

# Współczesne możliwości leczenia uszkodzeń chrząstki stawowej – ze szczególnym uwzględnieniem stawu kolanowego

## Current Concepts in the Treatment of Cartilage Lesions with Special Regard to the Knee Joint

Wojciech Widuchowski<sup>1(A,B,D,E,F)</sup>, Wiesław Tomaszewski<sup>2(B,D,E,F)</sup>,  
Jerzy Widuchowski<sup>1(B,D,E,F)</sup>, Andrzej Czamara<sup>2(B,D,E,F)</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chirurgii Kolana, Artroskopii i Traumatologii Sportowej, Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej, Piekary Śląskie

<sup>2</sup> Wyższa Szkoła Fizjoterapii, Wrocław

<sup>1</sup> Department of Knee Surgery, Arthroscopy and Sports Traumatology, Regional Trauma Surgery Hospital, Piekary Śląskie

<sup>2</sup> College of Physiotherapy, Wrocław

### STRESZCZENIE

Ostatnie dwadzieścia lat to okres burzliwego rozwoju metod leczenia uszkodzeń chrząstki stawowej oraz technik mających na celu jej regenerację. Praca przedstawia aktualne kierunki rozwoju metod leczenia uszkodzeń urazowych i schorzeń chrząstki stawowej z uwzględnieniem metod terapii genowej i inżynierii tkankowej.

**Słowa kluczowe:** chrząstka stawowa, staw kolanowy, inżynieria tkankowa, terapia genowa

### SUMMARY

The last twenty years have been marked by a rapid development of articular cartilage treatment and regeneration techniques. We present current concepts in the treatment of cartilage lesions and injuries, including gene therapy and tissue engineering.

**Key words:** articular cartilage, knee joint, tissue engineering, gene therapy

## WSTĘP

Prawidłowa funkcja stawu zależy od obecności gładkiej, o niskim współczynniku tarcia powierzchni, jaką jest powierzchnia chrząstki stawowej. Dopóki są zachowane prawidłowe warunki funkcjonowania stawu chrząstka stawowa odpowiednio adaptuje się do zwiększonych obciążeń. Intensywny styl życia oraz szeroko propagowany wzrost aktywności sportowej i uczestniczenia w niej coraz większej liczby osób w różnym wieku powodują, że układ stawowy poddawany jest bardzo dużym obciążeniom.

Chrząstka stawowa posiada specyficzną strukturę. Od innych tkanek różni się m.in. brakiem unaczynienia i unerwienia. Zbudowana jest z komórek mezenchymalnych chondrocytów oraz macierzy wraz ze zrębem proteoglikanowym i włóknami kolagenowymi. Zdolność do przenoszenia przez chrząstkę dużych obciążeń jest uwarunkowana takimi właściwościami jak wiskoelastyczność, twardość i sprężystość. Cechy te zależą od wzajemnej równowagi proteoglikanów i włókien kolagenowych oraz od metabolizmu chondrocytów [1].

Istotą schorzeń chrząstki jest destabilizacja toczących się w jej obrębie procesów syntezy i rozpadu, za które odpowiedzialne są chondrocyty. Powszechnie podzielany jest też pogląd, że to chondrocyty są celem nieprawidłowych czynników biomechanicznych (np. urazy ostre, przewlekłe) oraz, że czynniki biomechaniczne i genetyczne warunkują zmiany w prawidłowym funkcjonowaniu tych komórek [2].

Ostatnie 20 lat to okres burzliwego rozwoju metod leczenia uszkodzeń chrząstki stawowej oraz technik mających na celu jej regenerację. Szczególnie ostatnie dziesięciolecie dostarczyło wielu nowych możliwości, głównie w zakresie leczenia biologicznego.

## EPIDEMIOLOGIA

Zagadnienia patologii chrząstki stawowej są tematem licznych publikacji naukowych. Wielu autorów wskazuje, że uszkodzenia chrząstki stawowej oraz jej przedwczesne zużywanie stanowią obecnie narastający problem społeczny, ponieważ dotyczą milionów ludzi na świecie (wg Sellardsa 10-12% populacji [3]) i często w młodym wieku. Podkreśla się, że patologia chrząstki stawowej może dotyczyć około 80% ludzi powyżej 55 roku życia. Obserwowana narastająca „epidemia urazów” związana z rozwojem motoryzacji, sportu wyczynowego i rekreacyjnego oraz wzrostem tempa codziennego życia powoduje, że co trzeci uraz dotyczy kolana, co niejednokrotnie stanowi punkt wyjścia dla rozwoju zmian zwyrodnieniowych tego stawu.

## BACKGROUND

Good joint function requires a smooth surface with a low friction coefficient, which is offered by articular cartilage. As long as appropriate conditions for joint function are maintained, articular cartilage correctly adapts to increased loading. However, due to an intensive life style and the widely promoted boost in sports activities, practiced by an increasing number of persons of various ages, joints are subjected to very heavy loads.

Articular cartilage has a characteristic structure. What makes it different from other tissues is that, in particular, it is not vascularised and innervated. It is composed of mesenchymal cells, chondrocytes and a matrix with a proteoglycan framework and collagen fibres. The ability of cartilage to withstand heavy loading is afforded by such properties as viscoelasticity, firmness and resilience. These characteristics depend on the balance between proteoglycans and collagen fibres as well as on chondrocyte metabolism [1].

Underlying cartilage diseases is derangement of synthesis and decomposition processes mediated by chondrocytes. It is commonly believed that chondrocytes are affected by abnormal biomechanical factors (e.g. acute or chronic injuries) and that the functioning of these cells is dependent on biomechanical and genetic factors [2].

The last twenty years have been marked by a rapid development of articular cartilage treatment and regeneration techniques. Especially the last decade has brought numerous new opportunities, predominantly in the area of biological therapy.

## EPIDEMIOLOGY

Cartilage pathologies have been investigated in numerous studies. Various authors suggest that articular cartilage lesions and premature wear and tear of cartilage represent an aggravating social problem, since they affect millions of people worldwide (10-12% of population according to Sellards [3]), many of them in their youth. It is emphasised that articular cartilage pathology may be found in as many as 80% of people over 55 years of age. In the current escalating ‘injury epidemic’, associated with development of the motor industry, popularity of professional and adventure sports as well as an increasing pace of life, every third injury is to the knee, which frequently triggers degenerative processes in the joint.

In arthroscopy-based studies by various authors, cartilage lesions and injuries have accounted for 50-

W materiale artroskopowym różnych autorów stwierdzane schorzenia lub uszkodzenia urazowe chrząstki stanowią 50-80%: Aroen – 65,5%, Curl – 63%, Hjelle – 61%, La Prade – 63%, Trzaska – 50-76%, Widuchowski W. – 57,3% [4-9].

Zdecydowana większość autorów w swoich materiałach klinicznych wyróżnia dwie grupy występującej patologii chrząstki stawowej: uszkodzenia urazowe oraz schorzenia (choroby) chrząstki. Choć często trudnym jest, na podstawie obrazu artroskopowego, określenie etiologii uszkodzenia.

W analizie epidemiologicznej ważną jest próba określenia jaka grupa chorych, w jakim wieku, z jakim uszkodzeniem chrząstki kwalifikuje się do leczenia naprawczego chrząstki. Szczególnie ważne jest to w aspekcie kwalifikacji do leczenia z użyciem drogich technik jak np. przeszczep autogennych chondrocytów. Przyjęło się, iż „idealny” chory kwalifikujący się do zabiegu plastyki chrząstki to chory młodszy niż 45 lat z izolowanym, objawowym, głębokim uszkodzeniem chrząstki (3, 4 stopień), bez dodatkowych uszkodzeń w obrębie kolana i bez cech artrozy. Większość autorów wskazuje tu na liczbę od 3-4% do 8-11% chorych leczonych artroskopowo [4,9].

## DIAGNOSTYKA

W rozpoznawaniu patologii chrząstki stawowej wykorzystywane są w różnym stopniu elementy ogólnego schematu diagnostycznego. Najważniejsze z nich to: wywiad, badanie fizykalne oraz badania dodatkowe, w tym zdjęcia RTG, rezonans magnetyczny (MR), tomografia komputerowa (TK), ultrasonografia (USG) oraz artroskopia, nadal przez wielu uznawana za „złoty standard” w diagnostyce obrazów chrząstki stawowej kolana [8,10,11], pozwalająca na jednoczesne zastosowanie leczenia.

