

## ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Κ. ΠΕΤΡΑΚΗΣ

### ΑΡΚΕΤΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΜΠΟΡΙΟ ΚΑΙ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΣΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής συμβαίνουν κατά μέσο όρο 6,2 εκατομμύρια κατάγματα κάθε χρόνο. Ένα ποσοστό 5-10% από αυτά παρουσιάζει κάποιο πρόβλημα στην πώρωση και ένα μικρότερο ποσοστό παρουσιάζει ψευδάρθρωση. Αυτά τα στατιστικά στοιχεία δικαιολογούν τη μεγάλη προσπάθεια που γίνεται και το χρόνο που διατίθεται για την ανάπτυξη υποκατάστατων οστικών μοσχευμάτων ή πρωτεϊνών που προτρέπουν την οστική αναπαραγωγή.

Ο τρόπος με τον οποίο γίνεται η αύξηση των οστών είναι γνωστός, έχει σκιαγραφηθεί από το 1965. Όμως, κατά την προσπάθεια αντιγραφής του μηχανισμού της οστικής ανάπτυξης στο εργαστήριο, διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν αρκετά σημεία που χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση. Έτσι, αν και 6 προϊόντα, που έχουν σκοπό να επιταχύνουν την πώρωση, έχουν πάρει την άδεια να κυκλοφορούν στο εμπόριο από τη διεύθυνση τροφίμων και ποτών της Αμερικής, ένας σημαντικός αριθμός άλλων βρίσκεται στο στάδιο της τελειοποίησης στα εργαστήρια. Μερικοί παράγοντες οστικής ανάπτυξης μεταφέρονται από φορείς οι οποίοι ακόμα δεν έχουν τελειοποιηθεί.

Ο αργός ρυθμός ανάπτυξης αυτών των προϊόντων είναι απογοητευτικός, ιδιαίτερα αν σκεφτεί κανείς τι πρόκειται να προσφέρουν όταν αναπτυχθούν πλήρως.

### ΚΑΤΑΝΟΩΝΤΑΣ ΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Πριν, όμως, οι ερευνητές μπορέσουν να μιμηθούν στο εργαστήριο τη σύσταση των οστών και την πώρωσή τους, πρέπει να κατανοήσουν πλήρως τη δομή των οστών. Πάνω σε αυτό το θέμα δουλεύουν ερευνητές όπως η Adele Boskey, Ph.D., του Νοσοκομείου Ειδικών Επεμβάσεων της Νέας Υόρκης. Σε πρόσφατη ερευνητική μελέτη της, χρησιμοποιεί υπέρυθρο μικροφασματοσκόπιο για να μελετήσει τη λειτουργία των μορίων και των κυττάρων της μεσοκυττάριας ουσίας στον έλεγχο βιομεταλλοποίησης.

"Αυτό το είδος πληροφοριών έχει μεγάλη σημασία εάν θέλουμε να αντιγράψουμε στο εργαστήριο αυτό που συμβαίνει στο ανθρώπινο σώμα", λέει η Boskey και επισημαίνει επίσης: "Οι ερευνητές είχαν για πολλά χρόνια διαφορετικές απόψεις όσον αφορά τα μέταλλα που συμμετέχουν στην κατασκευή του οστού. Σήμερα όμως, συμφωνούν ότι συνίσταται κατά 99,97% από κρυστάλλους απαιτή μαζί με μέτρια ποσότητα άνθρακα".

Με βάση τις έως τώρα γνώσεις, οι ερευνητές έχουν διαθέσει στο εμπόριο, τα τελευταία χρόνια, 6 προϊόντα.

Αυτά είναι:

1. Pro Osteon από την Interpore.
2. Collagraft από την Zimmer.

3. Bioglass από την U.S. Biomaterials.
4. OsteoSet από την Wright Medical Technology.
5. Grafton από την Osteotech.
6. Dynagraft από την GenSci Regeneration.

Όταν είναι αναγκαίο ένα οστικό μόσχευμα, πιο αποτελεσματικό θεωρείται το αυτομόσχευμα από τη λαγόνια ακρολοφία, υπάρχουν όμως ορισμένα μειονεκτήματα στη χρήση του. Το πιο σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι απαιτείται μία δεύτερη χειρουργική επέμβαση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή και σε χρόνια άλγος στη θέση λήψης του μοσχεύματος. Επίσης, χρειάζεται περισσότερος χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο, με σημαντική αύξηση των εξόδων νοσηλείας. Τα υποκατάστατα των οστικών μοσχευμάτων δεν παρουσιάζουν αυτά τα μειονεκτήματα.

Μερικά από τα υλικά που χρησιμοποιούνται στα υποκατάστατα των οστικών μοσχευμάτων περιλαμβάνουν απομεταλλωμένα οστά, κολλαγόνο, κεραμικά, πολυμερή. Αυτά λειτουργούν με τρεις τρόπους: με την οστεογένεση, την οστεοεπαγωγή και την οστεοαγωγή. Για την οστεογένεση χρειάζονται μοσχεύματα, όπως αυτομοσχεύματα από το μυελό των οστών, αυτομοσχεύματα ή αλλομοσχεύματα φλοιώδους οστού, απομεταλλωμένα αλλομοσχεύματα της θεμέλιας ουσίας των οστών.

## ΤΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ ΩΣ ΚΙΝΗΤΡΟ ΟΣΤΕΟΑΓΩΓΗΣ

Τα μοσχεύματα αυτά συμβάλλουν στην οστική πώρωση, ενεργοποιώντας την οστεοαγωγή και κάθε παράγοντα οστεοεπαγωγής που σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της απορρόφησης του οστικού μοσχεύματος. Το μόσχευμα προκαλεί, επίσης, μια φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση κυτοκινών που μπορεί να συμβάλλουν στην πώρωση.

Οστεοαγωγή έχουμε όταν τριχοειδή και οστεοπρογενετικά κύτταρα αναπτύσσονται μέσα σε ένα μόσχευμα ή εμφύτευμα.

Οστεοεπαγωγή έχουμε όταν αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα μετατρέπονται σε οστεοπρογενετικά κύτταρα, τα οποία μπορούν να σχηματίσουν το νέο οστό. Σε αυτό το σημείο παρεμβαίνουν μόρια πεπτιδίων γνωστά ως παράγοντες οστικής ανάπτυξης (BGF).

Παράγοντες, όπως η rhBMP-2 (ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη μορφογενετική οστική πρωτεΐνη) και η OP-1 (οστεογενετική πρωτεΐνη) υπόσχονται πολλά στην πώρωση των ψευδαρθρώσεων και στην επίσπευση της σπονδυλοδεσίας σε συνδυασμό με την εσωτερική οστεοσύνθεση.

Ο Einhorn τονίζει ότι ίσως δεν φτάνει ένας μόνο παράγοντας οστικής ανάπτυξης. "Δεν είμαι σίγουρος ότι θα πετύχουμε αυτό που θέλουμε εξελίσσοντας μεμονωμένα μόρια. Πιστεύω ότι πρέπει να δουλέψουμε πάνω σε ένα κοκτέιλ από μόρια ή πιο πιθανόν πάνω σε μορφογονί-

δια, τα οποία έχουν την ικανότητα να ξεκινήσουν μια αλυσίδα αντιδράσεων στο ανθρώπινο σώμα, που θα ενεργοποιήσει τα γονίδια της οστεογένεσης. Αυτός νομίζω είναι ο δρόμος που πρέπει να ακολουθήσουμε για να έχουμε οστική αναγέννηση".

Ωστόσο, ένα πρόβλημα επιβραδύνει την εξέλιξη των πραγμάτων. Τα μόρια πεπτιδίων (οι παράγοντες οστικής ανάπτυξης) που πρέπει να είναι κοντά στα κύτταρα τα οποία σχηματίζουν νέο οστό στην περιοχή της πώρωσης, πρέπει να μεταφερθούν εκεί από φορείς θεμέλιας ουσίας. Αυτοί οι φορείς πρέπει να είναι βιοσυμβατοί, απορροφήσιμοι και ικανοί να εξασφαλίσουν ένα πλέγμα για την αύξηση του οστού, που να δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα, έτσι ώστε να μην απομακρύνεται από το σημείο της πώρωσης, όπως λέει ο C. Mauli Agrawal, Ph.D., Διευθυντής της Εμβιομηχανικής Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου του San Antonio στο Texas.

"Ουσίες που έχουν αφήσει υποσχέσεις ως φορείς είναι το πολυγαλακτικό οξύ (PLA) και το πολυγλυκολικό οξύ (PGA), δύο από τα πιο δημοφιλή βιοδιασπώμενα πολυμερή που βρίσκονται σε χρήση στη μηχανική των οστών", λέει ο Agrawal, ο οποίος έχει εργαστεί επιμελώς στο χώρο των βιοδιασπώμενων υλικών τα τελευταία 8 χρόνια.

Όμως, αντίθετα από τις προσδοκίες για αυτές τις ουσίες, έρευνες επίπονες, και αρκετές φορές δαπανηρές δεν έχουν μέχρι τώρα αναδείξει έναν αξιόπιστο ενεργό φορέα θεμέλιας ουσίας. Υπάρχουν ωστόσο και άλλα προβλήματα που πρέπει να λυθούν. Οι ερευνητές ακόμα δεν είναι σίγουροι για τη δόση που πρέπει να χορηγείται, με αποτέλεσμα συχνά να χρησιμοποιούν μεγάλες ποσότητες αυξητικού παράγοντα. Αυτό δημιουργεί προβλήματα, γνωρίζοντας πόσο δαπανηρή είναι η παραγωγή του αυξητικού παράγοντα. Ωστόσο, στο μέλλον αναμένονται νέες εξελίξεις, καθώς υπάρχουν ερευνητές και εταιρείες που έχοντας επενδύσει σε αυτό τον τομέα, συνεχίζουν τις μελέτες.

"Εάν μου γινόταν πρόσκληση να μιλήσω σε ένα συμπόσιο γύρω από τις κλινικές εφαρμογές των βιοενεργών παραγόντων, δε θα ήθελα να δώσω τις απόψεις μου για το πως θα εξελιχθούν πιθανώς τα πράγματα στο μέλλον. Θα μου άρεσε να παρουσιάσω τα αποτελέσματα από τις τελευταίες 50 περιπτώσεις που χρησιμοποίησα τον παράγοντα rhBMP-2" λέει ο Einhorn.

