
- Conversion buffer (200 mM glycine 3mM NaCl, pH 6.8)
- 30 min, RT, mix
- Avbryter behandling genom tvätt i PBS pH 7.4

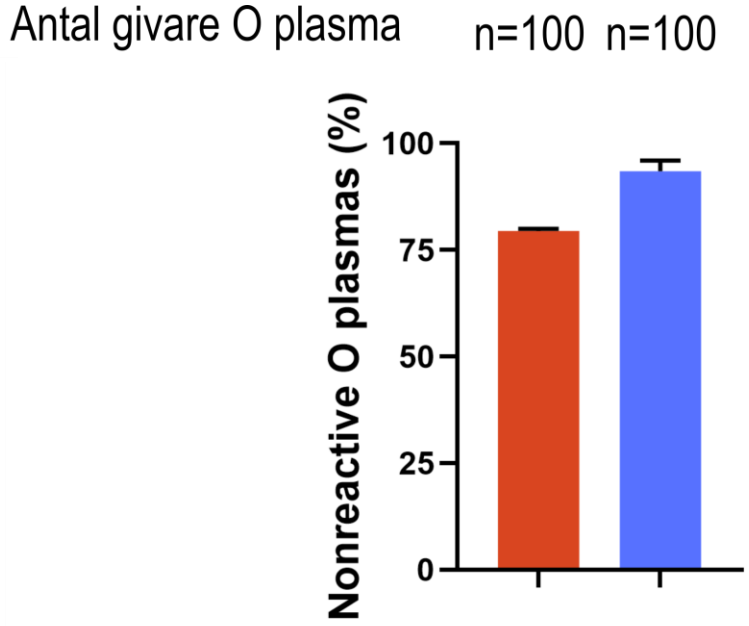
Utvärderar behandling:

- Monoklonal antikroppar i flödescytometrisk analys
- Korstest-reaktivitet i IgG gel-kort, inkubation 37°C

Frekvens negativ korstest med O-plasmor



A_1 RBCs			
	*Am*GH36A (μM)	1	1
	*Am*GH95B (μM)	0	0.02
	*Am*GH35A (μM)	0	0.2
	Antal givare	n=2	n=2



B RBCs			
	*Am*GH110A (μM)	0.5	0.5
	*Am*GH20A (μM)	0	0.4
	Antal givare	n=2	n=2

LUNDS UNIVERSITET

M. Jensen / L. Stenfelt *et al.* Nat Microbiol. 2024

Vad kan fortsatt reaktivitet bero på?

- Kvarvarande ABO-specifika antigener…
  - Rester av antigener vi har enzym för?
  - Antigen våra enzymer inte klipper?
- ABO-ospecifika antigener…
  - Neo- eller krypt-antigener som exponerats av enzymerna?

LUNDS UNIVERSITET

Pågående samarbetsprojekt

Fastställa vilka strukturer de fortsatt reaktiva antikropparna binder till

Kartlägga de röda blodcellernas glykan-uppsättning beroende på ABO-blodgrupp

LUNDS UNIVERSITET

DTU

GÖTEBORGS UNIVERSITET

Pågående samarbetsprojekt

Fastställa vilka strukturer de fortsatt reaktiva antikropparna binder till

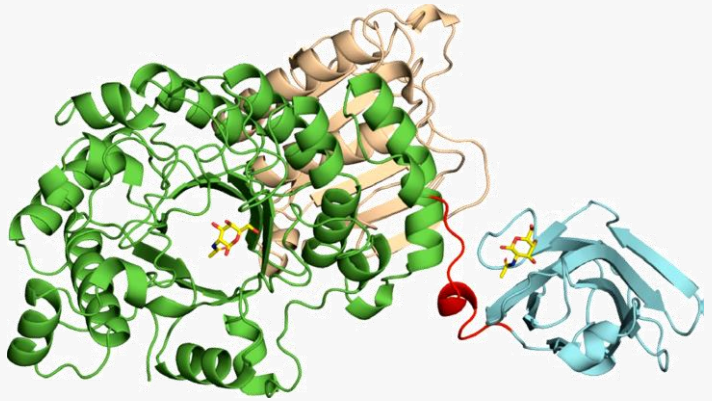
Kartlägga de röda blodcellernas glykan-uppsättning beroende på ABO-blodgrupp