Spośród badań dodatkowych na podkreślenie zasługują:

- Zdjęcia RTG

W praktyce stosuje się zdjęcia w projekcji AP i bocznej oraz zdjęcia specjalne (zdjęcie tunelowe, zdjęcie osiowe rzepki, dynamiczne osiowe zdjęcie rzepki). Wykonanie podstawowych badań RTG jest standardem postępowania diagnostycznego.

- Rezonans magnetyczny

Badanie MR jest badaniem o dużym stopniu czułości i specyficzności, przez wielu autorów uznane za porównywalne z artroskopią. Ze wszystkich badań dodatkowych stosowanych w obrazowaniu chrząstki stawowej w zakresie techniki MR dokonał się największy postęp. Badanie to jest obecnie zalecane jako najważniejsze nieinwazyjne badanie stosowane w diagnostyce uszkodzeń i schorzeń powierzch-

80% of all injuries: 65.5% according to Aroen, 63% in Curl, 61% in Hjelle, 63% in La Prade, 50-76% in Trzaska, and 57.3% according to Widuchowski W. [4-9].

A vast majority of researchers distinguish two groups of cartilage pathologies in their clinical series: injuries caused by mechanical damage and lesions developing as a result of disease. However, it frequently proves difficult to determine the aetiology of a lesion based on arthroscopic evidence.

An important element of epidemiologic analysis is to determine which group of patients (age and type of cartilage lesion) should be qualified for reconstruction treatment. This seems especially valid in the case of expensive therapies, such as transplantation of autogenous chondrocytes. It is assumed that an ‘ideal’ patient qualifying for a reconstructive operation of cartilage is younger than 45 years and suffers from symptomatic isolated deep cartilage pathology (Grade 3, 4) without additional damage to the knee or evidence of arthrosis. Most authors assess the proportion of eligible patients to be in the range of 3-4% to 8-11% of those undergoing arthroscopy [4,9].

## DIAGNOSTIC WORK-UP

Articular cartilage pathologies are diagnosed using, to varying degrees, elements of the general diagnostic model. The most important of these include history-taking, physical examination and accessory investigations, including radiographs, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), ultrasound, and arthroscopy. The last method is still considered by many a ‘golden standard’ in the diagnostic work-up of knee cartilage lesions [8,10,11], enabling simultaneous treatment.

Accessory investigations of importance are discussed below:

- Radiographic imaging

Diagnostic practice mostly uses AP and lateral views and special views (tunnel view, axial patellar view, and dynamic axial imaging of the patella). Basic radiographic imaging is a standard procedure in the diagnostic work-up.

- Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance imaging is a highly sensitive and specific examination technique regarded by many authors as comparable to arthroscopy. Among all accessory investigations used for articular cartilage imaging, MRI has seen the greatest technological progress. This technique is currently recommended as the most important non-invasive examination in the diagnosis of cartilage injuries and le-

ni chrzęstnych. Na jego podstawie można z dużą dokładnością określić rozmiar uszkodzenia w poszczególnych warstwach [12,13]. Szczególnie dotyczy to patologii warstwy podchrzęstnej, której ocena jest nie jest możliwa przy użyciu artroskopii, jeśli powierzchnia chrzęstna jest zachowana.

Badanie MR może być wykorzystywane w diagnostyce zmian zwyrodnieniowych (w tym chondromalacji) i to we wczesnym okresie, osteochondritis dissecans, czy uszkodzeń urazowych. Jest stosowane również w ocenie chrząstki po zabiegach naprawczych.

Na podstawie prac Komitetu Obrazowania Chrząstki Stawowej przy Międzynarodowym Towarzystwie Leczenia Uszkodzeń Chrząstki w 2000 r. powstał spis sekwencji zalecanych do oceny chrząstki stawu kolanowego w badaniu MR [14].

## LECZENIE

Możliwość występowania wielu rodzajów i typów uszkodzeń oraz schorzeń chrząstki stawowej kolana, jak również niepoznana do końca reakcja chrząstki na uraz, czy na zastosowane leczenie sprawia, że sposób postępowania w tych przypadkach, przyjęty przez różnych chirurgów, nadal jest niejednolity. Postępowanie lecznicze w uszkodzeniach chrząstki zależy m.in. od wielkości, głębokości i lokalizacji uszkodzenia, towarzyszących uszkodzeń stawu i całego narządu ruchu, wieku, trybu życia i aktywności fizycznej chorego, a także od oczekiwań chorego w stosunku do wyników leczenia.

### Leczenie zachowawcze

Leczenie zachowawcze obejmuje różne metody chirurgiczne (np. unieruchomienie, punkcje), rozmaite formy fizyko- i kinezyterapii oraz farmakoterapię.

- farmakoterapia:
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne,
  - glikokortykosteroidy – podawane dostawowo,
  - leki modyfikujące strukturę chrząstki i przebieg choroby:
    - o hialuroniany,
    - o pochodne glukozaminy,
  - płytkowe czynniki wzrostu (osocze bogato-płytkowe, PRP) – podawane dostawowo,
  - komórki mezenchymalne szpiku – podawane dostawowo,
- fizykoterapia,
- kinezyterapia,
- metody chirurgiczne – np. punkcje, unieruchomienie,
- odciążanie.

sions. It enables very precise determination of the lesion dimensions in individual layers [12,13]. This is especially important for subchondral lesions, which may not be assessed with arthroscopy if the chondral surface is intact.

MRI may be used for diagnosis of degenerative lesions (including chondromalacia), even at an early stage, osteochondritis dissecans or mechanical injuries. It is also employed for cartilage assessment after reconstructive surgery.

In 2000, the Articular Cartilage Imaging Committee of the International Cartilage Repair Society compiled a list of pulse sequences recommended for MRI assessment of knee cartilage [14].

## TREATMENT

Since there are many types and forms of knee cartilage lesions and injuries and the cartilage response to injury and therapy has not been fully elucidated, the approaches employed by different surgeons still vary strongly. Treatment of cartilage lesions depends on factors such as the dimensions, depth and location of the lesion, accompanying injury to the joint and the entire musculoskeletal system, age, life style and physical activity of the patient as well as his or her expectations in relation to treatment outcomes.

### Conservative treatment

Conservative treatment encompasses a number of surgical techniques (e.g. immobilization, punctures), various forms of physical therapy and kinesiotherapy as well as pharmacotherapy.

- pharmacotherapy:
  - non-steroidal anti-inflammatory agents,
  - intraarticular glucocorticoids,
  - agents modifying the cartilage structure and course of disease:
    - o hyaluronates,
    - o glucosamine derivatives,
  - intraarticular administration of platelet growth factors (platelet-rich plasma, PRP),
  - intraarticular administration of bone marrow mesenchymal cells,
- physical therapy,
- kinesiotherapy,
- surgical techniques – e.g. punctures, immobilization,
- reducing load on the joint.

### Leczenie operacyjne

Istnieje wiele metod leczenia chrzęstnych, czy chrzęstno-kostnych uszkodzeń chrząstki. Można je podzielić na 4 kategorie:

- leczenie objawowe – mające na celu zmniejszenie objawów klinicznych: płukanie stawu (lavage), oczyszczanie (debridement), usunięcie chrząstki (chondrectomia),
- leczenie wykorzystujące nieodróżnicowane komórki pnia, czy fibroblasty ze szpiku kostnego: nawiercanie, mikrozlamania, abrazja i spongiolizacja,
- komórkowa indukcja chondrogenyzy – przeszczepy (auto-, allogenne): okostnowe, ochrzęstne (periosteum, perichondrial graft), przeszczepy chondrocytów, przeszczepy komórek mezenchymalnych szpiku,
- autogenne przeszczepy chrzęstno-kostne (plastyka mozaikowa, przeszczepy spongiolizowane, transpozycja chrzęstno-kostna).

Pierwsze 2 grupy zabiegów są przez niektórych określane jako „tradycyjne”, opierające się na regeneracyjnym potencjale podchrzęstnej warstwy kości i szpiku kostnego.

#### Debridement

Jest to wyrównywanie rozwłóknionej i nierównej powierzchni chrząstki. Często jest łączone z wygładzaniem (shaving) i lavage. Metoda została wprowadzona przez Magnussona [15]. Mimo, że po jej zastosowaniu nie obserwuje się regeneracji chrząstki to często daje bardzo dobre wyniki w zakresie poprawy funkcji kolana i zmniejszenia dolegliwości bólów. Poprawa ta jest zazwyczaj krótkotrwała.

