

שתל שלד חטריקס חוץ תאי לשיקום נזקי סחוס ועצם - האם העתיד מתדפק על דלתנו?

חטריקס חוץ תאי לשיקום נזקי סחוס

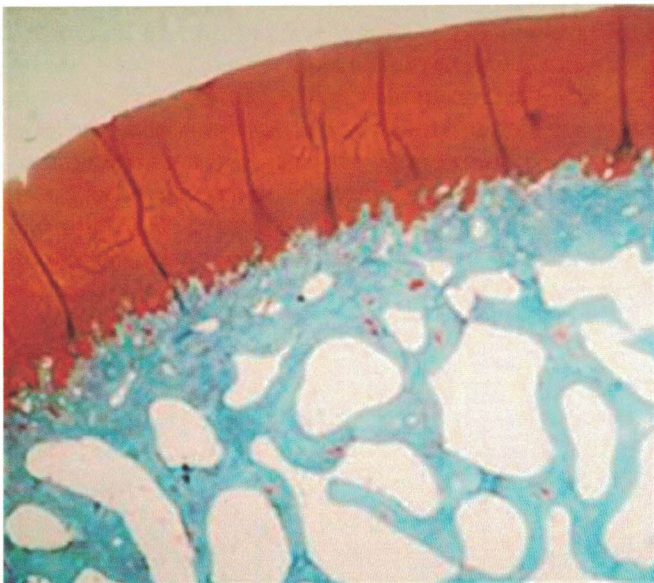
ד"ר ערן קלץ, ד"ר גבריאל נירנברג

השירות לחבלות ספורט והשתלת סחוסים, המערך לכירורגיה אורתופדית, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה.

הביולוגי המורכב של כל רקמה בגוף מציב קושי רב לחקוטה בהנדסת חומרים; כך גם הסחוס, למרות מראהו האחיד והפשוט. סחוס היאליני הינו מבנה מורכב תלת ממדי המאכלס תמהיל של סוגי קולגן שונים, פרוטאוגליקנים וחומרים ביו-אקטיביים דוגמת גורמי גדילה, אינטגרנים ופפטידים תפקודיים. קרוב לודאי שגם הטכנולוגיות המתקדמות ביותר תתקשנה להגיע למבנה זהה במורכבותו. המטריקס החוץ תאי, מחד, הינו גורם המושפע מתוצרים תאיים, למשל פרוטאזות; מאידך הוא גם מיקרו-סביבה, הכוללת ציטוקינים וגורמי גדילה, ומשפיעה חזרה על התאים. בנוסף, כל יחסי הגומלין הללו מושפעים מגורמים חיצוניים דוגמת טריגרים ביומכניים או הורמונליים, כך שנוצר הומואוסטזיס דינמי. על בסיס אותו עקרון, שלד מטריקס שמקורו טבעי סביר שימלא אחר הצרכים טוב יותר משלד שמקורו מלאכותי.

תמונה 1: חתך סחוס-גרמי ביונק - צביעת Safranin O.

אדום - פרוטאוגליקנים בסחוס היאליני; כחול - טרבקולות עצם סוב-כונדרלית * באדיבות ד"ר גילה מאור, המחלקה לביולוגיה של התא, ביה"ס לרפואה, הטכניון



הנדסת רקמות ורגנרטיבית הינה תחום פורץ דרך שלעיתים קרובות נראה כשאלו מתחום המדע הבדיוני. אולם, נראה שהעתיד כבר כאן, או לפחות במרחק נגיעה. השימוש בשתל עשוי שלד מטריקס חוץ תאי (Extracellular matrix scaffold או ECM) מציע אפשרות לשתל ביואקטיבי המעודד התחדשות רקמה והומואוסטזיס. היתרון הברור הינו שהשתל מתפרק ביולוגית עם הזמן ואינו מעורר תגובה חיסונית (בתנאי שהוכן כראוי להסרת אנטיגנים תאיים). שתלים מסוג זה כבר נמצאו יעילים בשימוש קליני בשיקום וחיידוש רקמות קרדיו-וסקולריות (כולל מסתמים), גסטרואינטסטיגליות, שרירים, גידים או שדיים. מידע עדכני שמתקבל מצביע על הבטחה גדולה ליישום שתלים אוסטיאו-כונדרליים מבוססי ECM עבור תיקון נזקי סחוס.

