

Kasvutekijöiden käyttömahdollisuuksia luupuutosten ja -sairauksien hoidossa

Kristiina Heikinheimo, Anne Kokkari, Tia Turunen ja Hannu Aro

Kasvutekijät ovat pieniä, hormonin kaltaisia valkuaisaineita, joilla on monia tärkeitä tehtäviä solujen kasvun ja erilaistumisen säätelyssä. Erityisesti transformoiva kasvutekijä beeta -geeniperheeseen kuuluvat polypeptidit, kuten eräät luun morfogeneettiset proteiinit, ovat tärkeitä kovakudosten kasvuun ja erilaistumiselle. Kasvutekijöiden avulla pyritään tulevaisuudessa lisäämään mm. luun, hampaslun ja ruston muodostusta ja nopeuttamaan kovakudosten vaurioiden ja puutosten paranemista. Kliiniset hoitokokeet ovat jo meneillään, mutta luotettavia tuloksia on vasta vähän. Kliinisen käytön yhtenä ongelmana on kasvutekijöiden nopea inaktivoituminen ja kulkeutuminen pois vaikutuspaikalta. Tämän vuoksi tutkimus keskittyy sopivien kantajamateriaalien sekä geeniterapia- ja kantasolumenetelmien kehittämiseen.

Kasvutekijät ovat välttämättömiä yksilön kehitykselle. Ne säätelävät solujen kasvua ja erilaistumista kudoksiksi ja elimiksi. Aikuisella ne osallistuvat mm. kudosten uusiutumiseen ja kudოსvaurioiden paranemiseen. Tärkeimpiä kovakudosten kehitykseen osallistuvia kasvutekijöitä ovat transformoiva kasvutekijä beeta (TGF- β) -geeniperheen jäsenet, joita käsiteltiin Duodecim-lehdessä ensimmäisen kerran 17 vuotta sitten (Keski-Oja ja Alitalo, 1986). TGF- β -perheen jäsenet säätelävät mm. luun, hampaan ja ruston muodostumista, verisuonten kehittymistä, pehmytkudosvaurioiden paranemista sekä monien hormonien eritystä (Chang ym. 2002). Myös epidermaalinen kasvutekijä (EGF), fibroblastikasvutekijä (FGF), insuliininkaltainen kasvutekijä (IGF), verihiiutalekasvutekijä (PDGF) ja endoteelikasvutekijä (VEGF) osallistuvat kovakudosten muodostumiseen. Ne mm. lisäävät DNA- ja proteiinisynteesiä luussa ja muualla elimistössä ja edistävät solujen jakaantumista ja erilaistumista sekä verisuonten muodostumista (Lieberman ym. 2002a).

TGF- β -geeniperhe

TGF- β -geeniperheeseen tiedetään kuuluvan yli 50 jäsentä, joista nelisenkymmentä on löydetty ihmiseltä (taulukko 1). Geeniperhe jaetaan neljään alaperheeseen, jotka ovat TGF- β , aktiviini-inhibiinit, luun morfogeneettiset proteiinit (BMP) ja Müllerin tiehyeiden estotekijä (MIS). Lisäksi perheeseen kuuluu muutama kaukaisempi jäsen.

TGF- β -geeniperheen kasvutekijät ovat kooltaan noin 25–30 kDa. Proteiinista muodostuu ensin inaktiivinen esiaste, joka koostuu signaalipeptidistä, heikosti konservoituneesta esialueesta ja proteiinin kypsästä osasta (kuva 1A). Inaktiivista proteiinia on runsaasti varastoituneena mm. luussa ja hampaslussa, josta sitä vapautuu esimerkiksi trauman yhteydessä, kun elimistö tarvitsee kasvutekijöitä korjaamaan kudოსvauriota. Tällöin proteiinin kypsä osa irtoaa ja vapautuu muodostamaan aktiivisen kasvutekijädimeerin (kuva 1).

Taulukko 1. Transformoivan kasvutekijä beetan (TGF- β) geeni-perhe ihmisellä.