Η ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη μορφογενετική οστική πρωτεΐνη (rhBMP-2), που επιταχύνει την πώρωση των οστικών καταγμάτων και τη σπονδυλοδεσία σε συνδυασμό με εσωτερική οστεοσύνθεση, βρίσκεται στο στάδιο των πρώτων κλινικών εφαρμογών. Είναι μία από τις 13 μορφογενετικές πρωτεΐνες που ανακαλύφθηκαν στα εργαστήρια της Genetics Institute και χρησιμοποιήθηκε ως οδηγός για την εφαρμογή σε 12 περιπτώσεις με ανοικτά κατάγματα της διάφυσης της κνήμης, κατά το κλινικό στάδιο της έρευνας. Αν και δεν έχουμε τα τελικά αποτελέ-

οματα αυτής της έρευνας, η μέχρι τώρα πορεία δείχνει ότι η rhBMP-2 βρίσκεται στο σωστό δρόμο. Τα αποτελέσματα ερευνών πάνω σε πειραματόζωα (ποντίκια, κουνέλια και σκύλους) είναι εξίσου καλά με τη χρήση των αυτομοσχευμάτων.

**Άλλοι παράγοντες οστικής ανάπτυξης είναι:**

1. Mesenchymal Stem Cells, της Osiris Therapeutics, που βρίσκεται σε στάδιο προχωρημένων προκλινικών μελετών σε ζώα.

2. Ossigel, της Orquest Inc., που βρίσκεται σε στάδιο κλινικών δοκιμών.

3. Ne-Osteo, της Sulzer Orthopedics Biologics, που βρίσκεται σε στάδιο κλινικών δοκιμών.

4. Osteogenic Protein (OP), της Stryker Biotech, που βρίσκεται σε στάδιο κλινικών δοκιμών.

5. Indian Hedgehog Inducing Molecule, της Ontogeny, που βρίσκεται στο στάδιο των ερευνών πάνω σε πειραματόζωα.

## **ΤΟ COLLAGRAFT ΕΔΕΙΞΕ ΚΑΛΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ**

Το υποκατάστατο οστικού μοσχεύματος Collagraft της εταιρείας Zimmer Inc. υπόσχεται πολλά για τα κατάγματα των άνω άκρων, σύμφωνα με τις έρευνες του Texas Tech University Health Science Center. Σε μία μελέτη με 17 ασθενείς όπου χρησιμοποιήθηκε το Collagraft για την ευδόση της πώρωσης των καταγμάτων των άνω άκρων, ο Mark T. Buchman, αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής στο Texas Tech, πιστοποίησε την πώρωση όλων των καταγμάτων χωρίς μετεγχειρητικές φλεγμονές ή αλλεργικές αντιδράσεις στο υλικό.

Πολλά από τα κατάγματα της χειρός και του αντιβραχίου παρουσιάζουν δυσκολίες στην πώρωση, καθώς αναπτύσσονται δυνάμεις συμπίεσης που ωθούν τα οστικά άκρα σε εφίπνευση, και δυνάμεις ελκυσμού και κάμψης που οδηγούν στη δημιουργία οστικών κενών, τα οποία πρέπει να γεμίσουν για να αποκατασταθεί η οστική αρχιτεκτονική και να αποφευχθεί η ψευδάρθρωση. Παραδοσιακά, για τα κατάγματα αυτά χρησιμοποιείται αυτομόσχευμα, αλλά υπάρχουν τα γνωστά μειονεκτήματα στη χρήση του αυτομοσχεύματος, όπως η ανάγκη δεύτερης χειρουργικής επέμβασης για την απόκτησή του, η πιθανότητα μετεγχειρητικής φλεγμονής στην εστία λήψης και πολλές φορές το χρόνιο άλγος, που προκύπτει από τη δεύτερη επέμβαση. Έτσι, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν υποκατάστατο οστικού μοσχεύματος. Σύμφωνα με τον Buchman, ο οποίος ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της μελέτης του στο 83ο Ετήσιο Συνέδριο του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών, κανένας ασθενής δεν είχε νευροαγγειακές επιπλοκές και η μέση απώλεια αίματος ήταν 85 cm<sup>2</sup>, ένα επιπλέον πλεονέκτημα στη χρήση του υποκατάστατου των οστικών μοσχευμάτων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης οδήγησαν τους ορθοπαιδικούς του Texas Tech στη χρήση του Collagraft σε ασθενείς με κατάγματα χειρός και αντιβραχίου μετά από πτώση, τροχαία ατυχήματα ή άλλους τραυματισμούς. "Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις θα συνιστούσαμε τη χρήση αυτομοσχεύματος, αλλά το Collagraft έχει γίνει το κύριο μόσχευμα που χρησιμοποιούμε" λέει ο Buchman.

Το Collagraft έχει εγκριθεί από την FDA (Food & Drug Administration) για τη χρήση στα πρόσφατα κατάγματα των μεταφύσεων και των διαφύσεων των οστών καθώς και σε οστικά ελλείμματα τραυματικής αιτιολογίας. Αυτό το οστεομεταγωγικό ενθετικό οστικό μόσχευμα είναι κατασκευασμένο από υδροξυαπατίτη, τριφωσφορικό ασβέστιο και χόνδρο βοείας προέλευσης. Η αναρρόφηση του υδροξυαπατίτη είναι αργή και έτσι ενεργεί ως ικρίωμα για την ανάπτυξη νέου οστού, προσφέροντας σταθερή βάση για αβεστοποίηση. Το τριφωσφορικό ασβέστιο απορροφάται γρήγορα, επιτρέποντας την πρώιμη απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφόρου, ιόντα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη φυσιολογική διαδικασία της μετάλλωσης του οστού. Ο διαφορετικός ρυθμός απορρόφησης των δύο αυτών συστατικών εξασφαλίζει ικρίωμα για οστική παραγωγή και ανακατασκευή με την πάροδο του χρόνου.

Ο χόνδρος βοείας προέλευσης παρέχει εξωκυττάρια ουσία, ένα εξαιρετικό περιβάλλον για την κυτταρική ανάπτυξη και την εναπόθεση μεταλλικών αλάτων κατά τη διάρκεια της δημιουργίας νέου οστού και την επαναγγείωση. Η πρόσθεση αυτόλογου μυελού των οστών στο Collagraft παρέχει οστεοεπαγωγικές και οστεοπαραγωγικές ιδιότητες.

## **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΟΥ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΥΤΟΜΟΣΧΕΥΜΑ**

Σε μια άλλη μελέτη των Chapman, Bucholz και Cornell έγινε σύγκριση του Collagraft με αυτομοσχεύματα από το λαγόνιο οστό για την πώρωση καταγμάτων των μακρών οστών (βραχιονίου, ωλένης, κερκίδας, μηριαίου και κνήμης). Πρόκειται για μία προοπτική, τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική κλινική μελέτη, στην οποία δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις οποίες χρησιμοποιήθηκε υποκατάστατο οστικού μοσχεύματος και των ομάδων στις οποίες χρησιμοποιήθηκε αυτομόσχευμα. Οι ερευνητές εξέτασαν τα ποσοστά πώρωσης, τις λειτουργικές δοκιμασίες φθοράς και τις επιπλοκές σε 213 ασθενείς με σύνολο 249 καταγμάτων, και δε βρήκαν διαφορές εκτός από το ποσοστό φλεγμονής, που ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με αυτομόσχευμα. Σε δείγμα από 236 ασθενείς βρέθηκαν 13 ασθενείς με θετικό τίτλο αντισωμάτων στο χόνδρο βοείας προέλευσης. Στους 12 από αυτούς τους ασθενείς είχε χρησιμοποιηθεί Collagraft. Επτά ασθενείς δέχτηκαν να υποβληθούν σε ενδοδερμική δοκι-

μασία με βόειο κολλαγόνο και μόνο ένας από αυτούς είχε θετική δερματική αντίδραση. Πάντως, δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές στην πάρωση των καταγμάτων των ασθενών με τη σπάνια αυτή ανοσολογική αντίδραση.

Οι συγγραφείς τονίζουν ότι το συνθετικό υποκατάστατο του οστικού μοσχεύματος δεν είναι σε θέση να αντικαταστήσει πλήρως το οστικό αυτομόσχευμα. Ενεργεί ως οστεομεταγωγική ουσία που γεμίζει οστικά ελλείμματα, ενώ, προσθέτοντας μυελό των οστών του ασθενούς στην ουσία αυτή, παρέχεται οστεοπαραγωγικό ερέθισμα.

## **Η GENSCI ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΑ ΥΛΙΚΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ**

### **Η μέθοδος DBM σε συνεργασία με τα DynaGraft υλικά καταλήγουν σε οστεοεπαγωγικά και οστεοαγωγικά οφέλη**

Σε μια προσπάθεια να εξασφαλίσει εναλλακτικές λύσεις στα αυτόλογα οστικά μοσχεύματα, η GenSci Regeneration Sciences, Inc., ερεύνησε τις δυνατότητες της απομεταλλωμένης οστικής μεσοκυττάριας ουσίας (DynaGraft) και τη χρήση της στην κάλυψη οστικών ελλειμμάτων, στη σταθεροποίηση και στην αρθρόδεση της σπονδυλικής στήλης, καθώς και σε άλλες ορθοπαιδικές εφαρμογές. Η GenSci παρήγαγε μια απομεταλλωμένη οστική μεσοκυττάρια ουσία αναμειγμένη με αδρανή υλικά, για χρήση σε ορθοπαιδικές και οδοντιατρικές εφαρμογές. DynaGraft DBM, κόκκοι, μεσοκυττάρια ουσία, εύπλαστη ύλη και ζελέ χρησιμοποιούνται από τους ορθοπαιδικούς χειρουργούς για να καλύψουν οστικά ελλείμματα αλλά και για τη σταθεροποίηση και την αρθρόδεση της σπονδυλικής στήλης.

