

הנדסת רקמות, אורתופדיה רגנרטיבית והשתלת סחוס

אורתופדיה רגנרטיבית

ד"ר גבריאל נירנברג

מנהל השירות לחבלות ספורט והשתלת סחוסים, המערך האורתופדי, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

ההיאליני – הוצאתו מסביבתו הטבעית, לצורך תרבות רקמה למשל, מובילה לתהליך בלתי נמנע של דהידפרנציאציה (Dedifferentiation) הגורם לאובדן יכולת הביטוי של הפנוטיפ המקורי. במקרה של הכונדרוציט התוצאה היא העדר שורה ארוכה של סמנים ביולוגיים המעידים על יצירת מטריקס חוץ-תאי במאפיין ההיאליני כגון קולגן מסוג II, וסמנים אימונוהיסטוכימיים לרכיבים פרוטאוגליקניים וכונדרוגנטיים מוקדמים.

התכונה המובילה של הסחוס ההיאליני, Viscoelasticity, אינה קיימת, ובהעדר תכונה זו מוצאת התפתחות אוסטאוארתרטיס (שחיקת הסחוס ההיאליני).

העדר היכולת ליצור סחוס ההיאליני בתרבות רקמה ומגוון קשיים נוספים, דרבנו את החוקרים לנסות למצוא פתרונות ביולוגיים מורכבים פחות מבחינה לוגיסטית וכלכלית.

במחקר ובפיתוח נוסו ויושמו שיטות שונות לטיפול תוצר הרקמה בתרבות, למשל על ידי הוספת פקטורי גדילה (כמו FGFv) במוצר Biocart II® שפיתחה בישראל חברת Prochon, ביצוע "מיון" גנטי לזיהוי גנים כונדרוגניים דומיננטיים במוצר Chondrocelect® שעשתה חברת Tigenix ואשר מאושר כיום להשתלה באירופה, או יצירת "תאים ביולוגיים" – Hydrostatic Bioreactors – לתרבות תאים בתנאי מתח חמצן ירוד במקביל להפעלת כוחות מכניים, נוסף על הוספת פקטורי גדילה לתאים, במוצר Neocart הנמצא בימים אלו בניסוי קליני Phase III בארה"ב בחסות חברת Histogenics.

מוצר השתלה דור שלישי נפוץ יותר המאפשר כיום להשתלה באירופה הוא MACI® – Matrix Autologous Chondrocytes Implantation. אישורו התקבל לאחר פרסום תוצאות מחקר SUMMIT, שהוא ניסוי קליני רב-מרכזי שגויסו אליו 144 חולים לצורך השוואה בין השתלת תאי סחוס לבין ביצוע Microfracture. בתוצאות מעקב של 24 חודשים נמצא כי לטכניקת השתלת תאי הסחוס יתרון משמעותי סטטיסטית על פני ביצוע Microfracture בכל הנקודות הראשוניות (Primary end points).

המוצר היחיד המאפשר להשתלה בארה"ב – Carticell® – הוא מוצר דור ACI-I (אשר ממנו גם התפתחו הדורות העוקבים) וההתוויה שלו היא שימוש במתלה פריאוסטלי ליצירת תא ביולוגי על ידי תפירת המתלה לשולי הנגע בעזרת חוטי וויקרייל 0/6. התא נאטם בדבק ביולוגי לאחר הזרקת תרחיף התאים.

מגוון הטכנולוגיות והחומרים לפיתוח מצעי נשיאה (Scaffold) לתאי הסחוס הוא רחב וכולל חומרים ממקור צמחי כגון Cytosan Agarose¹ וחומרים הידרוגליים נוספים, אשר השימוש בהם נסמך

מעל 500,000 מטופלים בארה"ב עוברים מדי שנה ניתוח ארתרוסקופיה של הברך, בכ-60% מהניתוחים הללו מדווח על נזק לסחוס.

אצל כשליש מן החולים הנזק בסחוס מטופל באמצעות Microfracture, המוכר כטיפול קו ראשון, למרות בסיס מידע הולך וגדל, קליני ומדעי, המעיד על מגבלות הפעולה.

לסחוס ההיאליני יכולת ריפוי מוגבלת בלבד. עובדה זו, נוסף על גורמים סביבתיים כמו תרבות ספורט פנאי מתפתחת, עלייה בתוחלת החיים וציפייה גבוהה לטיפול רפואי יעיל, מציבה אתגר למחקר שמטרתו מציאת פתרון יעיל לריפוי נזק בסחוס.