Proteiini	Kudosvaikutus
<i>TGF-β-alaperhe</i>	
TGF- β 1	Säätävät mm. solujen kasvua ja
TGF- β 2	erilaistumista ja solujen ulkoi-
TGF- β 3	sen väliaineen muodostusta
<i>Aktiviini-inhibiini-alaperhe</i>	
Aktiviini-inhibiini β A	Säätävät mm. useiden hormo-
Aktiviini-inhibiini β B	nien eritystä sekä luun ja ham-
Aktiviini-inhibiini β C	paan kasvua ja kehitystä
Aktiviini-inhibiini β E	
Inhibiini α	
<i>BMP-alaperhe</i>	
BMP-2 (BMP-2a)	Säätävät mm. hampaan, ruston
BMP-3 (osteogeeniini)	ja luun kasvua ja erilaistumista
BMP-4 (BMP-2b)	sekä luuhaavan paranemista
BMP-5	
BMP-6	
BMP-7 (OP-1)	
BMP-8 (OP-2)	
BMP-9 (GDF-2)	Liittyy maksan toimintaan
BMP-10	Ei tutkittu
BMP-11 (GDF-11)	Osallistuu useiden kudosten kehi-
	tykseen
BMP-15 (GDF-9b)	Osallistuu munarakkulan kehitykseen
BMP-16 (nodaali)	Säätää sydämen kehitystä
GDF-1	Osallistuu sikiön kehityksen säate-
	lyyn, ilmenee aivoissa
GDF-3	Ei tutkittu
GDF-5 (BMP-14)	Saattavat osallistua ligamenttien
GDF-6 (BMP-13)	(mm. hampaan kiinnityssäikeiden)
GDF-7 (BMP-12)	sekä jänteiden ja luun kehitykseen
GDF-8 (myostatiini)	Säätää lihasten muodostusta
GDF-9	Osallistuu munarakkulan kehitykseen
GDF-10 (BMP-3b)	Osallistuu luun muodostukseen
GDF-15	Ei tutkittu
MIS (AMH)	Estää Müllerin tiehyen muodostusta,
	säätää munarakkulan kehitystä

BMP = luun morfogeneettinen proteiini, GDF = kasvu- ja erilaistumistekijä, MIS = Müllerin tiehyiden estotekijä, OP = osteogeeninen proteiini, AMH = anti-Müller-hormoni

Luun morfogeneettiset proteiinit

Ensimmäiset havainnot luun morfogeneettisten proteiinien luuta indusoivasta vaikutuksesta kuvasi yhdysvaltalainen ortopedi ja tutkija M. R. Urist vuonna 1965. Hän osoitti, että implantoitaessa demineralisoitua luuta koe-eläimen ihonalaaiseen sidekudokseen sinne muodostui ensin rustoa ja sitten luuta (osteoinduktio). Tämän vuoksi kyseiset luusta löydetty kasvutekijät nimettiin luun morfogeneettisiksi proteiineiksi. Tutkimuksissa käytettiin aluksi lehmän luusta eristettyä, osittain puhdistettua ja useita eri BMP-kasvutekijöitä sisältävää uutetta (crude BMP). Tätä tutkimuslinjaa on jatkettu pyrki- myksenä löytää mahdollisimman luonnonmu- kainen seos luun eri BMP-kasvutekijöitä (Tuominen ym. 2000). Molekyylibiologisten tutki- musmenetelmien kehittymisen myötä alettiin tutkia myös yksittäisten luusta eristettyjen pro- teiinien ja rekombinanttiproteiinien (geenitekni- sesti tuotettu yhdistelmäproteiini) vaikutuksia. BMP-perheeseen kuuluu jo toistakymmentä pro- teiinia, joista monet osallistuvat kovakudosten muodostukseen (taulukko 1).

Toisin kuin muilla luun muodostukseen ja pa- ranemiseen liittyvillä kasvutekijöillä ainoastaan luun morfogeneettisilla proteiineilla on kyky muodostaa luuta in vivo. BMP-molekyylin löy- tymistä pidetään suurena edistysaskeleena luu- biologian alalla. Kliinisiin sovelluksiin tähtäävä BMP-tutkimus on edennyt nopeasti, ja se, mitä ennakoitiin kymmenen vuotta sitten, on jo osit- tain toteutunut (Peltonen ja Lindholm 1992).

Kasvutekijöiden anto hoidettavaan kudokseen

Yhtenä kliiniseen käytön ongelmana on liukoisen ja paikallisesti vaikuttavien valkuaisaineiden nopea inaktivoituminen ja kulkeutuminen pois hoidettavasta kudoksesta. Tämän vuoksi kasvu- tekijöiden antoon on pyritty kehittämään opti- maalaisia menetelmiä (kuva 2).

Proteiiniterapiassa pyritään pienentämään tarvittavan kasvutekijän määrää ja pidentämään vaikutusaikaa kohdekudoksessa kantajamateri- aalien avulla (kuva 2 A). Kantajan tulee olla

elävään kudokseen sopiva (biohteensopiva) ja vapauttaa liukoista kasvutekijämolekyyliä riittävän hitaasti, jotta uuden kudoksen muodostuminen käynnistyy. Kantaja voi olla joko elimistössä hajoava (biohajoava), jolloin luu korvaa materiaalin kokonaan, tai hajoamaton, jolloin materiaali jää pysyvästi elimistöön antamaan tukea luustolle (esim. tekonivelet). Huokoinen pintakerros on eduksi, ja hajoamattomia materiaaleja käytettäessä se mahdollistaa luun ja implantin välisen mekaanisen lukkiutumisen, koska tällöin luu pääsee kasvamaan implantin sisälle. Tärkeitä ominaisuuksia hyvälle kantajamateriaalille ovat myös biomekaaninen yhteensopivuus, steriloitavuus, helppo- ja monikäyttöisyys, säilyvyys ja hinta (Groeneveld ja Burger 2000, Li ja Wozney 2001).