## **ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΕΡΕΥΝΑ**

Αρκετοί ορθοπαιδικοί χειρουργοί ασχολούνται με την έρευνα των δυνατοτήτων των μοσχευμάτων της GenSci στην κάλυψη των οστικών κενών, συμπεριλαμβανομένου του Ralph F. Rashbaum, MD, Διευθυντή στο Texas Bank Institute του Plano στο Texas, ο οποίος διεξάγει μια μελέτη χρησιμοποιώντας βιομοσχεύματα DynaGraft. Στη μελέτη τους, ο Rashbaum και οι συνεργάτες του προσπαθούν να αποδείξουν ότι τα μοσχεύματα της GenSci έχουν ικανότητες οστικής αναγέννησης. "Σε προκλινικές μελέτες, τα μοσχεύματα της GenSci έχουν δείξει τόσο οστεοεπαγωγικές όσο και οστεοαγωγικές ιδιότητες, καθώς το μόσχευμα ενεργεί ως γέφυρα για να δημιουργηθεί οστικός πάρος από τη μια έως την άλλη πλευρά του οστικού κενού, όπως στη σπονδυλοδεσία" αναφέρει ο Rashbaum. Τα ευρήματα θα χρησιμοποιηθούν εν μέρει για να σκιαγραφηθεί μια πιο αυστηρή μελέτη, χρησιμοποιώντας μεγάλη ομάδα ασθενών.

"Εμείς κοιτάζουμε να δούμε εάν τα βιομοσχεύματα DynaGraft μπορούν να δράσουν αποτελεσματικά στην πλή-

ρωση των οστικών κενών, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στη σπονδυλική στήλη". Ο Rashbaum λέει ότι: "Όταν ένας ασθενής έχει ένα οστικό έλλειμμα, αυτά τα μοσχεύματα αναμένεται να βοηθήσουν να γεμίσει το έλλειμμα. Έτσι, εκείνο που εμείς κάναμε, ήταν να αναμειχουμε το DynaGraft με αυτομοσχεύματα, χρησιμοποιώντας ορισμένες αναλογίες όγκου DynaGraft / αυτομοσχεύματος και να τα τοποθετήσουμε σε μια ομάδα ασθενών, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτής της ομάδας με μια δεύτερη που χρησιμοποιήθηκε μόνο αυτομόσχευμα. Εάν η έρευνα αυτή δείξει αυτό που ελπίζουμε, ταχύτερη οστική πάρωση χρησιμοποιώντας DynaGraft, η οποία μετρείται με οστικά πυκνόμετρα και ακτινογραφίες, τότε θα ξέρουμε ότι κάτι έχει συμβεί. Σε επόμενη έρευνα θα μετρήσουμε τα αποτελέσματα της χρήσης του DynaGraft χωρίς μοσχεύματα".

## **ΕΝΑ ΒΗΜΑ ΜΠΡΟΣΤΑ**

"Τα βιομοσχεύματα DynaGraft έχουν ήδη δείξει ότι αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο στην περιοδοντική θεραπεία ασθενών για την ανάπτυξη οστικού ιστού", ισχυρίζεται ο Rashbaum. Τα αποτελέσματα των ερευνών του έδειξαν ότι τα μοσχεύματα της GenSci DBM συνιστούν ένα αληθινό βήμα μπροστά για τους χειρουργούς ορθοπαιδικούς, εξασφαλίζοντας σημαντική βοήθεια στη σπονδυλοδεσία. "Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα που έχουμε με τη σπονδυλοδεσία, είναι η συλλογή των οστικών μοσχευμάτων από τον ασθενή και οι επιπλοκές που μπορούν να ακολουθήσουν αυτήν τη διαδικασία, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς ποσότητας οστού για την κάλυψη των αναγκών μας σε μόσχευμα και το άλγος στην περιοχή λήψης του μοσχεύματος", λέει ο Rashbaum και προσθέτει: "Με τα DynaGraft βιομοσχεύματα, τα οποία χρησιμοποιούν απομεταλλωμένη οστική θεμέλια ουσία ανθρώπινου ιστού, οι χειρουργοί ορθοπαιδικοί μπορούν τώρα να εξασφαλίσουν στους ασθενείς τους ένα αποτελεσματικό, εναλλακτικό του αυτόλογου οστικού μοσχεύματος υλικό οστικής ανάπτυξης, το οποίο ενσωματώνει και τις δύο ιδιότητες, οστεοαγωγική και οστεοεπαγωγική, χωρίς τις επιπλοκές μίας δεύτερης επέμβασης". Ο Rashbaum θεωρεί ότι τα αρχικά ευρήματα της έρευνάς του είναι αισιόδοξα για τα υλικά DynaGraft. Επιπλέον, η GenSci χρησιμοποιεί διαδικασίες αποστείρωσης οι οποίες δεν αλλοιώνουν την ικανότητα των οστικών μοσχευμάτων να έχουν και τις δύο ιδιότητες, οστεοεπαγωγική και οστεοαγωγική.

**GRAFTON DBM ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΣΕ GEL, ΣΕ ΕΥΠΛΑΣΤΗ ΚΑΙ ΣΕ ΕΥΚΑΜΠΤΗ ΜΟΡΦΗ**  
Ενσωματώνοντας οστεοεπαγωγικές και οστεοαγωγικές ιδιότητες, το Grafton της Osteotech παρέχει εναλλακτική λύση στα αυτομοσχεύματα της

## λαγόνιας ακρολοφίας

Καθώς παρέχονται περισσότερες από μία επιλογές υλικών για οστικά μοσχεύματα, η απομεταλλωμένη οστική μεσοκυττάρια ουσία (DBM) γίνεται θερμά αποδεκτή τα τελευταία χρόνια ως υλικό μοσχεύματος, λόγω των συνδυασμένων οστεοαγωγικών και οστεοεπαγωγικών ιδιοτήτων της. Η Osteotech, Inc. - μία από τις εταιρείες που ανέπτυξαν τα DBM μοσχεύματα - έχει εξελίξει ανάμεσα στα ειδικά μυοσκελετικά εμφυτεύματα το Grafton, ένα DBM μόσχευμα διαθέσιμο σε gel, σε εύπλαστη μορφή και σε εύκαμπτη ράβδο.

Ενώ για πρώτη φορά οι ερευνητές μέτρησαν την αποτελεσματικότητα των DBM στην ανακατασκευή οστικών ελλειμμάτων το 1880, μία από τις πρώτες τεκμηριωμένες κλινικές εφαρμογές του DBM αναφέρεται το 1961, από τους ερευνητές W.J.W. Sharrard και D.H. Collins, οι οποίοι χρησιμοποίησαν το υλικό σε σπονδυλοδεσίες παιδιών. Σήμερα, DBM χρησιμοποιείται από τους χειρουργούς ορθοπαιδικούς παγκοσμίως, σε σπονδυλοδεσίες, σε αρθροδεσίες, σε οστικά ελλείμματα και σε αρθροπλαστικές εφαρμογές.

Σύμφωνα με τον Richard W. Bauer, πρόεδρο και γενικό διευθυντή της Osteotech, αλλομοσχεύματα τα οποία έχουν υποβληθεί σε απομετάλλωση ή στη διαδικασία απομάκρυνσης ορισμένων μετάλλων και κυτταρικών στοιχείων, έχουν δείξει ότι με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα προάγουν την οστική ανάπτυξη σε πολλές περιπτώσεις καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένων των οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου και του μηριαίου, χωρίς να υποβληθούν οι ασθενείς στους κινδύνους μίας δεύτερης επέμβασης.

## ΝΕΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η Osteotech έχει αναπτύξει μία σειρά μοσχευμάτων από ανθρώπινους ιστούς για ορθοπαιδική χρήση, το πρώτο από τα οποία είναι το Grafton gel που κυκλοφόρησε στο εμπόριο το 1991. Η Osteotech ανέπτυξε, επίσης, το Grafton flex, μία εύκαμπτη μορφή του DBM, τον Ιανουάριο του 1996, και το Grafton Putty, μία εύπλαστη μορφής DBM που κυκλοφόρησε στο εμπόριο το Νοέμβριο του 1996. Στους μεγαλύτερους πελάτες της Osteotech, οι οποίοι την προμηθεύουν φλοιώδη οστό για την κατασκευή του Grafton, περιλαμβάνονται οι American Red Cross Tissue Services και Musculoskeletal Transplant Foundation. Περισσότεροι από 4.000 χειρουργοί ορθοπαιδικοί παγκοσμίως έχουν χρησιμοποιήσει το Grafton στις διάφορες μορφές του, σε περισσότερες από 150.000 επεμβάσεις.

Η Osteotech χρησιμοποιεί την D-MIN τεχνική, η οποία περιέχει άσπρη απομετάλλωση των ιστών. Η τεχνική, σύμφωνα με τον Bauer, δεν εκθέτει τους ιστούς σε αιθυλικό οξείδιο, τελικό στάδιο της ακτινοβολίας ή σε άλλες διαδικασίες που μειώνουν τις βιολογικές και τις βιομηχανικές ιδιότητες των άλλων μοσχευμάτων.

Ο Fred C. Redfern, MD, ελεύθερος επαγγελματίας, Διευθυντής στο Ορθοπαιδικό τμήμα του Sunrise Hospital, Las Vegas και αναπληρωτής Καθηγητής στο τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών του Πανεπιστημίου της Nevada, Las Vegas, έχει χρησιμοποιήσει τα μοσχεύματα Grafton για 3 χρόνια με μεγάλη επιτυχία. Αυτός πρόσφατα πραγματοποίησε μία κλινική μελέτη σε περισσότερους από 40 ασθενείς, στους οποίους χρησιμοποίησε Grafton και σπογγώδες αλλομόσχευμα ως υποκατάστατο του μοσχεύματος της λαγόνιας ακρολοφίας σε κατάγματα των άνω και κάτω άκρων. Ο Redfern χρησιμοποίησε σε όλους σχεδόν τους ασθενείς του που είχαν ανάγκη οστικών μοσχευμάτων το Grafton, κι έτσι η μελέτη του έχει ένα follow-up πάνω από τρία χρόνια. Επίσης, άρχισε να χρησιμοποιεί πρόσφατα, παγωμένα, μη ακτινοβολημένα σπογγώδη ρινίσματα και κύβους, αναμεμιγμένα με Grafton Gel ή Putty (σε σχέση τρία προς ένα), στους ασθενείς με οστικό έλλειμμα. Χρησιμοποίησε το Grafton Flex στην ολική ανάπλαση των αρθρώσεων και σε ορισμένες ανακατασκευές καταγμάτων, κάτω από τους δοκούς μοσχευμάτων, για να διευκολύνει το σχηματισμό νέου οστού.