#### Nawiercanie

Technika polegająca na nawiercaniu warstwy podchrzęstnej. Po raz pierwszy opisana przez Pridiego w 1959 r. [16]. Poprzez obniżenie ciśnienia wewnątrzkościowego możliwe jest zmniejszenie dolegliwości bólów. W nawierconych otworach tworzy się zazwyczaj chrząstka włóknista o słabszych właściwościach biomechanicznych.

#### Mikrozlamania

Metoda wprowadzona przez Steadmana w 1984 r. Polega na wykonaniu otworów za pomocą szydła kostnego w warstwie podchrzęstnej bez uszkodzenia płytki warstwy podchrzęstnej. Celem jest wytworzenie szorstkiej powierzchni, do której skrzep przykleja się mocniej i co pozwala na wytworzenie optymalnych warunków dla multipotencjalnych komórek szpiku do różnicowania [17].

### Surgical treatment

Chondral or osteochondral cartilaginous lesions may be treated using various techniques. The therapies may be divided into four categories:

- treatment aiming to alleviate symptoms: joint lavage, debridement, and chondrectomy,
- treatment employing undifferentiated stem cells or fibroblasts from bone marrow: drilling, microfractures, abrasion and spongiolisation,
- cellular induction of chondrogenesis – grafts (autografts and allografts): periosteal and perichondrial grafts, chondrocyte grafting, marrow mesenchymal cell transplants,
- osteochondral autografts (mosaicplasty, spongiolised grafts, osteochondral transposition).

The first two groups of therapies are sometimes referred to as ‘traditional’, i.e. based on the regenerative potential of the subchondral bone layer and bone marrow.

#### Debridement

This technique consists in levelling the defibrated and uneven cartilage surface. It is frequently combined with shaving and lavage. It was introduced by Magnusson [15]. Although debridement does not induce cartilage regeneration, it often produces very good outcomes in improving knee function and alleviating pain. The improvement tends to be short-term.

#### Drilling

This technique consists in drilling the subchondral layer. It was first described by Pridie in 1959 [16]. Reduction in the intraosseal pressure enables alleviation of pain. Fibrous cartilage of suboptimal biomechanical properties usually forms in the holes produced as a result of drilling.

#### Microfractures

The method was introduced by Steadman in 1984. It consists in producing openings in the subchondral layer using a bone awl without damaging the subchondral plate. The objective is to create a rough surface to which a thrombus clings more strongly and provide optimal conditions for the differentiation of multipotent marrow cells [17].

### AMIC

Metoda będąca połączeniem metody mikrofraktur z użyciem membrany kolagenowej (ang. autologous matrix induced chondrogenesis) [18]. Membrana stabilizuje i chroni powstający skrzep, stymuluje powstawanie kolagenu typu II, nieco ogranicza również krwawienie do jamy stawu. Do stabilizacji membrany stosowany jest klej tkankowy, a w przypadku większych ubytków dodatkowo szwy na obwodzie. Metoda pozwala na zaopatrywanie ubytków także o większej powierzchni  $> 2\text{cm}^2$ .

### Abrazja

Metoda wprowadzona przez Johnsona [19], polega na wyłęczkowaniu części podchrzęstnej. Celem, podobnie jak w poprzednich technikach, jest odsłonięcie warstwy unaczynionej i powodowanie krwawienia, a przez to stymulowanie potencjalnych mechanizmów naprawczych. W ostatnim okresie metoda ta jest rzadziej stosowana.

### Przeszczepy okostnowe i chrzęstne

Metody polegają na pokryciu ubytku chrzęstnego płatem okostnej lub chrzęstnej. Pierwsze doniesienia pojawiły się w latach 80 [20]. Wyniki podawane przez niektórych autorów są zachęcające. Modyfikacją tej metody jest zastosowanie szpiku kostnego podanego pod przeszczepiony płat. Multipotencjalne komórki szpiku pod wpływem czynników wzrostu ulegają przekształceniu w komórki otaczającej tkanki, co pozwala na zapoczątkowanie procesu regeneracji [21]. W ostatnim okresie metody te rzadziej stosowane.

### Przeszczepy chrzęstno-kostne

Pierwsze doniesienia na temat zastosowania przeszczepów chrzęstno-kostnych w leczeniu uszkodzeń kłykci udowych i piszczelowych pojawiły się już na początku XX wieku (Lexer 1908r. [22]). Pierwsze zachęcające wyniki przedstawił dopiero w latach 70 Aichroth [23]. Później były prace Blautha i Schucharda czy Outerbridgea potwierdzające skuteczność metody [24,25].

W latach 90 pojawiły się prace Hangodygo i Bobica. Hangody przedstawił metodę plastyki mozaikowej – ang. mosaicplasty. Polega ona na przeszczepieniu fragmentów chrzęstno-kostnych w kształcie walca. Przeszczepy pobierane są z miejsc nieobciążanych i przenoszone w miejsce ubytku. W 1996 r. Bobic przedstawił zasady metody autogennych przeszczepów chrzęstno-kostnych – OAT, opartej na przeszczepianiu masy chrzęstno-kostnej za pomocą specjalnych cylindrów [26,27].

### AMIC

Autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) combines the microfractures technique with the use of a collagen membrane [18]. The membrane stabilizes and protects the developing thrombus, stimulates the formation of collagen type II and slightly reduces bleeding into the joint cavity. Stabilization of the membrane is achieved through the use of tissue adhesive and, additionally, in the case of larger defects, stitches on the perimeter. This technique can be also used in the presence of even larger lesions ( $> 2\text{cm}^2$  in area).

### Abrasion

This technique, introduced by Johnson [19], is based on curettage of the subchondral layer. As with the previously described methods, the objective is to expose the vascularised layer and produce bleeding, thus stimulating potential reconstructive mechanisms. This method has been less popular recently.

### Periosteal and perichondrial grafts

In these techniques, the chondral defect is covered by a flap of the periosteum or perichondrium. The method was first described in the 1980s [20]. The results reported by some authors seem encouraging. A modification of the technique uses bone marrow administered under the implanted flap. Under the influence of growth factors, multipotent marrow cells transform into cells of the surrounding tissue, which initiates the regeneration process [21]. Recently these techniques have been used less frequently.

### Osteochondral grafts

Early reports on the use of osteochondral grafts in the treatment of lesions of femoral and tibial condyles appeared as early as the beginning of the 20th century (Lexer, 1908 [22]). The first encouraging results were presented much later, by Aichroth in 1970s [23]. Subsequently, papers by Blauth and Schuchard or Outerbridge confirmed the effectiveness of this technique [24,25].

The 1990s saw the publication of papers by Hangody and Bobic. Hangody presented the mosaicplasty technique, which consists in grafting cylinder-shaped osteochondral fragments. Grafts are derived from areas not subjected to joint loading and transferred to the lesion site. In 1996, Bobic described the principles of osteochondral autologous transplantation (OAT), which involves grafting osteochondral tissue using special cylinders [26, 27].

Inną techniką opartą również na przeszczepach chrzęstno-kostnych jest wprowadzona przez Stonea i Walgenblacha metoda autogennych spongiolizowanych przeszczepów chrzęstno-kostnych. Polega na usunięciu zniszczonej chrząstki, skrwawieniu miejsca uszkodzenia i następnie pobraniu z dołu międzykłykciowego bloczka zawierającego chrząstkę, okostną i błonę maziową. Bloczek chrzęstno-kostny jest spongiolizowany (skruszony) i w postaci jednolitej masy umieszczony w miejscu ubytku. Dzięki wcześniej wywołanemu krwawieniu przeszczepiona masa nie ulega odklejeniu. Metoda ta jest stosunkowo prosta i tania. Jednak przy jej zastosowaniu nie otrzymuje się chrząstki szklistej o wysokiej jakości [29].

Przeszczypty allogeniczne stosowane w leczeniu ubytków chrzęstnych to przeszczepy świeże lub mrożone. Wykorzystywane są głównie w leczeniu dużych ubytków. Ważne jest w tej metodzie, aby od czasu pobrania do przeszczepienia nie minęło więcej niż 7 dni (po tym czasie znacznie spada liczba żywych chondrocytów), oraz aby kształt i wielkość przeszczepu były odpowiednio dobrane. Leczenie tym sposobem przez wielu autorów zostało uznane za przewyższające inne metody, (głównie w leczeniu bardzo dużych ubytków) szczególnie w odniesieniu do OAT [29].