השתלות הסחוסים הפכו נפוצות יותר בשנת 1994 בעקבות פרסום בכתב העת הרפואי New England Journal of Medicine שבו תוארה לראשונה סדרת חולים שעברו השתלת סחוס מתרבות רקמה עצמונית.¹

מאותה עת חלה התקדמות רבה בהבנת תהליכים ביולוגיים, וכיום תחום השתלות הסחוסים הוא חוד החנית במחקר ופיתוח באורתופדיה בפרט וברפואה רגנרטיבית בכלל.

טכניקת ההשתלה כמו גם מבנה התא המושתל השתפרו לאין ערוך בהשוואה לעבר, תוך יישום לקחים ממחקרים קליניים.

בטכנולוגיית ה-ACI (Autologous Chondrocytes Implantation) דור III, סחוס בריא המכיל כונדרוציטים בוגרים נקצר בארתרוסקופיה מן הברך לשם יצירת תרבות רקמה. התאים מתחלקים בכמה "מעברים" (P's) עד קבלת כמות של 10 עד 12 מיליון תאים. מבנה תלת-ממדי, Scaffold, המיוצר מחומרים ביו-נספגים ממקורות שונים ומעוצב במגוון טכנולוגיות כולל עיבוד ננוטכנולוגי, הוא השלד הסופי להשתלה בנגעים בסחוס.

למרות ההתפתחות המואצת והישגיה, לטכנולוגיית ה-ACI כמה מגבלות שבגינן הטמעתה כטיפול קו ראשון שנויה במחלוקת. עם זאת, מתגבשת אחידות דעים לגבי כמה אינדיקציות שבהן ACI מומלץ כטיפול קו ראשון, וביניהן נגעים גדולים בפיקה או בטרוכלאה (ACI כפעולה מבודדת), או השתלות בשילוב עם ניתוחי Patella¹ HTO Maltracking.

ביסודה של הבעיה עומדת עובדה ביולוגית האופיינית לתא הסחוס

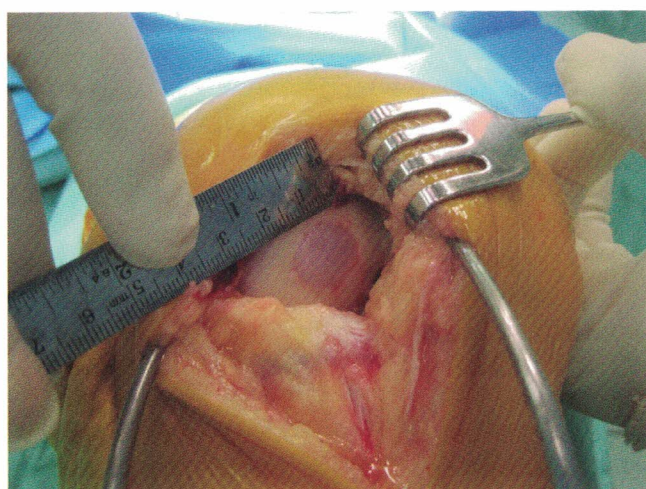
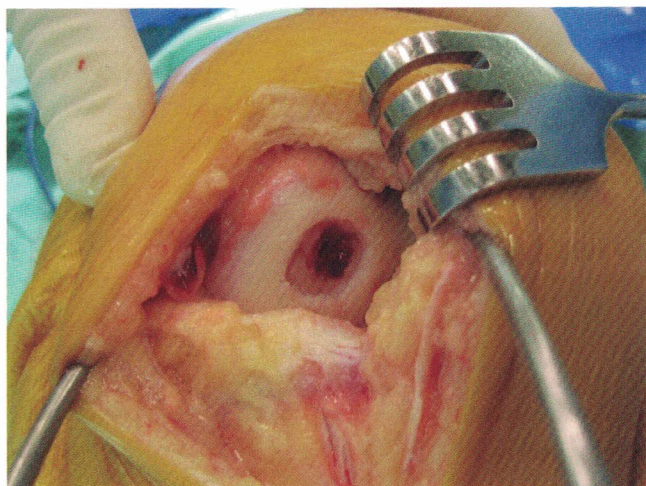
1 אנקדוטה קצרה בעניין זה – במפגש אישי נזכר המחבר הראשון במאמר, Mats Brittberg, בכינוס שנערך בלא אחר מאשר קיבוץ גינוסר בשנת 1989, ובו קבוצת החוקרים בראשותו של Lars Peterson הציגה פוסטר בנושא תרבות תאי סחוס. הפוסטר הוביל לביקורת שלילית נוקבת מצד המשתתפים, ומאז, כדברי הפתגם, "השאר הוא היסטוריה ..."

ובמקביל למנוע התפתחות אוסטאוארתריטיס משנית (Secondary Osteoarthritis). אמנם היעד עוד לא הושג במלואו, אך נעשה צעד פורץ דרך. הונחה פלטפורמת מחקר רחבה, נוצרה נקודת מפגש משמעותית בין מדענים, קלינאים ויזמים, והושגו הישגים קליניים לא מבוטלים.