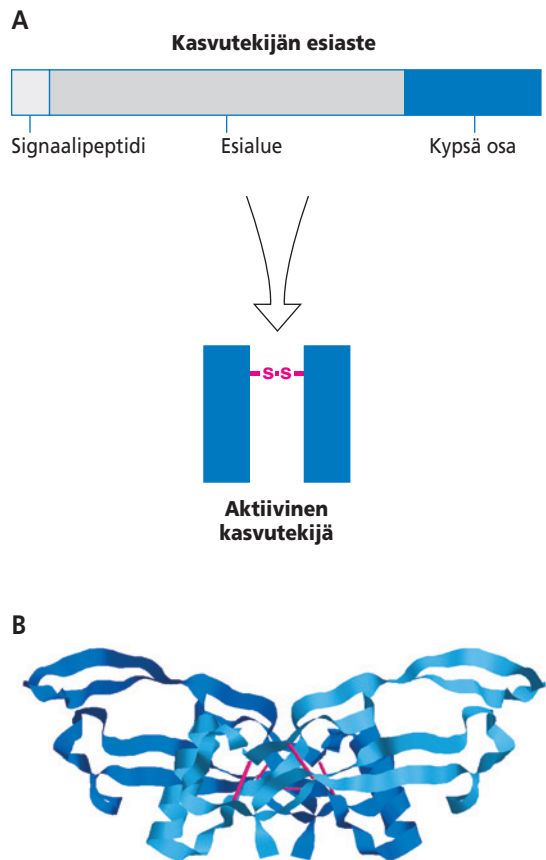
Kasvutekijöiden hallitussa annossa käytettävät materiaalit voidaan jakaa neljään ryhmään: 1) luonnon polymeerit, 2) keinotekoiset polymeerit, 3) epäorgaaniset materiaalit ja 4) näiden yhdistelmät eli komposiitit (Li ja Wozney 2001) (taulukko 2).

Yksifaasiset materiaalit eivät ole osoittautuneet optimaalisiksi. Nykyään tutkimus kohdistuu eri materiaalien yhdistämiseen, jolloin materiaalin ominaisuudet voidaan räätälöidä sopiviksi. Esimerkiksi polymeeri voidaan funktionalisoida kasvutekijän kiinnittymisen kannalta optimaaliseksi, ja lujitekuitujen lisäyksellä saada vastaamaan luun biomekaanisia vaatimuksia.

Geeniterapian avulla solu saadaan tuottamaan haluttua kasvutekijäproteiinia kohdeympäristöönsä jopa kuuden viikon ajan (Alden ym. 2002). Hoitoa on kokeiltu vasta eläimillä, eikä kliiniseen käyttöön liittyviä riskejä vielä tunneta. In vivo -geeniterapiassa halutun geenin sisältämä vektori (esim. adenovirus) siirretään kohdekudokseen injektioilla tai kantajamateriaaliin yhdistettynä (kuva 2 B). Ex vivo -geeniterapiassa solut eristetään yleisimmin luuytimeistä tai lihaksesta, ja niihin siirretään haluttu geeni in vitro. Tämän jälkeen geneettisesti muokatut solut siirretään kohdekudokseen sellaisenaan (kuva 2 C) tai kantajamateriaaliin yhdistettynä. Tällöin solut kykenevät paitsi tuottamaan kasvutekijää myös itse erilaistumaan kovakudosta muodostaviksi soluiksi. In vivo -geeniterapia on

helpompi toteuttaa, mutta ex vivo -geeniterapia vaikuttaisi turvallisemmalta (Li ja Wozney 2001).

Kantasoluista toivotaan apua erityisesti sellaisten vaurioiden hoitoon, jotka ovat muutoin vaikeasti tai ei lainkaan paranevia, kuten tuhoutunut rusto (esim. reuman vaikutuksesta), heikkorakenteinen luu (esim. sädetetty tai osteoporootinen) sekä hampaan kiille ja kiinnityskudokset. Kantasoluja voidaan eristää mm. ihmisen alkioista tai hoidettavasta potilaasta, ja kovakudosta muodostavia kantasoluja löytyy luuytimeistä (Liippo ja Lassila 2003). Eristetyt



Kuva 1. TGF- β -kasvutekijöiden proteiinirakenne. **A)** Proteiinin esiasteesta muodostuu aktiivinen kasvutekijä, esimerkiksi luun morfogeneettinen proteiini 2 (BMP-2). Kasvutekijä koostuu kahden kypsän osan muodostamasta dimeeristä, jossa rikkisilta yhdistää puolikkaat toisiinsa. **B)** BMP-2-dimeerin kolmiulotteinen malli. Ketjujen sisäiset ja väliset rikkisillat on merkitty punaisella. (Molekyylikoordinaatit: Protein Data Bank).