Optimera och begränsa enzymernas aktivitet till blodgrupp A- och B-relaterade antigenerna

LUNDS UNIVERSITET

DTU

GÖTEBORGS UNIVERSITET

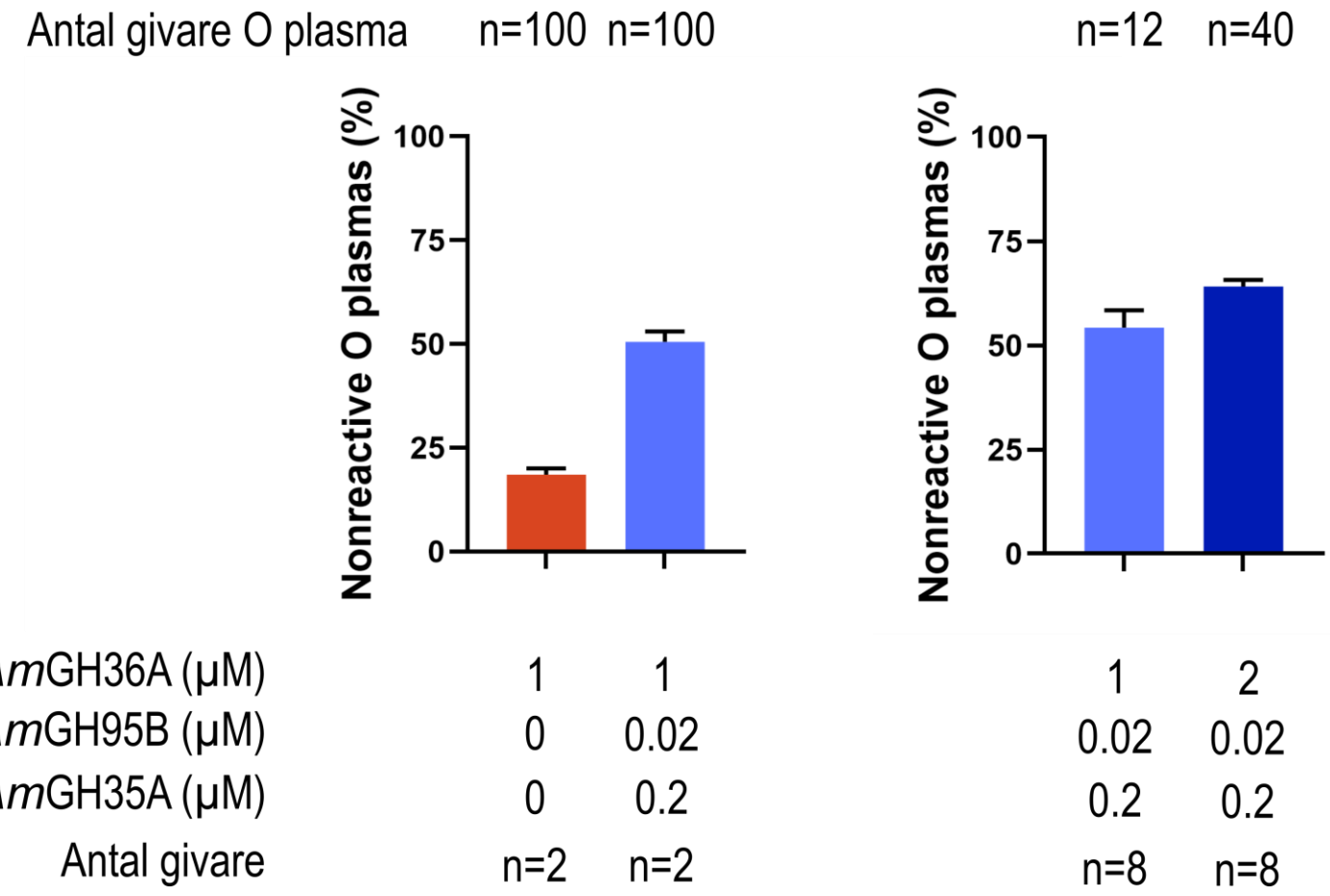


Marina Corbella Morató
Post doc

Mathias Jensen
Post doc

Nicolás Rincón Téllez
Doktorand

Justerad enzym-koncentration ger bättre kompatibilitet



Ökning av *Am*GH36A förbättrar kompatibiliteten till 64% för A_1-ECO-celler

M. Jensen / L. Stenfelt *et al.* Nat Microbiol. 2024

LUNDS UNIVERSITET