"Το κλασικό πρόβλημα με τους δοκούς μοσχευμάτων στις ολικές αρθροπλαστικές είναι ότι αυτοί γεμίζουν με ινώδη ιστό, που στη συνέχεια θα απορροφηθεί" λέει ο Redfern και συνεχίζει: "Έχοντας τους δοκούς μοσχευμάτων ενσωματωμένους μέσα σε νέο οστό, αυτό γίνεται εμβιομηχανικά πιο σταθερό και υποκινεί τη διαδικασία της έρπουσας αντικατάστασης, όπου το νεκρωμένο οστό αντικαθίσταται από ζωντανό, αντί να αντικαθίσταται από ινώδη ιστό".

## ΕΠΕΚΤΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Πολλοί ορθοπαιδικοί χειρουργοί έχουν χρησιμοποιήσει με επιτυχία το Grafton, διότι αυτό έλκει και ενεργοποιεί τα τοπικά μεσεγχυματικά κυτταρικά στελέχη, γνωστά και ως πρόδρομα κύτταρα οστεοβλαστών. Τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. "Αυτό είναι ένα κομμάτι από την ακολουθία του οστικού σχηματισμού, στην οποία οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες που βρίσκονται μέσα στην απομεταλλωμένη οστική μεσοκυττάρια ουσία, προάγουν την οστεοεπαγωγή", τονίζει ο Redfern.

"Το σπογγώδες αλλομόσχευμα ενεργεί ως ικρίωμα για το σχηματισμό νέου οστού και επίσης παρέχει μηχανική υποστήριξη. Εσύ έχεις και τα τρία συστατικά που σου χρειάζονται για το σχηματισμό νέου οστού: το ικρίωμα για τους οστεοβλάστες, για να αναπτύξουν νέο οστό (οστεοαγωγή), τους παράγοντες δραστηριοποίησης των τοπικών οστικών κυττάρων (οστεοεπαγωγή) και την οστεογένεση με τα νέα οστικά κύτταρα που παράγει το οστό" διατίνεται ο Redfern, ο οποίος έχει διαπιστώσει άφθονο σχηματισμό νέου οστού

με τη χρήση του Grafton σε πολλές περιπτώσεις, όπως επίσης και ποσοστό αποτυχίας λιγότερο από 5%.

Ενώ οι υποστηρικτές των αυτομοσχευμάτων έχουν δώσει έμφαση σε ένα αβάσιμο, υψηλό κίνδυνο μόλυνσης, σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν αλλομοσχευμα, ο Redfern υποστηρίζει ότι η χρήση άσηπων οστικών αλλομοσχευμάτων έχει τα δικά της πλεονεκτήματα, καθώς οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν πρόσθετο άλγος στην περιοχή που λαμβάνεται το αυτομόσχευμα, δε συμβαίνουν πρόσθετες απώλειες αίματος, υπάρχουν λιγότεροι κίνδυνοι μόλυνσης και η αναισθησία διαρκεί λιγότερο. Ο Redfern συστήνει στους χειρουργούς ορθοπαιδικούς τα αλλομοσχεύματα που χρησιμοποιούν να μην είναι ακτινοβολημένα, αφού η αποστείρωση με ακτινοβολία θα μπορούσε να έχει αρνητικές συνέπειες στην αποτελεσματικότητα και την αντοχή του μοσχεύματος.

## **Η ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ PRO OSTEON ΣΤΙΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

Μια λιγότερη επώδυνη και οικονομικά αποδεκτή εναλλακτική λύση του αυτομοσχεύματος είναι το Pro Osteon, μια οστεοαγωγική θεμέλια ουσία, η οποία σύντομα θα γίνει και οστεοεπαγωγική. Πρόσφατα διαθέσιμο σε περισσότερες από 40 χώρες, το Pro Osteon είναι μια οστεοαγωγική, κοραλλιογενής θεμέλια ουσία από υδροξυαπατίτη, που διατίθεται σε συσκευασίες τεμαχίων διαφόρων μεγεθών καθώς και σε κόκκους. Έχει λάβει την έγκριση της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη χρήση του ως υποκατάστατο οστικών μοσχευμάτων, σε περιπτώσεις που ο χειρουργός θέλει να χρησιμοποιήσει σπογγώδες υλικό για οστικό μόσχευμα. Αν και έχει πάρει την έγκριση από τη Διεύθυνση φαρμάκων και τροφών της Αμερικής (FDA) μόνο για τα μεγάλα μεταφυσικά οστικά ελλείμματα, το Pro Osteon, κατασκευασμένο από την Interpore International Inc. από το Irvine - Calif, χρησιμοποιείται διεθνώς με επιτυχία σε επεμβάσεις στην αυχενική και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Σήμερα, βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές για τη χρήση του Pro Osteon στη σπονδυλική στήλη και στην κάλυψη ελλειμμάτων της λαγόνιας ακρολοφίας.

## **ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΣΤΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΕΣΙΕΣ**

Ο Stanley C. Jones, MD, Διευθυντής στο τμήμα Σπονδυλικής Στήλης του Houston Memorial Hospital, έχει χρησιμοποιήσει το Pro Osteon για 4 χρόνια σε περισσότερες από 600 σπονδυλοδεσίες της ΟΜΣΣ. Αυτός ανακάλυψε το Pro Osteon, ενώ έψαχνε για εναλλακτικές λύσεις στα μοσχεύματα της λαγόνιας ακρολοφίας, τα οποία προκαλούσαν σε πολλούς ασθενείς μακροχρόνιο άλγος στην περιοχή λήψης του μοσχεύματος. Χρησιμοποίησε το Pro Osteon για να γεμίσει το κενό μετά τη λήψη των λαγονίων

μοσχευμάτων για 4 χρόνια. Το άλγος μειώθηκε αρκετά και το κενό καλύφτηκε, όπως έδειξαν οι ακτινογραφίες, όμως αυτός ήθελε να αποφύγει εντελώς τη λήψη μοσχευμάτων από τα λαγόνια. Αφού πειραματίστηκε με διάφορα μείγματα μοσχευμάτων, ο Jones κατέληξε σε ένα συνδυασμό Pro Osteon, μυελού των οστών, Collagraft (Zimmer), αιμοπεταλίων πλούσιων σε πλάσμα και κυττάρων που μαζεύει από το τρυπάνι μετά τους τρυπανισμούς με ειδική συσκευή απορρόφησης.

"Στους ανθρώπους είχαμε αναλογίες πώρωσης που ήταν πολύ καλές ή καλύτερες από κάθε άλλη που έχω δει, και επίσης, δεν είχαμε άλγος από τη θέση λήψης του μοσχεύματος" υποστηρίζει ο Jones, ο οποίος έκανε και μία μελέτη κόστους, η οποία έδειξε ότι η χρήση του Pro Osteon έχει ως αποτέλεσμα μία τυπική σπονδυλοδεσία να στοιχίζει κατά μέσο όρο \$3.500 λιγότερο, καθώς οι ασθενείς, στους οποίους χρησιμοποιήθηκε Pro Osteon, έφυγαν από το νοσοκομείο κατά μέσο όρο 2,5 ημέρες νωρίτερα.

Ο James W. Simmons, MD, ιδιώτης ορθοπαιδικός και Καθηγητής του University of Texas Medical Branch του Galvestin, είναι ένας άλλος υποστηρικτής του Pro Osteon. Έχει χρησιμοποιήσει το Pro Osteon για ένα μόνο χρόνο και έχει μείνει ικανοποιημένος με τα αποτελέσματα στην πλάγια σπονδυλοδεσία. Επίσης, χρησιμοποίησε το Pro Osteon για να γεμίσει το κενό που δημιουργείται στη λήψη μοσχευμάτων από τη λαγόνια ακρολοφία. Ο Simmons βρήκε τη χρήση του Pro Osteon εύκολη, διότι δε χρειάζεται ιδιαίτερη προσπάθεια για να μεταφερθεί από τη συσκευασία στον ασθενή. Το μόνο αρνητικό που βρήκε ήταν ότι δεν είναι αρκετά ανθεκτικό για να χρησιμοποιηθεί ανάμεσα στα σώματα των σπονδύλων. "Το Pro Osteon κατά την έρευνα ικανοποίησε όλα τα κριτήρια που εμείς θέλουμε σε ένα ιδανικό υποκατάστατο οστικών μοσχευμάτων, εκτός από την οστεοεπαγωγικότητα" τόνισε ο Simmons.

## **ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΕΠΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΘΕΜΕΛΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ**

Η Interpore προσπαθεί να προσδώσει στο Pro Osteon οστεοεπαγωγικότητα. Διαμέσου μίας κοινοπραξίας με μια μικρή βιοτεχνική εταιρεία, η Interpore αναπτύσσει μία αυτόλογη διαδικασία χρησιμοποιώντας το αίμα των ασθενών. Το αίμα φιλτράρεται μέσα από ένα ειδικό σύστημα που το μετατρέπει σε πλάσμα με μεγάλη συγκέντρωση αιμοπεταλίων. Αυτό το πλάσμα αναμειγνύεται με το Pro Osteon, δημιουργώντας μία οστεοεπαγωγική θεμέλια ουσία. Μετά από επιτυχίες σε μελέτες πάνω σε ζώα, η Interpore θα προχωρήσει μελλοντικά σε κλινικές έρευνες με ασθενείς. Η Interpore μελετά, επίσης, τη χρήση του Pro Osteon με τηBMP, όπως επίσης και με βόειες πρωτεΐνες. Και οι δύο αυτοί συνδυασμοί δίνουν μια οστεοεπαγωγική μεσοκυττάρια ουσία, η οποία έχει καλά αποτελέσματα στις μελέτες σε ζώα.

## **ΤΟ OSTEOSSET ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ ΒΙΟΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ** Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης είναι χωρίς προσθετικά οστεοεπαγωγής

Το οστό είναι το δεύτερο πιο μεταμοσχεύσιμο υλικό στο ανθρώπινο σώμα μετά το αίμα. Τα αυτόλογα οστικά μοσχεύματα που θεωρούνται η καλύτερη δυνατή λύση, προκαλούν συχνά άλγος ή μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ κάποιες φορές δεν είναι διαθέσιμα σε επαρκή ποσότητα. Η ανάγκη να υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις στα αυτόλογα οστικά μοσχεύματα οδήγησε την Wright Medical Technology, από το Arlington, Tenn., να αναπτύξει το OsteoSet, ένα ολοκληρωτικά απορροφήσιμο και βιοσυμβατό υποκατάστατο οστικού μοσχεύματος. Το OsteoSet είναι κατασκευασμένο από φωσφορικό ασβέστιο, με μια διαδικασία που παράγει μια ομοιόμορφη κρυσταλλική δομή με συγκεκριμένο μέγεθος και μορφή, και το οποίο συνεπάγεται έναν ελεγχόμενο ρυθμό απορρόφησης, ανάλογο με το ρυθμό σχηματισμού του νέου οστού.