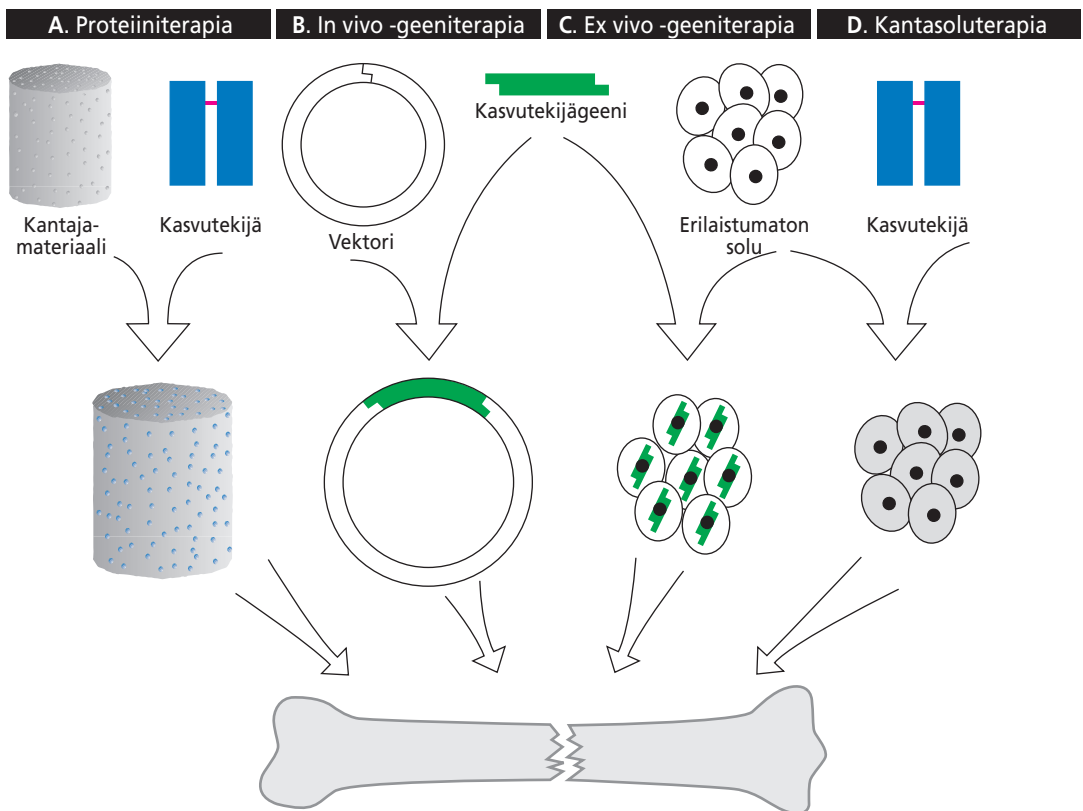
kantasolut saadaan erilaistumaan haluttuun suuntaan kasvattamalla niitä tiettyjen kasvutekijöiden läsnä ollessa. Tämän jälkeen esimerkiksi luusoluiksi erilaistuneet solut voidaan siirtää hoidettavaan kudokseen sellaisenaan (kuva 2 D) tai yhdessä kantajamateriaalin tai kasvutekijöiden tai molempien kanssa. Kantasolumenetelmien avulla on parhaassa tapauksessa mahdollista kasvattaa kokonaisia elimiä tai niiden osia kuten hampaita, mutta se edellyttää kehitystä säätelevien geenien ja niiden signaaliinsiirtojärjestelmien tarkkaa tuntemusta (Heikinheimo ym. 1998, Thesleff ja Tummers 2003).

Kasvutekijöillä saatuja eläinkoetuloksia

Luun morfogeneettiset proteiinit. Kasvutekijöitä BMP-2 ja BMP-7 (Osteogeeninen proteiini

(OP-1)) on tutkittu jo pitkään eri eläimillä (hiiri, rotta, kaniini, koira, miniporsas, vuohi, apina). Kantajamateriaalina on käytetty yleisimmin nautan demineralisoitua luuta ja kollageenia sekä biohajoavia muoveja. BMP-2:n ja -7:n avulla on edistetty hampaslun ja hammassementin uusiutumista, leukojen alueen laajojen luupuutosten paranemista ja vahvistettu poskiontelon pohjaa (augmentaatio) hammasimplanttihoidon varten (Li ja Wozney 2001, Schliephake 2002, Thesleff ja Tummers 2003). Pitkien luiden ja kallon luupuutosten paranemisesta, selkärangan luudutusleikkauksista ja luun venytshoidoista on myös saatu lupaavia tuloksia BMP-2:n, -3:n tai -7:n avulla (Li ja Wozney 2001, Li ym. 2002, Lieberman ym. 2002a).