Eluat med antikroppar som binder till A_1-ECO-cellerna – möjliggör utvärdering av vilken typ av antigen de binder till

Korstest-reaktivitet mellan eluat och enzym-behandlade A_1-celler

	ECO		
Givare nr.:	#1025	#1026	#1027
Reaktivitet:	3+	3+	3+

Korstest-reaktivitet* mellan eluat och enzym-behandlade O-celler

	ECO			ECO + GH-X		
Givare nr.:	#1050	#1051	#1052	#1050	#1051	#1052
Reaktivitet:	0	0	0	0	0	0

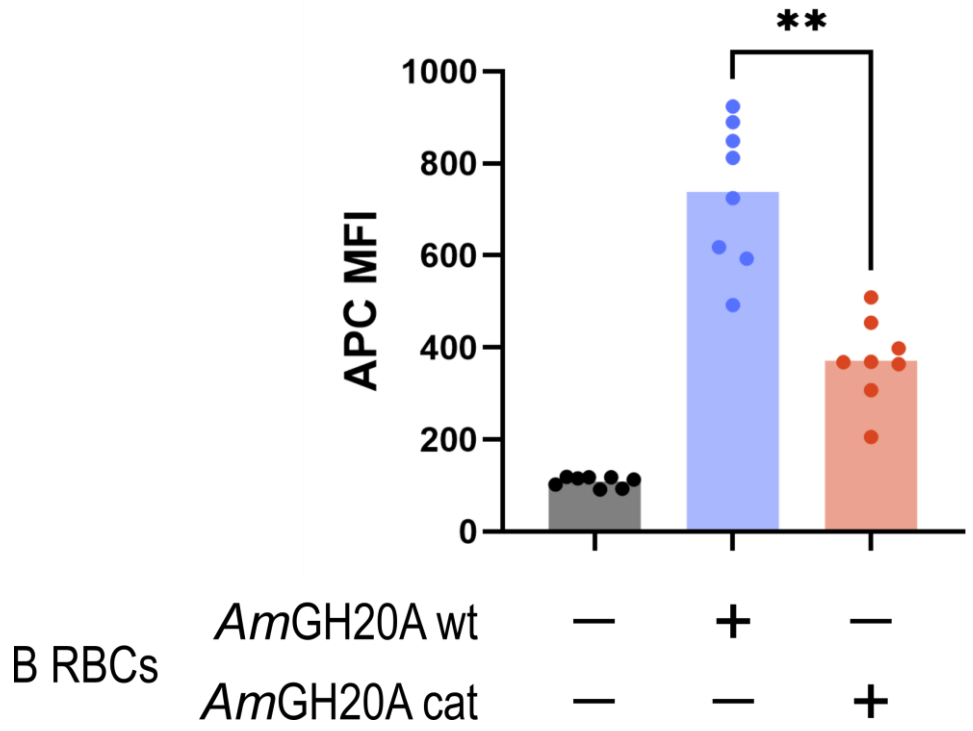
Vissa kvarvarande reaktiva antikroppar kan kopplas till ett specifikt typ av socker

