

# Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ



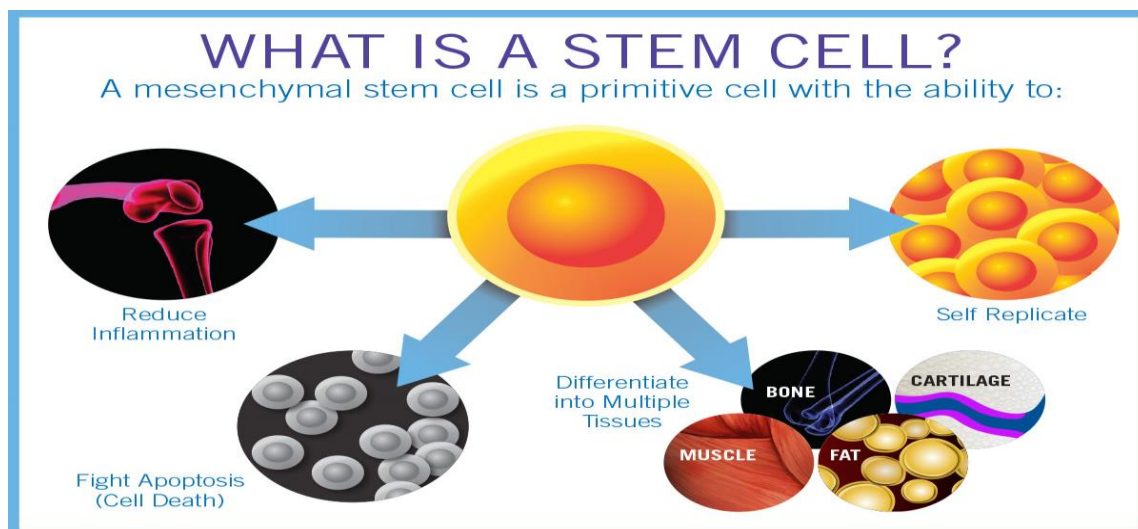
**Εμμανουήλ Μπριλάκης**

**Χειρουργός Ορθοπαιδικός**

Επιμελητής, Γ' Ορθοπαιδικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα (stem cells) έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών που προσπαθούν να αναπτύξουν την ιστική εμβιομηχανική και την αναγεννητική ιατρική. Η ανακάλυψη ότι τα κύτταρα των τραυματισμένων ιστών εκπέμπουν σήματα που προκαλούν τη μετανάστευση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων στην τραυματισμένη περιοχή και αυτό σχετίζεται με την ανάπλαση και την επούλωση της, πυροδότησε τις έρευνες προς αυτή την κατεύθυνση [1, 2,3].

Τα βλαστοκύτταρα είναι οι «πρόγονοι» όλων των κυττάρων του οργανισμού. Χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες, τα εμβρυικά και των ενηλίκων. Πρόκειται για αδιαφοροποίητα κύτταρα, τα οποία έχουν την ιδιότητα να ανανεώνονται και την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε διάφορους κυτταρικούς τύπους με εξειδικευμένη λειτουργία. Τα εμβρυικά βλαστοκύτταρα, που υπάρχουν στο αίμα και στον ιστό του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα, μπορούν να διαφοροποιηθούν και να μετατραπούν σε όλα τα είδη των κυττάρων των ιστών και οργάνων του οργανισμού. Τα βλαστοκύτταρα των ενηλίκων είναι επίσης πολυδύναμα κύτταρα, αλλά μπορούν να διαφοροποιηθούν στα κύτταρα ενός βλαστικού δέρματος. Αυτά που μπορούν να διαφοροποιηθούν και να δώσουν διάφορους τύπους συνδετικού ιστού, δηλαδή, οστά, χόνδρο, τένοντες, συνδέσμους, μύες, ονομάζονται μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal stem cells - MSCs). Τα κύτταρα αυτά υπάρχουν στο μυελό των οστών, στο περιφερικό αίμα, στο λίπος καθώς και σε άλλους ιστούς του σώματος.