Ex vivo -geeniterapiaa on kokeiltu pitkien luiden ja kallon luupuutosten hoidossa rohkaise-



Kuva 2. Kasvutekijöiden antomenetelmiä. **A)** Proteiiniterapia. Kasvutekijäproteiinin (esim. luun morfogeneettisen proteiini 2:n eli BMP-2:n) anto yhdessä kantajamateriaalin kanssa. **B)** In vivo -geeniterapia. Kasvutekijägeenin (esim. BMP-2) siirto hoidettavaan kohteeseen vektorin avulla. **C)** Ex vivo -geeniterapia. Kasvutekijägeenin siirto geneettisesti muokattujen solujen avulla. **D)** Kantasoluterapia. Kasvutekijöiden (mm. BMP-2:n) avulla luusoluiksi (osteoplasti) erilaistettujen kantasolujen siirto.

vin tuloksin (Alden ym. 2002, Lieberman ym. 2002b). In vivo -geeniterapian avulla on mm. saatu muodostumaan uudisluita putkiluun puutoksiin sekä edistetty jännesiirteen kiinnittymistä luuhun (Uusitalo ym. 2001, Alden ym. 2002, Martinek ym. 2002).

Muut kasvutekijät. Myös IGF-1:n, FGF:n, PDGF:n ja TGF- β :n vaikutuksia luupuutosten ja hampaan kiinnityskudosten paranemisessa on tutkittu vaihtelevin tuloksin (Tielinen ym. 1998, Lieberman ym. 2002a, Schliephake 2002). IGF:n ja PDGF:n yhdistelmän on havaittu edistävän mm. hampaiden kiinnityskudosten paranemista yksittäisiä proteiineja paremmin (Schliephake 2002).

Kallon ja alaleuan luupuutosten hoidossa on kokeiltu perifeerisestä verestä eristettyä verihiutalekonsentraattia (platelet rich plasma, PRP) yhdessä luusiirteen kanssa vaihtelevin tuloksin

(Aghaloo ym. 2002, Schliephake 2002). PRP sisältää useita eri kasvutekijöitä (mm. FGF, IGF, PDGF, TGF- β ja VEGF) ja osallistuu kudosten paranemiseen nopeuttamalla muun muassa solujen jakautumista ja verisuonten kehittymistä (Schliephake 2002). PRP ei kuitenkaan ole osteoinduktiivinen materiaali, eikä sen vaikutuksia luun muodostukseen tunneta tarkemmin.

Koska monilla kasvutekijöillä näyttää olevan edullisia vaikutuksia luun muodostukseen eri koe-eläimissä, useista kasvutekijöistä koottu seos yhdessä sopivan kantajamateriaalin kanssa saattaisi osoittautua kliinisessä käytössä tehokkaimmaksi (Cheng ym. 2003). Eri kasvutekijöiden heterodimeerien (kuten BMP-2/7 ja BMP-4/7) on myös osoitettu olevan vastaavia homodimeerejä osteoinduktiivisempia (Groeneveld ja Burger 2000).

Taulukko 2. Kasvutekijöiden kanssa käytettäviä kantajamateriaaleja ja niiden ominaisuuksia.

Kantajamateriaali	Edut	Haitat
<i>Luonnon polymeerit</i>		
Alginaatti, fibrini, hyaluronaatti, kollageeni, kitosaani	Hyvä bioyhteensopivuus Luonnollinen tarttumispinta kasvutekijöille	Steriloiminen vaikeaa Vähäinen lujuus
<i>Keinotekoiset polymeerit</i>		
PCL, PGA, PLA, PLGA, polyanhydridi, polyfosfaatti, PMMA	Muunneltavat ominaisuudet Valmistus ja sterilointi helppoa	Saattavat aiheuttaa tulehdusta (mm. liukenevat osat) ja hajoamistuotteet Saattavat denaturoida proteiineja Vähäinen lujuus
<i>Epäorgaaniset materiaalit</i>		
Alumiinioksidi, BAG, CPC, HA, koralli, TCP, titaani	Luunkaltainen rakenne Hyvä tarttumispinta kasvutekijöille	Prosessoiminen vaikeaa Hauraita Suuri kimmomoduuli
<i>Komposiitit</i>		
FRC, kollageeni/polymeeri-BAG, kollageeni/polymeeri-HA, kollageeni/polymeeri-koralli, kollageeni/polymeeri-PLGA, kollageeni/polymeeri-TCP	Eri materiaalien parhaiden ominaisuuksien yhdistäminen Hallittu biohajoavuus tai -aktiivisuus Mahdollisuus suureen lujuuteen	Valmistus monimutkaisempaa Pitkäaikaisvaikutuksista ei tietoa

BAG = bioaktiivinen lasi, CPC = kalsiumfosfaattisementti, FRC = kuitulujitteiset komposiitit, HA = hydroksiapatiitti, PCL = polykaprolaktoni, PGA = polyglykolidi, PLA = polyaktidi, PLGA = polyaktidi-glykolidikopolymeeri, PMMA = polymetyylimetakrylaatti, TCP = trikalsiumfosfaatti

Kasvutekijöiden käyttö suu- ja leukakirurgiassa

Tärkeimmät suu- ja leukakirurgiset käyttöalueet, joihin kasvutekijöistä toivotaan saatavan apua, ovat luusiirteen määrän vähentäminen ja parhaassa tapauksessa välttyminen luusiirteen otolta kokonaan, luutumisen nopeuttaminen hammasimplanttien ja luunsiirtojen yhteydessä sekä kasvomurtumien hoidossa, heikkorakenteisen (esim. sädetetyn tai osteoporoottisen) luun vahvistaminen sekä luun venytyshoito.