#### **Przeszczypty innych materiałów**

Prace doświadczalne oraz próby kliniczne wykazały możliwość zastosowania w leczeniu ubytków chrząstki różnego rodzaju biomateriałów. W pracach klinicznych potwierdzono skuteczność zastosowania włókniny węglowej, które spowodowało zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz wzmocniło tworzenie tkanki regeneracyjnej [30]. Prowadzono doświadczenia z użyciem innych biomateriałów: hydroksyapatytu, siatki tytanowej pokrytej hydrożelem poliwinylowym, biomateriałów polisacharydowych, czy różnych typów szkielek [31]. Zastosowanie kliniczne znalazły syntetyczne implanty zbudowane z kopolimeru glikolidu z laktidem (PLGA), włókien poliglikolidu i siarczanu wapnia. Pierwotnie zaprojektowane do wypełniania ubytków chrzęstno-kostnych po zabiegach np. plastyki mozaikowej stały się z czasem materiałem używanym jako pierwotne wypełnienie ubytku chrzęstno-kostnego [32,33].

#### **Inżynieria tkankowa – leczenie biologiczne**

Inżynieria tkankowa jest rozwijającą się i ewoluującą dziedziną, która znajduje zastosowanie w leczeniu uszkodzeń i utraty funkcji różnego rodzaju tkanek i narządów, w tym chrząstki stawowej.

Trzy zasadnicze kierunki prac inżynierii tkankowej w zakresie naprawy uszkodzeń chrząstki stawo-

Another technique based on osteochondral grafting is Stone and Walgenblach's method of spongiolised osteochondral autografts. It involves removing damaged cartilage, inducing bleeding at the injury site and collecting a sample containing cartilage, periosteum and synovial membrane from the intercondylar fossa. The osteochondral block is spongiolised (crumbled) and placed within the defect cavity in the form of a homogeneous mass. The previously induced bleeding prevents the mass from unsticking. The technique is relatively easy and cost-effective. However, it does not produce high-quality hyaline cartilage [29].

Allografts used in the treatment of chondral defects may be fresh or frozen. They are employed predominantly in the presence of large defects. With this method, it is important that grafting be performed no more than 7 days after collection of the material from the donor site (the number of alive chondrocytes considerably decreases after this time) and the shape and size of the graft be appropriately adjusted. This technique is considered superior to other methods, in particular OAT, by numerous authors (especially in therapy of very large defects) [29].

#### **Grafting of other materials**

Experimental research and clinical trials have demonstrated that various biomaterials may be used for treatment of cartilage defects. Clinical studies have confirmed the effectiveness of carbon fabrics grafting, which alleviated pain and enhanced development of regenerative tissue [30]. Experiments have been conducted on the use of other biomaterials, such as hydroxyapatite, titanium network covered with polyvinyl gel, polysaccharide biomaterials or various types of glass [31]. Clinical application has also been found for synthetic implants from Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA), polyglycolic fibres and calcium sulphate. Originally designed for filling osteochondral defects after procedures such as mosaicplasty, they subsequently came to be used as primary filling in osteochondral defects [32,33].

#### **Tissue engineering – Biological therapy**

Tissue engineering is a developing and evolving technique, which is applied to the treatment of injuries and functional loss of various tissues and organs, including articular cartilage.

Three basic directions of tissue engineering research on repair of cartilage lesions comprise the

wej obejmują: znalezienie odpowiedniego źródła komórek do potencjalnej regeneracji, matryc (podłoży) do ich osadzenia oraz zastosowanie odpowiednich czynników regulujących różnicowanie i funkcję implantowanych komórek.

### Komórki

Chondrocyty. W próbach naprawy ubytków chrząstki stawowej zaczęto stosować różne rodzaje komórek. Najbardziej uzasadnionym i oczywistym wydaje się użycie jako materiału naprawczego chondrocytów. W zakresie tych komórek przeprowadzono najwięcej badań i one znalazły najszerze kliniczne zastosowanie.

Przyjmuje się, że od 1987 r. przeszczep autogenych chondrocytów (ang. Autologous Chondrocyte Transplantation/Implantation), był przeprowadzony na świecie u ponad 12 tys. chorych. Technika polega na procedurze dwuetapowej. W pierwszym etapie pobiera się artroskopowo lub przez artrotomię fragment chrząstki (z powierzchni nieobciążonej). Z pobranej chrząstki po enzymatycznej obróbce izoluje się chondrocyty przeznaczone do hodowli. Po 14-21 dniach hodowli chondrocyty, po wcześniejszym wyczyszczeniu miejsca uszkodzenia z tkanki włóknistej, wszczepia się pod płat okostnej przszyty do brzegów ubytku [34]. Technika ta jest określana jako ACT 1-szej generacji. Metoda ta niesie ze sobą pewne niedogodności. Pobranie biopsji jest inwazyjne połączone z możliwym uszkodzeniem w miejscu pobrania, czy ograniczeniem funkcji stawu. Dodatkowo mała ilość komórek, niska aktywność mitotyczna i mała bioaktywność stwarzają kolejne ograniczenia w użyciu tej metody. Duże są również jej koszty. W związku tym prowadzone są badania nad użyciem chondrocytów z chrząstki małżowiny usznej, przegrody nosowej czy żeber [35,36]. Zastosowanie chondrocytów innych niż pochodzenia stawowego wymaga użycia odpowiednich czynników stymulujących i ukierunkowujących ich na różnicowanie i przekształcanie w komórki zdolne do wytwarzania odpowiedniej macierzy [37].

Fibroblasty. Innym rodzajem komórek mogącym być użytym do naprawy ubytków chrząstki, nad którym są prowadzone badania są fibroblasty. Najlepszym źródłem tych komórek jest skóra. Choć bezpośrednio wszczepienie tych komórek w miejsce ubytku chrząstki skutkuje wytworzeniem chrząstki włóknistej, to jednak po poddaniu ich hodowli w odpowiednich warunkach możliwe jest ukierunkowanie ich w fenotyp chondrocytarny [38, 39].

Komórki mezenchymalne. W ostatnim okresie, duże nadzieje zaczęto wiązać z zastosowaniem komórek mezenchymalnych [40]. Mogą stanowić główną alternatywę dla chondrocytów. Komórki te

search for a suitable source of cells for potential regeneration, matrixes (foundations) for implantation of these cells, and the use of appropriate regulators of the differentiation and function of implanted cells.

### Cells

Chondrocytes. Various types of cells started to be used for repairing articular cartilage defects. The use of chondrocytes for this purpose seems to be the most justified and obvious choice. This type of cells has been most intensively studied and has found the widest clinical application.

It is estimated that Autologous Chondrocyte Transplantation/Implantation has been performed in more than 12,000 patients since 1987. The technique consists of two stages. During the first stage, a sample of cartilage is collected via arthroscopy or arthrotomy (from an unloaded surface). Following enzymatic processing, chondrocytes are isolated from the cartilage sample for culturing. After 14-21 days of culturing and following removal of any fibrous tissue from the injury site, the chondrocytes are implanted under a periosteal flap stitched to the boundaries of the defect [34]. This method is referred to as 1st generation ACT. It is associated with certain disadvantages. The biopsy is invasive and may cause damage to the collection site or limit joint function. Further limitations to the use of this technique result from the small number of cells, low mitotic activity and low bioactivity. Costs are also high. In view to the above disadvantages, studies are under way employing chondrocytes harvested from cartilage of the auricle, nasal septum or ribs [35,36]. The use of chondrocytes from extraarticular sources requires appropriate stimulating factors which direct their differentiation and transformation into cells capable of producing adequate matrix [37].

Fibroblasts. Research is also being conducted on fibroblasts as potential material for the repair of cartilage defects. Skin is the best source of such cells. Although direct implantation of fibroblasts to the site of a chondral defect leads to the development of fibrous cartilage, culturing fibroblasts under appropriate conditions may direct their differentiation into the chondrocyte phenotype [38,39].

