

## Medizinische Dienste

Sonderbericht Medizin und Wissenschaft



14/11/2010, Knorpeldefekte: Beachtliche Erfolge!  
**"Wie geschmiert"**

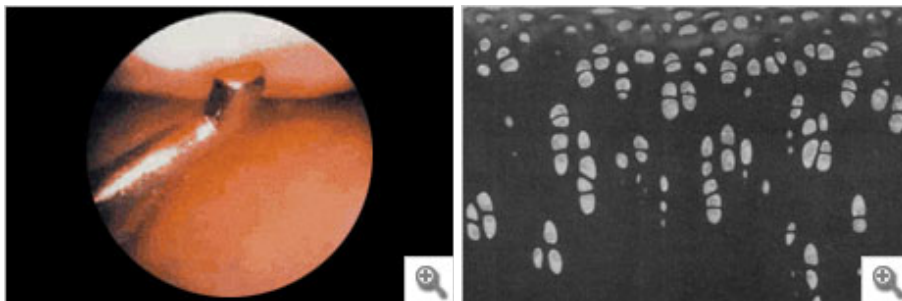
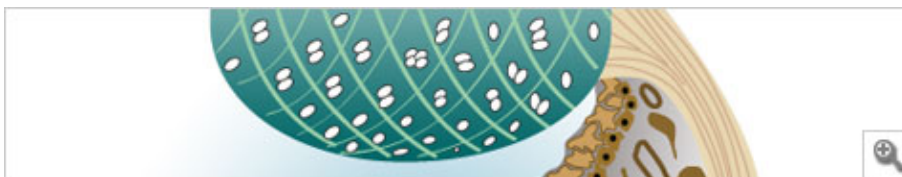
### Transfer in die Zukunft

Strategien zur Regeneration des hyalinen Gelenkknorpels

*Henning Madry*

Der hyaline Gelenkknorpel ist ein bemerkenswertes Gewebe, welches die fast reibungsfreie Gelenkbeweglichkeit garantiert. Zugleich schützt der Knorpel die am Gelenk beteiligten knöchernen Strukturen vor mechanischer Überbelastung. Zur Beibehaltung einer hohen körperlichen Aktivität bis ins hohe Alter ist die Integrität dieses hyalinen Gelenkknorpels essentiell.

Schäden dieses hyalinen Gelenkknorpels sind weiterhin ein ungelöstes Problem in der Orthopädischen Chirurgie und Unfallchirurgie. Sie entstehen beispielsweise als Folge einer traumatischen Knorpelverletzung, im Rahmen der Arthrose sowie bei den Erkrankungen Osteochondrosis Dissecans und Osteonekrose.



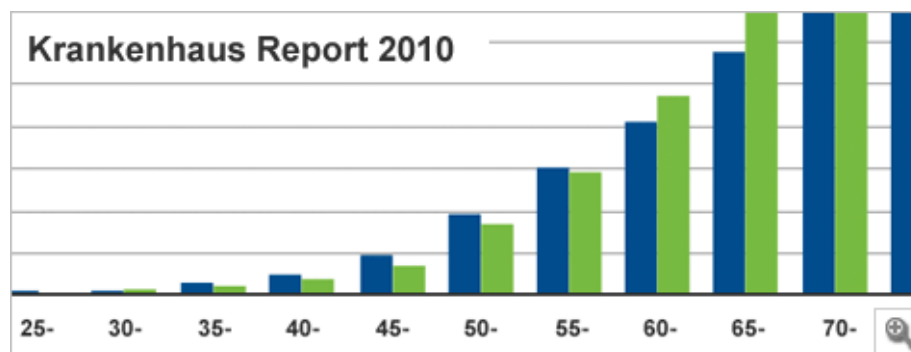
Herausforderung: Transplantationsmodelle seit den 1990er-Jahren

Orthopädische Chirurgen und Unfallchirurgen verwenden verschiedene Techniken, um Knorpeldefekte zu behandeln. Diese reichen von der konservativen Behandlung mit einer kontinuierlichen passiven Bewegung des Gelenks bis hin zu verschiedenen operativen Eingriffen wie markraumeröffnende Verfahren (Mikrofrakturierung, Pridie-Bohrung, Abrasionsarthroplastik), Transplantation von autologen osteochondralen Zylindern oder von autologen isolierten Chondrozyten in einem biologisch abbaubaren Gerüstwerk [1].