Pilottitutkimuksissa on yleensä pyritty arvioimaan kollageenisienen imeytetyn ihmisen rekombinantti-BMP-2:n ja -7:n (rhBMP-2 ja -7) käyttökelpoisuutta poskiontelon pohjan ja leukaluun vahvistamisessa sekä hampaan poistokuopan parantamisessa implanttihoitoa varten. Lähes kaikilla eli yhdellätoista kahdestatoista rhBMP-2-tutkimuspotilaasta havaittiin merkittävää luun muodostusta poskiontelon pohjalla (Boyne ym. 1997). Myöhemässä rhBMP-2-tutkimuksessa luu parani normaalin kaltaiseksi hampaiden poistokuopissa kuudella potilaalla ja leukaluussa neljällä, eikä yhtään hammasimplanttia menetetty kolmen vuoden seuranta-jakson aikana (Cochran ym. 2000). Kahdessa erillisessä tutkimuksessa pyrittiin vahvistamaan poskiontelon pohjaa (yhteensä kuusi potilasta) rhBMP-7:n avulla (Groeneveld ym. 1999, van den Bergh ym. 2000). Tulokset eivät olleet kuitenkaan vakuuttavia.

Verihiutalekonsentraattia (PRP) on kokeiltu alaleuan laajojen luupuutosten hoidossa ja poskiontelon pohjan vahvistamisessa (Marx ym. 1998, Froum ym. 2002). Marx ym. (1998) havaitsivat potilaan omaan hohkaluuhun sekoitettulla PRP:llä hoidetuissa luupuutoksissa tiheämpää luunkasvua kuin pelkällä hohkaluulla hoidetuissa. Froum ym. (2002) käyttivät poskiontelon pohjan vahvistamisessa PRP:tä yhdistettynä demineralisoituun nautan luuhun ja pienen määrään autogeenista luuta. Testiryhmän ja verrokkien välillä ei havaittu eroja luun muodostuksessa eikä luu-implanttiliitoksessa.

Osa edellä mainituista alustavista tutkimustuloksista herättää toiveita kasvutekijöiden kliinisestä käytöstä suu- ja leukakirurgiassa. Tarvi-

taan kuitenkin lisää kontrolloituja, satunnaisesti tutkimuksia suuremmilla potilasmäärillä sekä kasvutekijäyhdistelmiin ja annosteluun liittyvien ongelmien ratkaisua. Seuranta-aikojen tulee olla riittävän pitkiä, jotta kasvutekijöiden mahdolliset systeemivaikutukset selviävät. Myös potilaan omat kasvutekijät ja hormonit saattavat vaikuttaa kasvutekijöiden käyttäytymiseen in vivo (Groeneveld ja Burger 2000).

Kasvutekijöiden käyttö ortopediassa ja traumatologiassa

Kaksi tärkeintä aihetta rhBMP-kasvutekijöiden käytölle ortopedian alueella ovat selkärangan luudutusleikkaukset ja murtumien paranemisen edistäminen eli toimenpiteet, joissa on totunnaisesti käytetty joko autogeenista tai allogeenista induktiivista luunsiirtoa. Markkinoille on tulossa uusia synteettisiä luusiirteen korvikeaineita. Tällaisten aineiden käyttö on ollut vielä suhteellisen vähäistä (alle 10 % kaikista luunsiirteistä) Euroopassa ja Yhdysvalloissa (Greenwald ym. 2001). Uusilla materiaaleilla pyritään korvaamaan muun muassa allogeenisia hohkaluunsiirteitä, joita on käytetty yleisesti Suomessa (Lassus ym. 1999) ja muualla Euroopassa, sekä demineralisoidusta luusta tehtyjä osteoinduktiivisia tuotteita, joita on käytetty suhteellisesti enemmän Yhdysvalloissa. Eri luunkorvikemateriaalien keskinäisen paremmuuden arviointi on vaikeaa, koska suoria vertailevia satunnaisesti ja kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty (Greenwald ym. 2001). Myös eri hoitovaihtoehtoja vertailevat taloudelliset tutkimukset puuttuvat.