Mesenchymal cells. Recently, high hopes have been vested in the use of mesenchymal cells [40]. They may represent the main alternative to chondrocytes. These cells are pluripotent and may differentiate into various types of cells, including chondrocytes, under appropriate conditions. Their primary and most thoroughly investigated source is bone marrow. Other sources include adipose and muscular



są pluripotenne i w odpowiednich warunkach mogą się różnicować w różnego rodzaju komórki, w tym komórki chrzęstne. Podstawowym i najlepiej zbadanym ich źródłem jest szpik kostny. Inne źródła to tkanka tłuszczowa, mięśniowa, błona maziowa, czy okostna. Potencjalnym źródło komórek mezenchymalnych, mogą być płodowe i embrionalne komórki prekursorowe. Jednak ich wykorzystanie jest wiąże się z wieloma ograniczeniami technicznymi, jak również budzi wątpliwości natury etycznej.

Według niektórych autorów zastosowanie komórek mezenchymalnych w leczeniu ubytków chrzęstnych rekonstrukcji ubytków jest skuteczniejsze od przeszczepu autologicznych chondrocytów, a dodatkowo zdecydowanie tańsze [41-46].

### Podłoża – matryce

Modyfikacją techniki ACT było zastąpienie płata okostnej membraną kolagenową (ACT 2-giej generacji). Zmniejszało to rozległość zabiegu. Dodatkowo dwuwarstwowa budowa użytej membrany zapewnia lepszą ochronę zawiesiny chondrocytów będąc jednocześnie dla nich rusztowaniem. Wskazuje się również na jej możliwość stymulacji chondrocytów do wytwarzania kolagenu typu II [47-49].

ACT 3-ciej generacji, czyli implantacja autologicznych chondrocytów indukowanych w macierzy, polega na implantacji chondrocytów uprzednio „zatonionych” w podłożu, rusztowaniu (ang. scaffold). Podłoże takie musi być resorbowalne, nisko immunogenne, nietoksyczne, łatwo dopasowywać się do kształtu ubytku i przylegać do jego ścian, sprzyjać przyleganiu do niego komórek i wykazywać odpowiednią odporność mechaniczną. Rusztowania z biomateriałów nadają trójwymiarowy kształt, ukierunkowują rozwój tkanki i pozwalają na dogodne wprowadzenie komórek do stawu pacjenta. Główną zaletą rusztowań jest możliwość prowadzenia trójwymiarowej hodowli komórkowej, tak jak ma to miejsce w tkankach *in vivo*. Odpowiednia wielkość porów macierzy (rusztowania) pozwala na migrację komórek, ich przylgnięcie do warstwy powierzchniowej materiału, podczas gdy pory łączące pozwalają na wrastanie komórek w wewnętrzne rejony scaffoldu. W procesie regeneracji, równie ważne jak jednolita przestrzenna dystrybucja komórek, jest ich przestrzenna migracja i ukierunkowanie. Tak skonstruowany scaffold ma zapewnić dystrybucję nacisku na niego odpowiadającą rozkładowi sił w zdrowej powierzchni stawowej.

Aktualnie używane podłoża, naturalne jak i syntetyczne, są w jednej z trzech postaci: hydrożelu, gąbek lub siatek. Podłoża naturalne to m.in. matryce na bazie białka: kolagenowe, żelatynowe, fibrynowe.

tissue, synovial membrane and periosteum. Foetal and embryonic precursor cells may also potentially serve as a source of mesenchymal cells. However, their use is impeded by numerous technical limitations and gives rise to ethical dilemmas.

According to some authors, use of mesenchymal cells in reconstructive treatment of chondral defects is more effective than autologous chondrocyte transplantation and also considerably less expensive [41-46].

### Foundations – matrixes

The ACT technique has been modified by replacing the periosteal flap with a collagen membrane (2nd generation ACT). This approach reduced the extent of the surgery. Moreover, the double-layered structure of the membrane ensures superior protection of the chondrocyte suspension, while also acting as a scaffold. Researchers also point to its ability to stimulate chondrocytes to produce collagen type II [47-49].

Third-generation ACT, i.e. implantation of matrix-induced autologous chondrocytes, consists in implantation of chondrocytes which have previously been ‘immersed’ in the foundation, or scaffold. The foundation has to be resorptive, low immunogenic and non-toxic; it must easily adjust to the contour of the defect and adhere to its walls, promote cell adherence to it and demonstrate adequate mechanical resistance. Biomaterial scaffolds provide a three-dimensional shape, direct development of the tissue and offer a convenient way to introduce cells into the patient’s joint. The main advantage of scaffolds is that they allow the formation of a three-dimensional cell culture, which is what happens in tissues *in vivo*. An appropriate size of the matrix (scaffold) pores enables migration of cells and their adherence to the surface layer of the material, while connecting pores enable cell ingrowth inside the scaffold. In the regeneration process, spatial migration and direction of cells are as important as their uniform spatial distribution. This kind of scaffold structure is supposed to ensure a pressure distribution corresponding to that in a normal articular surface.

Currently available foundations, both natural and synthetic, come in three forms: hydrogel, sponge or network. Natural foundations include protein-based matrices composed of collagen, gelatine or fibrin. Carbohydrate-based polymers are made of polygly-

Polimery na bazie węglowodanów: kwasy poliglikolowe, agarosa, algina, hialuronian. Podłoża zbudowane są z polimerów syntetycznych: włókien węglowych, dacronu i teflonu [47-52].

### **Czynniki regulujące, stymulujące**

Trzecim elementem kompleksu komórka-podłoże są czynniki które mają indukować, ułatwiać i nasilać tworzenie macierzy chrzęstnej. Stanowią je 3 zasadnicze grupy czynników:

- czynniki wzrostu, siarczan chondroityny, kwas hialuronowy, insulina,
- metody terapii genowej,
- czynniki mechaniczne.

### **Czynniki wzrostu**

Zastosowanie białkowych czynników wzrostu ma udowodniony korzystny wpływ na proces leczenia uszkodzonej chrząstki in vivo [53]. Czynniki wzrostu wykazują działanie mitogenne na chondrocyty, nasilają syntezę DNA i składników macierzy (głównie proteoglikanów). Wykazano ich wpływ na regulację wzrostu i różnicowania komórek mezenchymalnych do chondroblastów i osteoblastów. Czynniki wzrostu są syntetyzowane przez m.in. komórki mezenchymalne, chondrocyty i komórki zapalne [53-56].

Do dotychczas zbadanych należą m. in.: transformujący czynnik wzrostu TGF beta-1, insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-I, czynnik wzrostu fibroblastów FGF, czynnik wzrostu pochodzący z płytek krwi i białko morfogeniczne kości BMP2 [55, 57-59].

W zakresie użycia czynników wzrostu do leczenia uszkodzeń chrząstki wiele kwestii wymaga wyjaśnienia. Jedną z nich jest sposób podania; bezpośrednio w iniekcjach dostawowych, czy z zastosowaniem biologicznych (biodegradowalnych) rusztowań: włóknika, kwasu poliglikolowego i czynnika TGF- $\beta$ , membrany kolagenowej, fibrynowe [55,56,59-61].

Inną ważną kwestią, stanowiącą istotne ograniczenie w stosowaniu czynników wzrostu jest ich krótki okres półtrwania i związana z tym trudność z utrzymaniem ich stałego dużego poziomu w miejscu uszkodzenia [53,55,56,58-61].

Możliwości zastosowania pozostałych czynników regulujących (stymulujących) z tej grupy, tj. siarczanu chondroityny, kwasu hialuronowego i insuliny w leczeniu uszkodzeń chrząstki stawowej jest zagadnieniem obszernym, przekraczającym swoją złożonością zakres niniejszego opracowania i będzie tematem odrębnego doniesienia

### **Terapia genowa**

Sposobem na ograniczenia w stosowaniu np. czynników wzrostu wynikających z ich krótkiego

colic acids, agarose, algin, hyaluronate. There are also foundations composed of synthetic polymers (carbon fibres, Dacron and Teflon) [47-52].

### **Regulating and stimulating factors**

The third element of the cell-foundation complex is factors responsible for inducing, facilitating and enhancing development of the chondral matrix. They may be divided into three basic groups:

- growth factors, chondroitin sulphate, hyaluronic acid, insulin,
- gene therapy methods,
- mechanical factors.

### **Growth factors**

The use of protein growth factors has a proven favourable effect on in vivo treatment of cartilage lesions [53]. Growth factors exert a mitogenic effect on chondrocytes and intensify the synthesis of DNA and matrix components (mainly proteoglycans). They have been demonstrated to regulate growth and differentiation of mesenchymal cells into chondroblasts and osteoblasts. Growth factors are synthesised in particular by mesenchymal cells, chondrocytes and inflammatory cells [53-56].