Το οστεοεπαγωγικό υλικό παρέχεται στη μορφή των αποστειρωμένων σφαιριδίων, τα οποία μπορούν να τοποθετηθούν κατευθείαν μέσα σε ένα οστικό κενό που δημιουργήθηκε από την απομάκρυνση μίας κύστης ή μίας οστικής φλεγμονής, με ή χωρίς επιπρόσθετα οστεοεπαγωγικά υλικά. Αυτό έχει ένδειξη στα κατάγματα που δε δέχονται δυνάμεις φόρτισης. Το υλικό αυτό εξασφαλίζει ένα ικρίωμα για τη μελλοντική ανάπτυξη του οστού. Όταν το οστικό κενό γεμίσει με τα σφαιρίδια, ξεκινά οστική ανάπτυξη από την περιφέρεια προς το κέντρο του μοσχεύματος. Το οστεοεπαγωγικό ικρίωμα, που σχηματίζουν τα σφαιρίδια του OsteoSet, παρέχει ένα συμβατό περιβάλλον μέσα στο οποίο μπορεί να αναπτυχθεί νέο οστό. Τα σφαιρίδια του OsteoSet έχουν ρυθμό αποσύνθεσης που κυμαίνεται από 30 έως 60 ημέρες και εξαρτάται από τον αριθμό των σφαιριδίων που έχουν χρησιμοποιηθεί και από τη θέση που έχουν εμφυτευτεί. Για να διατηρήσει αυτό το ρυθμό αποσύνθεσης, συνιστάται να παραμείνει το OsteoSet στη μορφή των σφαιριδίων και να μη συνθλιβεται στη θέση εμφύτευσης. Τα σφαιρίδια OsteoSet είναι ακτινοσκοπικά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ακτινολογικοί δείκτες. Αυτοί οι δείκτες επιτρέπουν στο χειρουργό να παρακολουθεί την απορρόφηση και την αντικατάσταση του μοσχεύματος από το νέο οστό.

Σε μελέτες σε ζώα που έγιναν στο Ruwh Presbyterian, St. Luke's Medical Center στο Chicago, ένα ειδικά σχηματισμένο σφαιρίδιο OsteoSet διαμέτρου 1 εκ. εμφυτεύτηκε σε ένα χειρουργικά σχηματισμένο έλλειμμα 1.2 εκ. Σε 42 ημέρες το κενό είχε γεμίσει με νέο οστό, το οποίο περιείχε υπολείμματα από το υλικό OsteoSet. Το νέο οστό σχηματιζόταν από την περιφέρεια του οστικού κενού με κατεύθυνση προς το κέντρο του εμφυτεύματος. Η ιστολογική ανάλυση ανέδειξε διείσδυση οστεοβλαστών από το νέο

οστό στο OsteoSet και υπολείμματα του OsteoSet μέσα στο νέο οστό. Δε διαπιστώθηκε η παρουσία εξωσωματικών κοκκιομάτων, μη φυσιολογικών γιγαντοκυττάρων ή φλεγμονωδών κυττάρων.

## **ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Πρόσφατα, ξεκίνησε μια πολυκεντρική διεθνής μελέτη για τα υποκατάστατα των οστικών μοσχευμάτων. Τη μελέτη αυτή διευθύνει ο Steven Gitelis, MD, Καθηγητής της Ορθοπαιδικής Χειρουργικής στο Rush Medical College, ο οποίος συμμετέχει στη μελέτη με 45 ασθενείς του. Ο Gitelis θεωρεί ότι τα πλεονεκτήματα του OsteoSet είναι: α) εντελώς βιοαπορροφήσιμο, β) πλήρως βιοσυμβατό με το νέο οστό. Οι ιστολογικές τομές από τις μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το νέο οστό ενσωματώνει το θειικό ασβέστιο σα να ήταν μέρος από το οστό, χωρίς την παρεμβολή ινώδους ιστού, φλεγμονωδών κυττάρων ή κυττάρων τύπου εξωσωματικής αντίδρασης.

Αρχικά, ο Gitelis χρησιμοποίησε οστεοεπαγωγικά υλικά σε συνδυασμό με το OsteoSet για να γεμίσει τα οστικά κενά. "Έχω χρησιμοποιήσει απομεταλλωμένη οστική σκόνη στους πρώτους 20 από τους ασθενείς μου" λέει ο Gitelis και συνεχίζει: "Ωστόσο, όταν τα αποτελέσματα από τα εργαστήρια έδειξαν ότι η πάρωση μπορεί να γίνει ακόμα και χωρίς ένα οστεοεπαγωγικό υλικό, στους επόμενους ασθενείς μου χρησιμοποίησα το OsteoSet μόνο του και έμεινα πολύ ευχαριστημένος".

## **ΧΡΗΣΙΜΟ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

Το OsteoSet είναι χρήσιμο στα παιδιά. "Τα παιδιά έχουν περιορισμένη ποσότητα για λήψη αυτομοσχευμάτων και επίσης έχουν μια έντονη οστεοεπαγωγική ικανότητα, έτσι, το μόνο που τους χρειάζεται συχνά είναι ένα ικρίωμα" λέει ο Gitelis. Στη μελέτη του Gitelis, η πιο συχνή ένδειξη είναι τα ελλείμματα τα οποία προκύπτουν από όγκους μεγέθους 1 - 10 εκ. Άλλες ενδείξεις περιλαμβάνουν τα κατάγματα κνημιαίων κονδύλων και τις αναθεωρήσεις των αρθροπλαστικών όπου υπάρχουν ελλείμματα λόγω της αποτυχίας των υλικών.

## **ΥΛΙΚΑ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ**

**Διάφορα προϊόντα που βοηθούν και επιταχύνουν την οστική μεταμόσχευση είναι σε ανάπτυξη**

Όπως και η ίδια η ορθοπαιδική χειρουργική, η εμβιομηχανική των ιστών είναι σε συνεχή ανάπτυξη. Ενώ έξι προϊόντα που ξεκινούν ή επιταχύνουν την οστική πάρωση έχουν πάρει έγκριση από την επιτροπή τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α., πολλά περισσότερα είναι στο στάδιο της έρευνας.

Εδώ θα αναφερθούμε σε μια λίστα από αρκετά υλικά

οστικών μοσχευμάτων που βρίσκονται σε εξέλιξη στις Ηνωμένες Πολιτείες. Μερικά είναι το αποτέλεσμα εργασίας εταιρειών με 20 έως 30 εργαζομένους, ενώ άλλα έχουν την οικονομική υποστήριξη μεγάλων ιατρικών και φαρμακευτικών κοινοπραξιών. Τα υλικά αυτά μπορούν γενικά να κατανεμηθούν σε τρεις κατηγορίες: α) τα υποκατάστατα οστικών μοσχευμάτων, β) τα οστικά τσιμέντα, γ) οι αυξητικοί παράγοντες.

## **ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ**

**Προϊόν:** BoneSource.

**Εταιρεία:** Orthofix, Inc.

**Ενδείξεις:** Προοπτική να χρησιμοποιηθεί σε ορθοπαιδικές εφαρμογές.

**Στάδιο εξέλιξης:** Έχει εγκριθεί από την FDA των ΗΠΑ για εφαρμογή στο κρανίο και τα οστά του προσώπου. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για ορθοπαιδικές εφαρμογές.

**Χημική σύσταση:** Φωσφορικό ασβέστιο.

Η έρευνα για το BoneSource, ένα οστικό τσιμέντο με βάση το φωσφορικό ασβέστιο, ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 από την American Dental Association Health Foundation. Η τεχνολογία του BoneSource αναπτύχθηκε από την Osteogenics Inc., η οποία αργότερα αποκτήθηκε από την Orthofix Inc.

Το BoneSource είναι μια σκόνη, η οποία, όταν αναμιχθεί με νερό ή διάλυμα φωσφορικού νατρίου, σχηματίζει μία εύπλαστη ουσία, που μπορεί εύκολα να πάρει όποια μορφή θέλουμε και να τοποθετηθεί όπου χρειάζεται. Αυτό παίρνει στερεά μορφή σε δέκα με είκοσι λεπτά περίπου, ανάλογα με το υγρό που χρησιμοποιήθηκε, και η χημική αντίδραση ολοκληρώνεται μετά την επέμβαση μέσα στις επόμενες τέσσερις με έξι ώρες.

Μελέτες σε ζώα και κλινικές έρευνες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι το BoneSource είναι εξαιρετικά βιοσυμβατό, καλά αποδεκτό από τον ανθρώπινο οργανισμό και διατηρεί τη μορφή και τον όγκο του.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το BoneSource είναι πλήρως απορροφήσιμο και αντικαθίσταται από οστό σε 18 μήνες. Η Orthofix ελπίζει να λάβει την έγκριση από την FDA για ορθοπαιδικές εφαρμογές σε δύο ή τρία χρόνια.

**Προϊόν:** Healos.

**Εταιρεία:** Orquest, Inc.

**Ενδείξεις:** Για σπονδυλοδεσίες και για την αντιμετώπιση οστικών καταγμάτων.

**Στάδιο εξέλιξης:** Βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών σε σπονδυλοδεσίες στην Ευρώπη. Στην Αμερική αναμενόταν να αρχίσουν οι κλινικές δοκιμές το 1999.

**Χημική σύσταση:** Ίνες κολλαγόνου από βόειο δέρμα επικαλυμμένες με υδροξυαπατίτη.

Το Healos είναι το πρώτο προϊόν της Orquest Inc., μίας εταιρείας που ιδρύθηκε το 1994 με σκοπό την εξέλιξη προϊόντων για οστική και χόνδρινη αναγέννηση. Χρησιμοποιώντας τεχνολογία που της παραχωρήθηκε από τη Norian Corp., η Orquest σχεδίασε το Healos, το οποίο μιμείται τις βιοχημικές και αρχιτεκτονικές ιδιότητες του οστού, ενώ ταυτόχρονα είναι υψηλά βιοσυμβατό.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το Healos εξασφαλίζει ένα σκελετό, ο οποίος στηρίζει την ανάπτυξη του οστού πριν απορροφηθεί ολοκληρωτικά, αφήνοντας πίσω του νέο οστό. Εκφυλίσεις σπονδυλικών δίσκων, σκολιώσεις, κατάγματα σπονδυλικής στήλης και σπονδυλοδεσίες είναι οι αρχικές εφαρμογές στις οποίες το Healos δοκιμάστηκε. Στο μέλλον, άλλες δυνατές εφαρμογές μπορεί να περιλαμβάνουν και κατάγματα άλλων οστών.