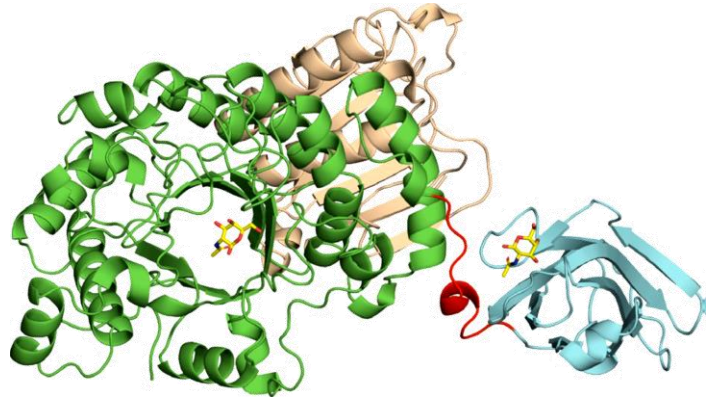
LUNDS UNIVERSITET

Modifiering av enzymerna

*Am*GH20A – Klipper ExtB-antigenet

Enzym bundet till cellernas yta





Katalytisk domän

CBM-domän

Utan CBM minskar risken för kvarvarande enzym

Anti-AmGH20A (Rabbit, A02-RI) + Goat anti-Rabbit-APC (Allophycocyanin)
MFI = Median Fluorescence Intensity
Wilcoxon signed rank test (non-parametric, comparison of groups with paired data)
*** = significant p value 0.0078*

LUNDS UNIVERSITET

Sammanfattning

- ECO-behandlade röda blodceller är kompatibla med majoriteten av O-plasmor
  - B-ECO >90%
  - A_1-ECO ca 64%
- Kvarvarande reaktivitet hos A_1-ECO
  - Antigen med specifik typ av socker
  - Annat?
- Pågående arbete i vårt samarbets-projekt
  - Kartläggning av den röda cellens glykan-uppsättning
  - Karakterisering och modifiering av enzymerna
  - Antikroppsutredning av de plasmor som fortsatt orsakar inkompatibilitet

LUNDS UNIVERSITET

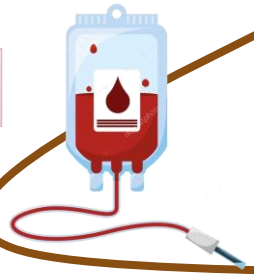
1963

Enzymer som bryter ner A och B
K. Fujisawa *et al.* The Kitakanto Medical Journal. 1963

1982

Enzyme som kan bryta ner B på röda blodceller
J. Goldstein *et al.* Science, 1982
L.L. Lenny *et al.* Blood 1991
M.S. Kruskall *et al.* Transfusion 2000

1991



2000

2007

Effektivare enzymer identifieras
Q.P. Liu *et al.* Nature Biotechnology 2007
H-W Gao *et al.* Blood Transfusion 2016

2016

Tvåstegs-nedbrytning av A-antigenet (källa: tarmbakterie)
P. Rahfeld *et al.* Nature Micrbiology, 2019

2019

Enzym-konvertering av blodgrupp O till Bombay
I. Anso *et al.* Nature Communications 2023

2023

Mix av enzymer som bryter ner såväl A och B, som deras förlängningar
M. Jensen/L. Stenfelt *et al.* Nature Microbiology, 2024

2024

Nytt effektivt enzym för nedbrytning av B-antigenet
C. Möller *et al.* ChemBioChem 2025

2025

Enzym-konvertering av blodgrupp O till Bombay
N. Ahmad *et al.* Vox Sanguinis (ISBT congress abstract) 2026

2026

Tack till

Lunds universitet
Martin L Olsson
Jennifer Ricci Hagman
Annika Hult
Emir Ademovski
Emily Conlon (student)
Jill R Storry
Åsa Hellberg
Bahram Hosseini-Maaf
Stephan Hasse
Yan Quan Lee
Lukas Rydhage

Danmarks tekniska universitet
Maher Abou Hachem
Mathias Jensen
Ásta Steinsen
Nicolás Rincón
Marina Corbella Morató (UB)
Jens Preben Morth

Göteborgs universitet
Susann Teneberg
Chunsheng Jin

Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund

novo nordisk fonden

DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND

ALF

Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse

Vetenskapsrådet

Tack för att ni lyssnat!

LUNDS
UNIVERSITET