Research to date has covered e.g. the transforming growth factor (TGF beta-1), insulin-like growth factor (IGF-I), fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein (BMP-2) [55, 57-59].

A number of issues need to be elucidated as regards the use of growth factors for treatment of cartilage defects. One example is the manner of administration: is it advisable to supply growth factors directly via intraarticular injection or through the intermediary of biological (biodegradable) scaffolds, such as fibrinogen, polyglycolic acid and TGF- $\beta$  factor, collagen membrane and fibrin [55, 56, 59-61].

A further issue that is a significant limitation on the use of growth factors is their short half-life and the associated difficulty in maintaining a constant high concentration at the lesion site [53,55,56,58-61].

The possibility of employing the other regulating (stimulating) factors from this group, i.e. chondroitin sulphate, hyaluronic acid and insulin, in the treatment of articular cartilage lesions is a wide issue whose complexity exceeds the scope of this paper. It will be discussed in a separate report.

### **Gene therapy**

The limitations in the use of e.g. growth factors associated with their short half-life may be overcome

okresu półroczu może być zastosowanie metod terapii genowej, której głównym celem jest skoncentrowanie bioaktywnych cząsteczek w podłożu [62].

Istnieją już liczne doniesienia o doświadczalnym zastosowaniu terapii genowej w leczeniu ubytków chrząstki stawowej. Pierwszoplanowymi komórkami będącymi celem terapii genowej są komórki błony maziowej, chondrocyty oraz komórki mezenchymalne [62,63].

Metody terapii obejmują zarówno techniki *in vitro* (wyizolowanie i hodowla komórek docelowych), jak i *in vivo* (wprowadzenie wektorów do komórek w organizmie). Stosuje się zarówno techniki z użyciem wirusów (np. adenowirusów, retrowirusów), jak i bez ich użycia (np. polimery i liposomy) [62-64].

W warunkach *in vitro* stosowano między innymi wektory zawierające gen białek IGF-1 oraz TGF  $\beta$ . Po przeprowadzeniu transferu tych genów do komórek chrzęstnych, zaobserwowano wzrost zdolności chondrocytów do syntezy macierzy chrzęstnej oraz produkcją kolagenu typu II. W warunkach *in vivo*, prowadzono doświadczenia m.in. nad przeniesieniem genu kodującego BMP-7 [63-66].

Podstawowymi problemami w zakresie terapii genowej są bezpieczeństwo transferu genu oraz kontrola jego ekspresji. Wektory integrujące się z genomem komórki biorcy niosą ze sobą ryzyko wystąpienia mutacji i rozwoju procesu złośliwego lub zaburzenia regulacji wzrostu komórki i jej zatrucia w przebiegu chronicznej nadekspresji danego czynnika wzrostu [64-67]. Ponieważ ekspresja transgenu jest konieczna tylko przez okres wyleczenia uszkodzenia chrzęstnego konieczna jest możliwość jej wygaszenia. Trwają m.in. doświadczenia nad farmakologicznie kontrolowaną ekspresją genu. Przykładem jest regulacja ekspresji genu przez stężenie tetracykliny [68].

Najistotniejsze w zakresie metod terapii genowej jest określenie kombinacji transgenów najbardziej odpowiednich dla konkretnego typu uszkodzenia, na jakim etapie leczenia ma być zastosowana oraz jak najlepiej te geny dostarczyć i pobudzić ich ekspresję [65-67,69,70].

### Czynniki mechaniczne

W jamie stawowej chrząstka stawowa znajduje się w środowisku o zmniejszonej zawartości tlenu i zmiennym ciśnieniu hydrostatycznym. Udowodniono, że stwarzając podobne warunki w hodowlach *in vitro* można nasilić procesy chondrogenyzy. Niskie stężenie tlenu stymuluje proliferację i ekspresję kolagenu typu II oraz syntezę macierzy chrzęstnej [71,72]. Podobnie chondrocyty poddawane działaniu ciśnienia hydrostatycznego o wartościach podob-

ny gene therapy methods, whose key objective is to concentrate bioactive particles in the foundation [62].

Experimental application of gene therapy for treatment of articular cartilage defects has been discussed in numerous reports. In the first place, gene therapy targets cells of the synovial membrane, chondrocytes and mesenchymal cells [62,63].

Gene therapy methods include both *in vitro* (isolation and culture of target cells) and *in vivo* (introduction of vectors into cells in the body) techniques. Both methods are practised with the use of viruses (e.g. adenoviruses, retroviruses) and without them (e.g. polymers and liposomes) [62-64].

*In vitro* studies have been conducted, among others, with vectors containing the IGF-1 and TGF  $\beta$  protein gene. Gene transfer to chondrocytes increased their ability to synthesise chondral matrix and produce collagen type II. *In vivo* experiments have focused e.g. on transfer of the gene coding for BMP-7 [63-66].

The basic problems in gene therapy relate to the safety of gene transfer and control over its expression. Vectors that integrate with the genome of the recipient's cells entail the risk of mutations and malignant transformation or disturbance in cell growth regulation and intoxication of the cell as a result of chronic overexpression of the growth factor [64-67]. Since expression of the transgene is needed only during the period of healing of the cartilage lesion, it must be possible to inactivate the gene. Experiments e.g. on pharmacologically controlled gene expression are in progress, one example being the mediation of gene expression by tetracycline concentration [68].

The essential issue in gene therapy is to determine the combination of transgenes most suitable for a specific type of defect, the stage of treatment during which it should be applied and the optimal method of delivering the genes and stimulating their expression [65-67,69,70].

### Mechanical factors

In the chondral cavity, articular cartilage is in an environment with reduced oxygen content and variable hydrostatic pressure. It has been demonstrated that chondrogenesis may be enhanced *in vitro* by creating similar conditions in a culture. Low oxygen concentration stimulates proliferation and expression of collagen type II as well as synthesis of the chondral matrix [71,72]. Similarly, chondrocytes subjected to hydrostatic pressures similar to those occurring

nych do warunków naturalnych wykazały intensywniejszą produkcję kolagenu i macierzy w porównaniu do warunków statycznych. Innym czynnikiem stymulującym jest wpływ dynamicznej siły ściskającej, która wykazuje działanie stymulujące na chrząstkę, chondrocyty i komórki mezenchymalne [72-74].

## PODSUMOWANIE

Analizując współczesne możliwości leczenia uszkodzeń chrząstki stawowej i ich postęp na przestrzeni ostatnich 20 lat wydaje się, że udało się uzyskać poprawę w odniesieniu do wyników klinicznych. Problemem nadal pozostaje jakość uzyskiwanej chrząstki.

W przypadku uszkodzeń chrzęstnych, gdy nie chodzi o samoistnego wytworzenia naprawczej chrząstki włóknistej, a uszkodzeniom tym towarzyszą objawy mogące wskazywać na uszkodzenie chrzęstne, w celu pobudzenia reakcji naprawczej i wytworzenia chrząstki włóknistej, czy włóknisto-szklistej, zastosowanie mają techniki pobudzające szpik, np.: nawiercanie, mikrołzamania, abrazja. Techniki są tanie, zmniejszają objawy i są uznawane jako leczenie pierwszego rzutu. Jednak chrząstka włóknista ma gorsze właściwości mechaniczne i biomechaniczne w porównaniu do chrząstki szklistej. Jest gorzej zorganizowana i zawiera głównie kolagen typu I. Ponadto jest bardziej podatna na urazy. Gorsze właściwości powodują większe ryzyko rozwoju osteoartrozy.

W związku z tym zasadniczym celem w leczeniu uszkodzeń chrząstki stawowej jest uzyskanie tkanki chrzęstnej jak najbardziej zbliżonej do szklistej. Przeszczepy chrzęstnej, okostnej, czy chrzęstnokostne dają poprawę głównie w krótkim okresie. Z biegiem czasu wyniki ulegają pogorszeniu, szczególnie w odniesieniu do jakości powstałej chrząstki. Zwłaszcza problemem są duże głębokie ubytki. Wprowadzenie przeszczepu autologicznych chondrocytów z płatem okostnej oraz późniejsze modyfikacje (ACT 2-giej i 3-ciej generacji) poprawiło przede wszystkim wyniki kliniczne. Jak dotąd żadna z technik nie pozwoliła na uzyskanie trwałej chrząstki szklistej. Stąd pojawiły się próby zastosowania metod inżynierii tkankowej, aby w warunkach *in vitro* stworzyć przeszczep chrzęstny, który po implantacji ułatwiłby regenerację chrząstki *in vivo* [75].