Η πρώτη εφικτή ανθρώπινη μελέτη με Healos, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη στην Ευρώπη, περιλαμβάνει περισσότερους από 100 ασθενείς και εστιάζεται στην αποτελεσματικότητα του Healos σε σχέση με τα αυτομοσχεύματα στις σπονδυλοδεσίες. Αυτή η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένα, μελλοντική μελέτη θα συγκρίνει τα αποτελέσματα των σπονδυλοδεσιών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε Healos, με εκείνες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε αυτομόσχευμα. Κλινικές δοκιμές στις Η.Π.Α. θα ξεκινήσουν αυτό το χρόνο.

Η Orquest έχει συνάψει μία στρατηγική συμμαχία με τη Spine-Tech, Inc., για να μελετήσει το συνδυασμό του Healos με Spine-Tech's BAK, μια συσκευή ενδοσωματικής σπονδυλοδεσίας, ως εναλλακτική λύση στη χρήση αυτομοσχευμάτων μέσα σε Spine-Tech's κλωβούς.

**Προϊόν:** BioGran.

**Εταιρεία:** Orthovita.

**Ενδείξεις:** Προοπτική για ορθοπαιδικές εφαρμογές.

**Στάδιο εξέλιξης:** Το BioGran βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών για την κάλυψη οστικών κενών και στο εμπόριο για επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα. **Χημική σύσταση:** Ασβέστιο, φώσφορος, σιλίκινη, νάτριο.

Το BioGran έχει εγκριθεί από την FDA για την αντιμετώπιση των περιοδοντικών ελλειμμάτων, την εξαγωγή οδόντων και την αύξηση των ογκωμάτων κατά τις οδοντικές εργασίες. Αυτή η έγκριση ακολουθείται από μία μελέτη 7 ετών σε ζώα και κλινικές μελέτες σε περισσότερους από 100 ασθενείς, που δείχνουν ότι το BioGran είναι μία θεμελιακή ουσία αποτελεσματική στο να προάγει την οστική ανάπτυξη.

Το BioGran αποτελείται από απορροφήσιμους κόκκους κατασκευασμένους από βιοενεργό ύαλο, που απελευθερώνει οστικά μέταλλα φωσφορικού ασβεστίου σε ένα οστικό έλλειμμα. Οι κόκκοι μπορούν να τοποθετηθούν στην επιθυμητή θέση με μία γεμάτη σύριγγα ή με ένα σφραγισμένο κυπέλλο.

Λίγο μετά την εμφύτευση οι κόκκοι μετατρέπονται σε



κενές κοιλότητες, που εξασφαλίζουν το περιβάλλον που χρειάζεται για τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες, οι οποίοι δημιουργούν νέο οστό. Με τον καιρό το BioGran απορροφάται και ενσωματώνεται μέσα στο νέο οστό. Μία κλινική μελέτη για οδοντικές εφαρμογές, έδειξε ότι οι βιοχημικές ιδιότητες του νέου οστού μοιάζουν αρκετά με του υπάρχοντος οστού.

Η Orthovita έχει και άλλα υλικά σε προγράμματα εξέλιξης. Προϊόντα της Orthovita είναι το BioGrann, το OrthoComp, ένα υψηλής αντοχής τσιμέντο με βιολογικές επιφάνειες και το VitaGraft, ένα απορροφήσιμο τσιμέντο το οποίο συμβάλλει στην οστική πάρωση.

## **ΟΣΤΙΚΑ ΤΣΙΜΕΝΤΑ**

**Προϊόν:** Alpha BSM.

**Εταιρεία:** ETEX Corp.

**Ενδείξεις:** Προοπτική για χρήση σε ορθοπαιδικές εφαρμογές.

**Στάδιο εξέλιξης:** Εγκεκριμένο από την FDA των Η.Π.Α για οδοντικές εφαρμογές στην Ευρώπη. Βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες για ορθοπαιδικές εφαρμογές.

**Χημική σύσταση:** Φωσφορικό ασβέστιο.

Η ETEX έχει αναπτύξει και παράγει βιοχημικά προϊόντα που βοηθούν τις ικανότητες του ανθρώπινου σώματος να αποκαθιστούν ή να αναγεννούν κατεστραμμένους ή εκφυλισμένους ιστούς. Η ETEX δημιούργησε και εξέλιξε το Alpha-BSM (υλικό αντικατάστασης οστού), για να χρησιμοποιηθεί εκεί που το οστό έχει καταστραφεί από ατύχημα ή ασθένειες αλλά και για αισθητικούς λόγους.

Το Alpha-BSM αποτελείται από φωσφορικό ασβέστιο, το μεταλλικό μέρος του φυσιολογικού οστού, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εύπλαστη ύλη κατά την επέμβαση ή να τοποθετηθεί με σύριγγα σε κρεμώδη μορφή μέσα στα κατάγματα ή στα οστικά κενά. Παραμένει εύπλαστο σε θερμοκρασία δωματίου, όμως γίνεται σκληρό σε 15 με 20 λεπτά σε θερμοκρασία σώματος. Μελέτες με ακτινολογική διάθλαση και υπέρυθρη φασματοσκοπία έχουν δείξει ότι έχει χημική και κρυσταλλική κατασκευή ανάλογη των μεταλλικών συστατικών του οστού.

Το Alpha-BSM είναι γρήγορα απορροφήσιμο και αντικαθίσταται από οστό μέσα σε 3 έως 8 εβδομάδες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι οστικά ελλείμματα, τα οποία αντιμετωπίστηκαν με Alpha -BSM, παρουσίασαν σημαντική ανάπτυξη νέων οστικών δοκίδων σε σύγκριση με τα οστικά ελλείμματα στα οποία δεν χρησιμοποιήθηκε.

**Προϊόν:** Norian Skeletal Repair System.

**Εταιρεία:** Norian Corp.

**Ενδείξεις:** Για χρήση κάλυψης οστικών ελλειμμάτων.

**Στάδιο εξέλιξης:** Η FDA έχει δώσει προέγκριση για ορθοπαιδικές εφαρμογές.

## **Χημική σύσταση: Φωσφορικό ασβέστιο και ανθρακικό ασβέστιο.**

Το Skeletal Repair System (SRS) της Norian αποτελείται από σκόνη φωσφορικού ασβεστίου και τριασβεστίου και ανθρακικό ασβέστιο, στο οποίο προστίθεται διάλυμα φωσφορικού νατρίου. Μετά από λίγα λεπτά ανάμιξης παίρνει τη μορφή εύπλαστης ύλης, η οποία μπορεί να τοποθετηθεί ή να εγχυθεί στη θέση του κατάγματος. Σε περίπου 10 λεπτά η εύπλαστη ύλη μετατρέπεται σε σκληρό υλικό που μοιάζει με κεραμικό. Αυτό φθάνει το 50% της μέγιστης δύναμης συμπίεσης μέσα σε μία ώρα, το 85% σε 4 ώρες και το 100% σε 12 ώρες. Το SRS έχει, επίσης, μέγιστη αντοχή σε δυνάμεις συμπίεσης, μεγαλύτερη από αυτή του φυσιολογικού σπογγώδους οστού.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το φωσφορικό ασβέστιο είναι απορροφήσιμο και αντικαθίσταται από οστό διαμέσου μίας οστεοκλαστικής/οστεοβλαστικής αλληλοαντίδρασης. Οι κλινικές μελέτες για το SRS έχουν επικεντρωθεί στη θεραπεία των ελλειμμάτων του σπογγώδους οστού σε συνδυασμό με τα ασταθή κατάγματα και στην εσωτερική οστεοσύνθεση σε οστεοπορωτικό οστό.

Το SRS της Norian έχει χρησιμοποιηθεί στη Δυτική Ευρώπη με την έγκριση της EOK και επίσης έχει εγκριθεί και διατίθεται στην Αυστραλία και στον Καναδά. Η χρήση του στηρίχθηκε στο πρόγραμμα εκπαίδευσης των χειρουργών της Norian, το οποίο περιλαμβάνει τεχνικές αρχές για τη χρήση του τσιμέντου στη σταθεροποίηση των καταγμάτων.

**Προϊόν:** OrthoDyn.

**Εταιρεία:** DynaGen, Inc.

**Ενδείξεις:** Ενδεχόμενη χρήση σε ορθοπαιδικές εφαρμογές.

**Στάδιο εξέλιξης:** Μελέτες σε ζώα.

**Χημική σύσταση:** Πολυμερές και οστικό τσιμέντο.

Η DynaGen, Inc., μια εταιρεία ιατρικής φροντίδας που ιδρύθηκε το 1988, έχει εξελίξει το OrthoDyn, ένα σύστημα βιοαπορροφήσιμου πολυμερούς για ορθοπαιδική και περιοδοντική χρήση. Το OrthoDyn ανήκει σε μια σειρά απορροφήσιμης τεχνολογίας πολυμερών που έχει εξελίξει η DynaGen.

Το OrthoDyn είναι ένα οστεοαγωγικό και βιοσυμβατό κεραμικό, κατασκευασμένο από πολυμερές με ένα βιοαπορροφήσιμο πολυεστέρα για να μειώσει την πιθανή τοξικότητα. Είναι εύπλαστο, σκληραίνει γρήγορα με λίγη ή καθόλου θερμότητα και έχει αντοχή όμοια με του οστού. Το OrthoDyn μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οστικό τσιμέντο για τη σταθεροποίηση προθέσεων, καταγμάτων, για την πλήρωση οστικών ελλειμμάτων, όπως επίσης και στην πλαστική χειρουργική. Μια άλλη εφαρμογή του είναι ως φορέας χημειοθεραπευτικών ουσιών, αντιβιοτικών και αυξητικών παραγόντων.