Στα βλαστικά κύτταρα των ενηλίκων έχει επικεντρωθεί κυρίως η σύγχρονη έρευνα μιας και η χρήση εμβρυικών κυττάρων περιορίζεται αρκετά από νομικά και ηθικά ζητήματα [2,3,4,5,6,7].

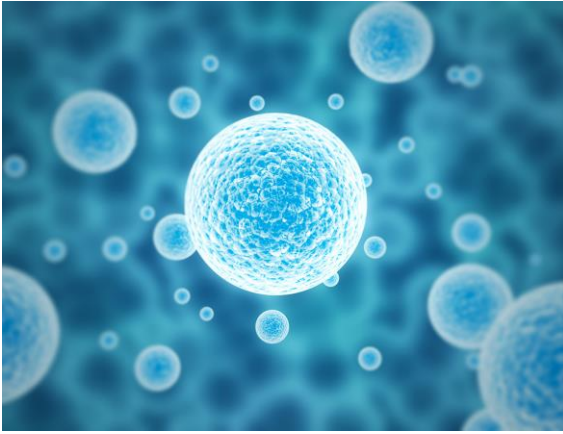
Στα τελευταία Ορθοπαιδικά και Αθλητιατρικά συνέδρια, μεγάλο κομμάτι του προγράμματος καταλαμβάνουν μελέτες που διεξάγονται (περίπου 3000 βρίσκονται σε εξέλιξη) και με ενδιαφέρον συζητιέται η αποτελεσματικότητα και η μελλοντική προοπτική αυτών των θεραπειών [5]. Ο στόχος των ερευνητών είναι να ανακαλύψουν ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος για τη συλλογή, την επεξεργασία και την εφαρμογή των κυττάρων αυτών ή των παραγόντων που περιέχουν με σκοπό την αναγέννηση των τραυματισμένων ή εκφυλισμένων ιστών [2, 6, 7]. Αυτού του τύπου οι θεραπείες στοχεύουν στο να συλλέξουν τα βλαστικά κύτταρα από ιστούς που βρίσκονται σε αφθονία αλλά σε ληθαργική κατάσταση και να τα μεταφέρουν στο σημείο της βλάβης. Εκεί μεταφέρονται συγχρόνως με αυτόλογους αυξητικούς παράγοντες (growth factors) που απομονώνονται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (PRP). Οι παράγοντες αυτοί αποτελούν «αγγελιοφόρους» και στέλνουν σήματα που ελέγχουν την κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση. Με τη διαδικασία αυτή, τα βλαστοκύτταρα υπό την καθοδήγηση των αυξητικών παραγόντων και του «γειτονικού» κυτταρικού περιβάλλοντος, διαφοροποιούνται σε όμοιους κυτταρικούς πληθυσμούς αναπληρώνοντας τα κατεστραμμένα κύτταρα ενώ παράλληλα γίνεται και παραγωγή θεμέλιας ουσίας, συμβάλλοντας στην αποκατάσταση της βλάβης. Έτσι, χρησιμοποιώντας κύτταρα του ίδιου του ατόμου, επιτυγχάνεται αποκατάσταση των ιστών που έχουν υποστεί βλάβη. Η τεχνική βασίζεται στην ικανότητα του οργανισμού να αυτοϊάται, δηλαδή, παράγει ο ίδιος τα απαραίτητα «όπλα» για να μπορέσει και να καταπολεμήσει το πρόβλημα.

Ουσιαστικά, πρόκειται για επαναστατικό τρόπο αντιμετώπισης χρόνιων και εκφυλιστικών μυοσκελετικών παθήσεων με βιολογικό τρόπο. Οι παθήσεις που αντιμετωπίζονται με τη χρήση της αναγεννητικής ιατρικής είναι:

- Κακώσεις ή παθήσεις του αρθρικού χόνδρου [4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]
- Κακώσεις ή παθήσεις ενδοαρθρικών δομών (πχ. μηνίσκων) [15,16,17,18 ,19,20]
- Χρόνιες τενοντοπάθειες (πχ. στροφικού πετάλου του ώμου, επιγονατιδικού και αχίλλειου τένοντα, επικονδυλίτιδες αγκώνα) [21,22,23,24]
- Κακώσεις συνδέσμων (πχ. ακρωμιοκλειδικής, πλάγιων συνδέσμων γόνατος) [25, 26, 27, 28, 29]
- Κακώσεις ή παθήσεις μυών κυρίως σε επαγγελματίες αθλητές [1, 30, 31,32,33]

Ενώ το μεγάλο «στοίχημα» είναι η αντιμετώπιση της:

- Αρθρίτιδας των μεγάλων αρθρώσεων (πχ. ισχίου, γόνατος, ώμου, ποδοκνημικής) και των μικρών αρθρώσεων (πχ. χεριού) [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]



Οι παρεμβάσεις αυτές συνδυάζονται πολλές φορές με αρθροσκόπηση γιατί με ελάχιστο επεμβατικό τρόπο μπορεί να συνδυαστεί η βιολογική θεραπεία με την βελτίωση των μηχανικών και ανατομικών προβλημάτων που συνυπάρχουν αυξάνοντας την επιτυχία τους. Η χρήση αυτών των θεραπειών σήμερα γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη, μιας και η τεχνογνωσία για την κλινική εφαρμογή τους είναι πια

αρκετά διαδεδομένη και προσφέρεται σε ένα πιο προσιτό κόστος, σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια. Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι στο εγγύς μέλλον η αναγεννητική ιατρική πρόκειται να προκαλέσει επανάσταση στην αντιμετώπιση μιας ευρείας γκάμας ορθοπαιδικών και αθλητιατρικών προβλημάτων με βιολογικό τρόπο.

### **Η γνώμη του συγγραφέα:**

Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίζει κανείς ότι η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες δεν είναι ένας μακρινός στόχος για το μέλλον, αλλά ένα ρεαλιστικό όπλο στη φαρέτρα του σύγχρονου ορθοπαιδικού. Η ενίσχυση της βιολογίας του επουλωτικού μηχανισμού του οργανισμού είναι ένας τρόπος που φαίνεται ότι χωρίζει την παραδοσιακή ορθοπαιδική με την ορθοπαιδική του μέλλοντος και δειλά αλλά σταθερά βρίσκει περισσότερους οπαδούς. Η σωστή αξιολόγηση του σταδίου της πάθησης και των απαιτήσεων του ασθενούς πρέπει να είναι οδηγός για την εφαρμογή τους. Όταν η χρησιμοποίησή τους γίνεται με αυστηρές ενδείξεις και όταν συνδυάζεται με άλλες θεραπευτικές επιλογές δείχνει ότι αυξάνει σε πολύ μεγάλο βαθμό την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

### **Βιβλιογραφία**

1. B. J. Alwattar, R. Schwarzkopf, and T. Kirsch, “Stem cells in orthopaedics and fracture healing,” *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, vol. 69, no. 1, pp. 6–10, 2011
2. M. J. Stoddart, “Mesenchymal stem cells as a source of repair cytokines: mesenchymal stem cells as the conductor,” *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 23, no. 7, pp. 452-453, 2015
3. J. F. Stoltz, N. de Isla, Y. P. Li et al., “Stem cells and regenerative medicine: myth or reality of the 21st century,” *Stem Cells International*, vol. 2015, Article ID 734731, 19 pages, 2015
4. E. H. Lee and J. H. P. Hui, “The potential of stem cells in orthopaedic surgery,” *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 88, no. 7, pp. 841–851, 2006