Wydaje się, że podobnie jak w wielu innych dziedzinach medycyny, także w leczeniu uszkodzeń urazowych i schorzeń powierzchni chrzęstnych stawów, przyszłość należeć będzie do metod inżynierii tkankowej i terapii genowej.

naturally produced collagen and matrix more intensively than under static conditions. A further factor with a similar effect is the dynamic compressive force, which exerts a stimulating effect on the cartilage, chondrocytes and mesenchymal cells [72-74].

## SUMMARY

Analysis of the current therapeutic possibilities for the treatment of articular cartilage defects and progress in this area over the last 20 years seems to suggest that clinical improvements have been achieved. The quality of the newly-forming cartilage still poses a problem.

In the case of cartilage defects where curative fibrous cartilage does not form spontaneously and symptoms may indicate cartilage injury, techniques stimulating bone marrow, such as drilling, microfractures and abrasion, are used to induce healing and development of fibrous or fibrohyaline cartilage. These methods are cost-effective, they alleviate symptoms and are used as first-line therapies. However, fibrous cartilage has inferior mechanical and biomechanical properties compared to hyaline cartilage. It is less organised and contains predominantly collagen type I. Furthermore, it is more susceptible to injuries. These inferior properties increase the risk of osteoarthritis.

Accordingly, the basic objective in therapy of articular cartilage defects is to obtain cartilage as similar to hyaline cartilage as possible. Periosteal, perichondrial and osteochondral grafts predominantly produce short-term improvement. With time, the outcomes deteriorate, especially with regard to the quality of the newly formed cartilage. Deep defects pose particular problems. The advent of autologous chondrocyte transplants with a periosteal flap and subsequent modifications (2nd and 3rd generation ACT) have improved the results; however, it is mostly clinical outcomes that have improved. No technique has made it possible to obtain permanent hyaline cartilage so far. Hence, there have been attempts to employ tissue engineering for *in vitro* production of chondral grafts, which, after implantation, would facilitate *in vivo* cartilage regeneration [75].

The conclusion seems to be that, as in numerous other fields of medicine, the future of treatment of articular cartilage lesions and injuries will rest with tissue engineering and gene therapy.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Steinhagen J, Kurz B, Niggemeyer O, Bruns J. The pathophysiology of cartilage diseases. *Ortop Traumat Rehab* 2001; 3 (2): 163-174.
2. Widuchowski J. Artroskopia w diagnostyce i leczeniu uszkodzeń urazowych i schorzeń stawu kolanowego. Śl Akad Med, Katowice, 2002.
3. Sellards RA, Niho SJ, Cole BJ. Chondral injuries. *Curr Opin Rheumatol*, 2002; 14 (2): 134-141.
4. La Prade RF, Konowalchuk BK, Fritts HM, Wentorf FA. Uszkodzenia chrząstki stawu kolanowego. *Med Dypł* 2002; 11 (1): 71-84.
5. Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med* 2004; 32: 211-215.
6. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997; 13: 456-460.
7. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1000 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 2002; 18: 730-734.
8. Trzaska T. Transpozycja chrzęstno-kostna w leczeniu ubytków chrząstki stawu kolanowego. Akad Med, Poznań, 1999.
9. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007; 14: 177-82.
10. Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, Marcacci M. Tissue engineering technologies in cartilage regeneration: review. *Chir Kol Artrosk Traumatol Sport* 2005; 2 (3): 9-17.
11. Brittberg M. Decision making in cartilage repair surgery. *Chir Kol Artrosk Traumatol Sport* 2007; 4 (2): 11-18.
12. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of the cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am*, 2003; 85-A (suppl. 2): 58-69.
13. Burstein M, Winalski CS. New MRI techniques for imaging cartilage. *J Bone Joint Surg Am*, 2003; 85-A (suppl.2): 70-77.
14. Bobic V. ICRS Articular Cartilage Imaging Committee, ICRS Standards Workshops. *ICRS Newsletter III* 2000: 12.
15. Magnuson PB. Joint debridement and surgical treatment of degenerative arthritis. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73: 1-9.
16. Pridie KH. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Br* 1959; 41-B: 618-619.
17. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full thickness cartilage defects in the knee joint. *Oper Tech Orthop* 1997; 7 (4): 300-304.
18. Benthien J P, Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). A one-step procedure for retropatellar articular resurfacing. *Acta Orthop Belg* 2010; 76 (2): 260-263.
19. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. *Clin Orthop* 2001; 391: 306-317.
20. Ritsila V, Poussa M, Rubak JM, Snellman O, Osterman K. Periosteal and perichondrial grafts in reconstruction of patellar joint surface. *Acta Orthop Scand*, 1980; 56: 457-460.
21. Caplan AI. The mesengenic process. *Clin Plast Surg* 1994; 21 (3): 429-435.
22. Lexer E. Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1908; 6: 601-609.
23. Aichroth P. Osteochondral fractures on their relationship to osteochondritis dissecans of the knee. *J Bone Joint Surg* 1971, 53-B: 448-453.
24. Blauth W, Schuchardt E. *Orthopädisch-chirurgische Operationen am Knie*. Stuttgart-New York: G. Thieme Verlag; 1986.
25. Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE. The use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77 (1): 65-72.
26. Bobic V. Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996; 3 (4): 262-264.
27. Hangody L, Kish G, Karpai Z, Szerb I, Udvarhelyi I. Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defect. A preliminary report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1997; 5 (4): 262-267.
28. Stone KR, Walgenbach A. Surgical technique for articular cartilage transplantation to full thickness cartilage defects in the knee joint. *Oper Tech Orthop* 1997; 7(4): 305-311.
29. Gross AE. Repair of cartilage defects in the knee. *J Knee Surg* 2002; 15 (3): 167-169.
30. Benke G, Strzelczyk P, Kowalski M, Świąder P. Uzupełnianie ubytków chrząstki stawu kolanowego włókniną węglową. *Ortop Traumat Rehab* 2001; 3 (2): 227-234.
31. Oka M, Chang Y S, Nakamura T, Ushio K, Toguchida J, Gu H O. Synthetic osteochondral replacement of the femoral articular surface. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79 (6): 1003-1007.
32. Hile DD, Amirpour ML, Akgerman A, Pishko MV. Active growth factor delivery from poly(D,Llactide-co-glycolide) foams prepared in supercritical CO(2). *J Control Release* 2000; 66: 177-185.
33. Williams RJ, Gamradt SC. Articular cartilage repair using a resorbable matrix scaffold. *Instr Course Lect* 2008; 57: 563-71.
34. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Eng J Med* 1994; 331 (14): 889-895.
35. Vinatier C, Magne D, Moreau A, Gauthier O, Malard O, Vignes-Colombeix C, Daculsi G, Weiss P, Guicheux J. Engineering cartilage with human nasal chondrocytes and a silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel. *Journal of Biomedical Materials Research* 2007; 80A: 66-74.
36. Chung C, Mesa J, Miller GJ, Randolph MA, Gill TJ, Burdick JA. Effects of auricular chondrocyte expansion on neocartilage formation in photocrosslinked hyaluronic acid networks. *Tissue Engineering* 2006; 12: 2665-2673.