פגיעות סחוס כחלק מחבלה תוך מפרקית הינן פגיעות נפוצות בקרב צעירים ואנשים פעילים. באם אינן מטופלות, פרט לתסמינים מגבילים בטווח הקצר, הן עלולות להוביל להתפתחות אוסטאוארתריטיס משנית בטווח הארוך. מהלך הרפיו הטבעי של פגיעת מלוא עובי הסחוס מוביל ליצירת סחוס פיברוטי, הנחות תפקודית וביומכנית מסחוס היאליני. הדבר מוביל למעגל אכזרי שמוסיף לשחיקת הרקמה וכך הלאה. כיום, קיימות מספר שיטות להשלמת חסרי סחוס ותיקון דפקטים. האחת, שתלים מבוססי תאים כגון Autologous Chondrocyte Implantation - ACI או Matrix Induce Chondrocyte Implantation - MACI, נסקרה ביסודיות בגליון הקודם. שניה, שתל סחוס עצמי פשוט הנקצר מאתר אחר בגוף החולה, אפילו מאותו מפרק פגוע מאזור שאינו נושא משקל. שלישי, גיוס תאים מזנכימליים לריפוי, למשל טכניקת מיקרו-שברים. כל השיטות הנ"ל הוכיחו תוצאות חיוביות סבירות, אולם טרם הראו ריפוי וחיידוש רקמת סחוס היאליני, כך שהפרוגנוזה ארוכת הטווח עדיין אינה ברורה.

בניסיון לשפר את חיידוש הסחוס הטבעי, הנדסת רקמות עשויה להשתלב כבסיס לרפואה משקמת. האתגר, כמובן, ליצירת סחוס מיטבי, הינו השימוש בתמהיל הנכון של חומרים ביולוגיים, פקטורים שונים ותאים. החומרים הביולוגיים המעניקים לרקמה את תכונותיה המכניות מתחלקים לשתי קבוצות: חומרים טבעיים דוגמת קולגן, פיברין וג'לטין, או חומרים סינתטיים דוגמת חומצה פולילקטית או פוליקפרולקטון. חומרים סינתטיים הזרים לגוף עלולים להקשות באינטגרציה ובהתמיינות של הרקמה עימה יבואו במגע, לכן הבחירה בחומרים טבעיים מתגברת על קושי זה. המבנה

בוגר. כיוון נחקר נוסף הינו ביצוע ליפוליזציה המעניקה אוריינטציה לסיבי הקולגן בשלד ה-ECM, דבר שהדגים פיזור של הכונדרוציטים לאורכם ופרוליפרציה מהירה יותר. היבט אחר הינו שתלים אוסטיאוכונדרליים, המציבים אתגר ליצירת שתל בי-פאזי סחוס-עצם שעברו דה-סלולריזציה. שילוב של שלד המטריקס עם תאי גזע מזנכימליים, ולחילופין עם חומרים סינטטיים ואף עם רכיב קרמי כבר הראה תוצאות מבטיחות במודלים בברכי כלבים. מנגד, מחקר אחד לפחות הדגים דמרקציה טובה של סחוס-עצם לאחר השתלת שלד ECM עם רכיב סחוס בלבד באתר עם נזק אוסטיאוכונדרלי יזום בברכי סוסים.

המחקר הביוטכנולוגי בשתלים מבוססי שלד מטריקס חוץ תאי הינו מבטיח ביותר עקב הפוטנציאל האדיר לריפוי נזקי סחוס ודפקטים אוסטיאוכונדרליים, אולם עוד יהיה עליו להתמודד עם מספר סוגיות:

- סחוס טבעי מתאפיין בהרכב ביולוגי ואופי תפקודי שונה של שכבותיו (Zonal Layers), דבר שכמובן קשה לחיקוי. ייתכן שהשימוש בדפי ECM שונים וערימתם לשתל אחד תספק חיקוי מהונדס. גם שימוש במבנים בעלי מבנה פורוטי המודפסים במדפסת תלת מימד עם הידרוג'לים מתאימים יעודדו התמיינות תאית וסידור ביולוגי שיחקה את המקור.
- עולה השאלה האם יש הכרח להשתמש בשלד ECM מבוסס רקמת סחוס, שכן רקמות שמקורן במערכת העיכול או בשלפוחית השתן הינן בעלות אפקט ביולוגי דומה, וכבר הוכחו כלא נחותות בשתלים קרדיאלים או וגינליים. באם הדבר אפשרי, היתרונות הגלומים הינם כמות רקמה זמינה גדולה יותר, נגישות טובה יותר ופרוטוקולי עיבוד מבוססים אחידים.
- תיקון נזקים אוסטיאוכונדרליים מציב אתגר לא פשוט, שכן שתל פעיל ביולוגית כשתל שלד ECM עלול לעודד גדילת יתר של עצם ולמעשה ליצור בעיה חדשה באנטומיית המפרק. הפתרון כאן נעוץ בהנדסת שתל שיעודד הפעילות הביולוגית ההתחדשותית המתאימה בכל שכבה, בדומה לשתלים הבי-פאזיים שנדונו בפסקה הקודמת.

אין ספק שהמחקר בשתלים מהונדסים, בכללם שתלי שלד מטריקס חוץ תאי, הינו תחום המסעיר את הדמיון, שכן שתל שהן מחקה את התכונות המכניות והן מעודד ריפוי ביולוגי שישב את הרקמה למצבה הקדמותי טרם הפציעה הינו חלומו של כל מנתח, בבואו לשקם מפרק פגוע. פריצות דרך עתידיות ועכשוויות עשויות אף לקדם את טכניקות הריפוי של נזקים כיוניים.