5. E. Gómez-Barrena, C. A. Solá, and C. P. Bunu, "Regulatory authorities and orthopaedic clinical trials on expanded mesenchymal stem cells," *International Orthopaedics*, vol. 38, no. 9, pp. 1803–1809, 2014
6. K. A. Corsi, E. M. Schwartz, D. J. Mooney, and J. Huard, "Regenerative medicine in orthopaedic surgery," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 25, no. 10, pp. 1261–1268, 2007
7. S. Bobis, D. Jarocha, and M. Majka, "Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications," *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 44, no. 4, pp. 215–230, 2006
8. Grässel and J. Lorenz, "Tissue-engineering strategies to repair chondral and osteochondral tissue in osteoarthritis: use of mesenchymal stem cells," *Current Rheumatology Reports*, vol. 16, no. 10, p. 452, 2014
9. A. Mujeeb and Z. Ge, "On the horizon from the ORS: biomaterials for cartilage regeneration," *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 22, no. 9, pp. 1–3, 2014
10. S. Araki, S. Imai, H. Ishigaki et al., "Improved quality of cartilage repair by bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of an osteochondral defect in a cynomolgus macaque model," *Acta Orthopaedica*, vol. 86, no. 1, pp. 119–126, 2015
11. C. Zhou, H. Zheng, D. Seol, Y. Yu, and J. A. Martin, "Gene expression profiles reveal that chondrogenic progenitor cells and synovial cells are closely related," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 32, no. 8, pp. 981–8, 2014
12. S. A. Rodeo, A. Lebaschi, C. Carballo et al., "What's new in orthopaedic research," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 97, no. 19, pp. 1972–1978, 2015
13. K. Atesok, M. N. Doral, O. Bilge, and I. Sekiya, "On the horizon from the ORS synovial stem cells in musculoskeletal," *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 21, no. 4, pp. 258-259, 2013
14. H. Koga, T. Muneta, Y. J. Ju et al., "Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration," *Stem Cells*, vol. 25, no. 3, pp. 689–696, 2007
15. J. Zellner, M. Mueller, A. Berner et al., "Role of mesenchymal stem cells in tissue engineering of meniscus," *Journal of Biomedical Materials Research A*, vol. 94, no. 4, pp. 1150–1161, 2010
16. A. Q. Dutton, P. F. Choong, J. Goh, E. H. Lee, and J. H. Hui, "Enhancement of meniscal repair in the avascular zone using mesenchymal stem cells in a porcine model," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 92-B, no. 1, pp. 169–175, 2010

17. M. J. Kraeutler, J. J. Mitchell, J. Chahla, E. C. McCarty, and C. Pascual-Garrido, "Intra-articular implantation of mesenchymal stem cells, part 1: a review of the literature for prevention of postmeniscectomy osteoarthritis," *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, vol. 5, no. 1, 2017
18. M. J. Kraeutler, J. J. Mitchell, J. Chahla, E. C. McCarty, and C. Pascual-Garrido, "Intra-articular implantation of mesenchymal stem cells, part 2: a review of the literature for meniscal regeneration," *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, vol. 5, no. 1, 2017
19. M. Horie, M. D. Driscoll, H. W. Sampson et al., "Implantation of allogenic synovial stem cells promotes meniscal regeneration in a rabbit meniscal defect model," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 94, no. 8, pp. 701–712, 2012
20. A. W. Anz, J. G. Hackel, E. C. Nilssen, and J. R. Andrews, "Application of biologics in the treatment of the rotator cuff, meniscus, cartilage, and osteoarthritis," *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 22, no. 2, pp. 68–79, 2014
21. H. M. Kim, J. M. Caldwell, J. A. Buza et al., "Factors affecting satisfaction and shoulder function in patients with a recurrent rotator cuff tear," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 96, no. 2, pp. 106–112, 2014
22. J. Bishop, S. Klepps, I. K. Lo, J. Bird, J. N. Gladstone, and E. L. Flatow, "Cuff integrity after arthroscopic versus open rotator cuff repair: a prospective study," *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, vol. 15, no. 3, pp. 290–299, 2006
23. R. Z. Tashjian, A. M. Hollins, H. M. Kim et al., "Factors affecting healing rates after arthroscopic double-row rotator cuff repair," *American Journal of Sports Medicine*, vol. 38, no. 12, pp. 2435–2442, 2010
24. M. V. Mora, M. A. Ruiz, J. Díaz, R. Barco Laakso, R. Cuéllar, and M. García Arranz, "Stem cell therapy in the management of shoulder rotator cuff disorders," *World Journal of Stem Cells*, vol. 7, no. 4, pp. 691–699, 2015
25. M. V. Hogan, N. Bagayoko, R. James, T. Starnes, A. Katz, and A. B. Chhabra, "Tissue engineering solutions for tendon repair," *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 19, no. 3, pp. 134–142, 2011
26. C. H. Lee, F. Y. Lee, S. Tarafder et al., "Harnessing endogenous stem/progenitor cells for tendon regeneration," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 125, no. 7, pp. 2690–2701, 2015
27. E. G. Phimister and D. J. Prockop, "Hardly tendentious-repairing like with like," *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 14, pp. 1371-1372, 2015
28. M. C. Hogan, Y. Kawakami, C. D. Murawski, and F. H. Fu, "Tissue engineering of ligaments for reconstructive surgery," *Arthroscopy*, vol. 31, no. 5, pp. 971–979, 2015