37. Marlovits S, Zeller P, Singer P, Resinger C, Vecsei V. Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *Eur J Radiol* 2006; 57: 24–31.
38. Martin I, Vunjak-Novakovic G, Yang J, Langer R, Freed LE. Mammalian chondrocytes expanded in the presence of fibroblast growth factor 2 maintain the ability to differentiate and regenerate three-dimensional cartilaginous tissue. *Experimental Cell Research* 1999; 253: 681–688.
39. French MM, Rose S, Canseco J, Athanasiou KA. Chondrogenic differentiation of adult dermal fibroblasts. *Annals of Biomedical Engineering* 2004; 32: 50–56.
40. Goessler UR, Bieback K, Bugert P, Heller T, Sadick H, Hormann K, Riedel F. In vitro analysis of integrin expression during chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells and chondrocytes upon dedifferentiation in cell culture. *International Journal of Molecular Medicine* 2006; 17: 301–307.
41. Adachi N, Sato K, Usas A, Fu FH, Ochi M, Han CW, Niyibizi C, Huard J. Muscle derived, cell based ex vivo gene therapy for treatment of full thickness articular cartilage defects. *Journal of Rheumatology* 2002; 29: 1920–1930.
42. Park Y, Sugimoto M, Watrin A, Chiquet M, Hunziker EB. BMP-2 induces the expression of chondrocyte-specific genes in bovine synovium-derived progenitor cells cultured in three-dimensional alginate hydrogel. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005; 13: 527–536.
43. Uematsu K, Hattori K, Ishimoto Y, Yamauchi J, Habata T, Takakura Y, Ohgushi H, Fukuchi T, Sato M. Cartilage regeneration using mesenchymal stem cells and a three-dimensional poly-lactidglycolic acid (PLGA) scaffold. *Biomaterials* 2005; 26: 4273–4279.
44. Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, Muneta T. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2521–2529.
45. Yokoyama A, Sekiya I, Miyazaki K, Ichinose S, Hata Y, Muneta T. In vitro cartilage formation of composites of synovium-derived mesenchymal stem cells with collagen gel. *Cell and Tissue Research* 2005; 322: 289–298.
46. Yan H, Yu C. Repair of full-thickness cartilage defects with cells of different origin in a rabbit model. *Arthroscopy* 2007; 23: 178–187.
47. Tong JC, Yao SL. Novel scaffold containing transforming growth factor-beta 1 DNA for cartilage tissue engineering. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 2007; 22: 232–244.
48. Zheng MH, Willers C, Kirilak L, Yates P, Xu J, Wood D, Shimmin A. Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI®): Biological and histological assessment. *Tissue Engineering* 2006; 4: 737–746.
49. Sittinger M, Huttmacher DW, Risbud MV. Current strategies for cell delivery in cartilage and bone regeneration. *Current Opinion in Biotechnology* 2004; 15: 411–18.
50. Chia SL, Gorna K, Gogolewski S, Alini M. Biodegradable elastomeric polyurethane membranes as chondrocyte carriers for cartilage repair. *Tissue Eng* 2006; 12: 1945–1953.
51. Bryant SJ, Davis-Arehart KA, Luo N, Shoemaker RK, Arthur JA, Anseth KS. Synthesis and characterization of photopolymerized multifunctional hydrogels: Water-soluble poly(vinyl alcohol) and chondroitin sulfate macromers for chondrocyte encapsulation. *Macromolecules* 2004; 37: 6726–6733.
52. Grad S, Kupcsik L, Gorna K, Gogolewski S, Alini M. The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations. *Biomaterials* 2003; 24: 5163–5171.
53. Benke G, Górecki A, Żarek S. Czynniki wzrostu i terapia genowa – perspektywy leczenia ograniczonych ubytków chrząstnych. *Ortop Traumat Rehab* 2001; 3 (2): 205–209.
54. Nawata M, Wakitani S, Nakaya H, Tanigami A, Seki T, Nakamura Y, Saito N, Sano K, Hidaka E, Takaoka K. Use of bone morphogenetic protein 2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52: 155–163.
55. Fortier L, Mohammed H, Lust G, Nixon A. Insulin-like growth factor-I enhances cell-based repair of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 2002; 84-B: 276–88.
56. Miyanishi K, Trindade MCD, Lindsey DP, Beaupre GS, Carter DR, Goodman SB, Schurman DJ, Smith RL. Effects of hydrostatic pressure and transforming growth factor-beta 3 on adult human mesenchymal stem cell chondrogenesis in vitro. *Tissue Engineering* 2006; 12: 1419–1428.
57. Fukumoto T, Sperling JW, Sanyal A, Fitzsimmons JS, Reinholz GG, Conover CA, O'Driscoll SW. Combined effects of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1 on periosteal mesenchymal cells during chondrogenesis in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11: 55–64.
58. Weisser J, Rahfoth B, Timmermann A, Aigner T, Brauer R. Role of growth factors in rabbit articular cartilage repair by chondrocytes in agarose. *Osteoarthritis Cart* 2001; 9 (Suppl. A): 48–54.
59. Gelse K, Jiang QJ, Aigner T, Ritter T, Wagner K, Poschl E. Fibroblast-mediated delivery of growth factor complementary DNA into mouse joints induces chondrogenesis but avoids the disadvantages of direct viral gene transfer. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1943–53.
60. Holland TA, Bodde EWH, Cuijpers VMJI, Baggett LS, Tabata Y, Mikos AG, Jansen JA. Degradable hydrogel scaffolds for in vivo delivery of single and dual growth factors in cartilage repair. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 187–197.
61. Coleman RM, Case ND, Guldberg RE. Hydrogel effects on bone marrow stromal cell response to chondrogenic growth factors. *Biomaterials* 2007; 28: 2077–2086.
62. Kim HT, Zaffagnini S, Mizuno S, Abelow S, Safran MR. A peek into the possible future of management of articular cartilage injuries: Gene therapy and scaffolds for cartilage repair. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2006; 36: 765–773.

63. Gan L, Kandel RA. In vitro cartilage tissue formation by co-culture of primary and passaged chondrocytes. *Tissue Engineering* 2007; 13: 831–842.
64. Saraf A, Mikos AG. Gene delivery strategies for cartilage tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 592–603.
65. Elisseff J. Injectable cartilage tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1849–1859.
66. Darling EM, Hu JCY, Athanasiou KA. Zonal and topographical differences in articular cartilage gene expression. *Journal of Orthopaedic Research* 2004; 22: 1182–1187.
67. Li Y, Tew SR, Russell AM, Gonzalez KR, Hardingham TE, Hawkins RE. Transduction of passaged human articular chondrocytes with adenoviral, retroviral, and lentiviral vectors and the effects of enhanced expression of SOX9. *Tissue Engineering* 2004; 10: 575–584.
68. Dhawan J, Rando T, Elson S, Bujard H, Blau H. Tetracyclineregulated gene expression following direct gene transfer into mouse skeletal muscle. *Somat Cell Mol Genet* 1995; 21:233-40.
69. Chen GP, Sato T, Ushida T, Ochiai N, Tateishi T. Tissue engineering of cartilage using a hybrid scaffold of synthetic polymer and collagen. *Tissue Engineering* 2004; 10: 323–330.
70. Park J, Gelse K, Frank S, von der Mark K, Aigner T, Schneider H. Transgene-activated mesenchymal cells for articular cartilage repair: a comparison of primary bone marrow-, perichondrium/periosteum- and fat-derived cells. *Journal of Gene Medicine* 2006; 8: 112–125.
71. Mauck RL, Nicoll SB, Seyhan SL, Ateshian GA, Hung CT. Synergistic action of growth factors and dynamic loading for articular cartilage tissue engineering. *Tissue Engineering* 2003; 9: 597–611.
72. Scherer K, Schunke M, Sellckau R, Hassenpflug J, Kurz B. The influence of oxygen and hydrostatic pressure on articular chondrocytes and adherent bone marrow cells in vitro. *Biorheology* 2004; 41: 323–333.
73. Miyayoshi K, Trindade MCD, Lindsey DP, Beaupre GS, Carter DR, Goodman SB, Schurman DJ, Smith RL. Dose- and time-dependent effects of cyclic hydrostatic pressure on transforming growth factor-beta 3-induced chondrogenesis by adult human mesenchymal stem cells in vitro. *Tissue Engineering* 2006; 12: 2253–2262.
74. Hansen U, Schunke M, Domm C, Ioannidis N, Hassenpflug J, Gehrke T, Kurz B. Combination of reduced oxygen tension and intermittent hydrostatic pressure: a useful tool in articular cartilage tissue engineering. *Journal of Biomechanics* 2001; 34: 941–949.
75. Kon E. Novel methods for treatment of chondral and osteochondral lesions. *Materiały z Międzynarodowej Konferencji: Współczesne metody leczenia biologicznego uszkodzeń chrząstki stawowej*; Katowice, 24-25.03.2011.

**Liczba słów/Word count:** 8936

**Tabele/Tables:** 0

**Ryciny/Figures:** 0

**Piśmiennictwo/References:** 75

*Adres do korespondencji / Address for correspondence*

*Dr n. med. Wojciech Widuchowski, Oddział Chirurgii Kolana, Artroskopii i Traumatologii*

*Sportowej, Wojewódzki Szpitala Chirurgii Urazowej*

*41-940 Piekary Śląskie, ul. Bytomska 62, tel./fax: (32) 393-43-23, e-mail: widuchw@mp.pl*

*Otrzymano / Received*

*17.10.2010 r.*

*Zaakceptowano / Accepted*

*24.02.2011 r.*



*This copy is for personal use only - distribution prohibited.*