Reference:

Benders KEM, van Weeren PR, Badylak SF, Saris DBF, Dhert WJA, Malda J. Extracellular matrix scaffolds for cartilage and bone regeneration. *Trends Biotechnol.* 2013;31(3):169-176.

האופן בו שתל שלד מטריקס חוץ תאי משתלב ברקמה באופן מוצלח נראה כגינרי, ואינו תלוי באופן מיוחד בסוג הרקמה המסויים, שכן שלדי ECM שמקורן שונה מרקמת היעד שולבו בהצלחה. למשל, נעשה שימוש בסוב-מוקוזה של מעי דק לחידוש צומת גיד-שריר של גיד אכילס ושריר התאומים בכלבים. התגובה החיסונית לשתל מסוג זה הינה ברובה מתווכת מאקרופאגים. על מנת להימנע מתגובה חיסונית לשתל עליו לעבור דה-סלולריזציה של הרקמה, כאשר ישנן מספר רב של טכניקות לביצוע הדבר (ובד"כ שילוב של אמצעים מכניים, כגון הקפאה, שוק תרמי ומעיכה עם שטיפות עם דטרגנטיים ואנזימים). שיקול נבחר באיזו שיטה להשתמש הוא שימור גורמי הגדילה (בסחוס החשובים שבהם הם IGF-1, TGF β , FGF) ופרוטאוגליקנים, ומידת ההשפעה על התכונות המכניות של השתל. עם זאת, ככל הנראה שתכונותיו המכניות של שתל ה-ECM תהיינה נחותות מאלו של רקמת המקור, כך שהתוצאות תלויות במידה רבה בהשראה האנבולית שהוא מייצר להתחדשות הרקמה הטבעית באתר היעד. בהיבט החיסוני, רקמת סחוס הינה בעלת יתרון משתי סיבות. האחת הינה אספקת הדם המועטה יחסית כך שהחשיפה החיסונית מראש מועטה. השנייה הינה צפיפות הרקמה המקשה על תאי T ו-NK לנדוד אל עבר אנטיגנים תאיים בעומק הרקמה. אם כי המחקר בנושא טרם הבשיל, גם מקור קסנוגני (מבע"ח), בהכנה נאותה, עשוי להבטיח למעשה מלאי בלתי מוגבל של שתלים. סייג קטן הינו שלא רק התאים, אלא גם המטריקס החוץ תאי של מקור זה, עלול לעורר תגובה חיסונית, להבדיל ממקור אנושי.

שתל סחוס מבוסס מטריקס חוץ תאי ניתן לאפליקציה במספר אופנים. האחד, תמהיל חלקיקי סחוס (כולל סחוס ממפרק אוסטיאופורוטי) שנקצר ונטחן הראה תוצאות שלכל הפחות משתוות לאלו של מיקרו-שברים. בהכנה נכונה, ניתן לשלב תמהיל זה עם שתל מבוסס תאים (ACI או MACI), שכן הוא נמצא כמעודד בתרבויות משקע מסורכז התבטאות גורמים כונדרוגניים. שנית, ניתן להשתמש בסחוס קצור (אלוגרפט או קסנוגרפט) כתשתית ליצירת שלד ECM לאחר שעבר דה-ויטאליזציה ודה-סלולריזציה. הודגם ששתל זה מעודד יצירת סחוס חדש מהר יותר משתל סחוס חי. עם זאת, תהליך ההכנה המכני האינטנסיבי הדרוש (עקב צפיפות רקמת הסחוס) על מנת להחזיר שטיפות אפקטיביות לדה-סלולריזציה פוגע בעובי הרקמה, בחוזק המכני ובגליקוזמינוגליקן. שלישית, ניתן להשתמש בתרבות תאים של המטופל עצמו לייצור שלד ECM (Cell derived ECM). שיטה זו מאפשרת להכין "דפים" דקים של רקמה באמצעותם ניתן לבצע תהליכי דה-סלולריזציה ורה-סלולריזציה בקלות יחסית ללא נזק מכני. יתרון נוסף הינו היכולת לערום דפים אלו ליצירת שתל בצורה הרצויה. טכניקה זו כבר הדגימה רמת כונדרוגנזיס גבוהה יותר מאשר תרבויות משקע מסורכז רגילות.

מספר היבטים נחקרים כעת בשלד ECM סחוס על מנת לשפר את איכותו המכנית והביולוגית. נושא גיל התורם (בין עם עצמי, אלוגני או קסנוגני) מסתמן כמשמעותי, שכן שכלל שהסחוס דק יותר, תכונותיו המכניות משתנות. מספר סמינים מבניים הובילו חוקרים למסקנה שגיל 15 לערך בבני אדם הינו הגיל בו רקמת הסחוס כבר מבטאת מטבוליזם של אדם