### **Ansporn: Mit Blick auf den Status quo**

Auch derart elaborierte Verfahren führen jedoch nicht vorhersagbar zu einem Reparaturgewebe, das in seiner Struktur identisch mit dem normalen Knorpel ist und den physiologischen mechanischen Belastungen standhält [2]. Die Regeneration des hyalinen Gelenkknorpels bleibt daher weiterhin eine der größten Herausforderungen für Gelenkchirurgen [7].

Wie wünschenswert neue Therapieformen sind, zeigt etwa ein Blick in den BARMER Report Krankenhaus 2010. Als Ultima ratio in der Arthrose-Behandlung werden p. a. rund 210.000 Erstimplantationen am Hüftgelenk durchgeführt. Beim Kniegelenk kommt es zu 175.000 operativen Eingriffen. Bei dieser stattlichen Anzahl sind außerdem 30.000 Revisionen am Hüftgelenk und 23.000 am Kniegelenk erforderlich.



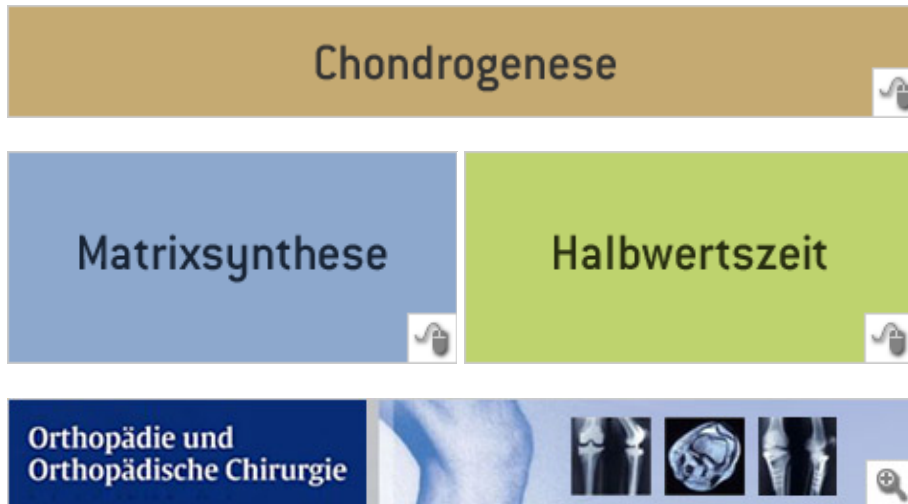
Dramatisch: In puncto Endoprothetik Begegnung mit der Realität

Daraus lässt sich unschwer folgern, wie hoch die Kosten sind, die den Kassen zu Recht Kopfschmerzen bereiten. Dies auch angesichts der Tatsache, dass die endoprothetische Versorgung in den vergangenen Jahren dramatisch zugenommen hat - und vor dem Hintergrund von Demographie und Alterspyramide zweifellos weiter zunehmen wird, sofern nicht alternative Therapien entwickelt werden. Schon heute werden allein in Deutschland geschätzte 20 Millionen Arthrose-Patienten versorgt.

### **Kernparameter: Prämissen für das Gelingen**

Da die Vorgänge während der Knorpelreparatur Ähnlichkeiten mit der embryonalen Chondrogenese haben, richten sich experimentelle Ansätze auf die Verbesserung der Chondrogenese im Gelenkknorpeldefekt. Wichtige Parameter sind die Zellularität des Reparaturgewebes, die Differenzierung der mesenchymalen Zellen in Chondrozyten sowie die Produktion einer möglichst identischen Knorpelmatrix, welche reich an Typ-II-Kollagen und Proteoglykanen ist. Idealerweise sollten die therapeutischen Ansätze imstande sein, die Chondrogenese zu induzieren und die Zellproliferation mit Reifung und Matrixsynthese anzuregen.