Kliiniseen käyttöön on hyväksytty kaksi geonitekniikalla valmistettua BMP-kasvutekijää rhBMP-2 (InductOs, Wyeth) ja rhBMP-7 (OP-1) (Osigraft, Stryker Biotech). Molemmat tuotteet perustuvat nautan kollageenin käyttöön kasvutekijän paikallisessa annossa ja edellyttävät ajoittain kollageenisienen kirurgista implantaatiota. Euroopassa rhBMP-2:n kliinisen käytön aiheena ovat tuoreet säären avomurtumat ja rhBMP-7:n käyttö on hyväksytty säärimurtumien hidastuneissa luutumisissa, joissa sen on osoitettu toimivan yhtä tehokkaasti kuin auto-

geeninen luusiirre (Friedlaender ym. 2001). Laajimmassa kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa oli mukana 450 avosäärimurtumapotilasta (Govender ym. 2002). Murtumien ydinnalukseen liitettiin satunnaistetusti paikallinen rhBMP-2-kasvutekijähoito. Säären avomurtumien paraneminen on tunnetusti ongelmallisinta, ja jopa puolella potilaista joudutaan uusintatoimenpiteeseen luutumisen aikaansaamiseksi. Tulokset osoittivat, että rhBMP-2-kasvutekijähoidolla voidaan vähentää merkittävästi näiden uusintatoimenpiteiden määrää, ja myös säärimurtumien paraneminen oli nopeampaa.

Yhdysvalloissa FDA:n hyväksymä laajin käyttöalue ovat selkärangan luudutustoimenpiteet, joissa on raportoitu hyviä tuloksia rhBMP-2:n käytöstä erityisesti interkorporaalissa nikamaluudutuksissa (Boden ym. 2002). Kasvutekijähoidolla on korvattu autogeenista luusiirrettä leikkauksissa, joissa käytetään erityyppisiä avoimia implantteja nikamakorpusten välillä (Burkus ym. 2002). Myös rhBMP-7-kasvutekijällä näyttää olevan autogeeniseen luusiirtoon verrattava teho selän luudutusleikkauksissa (Johnson ym. 2002).

Suurimpia odotuksia on kohdistettu BMP-kasvutekijöiden kliiniseen käyttöön luuimplanttien kuten tekoniiveltien kiinnityksen edistämisessä. Tässä suhteessa biologinen vaste kasvutekijään näyttää olevan monimutkaisempi kuin on oletettu, vaikka kokeellisissa olosuhteissa on saatu positiivisia tuloksia (Murakami ym. 2003). BMP-hoito voi indusoida hohkaluualueella primaarisesti luuresorption ennen osteoinduktiivista vastetta. Tällainen biologinen vaste saattaa rajoittaa vastaavaa kasvutekijähoitoa myös nivelen viereisissä hohkaluumurtumissa.

Rekombinanttiproteiini-rinnalle on tulossa potilaasta eristetty PRP. Kliiniseen käyttöön on saatavilla suhteellisen yksinkertaisia leikkausten aikana käytettä-

viä perifeerisen veren suodatusmenetelmiä, joilla päästään verihiutaleiden ja niiden mukana seuraavien kasvutekijöiden välittömään paikalliseen antoon. Näistä menetelmistä ei ole kuitenkaan vielä riittävää kliinistä näyttöä.

Lopuksi

Alustavat kliiniset tutkimukset BMP-kasvutekijöiden käytöstä kovakudosten hoidossa ovat olleet enimmäkseen rohkaisevia ja tukeneet eläinkokeissa saatuja tuloksia. Potilasmäärät ovat kuitenkin olleet toistaiseksi pieniä ja verrokki-ryhmät ovat usein puuttuneet. Tulosten luotettavuuden lisäämiseksi tarvitaan enemmän monikeskustutkimuksia suurilla potilasmäärillä. Kasvutekijöiden laajenevan käytön esteenä on useita edelleen ratkaisemattomia ongelmia, kuten kysymys proteiinin oikeasta annoksesta, kallis hinta ja optimaalisen kantajamateriaalin puuttuminen. Biomateriaali-, geeniterapia- ja kantasolututkimuksien toivotaan osaltaan ratkaisevan näitä ongelmia. Tutkimus on kuitenkin vasta aluillaan, eikä kasvutekijöiden käyttöturvallisuudesta, mm. systeemivaikutuksista, ole vielä tehty riittävän pitkäkestoisia seurantatutkimuksia. BMP-kasvutekijöiden odotetaan kuitenkin muodostuvan tulevaisuudessa tärkeäksi osaksi suu- ja leukakirurgisia sekä ortopedisia ja traumatologisia hoitoja.