Η DynaGen πρόσφατα ανήγγειλε μια συμφωνία που

θα επιτρέψει στην παγκοσμίως γνωστή εταιρεία υγειονομικής φροντίδας Smith και Nephew να αποκτήσει την άδεια για την παρασκευή και πώληση του OrthoDyn. Η Smith & Nephew θα έχει 12 μήνες περιθώριο για να αξιολογήσει το OrthoDyn, μετά από τους οποίους θα έχει τη δυνατότητα να αποκτήσει αποκλειστικά την παραγωγή του.

## **ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

**Προϊόν:** Μεσεγχυματικά κυτταρικά στελέχη.

**Εταιρεία:** Osiris Therapeutics.

**Ενδείξεις:** Χρήση ως υποκατάστατο αυτομοσχευμάτων για την αναγέννηση οστού.

**Στάδιο εξέλιξης:** Προχωρημένες μελέτες σε ζώα.

**Χημική σύσταση:** Μεσεγχυματικά κυτταρικά στελέχη και υλικά θεμέλια ουσίας που χρησιμοποιούνται ως φορείς.

Η Osiris Therapeutics έχει εστιάσει την έρευνά της στα μεσεγχυματικά κυτταρικά στελέχη (MSCs), προγεννητικά κύτταρα τα οποία διαφοροποιούνται σε πολλούς συνδετικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των οστών, του χόνδρου, των μυών, του μυελού των οστών, των τενόντων, των συνδέσμων και του λίπους. Η Osiris χρησιμοποιεί μεθόδους με τις οποίες τα MSCs συλλέγονται από το μυελό των οστών, απομονώνονται και πολλαπλασιάζονται σε καλλιέργειες κυτάρων και τότε, ή επανατοποθετούνται στους ασθενείς ή αναμειγνύονται με βιοαπορροφήσιμη θεμέλια ουσία για την αναγέννηση του οστού.

Σε μια μελέτη, MSCs εμφυτεύθηκαν σε ένα οστικό έλλειμμα στο μηριαίο ποντικών. Ελλείμματα στα οποία δεν χρησιμοποιήθηκαν MSCs γέμισαν με νέο οστό μετά από 8 εβδομάδες, ενώ όλα τα ελλείμματα στα οποία χρησιμοποιήθηκαν MSCs είχαν γεμίσει πλήρως μετά από 6 εβδομάδες.

Η Osiris πρόσφατα συμφώνησε σε μια ερευνητική συνεργασία με τη γιγαντιαία φαρμακευτική εταιρεία Novartis, η οποία θα ενώσει την προσπάθεια των δύο εταιρειών για να ερευνήσουν τη χρήση των MSCs στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, των αρθρίτιδων και των καταστροφών του χόνδρου.

**Προϊόν:** Ossigel.

**Εταιρεία:** Orquest Inc.

**Ενδείξεις:** Σχεδιάστηκε για να επιταχύνει την πώρωση των καταγμάτων.

**Στάδιο εξέλιξης:** Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους ξεκίνησαν το Φεβρουάριο του 1999.

**Χημική σύσταση:** Μία βιομηχανική θεμέλια ουσία που συνδυάζει το βασικό παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών (bFGF) και το υαλουρονικό οξύ.

Το Ossigel, όπως το Healos, είναι ένα προϊόν το οποίο βασίζεται στη θεμέλια ουσία, και είναι το δεύτερο προϊόν που έχει παραχθεί από την Orquest. Το Ossigel είναι έ-

νας, σε ενέσιμη μορφή συσκευασμένος, παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών με gel υαλουρονικού οξέος, ο οποίος τοποθετείται στη θέση του κατάγματος. Μετά τη διαδερμική χορήγησή του με τη χρήση μικρού διαμετρήματος βελόνας, το Ossigel επιταχύνει την πώρωση του κατάγματος ερεθίζοντας το σχηματισμό του πόρου, ο οποίος εξασφαλίζει πρόωρη σταθεροποίηση του κατάγματος.

Σε μία πρόσφατη μελέτη όπου έγιναν χειρουργικά κατάγματα στην περόνη 60 ποντικών, εκείνοι στους οποίους χορηγήθηκε Ossigel, είχαν 73% σταθερότερο κάταγμα σε σχέση με τις περόνες εκείνων που δε χρησιμοποιήθηκε. Το Ossigel είναι, επίσης, σχετικά απλό στη χρήση, αφού χρειάζεται μόνο μία σύριγγα, σε αντίθεση με τους ηλεκτρικούς ή υπέρηχους ερεθισμούς, οι οποίοι απαιτούν ημερήσιες θεραπείες για ένα και περισσότερους μήνες. Το Ossigel έχει και τοπική θεραπευτική ικανότητα, προωθώντας την πώρωση του κατάγματος μόνο κοντά στη θέση όπου τοποθετείται.

Η Orquest έχει ολοκληρώσει μία προκλινική μελέτη του Ossigel και έχει ζητήσει άδεια για να αρχίσει κλινικές δοκιμές στις Η.Π.Α.

**Προϊόν:** rhBMP-2.

**Εταιρεία:** Genetics Institute.

**Ενδείξεις:** Να επιταχύνει την πώρωση καταγμάτων και τη σταθεροποίηση των σπονδυλοδεσιών.

**Χημική σύσταση:** Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη οστική μορφογεννητική πρωτεΐνη, που διανέμεται διαμέσου ενός απορροφήσιμου κολλαγονού φορέα.

Πριν από 10 χρόνια, η Genetics Institute ξεκίνησε να δουλεύει πάνω στην ανακάλυψη και την ανάπτυξη πρωτεϊνών που προάγουν το σχηματισμό οστού. Η Genetics είναι μία πρωτοποριακή βιοφαρμακευτική εταιρεία, η οποία ερευνά την ανάπτυξη οσίων διαμέσου ανασυνδυασμένου DNA και άλλων τεχνικών.

Μετά από χρόνια έρευνας, η Genetics Institute ανακάλυψε μία σειρά από οστεοεπαγωγικές, ανασυνδυασμένες, ανθρώπινες οστικές μορφογεννητικές πρωτεΐνες, από την rhBMP-1 έως την rhBMP-13. Η rhBMP-2 επιλέχθηκε ως οδηγός για την έναρξη των κλινικών δοκιμών.

Μία μελλοντική δοκιμαστική μελέτη εξέτασε τα πρώτα αποτελέσματα από τη χρήση της rhBMP-2 σε 12 ανθρώπους με ανοικτά κατάγματα της διάφυσης της κνήμης. Η rhBMP-2 τοποθετήθηκε στο ανοικτό τραύμα χρησιμοποιώντας το Helistat, το οποίο είναι διαμορφωμένο να προσαρμόζεται στο οστικό έλλειμμα και να απορροφάται, όταν το οστό σχηματίζεται. Η σύγκριση ακτινογραφιών από αυτή τη μελέτη με μία ομάδα ελέγχου δεν έβγαλε αποτελέσματα όσον αφορά την πώρωση, όμως ανέδειξε ότι η rhBMP-2 έχει ένα ασφαλές προφίλ.

Ένας αριθμός μελετών σε σκύλους, ποντίκια και κουνέλια έχει δείξει ότι η rhBMP-2 επιταχύνει τη σπονδυλοδεσία προκαλώντας περισσότερο, σταθερότερο και ταχύ-

τερο σχηματισμό οστού, συγκρινόμενο με αυτό των αυτομοσχευμάτων.

Η Genetics Institute έχει συνάψει συμμαχία με τη Sofamor Danek Group για να αναπτύξουν τις εφαρμογές της rhBMP-2 στη σπονδυλική στήλη.

**Προϊόν:** Ne-Osteo.

**Εταιρεία:** Sulzer Orthopedics Biologics.

**Ενδείξεις:** Προορίζεται για χρήση στις οπισθοπλάγιες σπονδυλοδεσίες της ΟΜΣΣ χωρίς εσωτερική οστεοσύνθεση, σε υλικά για οσφυϊκή διασωματική σπονδυλοδεσία.

**Στάδιο εξέλιξης:** Βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών.

**Χημική σύσταση:** Συνδυασμός οστικών μορφογεννητικών πρωτεϊνών βοείας προέλευσης.

Το Ne-Osteo είναι ένας βοείας προέλευσης οστεοεπαγωγικός αυξητικός παράγοντας, τοποθετημένος σε ένα τύπου I κολλαγόνο θεμέλιας ουσίας, που αρχικά αναπτύχθηκε από την Sulzer Orthopedics Biologics για να ενισχύσει την οστική ανάπτυξη μέσα στις πορώδεις επιφάνειες των ολικών αρθροπλαστικών χωρίς τσιμέντο. Η Sulzer από τότε επικέντρωσε τις ενέργειές της στη χρήση του Ne-Osteo στις σπονδυλοδεσίες. Όπως όλοι οι αυξητικοί παράγοντες, το Ne-Osteo πρέπει να φθάσει στο σημείο που θέλουμε χρησιμοποιώντας φορείς, όπως την απομεταλλωμένη οστική θεμέλια ουσία ή άλλα βιούλικά, όπως ο υδροξυαπατίτης, το ανθρακικό ασβέστιο ή το φωσφορικό τριασβέστιο. Σε μία μελέτη με κουνέλια, στα οποία πραγματοποιήθηκε σπονδυλοδεσία των εγκαρσίων αποφύσεων της ΟΜΣΣ και χρησιμοποιήθηκε το Ne-Osteo, είχαμε 100% επιτυχία. Σε μία άλλη μελέτη με πιθήκους, το Ne-Osteo χρησιμοποιήθηκε σε σπονδυλοδεσία των εγκαρσίων αποφύσεων και ως φορέας χρησιμοποιήθηκε απομεταλλωμένη οστική θεμέλια ουσία από πιθήκο. Και αυτός ο συνδυασμός είχε ποσοστό επιτυχίας της σπονδυλοδεσίας 100%.

Η Sulzer πιστεύει ότι το Ne-Osteo πλεονεκτεί σε σχέση με τις rhBMPs σε διάφορα σημεία. Ένα βασικό πλεονέκτημα είναι η παρουσία πολλαπλών παραγόντων ανάπτυξης, που περιλαμβάνουν πολλές BMPs και όχι μόνο μία πρωτεΐνη, εξασφαλίζοντας πιο αποτελεσματική ανάπτυξη στα οστά. Η Sulzer πιστεύει, επίσης, ότι το Ne-Osteo μπορεί να παραχθεί με σημαντικά χαμηλότερο κόστος από τους ανθρώπινους παράγοντες ανάπτυξης, και κατ'επέκταση στοιχίζει λιγότερο κατά τη χρήση του.