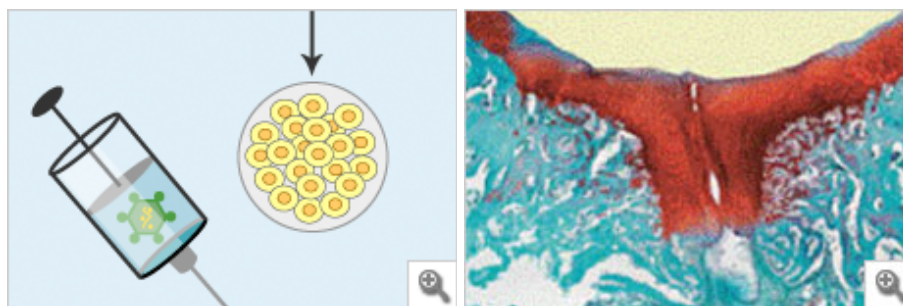
Wachstumsfaktoren sind wichtige Helfer zur Unterstützung dieser Mechanismen. Sie wirken über spezifische membrangebundene Rezeptoren und beeinflussen sich auch gegeneinander. Wachstumsfaktoren zur Förderung der Chondrogenese sind beispielsweise der insulinartige Wachstumsfaktor I (IGF-I), die Mitglieder der TGF- $\beta$ -Gruppe wie BMP-2 oder BMP-7, Mitglieder der Fibroblastenwachstumsfaktorfamilie wie FGF-2 [5]. Kandidaten zur Anregung der Matrixsynthese sind IGF-I, BMP-2 und BMP-7 [10]. Da Wachstumsfaktoren meistens Polypeptide sind, haben sie eine nur kurze pharmakologische Halbwertszeit und damit therapeutische Wirksamkeit. Der Fibroblastenwachstumsfaktor 2 (FGF-2) hat beispielsweise eine Plasmahalbwertszeit von nur weniger als 1 h und ist bereits einige Minuten nach intraartikulärer Gabe abgebaut [9].



Hürdenlauf: Auf dem Weg zum erfolgreichen Reparaturgewebe

**Strategie: Auf der Suche nach Vehikeln**

Seit einiger Zeit werden, um das Problem der Halbwertszeit zu lösen, Gentransferstrategien angewendet. Die haben das Ziel, diese potentiell therapeutischen Faktoren durch Überexpression der für sie kodierenden Gene im Gelenkknorpeldefekt zeitlich und räumlich definiert bereitzustellen. Erfolgreiche Gentherapiestrategien für Knorpeldefekte hängen daher unmittelbar von einer hohen Effizienz und therapeutisch hinreichender Dauer der Bereitstellung therapeutischer Faktoren im Knorpeldefekt ab. Die Zielzellen für eine Genübertragung sind einerseits Vorläuferzellen aus dem Knochenmark, die entweder spontan oder nach markraumeröffnenden Verfahren den Defekt füllen, sowie andererseits differenzierte Chondrozyten, welche in den Defekt transplantiert werden.



Gentransfer: Goldene Brücke zur Überexpression im Knorpeldefekt

Das größte Hindernis in der Entwicklung von effizienten Gentransferprotokollen ist die eingeschränkte Zugänglichkeit der Defekte und der Mangel an effizienten Gentransfervehikeln. Im letzten Jahrzehnt wurden hier bedeutende Fortschritte erzielt. Beispielsweise konnten therapeutische Gene durch die Transplantation genetisch modifizierter Zellen gezielt in einem Gelenkknorpeldefekt bereitgestellt werden [3].

Wir haben beispielsweise gezeigt, dass transfizierte, in Alginatsphäroide verkapselte und in osteochondrale Knorpeldefekte transplantierte Chondrozyten für etwa einen Monat lang die transferierten Gene im Defekt überexprimierten. Studien der letzten Jahre in verschiedenen Tiermodellen haben eindrucksvoll das Potential der Überexprimierung von Polypeptidwachstumsfaktoren zur strukturellen Verbesserung der Knorpelreparatur gezeigt. Hierbei wurden Gene für BMP-2 und -7, TGF- $\beta$ , IGF-I und FGF-2 in chondrale und osteochondrale Defekte transferiert [4]. Durch Transplantation von Alginatsphäroiden, welche IGF-I-überexprimierende Chondrozyten beinhalteten, konnten wir nach 3 und 14 Wochen postoperativ eine signifikant verbesserte Gelenkknorpelreparatur und die Neubildung des subchondralen Knochens gegenüber den Kontrollen aufzeigen [8]. Im gleichen Modell erzielte auch die FGF-2-Überexpression eine Stimulation der Chondrogenese [6].