29. K. Atesok, F. H. Fu, M. R. Wolf et al., "Augmentation of tendon-to-bone healing," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 96, no. 6, pp. 513–521, 2014
30. L. Cui, S. Yin, W. Liu, N. Li, W. Zhang, and Y. Cao, "Expanded adipose-derived stem cells suppress mixed lymphocyte reaction by secretion of prostaglandin E2," *Tissue Engineering*, vol. 13, no. 6, pp. 1185–1195, 2007
31. S. S. Tseng, M. A. Lee, and A. H. Reddi, "Nonunions and potential of stem cells in fracture-healing," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 90, Supplement 1, pp. 92–98, 2008
32. R. Peçanha, L. De Lima, M. B. Ribeiro et al., "Adipose-derived stem-cell treatment of skeletal muscle injury," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 94-A, no. 7, pp. 609–617, 2012
33. Z. Qu-Petersen, B. Deasy, R. Jankowski et al., "Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration," *Journal of Cell Biology*, vol. 157, no. 5, pp. 851–864, 2002
34. R. Sierra, C. Wyles, M. Houdek, and A. Behfar, "Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: current perspectives," *Stem Cells Cloning*, vol. 8, Supplement 1, pp. 117–124, 2015
35. R. S. Tuan, A. F. Chen, and B. A. Klatt, "Cartilage regeneration," *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 21, no. 5, pp. 303–311, 2013
36. J. M. Murphy, D. J. Fink, E. B. Hunziker, and F. P. Barry, "Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis," *Arthritis Rheumatology*, vol. 48, no. 12, pp. 3464–3474, 2003
37. M. Horie, H. Choi, R. H. Lee et al., "Intra-articular injection of human mesenchymal stem cells (MSCs) promote rat meniscal regeneration by being activated to express Indian hedgehog that enhances expression of type II collagen," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 20, no. 10, pp. 1197–1207, 2012
38. C. H. Lee, J. L. Cook, A. Mendelson, E. K. Moiola, H. Yao, and J. J. Mao, "Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study," *Lancet*, vol. 376, no. 9739, pp. 440–448, 2010
39. J. C. Marini and A. Forlino, "Replenishing cartilage from endogenous stem cells," *New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 26, pp. 28–30, 2012
40. D. D. Frisbie, J. D. Kisiday, and C. E. Kawcak, "Evaluation of adipose-derived stromal vascular fraction or bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 27, no. 12, pp. 1675–1680, 2009
41. K. Johnson, S. Zhu, M. S. Tremblay et al., "A stem cell-based approach to cartilage repair," *Science*, vol. 336, no. 6082, pp. 717–721, 2011

42. P. Orth, A. Rey-Rico, J. K. Venkatesan, H. Madry, and M. Cucchiarini, “Current perspectives in stem cell research for knee cartilage repair,” *Stem Cells Cloning*, vol. 7, no. 1, pp. 1–17, 2014
43. T. Sillat, G. Barreto, P. Clarijs et al., “Toll-like receptors in human chondrocytes and osteoarthritic cartilage,” *Acta Orthopaedica*, vol. 84, no. 6, pp. 585–592, 2013

Επικοινωνία: Emmanuel.Brilakis@gmail.com