Η Sulzer πρόσφατα συνάψε μια στρατηγικής σημασίας συμφωνία με την Spine-Tech, Inc., για να επιδιώξει να πάρει άδεια από την FDA για τη χρήση του Ne-Osteo σε συνδυασμό με τα Spine-Tech's BAK σπονδυλικά εμφυτεύματα.

**Προϊόν:** Osteogenic Protein (OP-1).

**Εταιρεία:** Stryker Biotesh.

**Ενδείξεις:** Σχεδιάζεται για ορθοπαιδικές εφαρμογές.  
**Στάδιο εξέλιξης:** Βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών.

**Χημική σύσταση:** Οστική μορφογεννητική πρωτεΐνη.

Η OP-1, γνωστή επίσης και ως BMP-7, είναι σχεδιασμένη να εμφυτεύεται με ένα οστικό κολλαγονούχο φορέα για να προάγει την οστική ανάπτυξη σε σκελετικά ελλείμματα.

Σε μία μελέτη, η OP-1 εμφυτεύτηκε υποδοριώς σε ποντικούς και έδειξε να ενεργοποιεί μία ακολουθία κυτταρικών εξελίξεων που οδηγούσαν στο σχηματισμό νέου οστού. Σε μία μελέτη με πιθήκους, η OP-1 γέμισε πλήρως μεγάλα ελλείμματα της διάφυσης, σχηματίζοντας νέο οστό πλήρως λειτουργικό.

Στην πρώτη μελέτη σε ανθρώπους, οι ερευνητές συγκρίναν τα αποτελέσματα της χρήσης του OP-1 σε σχέση με τη χρήση αυτομοσχευμάτων σε 122 ασθενείς με ψευδάρθρωση καταγμάτων της κνήμης, μία μελλοντική, τυχαίοποιημένη μελέτη. Τα πρώτα στοιχεία σε 41 ασθενείς με ψευδάρθρωση μετά από ενδομυελική ήλωση, έδειξαν ότι 19 από τις 20 ψευδαρθρώσεις πωρώθηκαν στην ομάδα όπου χρησιμοποιήθηκε OP-1, σε σύγκριση με τις 17 στις 21 στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε αυτομόσχευμα.

**Προϊόν:** Indian Hedgehog Inducing Molecule.

**Εταιρεία:** Ontogeny.

**Ενδείξεις:** Σχεδιασμένο για ορθοπαιδικές εφαρμογές.

**Στάδιο εξέλιξης:** Μελέτες σε ζώα.

**Χημική σύσταση:** Πρωτεΐνη που ελέγχει την ανάπτυξη του οστού και του χόνδρου.

Η Ontogeny Inc. κατέχει το προβάδισμα στην αναπτυξιακή βιολογία. Περισσότερο σημαντική είναι η ανάπτυξη μορίων που ελέγχουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων, χρησιμοποιώντας τα μόρια αυτά στην αποκατάσταση των καταγμάτων. Τα προτροπικά μόρια ονομάζονται "hedgehogs" (σκαντζόχοιρος), διότι η ακανθωτή τους εμφάνιση θύμιζε στους ερευνητές αυτό το ζώο. Η Ontogeny έχει παραχωρήσει τα δικαιώματα στους hedgehog molecules - Sonic, Indian and Desert - από την Columbia, Harvard and Johns Hopkins Universities.

Το Indian Hedgehog Inducing Molecule έχει δείξει ότι εμπλέκεται στο σχηματισμό οστού και έκτοπων οστεοποίησης. Κατ'επέκταση, το I.H.I.M. μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πώρωση των καταγμάτων και η Ontogeny μελετά πιθανές εφαρμογές στις οστεοαρθρίτιδες και στην οστεοπόρωση. Από το 1996 η Ontogeny έχει συνάψει δύο εμπορικές συνεργασίες με την Biogen και την Boehringer Mannheim αξίας \$120.000.000. Η συνεργασία με την Boehringer Mannheim έχει εστιαστεί στη θεραπεία βλαβών των χόνδρων και των οστών.

**Προϊόν:** Plasmid DNA.

**Εταιρεία:** Matrigen Inc.

**Ενδείξεις:** Αποκατάσταση καταγμάτων.

**Στάδιο εξέλιξης:** Κλινικές δοκιμές αναμένονται να ξεκινήσουν το 1999.

**Χημική σύσταση:** Πλασμίδιο DNA που μεταφέρεται από ένα ενεργοποιημένο γονίδιο θεμέλιας ουσίας.

Η Matrigen Inc. ιδρύθηκε τον Ιούλιο του 1995 και τα προϊόντα της βασίζονται στην τεχνολογία που αναπτύχθηκε στα εργαστήρια έρευνας του Medical School του Πανεπιστημίου του Michigan. Οι ερευνητές αυτών των εργαστηρίων δημιούργησαν και τώρα εμπορεύονται γονίδια που διαβιβάζουν τεχνολογία, η οποία χρησιμοποιείται στην αναγέννηση των ανθρώπινων ιστών.

Η τεχνολογία αυτή εξελίχθηκε όταν οι ερευνητές αποφάσισαν να αναπαράγουν τη δράση των οστεογενετικών κυτταρικών στελεχών, τα οποία ενεργοποιούνται όταν έχουμε κάταγμα σε ένα οστό. Σε μία μελέτη με ζώα οι ερευνητές τοποθέτησαν τρία πλασμίδια DNA, χρησιμοποιώντας μεσοκυττάρια ουσίες κολλαγόνου, σε έλλειμμα μηριαίου 5 κιλ. σε ποντίκια.

Από τα 50 ποντίκια, στα 14 χρησιμοποιήθηκαν πλασμίδια DNA, ενώ στα υπόλοιπα όχι. Τα 14 ποντίκια στα οποία χρησιμοποιήθηκε πλασμίδιο DNA, ανέπτυξαν νέο οστό, ενώ στα υπόλοιπα το κενό γέμισε με ινώδη ιστό. Οι ερευνητές της Matrigen πιστεύουν ότι το ενεργοποιημένο γονίδιο μεσοκυττάριας ουσίας (GAM) προσελκύει κύτταρα αποκατάστασης, τα οποία ενσωματώνουν το DNA, με επακόλουθο την απελευθέρωση μίας θεραπευτικής πρωτεΐνης.

Η Matrigen αναμένεται να ξεκινήσει ειδικές δοκιμές στις αρχές του 1999 για το πρώτο της προϊόν, ένα DNA πλασμίδιο οστικής ανάπτυξης, για την πόρωση των καταγμάτων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vehof JW, de Ruijter AE, Spaurver PP, Jansen JA. Influence of rhBMP2 on Rat Bone Marrow Stromal Cells Cultured on Titanium (Fiber Mesh). *Tissue Eng* 2001 Aug., 74(4):873-83.
2. Moore WR, Grave SE, Bain G. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Sur* 2001 Jun, 71:354-61.
3. Saito N, Okada T, Horiuch H, Munkami N, Takahashi J, Nawata M, Ota H, Miyamoto S, Nozaki K, Takaoka K. Biodegradable poly-D-lactic acid-polyethylene glycol block copolymers as a BMP delivery system for reducing bone. *J Bone Joint Surg Am* 2000, 83-A Suppl (Pt 2):S92-8.
4. Rizzi SC, Heath DJ, Coombs AG, Bock N, Textor M, Downes S. Biodegradable polyethylene-hydroxyapatite composites: surface analysis and initial attachment of human osteoblasts. *J Biomed Mater Res* 2001, 55(4):475-486
5. Al Ruhaimi KA. Bone graft substitutes: comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001 Jan - Feb, 16(1):105-14.
6. Keating JF, McQueen MM. Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma. *J Bone Joint Surg Br* 2001 Jan, 83(1):3-8. Review.
7. Lewandrowski KU, Gresser JD, Bedre S, Silva AE, Wise DL, Trantolo DJ. Developing porosity of poly(propylene glycol-co-fumaric acid) bone graft substitutes and the effect on osteointegration: a preliminary histology study in rats. *J Biomater Sci Polym* 2000, 11(8):879-89.
8. Grauer JN, Patel TC, Erulkar JS, Tutano NW, Panjabi MM, Friedlaender GF. 2000 Young investigator research award winner. Evaluation of OP-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion. *Spine* 2001 Jan 15, 26(2):22-33.
9. Marchesi DG. Spinal fusions: bone and bone substitutes. *Eur Spine J* 2000 Oct 9, Review.
10. Khan SN, Tomin E, Lane JM. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 2000, 31(3):389-98. Review.
11. Gazdag AR, Lane JM, Glasser D, Fouster RA. Alternatives to Autogenous Bone Graft: Efficacy and Indications. *J Am Acad Orthop Surg* 1995 Jan, 3(1):1-8.
12. Ludwig SC, Kowalski JM, Boden RA. Osteoinductive bone graft substitutes. *Eur Spine J* 2000 Feb, 9 Suppl: S119-25. Review.
13. Delecrin J, Takahashi S, Gouin F, Farouti N. A synthetic porous ceramic as a bone graft substitute in the surgical management of scoliosis prospective, randomized study. *Spine* 2000 Mar 1, 25(5):56.
14. Sandhu HS. Anterior lumbar interbody fusion with osteoinductive growth factors. *Clin Orthop* 2000 Feb. Review.
15. Boden SD. Bioactive factors for bone tissue engineering. *Clin Orthop* 1999 Oct, 367 Suppl:S84-94. Review.
16. Ludwig SC, Boden SD. Osteoinductive bone graft substitutes for spinal fusion: a basic science summary. *Orthop Clin North Am* 1999 Oct, 30(4):635-45. Review.
17. Tay BK, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulphate and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am* 1999 Oct, 30(4):615-23. Review.
18. Shors EC. Coralline bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 1999 Oct, 30(4):599-613, Review.
19. Van Heest A, Swiontkowski M. Bone graft substitute. *Lancet* 1999 April, 353 Suppl, S128-9. Review.
20. Damien CJ, Parson JR. Bone graft substitutes: a review of current technology and applicants. *J Appl Biomater* 1991, 187-208. Review.
21. Perry CR. Bone repair techniques: bone graft and bone grafts substitutes. *Clin Orthop* 1999 Mar, 360. Review.