

Benjamin Bartek  
Dr. med.

## **Angiogene und osteogene Wirkung der Wachstumsfaktoren Bone Morphogenetic Protein-2 , Growth und Differentiation Faktor -5 (GDF-5) und GDF-5v453/v456 auf die Knochendefektheilung im Kaninchen**

Promotionsfach: Orthopädie und Unfallchirurgie  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. biol. hum. Wiltrud Richter

Die Rekonstruktion und Behandlung nicht-heilender Knochendefekte nach Fraktur oder Tumorresektion ist nach wie vor ein Problem der Orthopädie und Unfallchirurgie. Ein möglicher Therapieansatz ist der intraoperative Einsatz osteoinduktiver Wachstumsfaktoren, insbesondere aus der BMP-Familie. In der Literatur werden GDF-5 schwächere osteogene Eigenschaften zugeschrieben als BMP-2, aber gewisse Vorteile bezüglich Angiogenese postuliert. Eine neu generierte Mutante, mtGDF-5, weist eine größere osteoinduktive Potenz auf als der GDF-5 Wildtyp. Mit der vorliegenden Studie sollte in vivo geprüft werden, ob mtGDF-5 neben der besseren Osteoinduktivität gleichzeitig die für den GDF-5 Wildtyp berichteten Vorteile einer verbesserten Angiogenität gegenüber BMP-2 besitzt.

Am Radius von 44 Kaninchen wurde ein 15 mm langer Knochendefekt gesetzt, in den ein Kollagenschwamm mit entsprechendem Wachstumsfaktor eingebracht wurde. Die Einteilung der Tiere erfolgte anhand der verwendeten Faktoren sowie der Standzeit in acht Gruppen. Mittels Micro-CT Auswertungen (post mortem) erfolgte die Quantifizierung des neu gebildeten Knochens nach 14 Tagen Standzeit und die Beurteilung der Neo-Angiogenese nach 7 und 14 Tagen.

Die Behandlung mit jedem der 3 Wachstumsfaktoren (BMP-2, GDF-5 und mtGDF-5) zeigte nach 14 Tagen eine signifikant erhöhte Knochenneubildung gegenüber der Kontrollgruppe sowie einen signifikanten Anstieg des Knochenvolumens durch mtGDF-5 im Vergleich zu GDF-5. Die Analyse der Neoangiogenese innerhalb des Defekts erbrachte am siebten postoperativen Tag eine deutliche Überlegenheit der mit den Wachstumsfaktoren behandelten Tiere gegenüber der Kontrollgruppe; signifikant besser gegenüber der Kontrollgruppe waren die mit GDF-5 und mtGDF-5 behandelten Tiere. Ein kumulativer Effekt bei 7 und 14 Tagen Standzeit zeigte sich darüber hinaus in einer signifikanten Verbesserung der Gefäßneubildung mit GDF-5 und mtGDF-5 gegenüber BMP-2.

Mit dieser Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass der gentechnische Austausch zweier Methionin-Reste in der Aminosäuresequenz von GDF-5 gegen Valin, welches sich an den korrespondierenden Stellen bei BMP-2 befindet, zu der bereits beschriebenen erhöhten Osteogenität der neuen Mutante mtGDF-5 führt, ohne das für den GDF-5 Wildtyp bekannte angiogene Potenzial zu verlieren. Diesen Effekten scheinen unterschiedliche Rezeptor-Bindungsaffinitäten zugrunde zu liegen, insbesondere bezüglich des BMP Typ I Rezeptors. Die Aufklärung molekularer Unterschiede einer Therapie mit BMP-2 versus GDF-5 und mtGDF-5 ist eine spannende Fragestellung für künftige Untersuchungen.