### **Knorpelreparatur: Stabile Prozesse schaffen**

In summa belegen zahlreiche Studien, dass durch Gentransfer strukturelle Verbesserungen der Reparatur von Knorpelschäden möglich sind. Die technische Herausforderung für die Zukunft wird sein, andere therapeutische Kandidaten zu prüfen, um den Prozess der Knorpelreparatur weiter zu verbessern. Der nächste Schritt für die Anwendbarkeit dieser genbasierten Strategien zur Knorpelreparatur ist ihre Überprüfung in einem Großtiermodell, um einerseits eine klinisch relevante Situation zu erzeugen und andererseits diese Studien über einen hinreichend langen Beobachtungszeitraum durchzuführen. Derartige genbasierte Therapien könnten dann zur Verbesserung der zurzeit angewendeten chirurgischen Techniken eingesetzt werden, wie markraumeröffnende Verfahren oder die autologe Chondrozytentransplantation.

Daran in Zukunft maßgeblich zu arbeiten, ist nicht zuletzt der Sinn des von der "Deutschen Arthrosehilfe" gestifteten bundesweit einzigen Lehrstuhls für "Experimentelle Orthopädie und Arthroserforschung". Für die ersten fünf Jahre ist die Position an der Universität Saarland gesichert. Diesen Zeitraum wollen wir nutzen, um innovative Therapieansätze zu entwickeln und so das Universitätsklinikum in Homburg als eines der führenden europäischen Zentren im Bereich der Knorpelforschung und neuer regenerativer Strategien im Kampf gegen die Arthrose zu etablieren. Neben Forschung und Lehre partizipieren wir im Rahmen einer Spezialsprechstunde für rekonstruktive Knorpel- und Meniskus chirurgie an der Krankenversorgung.



Andockstellen: Vom Saarland bis zum Top-Meeting in Barcelona

## Kontakt

Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry  
 Christa-Huberti-Professor für Experimentelle Orthopädie und  
 Arthroseforschung  
 Lehrstuhl für Experimentelle Orthopädie und Arthroseforschung  
 Universität des Saarlandes  
 Universitätsklinikum des Saarlandes  
 Gebäude 37  
 Kirrbergerstr. 1  
 66421 Homburg  
 Fon 06841 16 245 15  
 Fax 06841 16 249 88  
<http://www.uks.eu/ieo>  
[Henning.Madry@uniklinikum-saarland.de](mailto:Henning.Madry@uniklinikum-saarland.de)

## Fußnoten | Literaturliste

- [1] Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., and Peterson, L. (1994). *N Engl J Med* 331, 889-95
- [2] Buckwalter, J. A., and Mankin, H. J. (1998). *Instr Course Lect* 47, 487-504.
- [3] Cucchiari, M., and Madry, H. (2005). *J Gene Med* 7, 1495-1509
- [4] Gelse, K., Jiang, Q. J., Aigner, T., Ritter, T., Wagner, K., Poschl, E., von der Mark, K., and Schneider, H. (2001). *Arthritis Rheum* 44, 1943-53.
- [5] Goldring, M. B., Tsuchimochi, K., and Ijiri, K. (2006). *J Cell Biochem.* 97, 33-44.
- [6] Kaul, G., Cucchiari, M., Arntzen, D., Zurakowski, D., Menger, M. D., Kohn, D., Trippel, S. B., and Madry, H. (2006). *J Gene Med* 8, 100-11.
- [7] Madry, H. (2004). In *Das Knie Orthopädie und Orthopädische Chirurgie*. (D. Kohn, ed.), pp. 367-379. Thieme-Verlag, Stuttgart.
- [8] Madry, H., Kaul, G., Cucchiari, M., Stein, U., Zurakowski, D., Remberger, K., Menger, M. D., Kohn, D., and Trippel, S. B. (2005). *Gene Ther* 12, 1171-1179.
- [9] Shida, J., Jingushi, S., Izumi, T., Iwaki, A., and Sugioka, Y. (1996). *J*

Orthop Res 14, 265-72.

[<sup>10</sup>] Trippel, S. B. (1997). Instr Course Lect 46, 473-6.