הסיבה המרכזית לחשיבות של שימור המומנטום, היא התקווה שבתחום האורתופדיה הרגנרטיבית יוכלו בעתיד הלא רחוק לתת מענה לתופעה האפידמית של אוסטאוארתריטיס ראשונית.

תמונות 1, 2:

נגע סחוס בברך לפני השתלת תאי סחוס ואחריה.



Reference:

1. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. Harris et al JBJS 2010 Sep 15; 92(12) : 2220-33

על היותם חומרים ללא רכיבים מן החי. פוטנציאל האלרגניות של חומרים אלה נמוך וכן הסיכוי להשפעות גומלין לא רצויות בינם לבין התא החי במבנה. מקורם של חומרים אחרים הנמצאים בשימוש הוא בחלבון כמו קולגן, פיברינוגן ועוד, והם תשתית טובה ליצירת מצעי נשיאה לתאים בשל תכונות כמו ספיגה ביולוגית ויכולת שליטה במצב הצבירה.

נעשה שימוש גם בידע ובאמצעים מתחום הננוטכנולוגיה ליצירת מבנים תלת־ממדיים בתבניות שונות, שנועדו ליצור תנאי אקלום מיטביים לתאים בתרבות והתאמה מדויקת לנגע באבר המטרה. כך אפשר ליצור למבנים תאיים מצע חד־שכבתי, רבי־שכבתי, ארוג, מסולסל ועוד אין ספור תבניות שונות לפי הצורך. השיטות לבניית מצע בשיטות של ננוטכנולוגיה מבוססות על עיקרון של יצירת סיב ננומטרי בעזרת Hydrospining או בעזרת Electrosprining.

הניסיון להתחקות אחר תאים בעלי יכולת כונדרוגנית ראשונית הוביל להנחה שכלל שהתאים בתרבות צעירים יותר, כך גוברת יכולתם לשחזר את התכונות ההיאליוניות של הסחוס. לאחרונה נערך ניסוי קליני שמומן על ידי חברת Zimmer, ובו הושטלו תאי סחוס אלוגניים מתורם צעיר מתחת לגיל 13, שהוגדרו כ־"Particulated Juvenile Allograft" בשם Denovo NT/ET. בהיבטים של יעילות ובטיחות הסתמנה הצלחה קלינית לניסוי. עם זאת, מסיבות שונות ה־FDA התלה את המשך גיוס החולים למחקר קליני רחב היקף Post marketing תוך הודעה חדשה.

בהעדר פריצות דרך ובניסיון להגיע לרקמת סחוס שזמינותה תהיה גבוהה וכן שתהיה בטוחה לשימוש, יעילה מבחינה קלינית, שהלוגיסטיקה שלה לא תהיה מורכבת מדי ושעלותה תהיה סבירה, נבדקת במסגרת פרויקט חממה אפשרות להשתמש ברקמה ממקור חיה – חזיר, Xenograft. מדובר בשימוש בתאי סחוס מבודדים מהקונדיל המנדיבולרי של חזיר מסוג SPF Sinclair Minipig, שלושה ימים לאחר המלטתו. הקונדיל המנדיבולרי אצל יונקים בתקופה שלאחר הלידה הוא משטח של מפרק סחוס היאליני ומרכז התגרמות ראשוני בעת ובעונה אחת (בניגוד לעצמות ארוכות).

במסגרת מעבדה In-Vitro הודגמו כמה יתרונות חשובים של תאים ממקור ביולוגי זה.

נמצא כי לתאי הסחוס המנדיבולרי בתנאי תרבות יש יכולת כונדרוגנית היאליונית עצמונית גבוהה ללא תוספי גדילה או מצעים מיוחדים. מקורם של תאי הסחוס הוא ה־Craniofacial complex אשר מטבעו קצב הגדילה שלו מואץ (השוואת היחס בין הגולגולת לגוף אצל יילוד). עובדה הטומנת בחובה רמז להתאמה פוטנציאלית של תרבויות רקמה להשתלה. כמו כן, תאי הסחוס באפיפיזה בקונדיל המנדיבולרי ממוקמים אפיקלית, בניגוד למיקומם באפיפיזות בעצמות ארוכות. לפיכך, התאים נגישים לקצירה בקלות ואפשר לבדוד אותם במעבדה ללא צורך בהליכים מורכבים.

כידוע, כל נושא חדש שיש לו פוטנציאל להיות "משנה משחק" מעורר תגובת יתר ראשונית. תגובה זו לא פסחה על תחום ה־ACI וביטויה הוא בכמות גדולה מאוד של מיזמים העוסקים בחיפוש המענה האופטימלי לנגע הסחוס אצל אדם צעיר – ניסיון לרפא