

## **Klinički potencijal i izazovi korištenja genetski modificiranih stanica za obnavljanje zglobne hrskavice**

*Henning Madry, Magali Cucchiaroni*

Defekti zglobne hrskavice ne regeneriraju. Presađivanje autolognih zglobnih kondrocita, koje se klinički obavlja nekoliko desetljeća, postavilo je temelj za presađivanje genetski modificiranih stanica, koje imaju dvostruku ulogu tako što čine staničnu populaciju koja je sposobna za kondrogenezu i daju dodatan poticaj za obnavljanje zglobne hrskavice. Dosad dobiveni pokusni podatci pokazali su da genetski modificirani zglobni kondrociti i mezenhimalne matične stanice omogućuju dugotrajan izražaj transgena kada se presade u defekte zglobne hrskavice *in vivo*. Pretjerano lučenje terapijskih čimbenika pojačava strukturalna obilježja hrskavičnog obnavljajućeg tkiva. Kombinirana pretjerana ekspresija gena s komplementarnim mehanizmima djelovanja također je moguća, obećavajući daljnje poboljšanje obnove zglobne hrskavice. Značajne dobrobiti primijećene su u predkliničkim životinjskim modelima koji su u načelu prisposodiviji kliničkoj situaciji. Naposljetku, postoji uvjerljiv dokaz utemeljen na istraživanju kliničkog genskoga liječenja faze 1 u kojoj su transducirani fibroblasti ubrizgani u metakarpofalangealne zglobove pacijenata bez neželjenih učinaka. Da bismo ostvarili pun klinički potencijal takvoga pristupa, potrebno je poraditi na sigurnosti, izboru idealnog genskog vektorskog sustava koji bi omogućio dugotrajnu transgensku ekspresiju, identifikaciji najboljih terapijskih gena, presađivanje sa ili bez podupirućih biomaterijala, i utvrđivanje najbolje doze modificiranih stanica. S obzirom da su dostupne sigurne tehnike za stvaranje genetski konstruiranih zglobnih kondrocita i mezenhimalnih matičnih stanica, one mogu predstavljati novi put za poboljšano liječenje utemeljeno na obnavljanju zglobne hrskavice. A to, s druge strane, može biti korak prema odgovoru na pitanje obnavljanja zglobne hrskavice.