YDINASIAT

- **Kasvutekijät ovat välttämättömiä solujen kasvulle ja kehitykselle.**
- **Luun muodostukseen liittyviä kasvutekijöitä voidaan käyttää kovakudosten korjaavassa hoidossa.**
- **Alustavat kliiniset hoitokokeet ovat olleet lupaavia, mutta tulosten luotettavuuden lisäämiseksi tarvitaan lisää monikeskustutkimuksia.**
- **Kasvutekijöiden laajenevaan käyttöön liittyy useita ratkaisemattomia ongelmia.**

Kirjallisuutta

- Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1176–81.
- Alden TD, Varady P, Kallmes DF, Jane JA, Helm GA. Bone morphogenetic protein gene therapy. *Spine* 2002;27 Suppl 16:S87–S93.
- Boden SD, Kang J, Sandhu H, Heller JG. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine* 2002;27:2662–73.
- Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, ym. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodont Rest Dent* 1997;17:11–25.
- Burkus JK, Gornet MF, Dickman CA, Zdeblick TA. Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages. *J Spinal Disord Tech* 2002;15:337–49.
- Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor- β superfamily. *Endocr Rev* 2002;23:787–823.
- Cheng H, Jiang W, Phillips FM, ym. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:1544–52.
- Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol* 2000;71:1241–57.
- Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, ym. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A Suppl 1:S151–8.
- Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:45–53.
- Govender S, Csimma C, Genant HK, ym. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:2123–34.
- Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN. Bone graft substitutes: Facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg* 2001;83-A Suppl 2, part 2:S98–S103.
- Groeneveld EH, van den Bergh JP, Holzmann P, ten Bruggenkate CM, Tuinzing DB, Burger EH. Histomorphometrical analysis of bone formed in human maxillary sinus floor elevations grafted with OP-1 device, demineralized bone matrix or autogenous bone. Comparison with non-grafted sites in a series of case reports. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:499–509.
- Groeneveld EHJ, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2000;142:9–21.
- Heikinheimo K, Bégue-Kirn C, Ritvos O, Tuuri T, Ruch JV. Activin and bone morphogenetic protein (BMP) signalling during tooth development. *Eur J Oral Sci* 1998;106 Suppl 1:S167–S173.
- Johnsson R, Stromqvist B, Aspenberg P. Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine* 2002;27:2654–61.
- Keski-Oja J, Alitalo K. Transformoiva kasvutekijä β ja pahanlaatuisen kasvu. *Duodecim* 1986;102:1015–23.
- Lassus J, Konttinen YT, Hannikainen P, ym. Luunsiirteiden käyttö ortopediassa. *Suom Lääkäril* 1999;54:4106–14.
- Li G, Bouxsein ML, Luppen C, ym. Bone consolidations is enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 2002;20:779–88.
- Li RH, Wozney JM. Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends Biotechnol* 2001;19:255–65.
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2002(a);84-A:1032–44.
- Lieberman JR, Ghivizzani SC, Evans CH. Gene transfer approaches to the healing of bone and cartilage. *Mol Ther* 2002(b);6:141–7.
- Liippo J, Lassila O. Kantasolut – keisarin uudet vaatheet? *Duodecim* 2003;119:757–61.
- Martinek V, Latterman C, Usas A, ym. Enhancement of tendon-bone integration of anterior cruciate ligament grafts with bone morphogenetic protein-2 gene transfer. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:1123–31.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638–46.
- Murakami N, Saito N, Takahashi J. Repair of a proximal femoral bone defect in dogs using a porous surfaced prosthesis in combination with recombinant BMP-2 and a synthetic polymer carrier. *Bio-materials* 2003;24:2153–9.
- Peltonen J, Lindholm S. Luunsiirto. *Duodecim* 1992;108:129–35.
- Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:469–84.
- Thesleff I, Tummers M. Stem cells and tissue engineering: prospects for regenerating tissues in dental practice. *Med Princ Pract* 2003;12 Suppl 1:S43–S50.
- Tielinen L, Manninen M, Puolakkainen P, ym. Polylactide pin with transforming growth factor beta 1 in delayed osteotomy fixation. *Clin Orthop* 1998;355:312–22.
- Tuominen T, Jämsä T, Tuukkanen J, ym. Native bovine bone morphogenetic protein improves the potential of biocoral to heal segmental canine ulnar defects. *Int Orthop* 2000;24:289–94.
- Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893–99.
- Uusitalo H, Hiltunen A, Ahonen M, Kahari VM, Aro H, Vuorio E. Induction of periosteal callus formation by bone morphogenetic protein-2 employing adenovirus-mediated gene delivery. *Matrix Biol* 2001;20:123–7.
- van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Groeneveld HH, Burger EH, Tuinzing DB. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone grafts. A clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2000;27:627–36.

KRISTIINA HEIKINHEIMO, dosentti, yliassistentti
heikinhe@netlife.fi
Turun yliopiston hammaslääketieteen laitos
Suu- ja leukakirurgian osasto
Lemminkäisenkatu 2
20520 Turku

ANNE KOKKARI, fil. yo., tutkija
Turun yliopiston hammaslääketieteen laitos
Hammasprotetiikan osasto & biomateriaalitutkimus
Lemminkäisenkatu 2
20520 Turku

TIA TURUNEN, HLL, LT, erikoistuva lääkäri
TYKS Suusairauksien klinikka
Lemminkäisenkatu 2
20520 Turku

HANNU ARO, professori
Turun yliopiston kirurgian klinikka
20520 Turku