

Krakowskie i warszawskie doświadczenia w leczeniu NTM komórkami macierzystymi

Wykorzystanie tkankowych komórek macierzystych w terapii wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet

DR N. MED. KLAUDIA STANGEL-WÓJCICKIEWICZ

KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA COLLEGIUM MEDICUM UNIwersYTET Jagielloński w Krakowie

Z powodu nietrzymania moczu cierpi od 9 do 49% kobiet w wieku około- i postmenopauzalnym. Na podstawie tych danych chorobę tę można uznać za chorobę społeczną. Nietrzymanie moczu (NTM) o typie wysiłkowym jest najczęściej spotykanym rodzajem tego schorzenia. Koszty leczenia, opieki, rehabilitacji chorych z NTM w Stanach Zjednoczonych w 2001 roku wyniosły ponad 16 miliardów dolarów. W Szwecji w 1990 roku wydatki te oszacowano na 2% nakładów na służbę zdrowia. Biorąc pod uwagę tendencję starzenia się społeczeństwa oraz wzrost średniej długości życia w krajach rozwijających, problem nietrzymania moczu stale narasta.

Pomimo wprowadzenia w ostatnich latach minimalnie inwazyjnych technik leczenia operacyjnego tj. slingów załonowych czy wprowadzania taśm polipropylenowych przez otwory zasłonięte - opisywane są nawroty wysiłkowego NTM, erozje taśm w 3 do 10%, infekcje oraz powstawanie tzw. „sztywnej cewki moczowej”. Również wykorzystanie materiałów takich jak teflony czy silikonu wiąże się z częstym wystąpieniem stanów zapalnych i może prowadzić do zatrzymania moczu. Dlatego też możliwość reperacji defektu dolnego odcinka dróg moczowych z zastosowaniem nowej, prawidłowo funkcjonującej tkanki gospodarza, bez niebezpieczeństwa odnerwienia, czy rewaskularyzacji, jawi się jako rozwiązanie niemalże idealne.

Ostatnie lata przyniosły znaczący rozwój technik inżynierii tkankowej oraz możliwość wykorzystania „dojrzałych” komórek macierzystych w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu wśród kobiet. Tkankowe komórki macierzyste udało się uzyskać z mięśni poprzecznie prążkowanych, z tłuszczu oraz z komórek mezenchymalnych szpiku kostnego. Takie postępowanie pozwala na uzyskanie macierzystych komórek mię-



śniowych (MDSCs- muscle-derived stem cells) oraz komórek tłuszczowych (ADSCs- adipose-derived stem cells). Komórki te posiadają zdolność różnicowania się w prawidłowo funkcjonujące komórki mięśniowe gładkie i poprzecznie prążkowane. Zachęcające wyniki leczenia MDSCs w innych schorzeniach jak np. w zawale mięśnia sercowego skłoniły naukowców do zastosowania terapii komórkowej, celem częściowego odbudowania lub uzupełnienia uszkodzonej tkanki, jaką w przypadku wysiłkowego NTM stanowi zewnętrzny zwieracz cewki moczowej. Naukowcy ze Stanów Zjednoczonych, pod kierownictwem doktora Carróa wykorzystali powyższe założenia i zastosowali czyste mioblasty w grupie kobiet z wysiłkowym NTM. Średni czas obserwacji wynosił 17 miesięcy. Badania zostały opublikowane w 2008 roku w International Urogynecology Journal. Nie opisywano żadnych skutków ubocznych leczenia. W badaniach na

modelu szczura, prowadzonych przez Chermansky'ego w 2004 roku (Urology), potwierdzono zdolność opisywanych komórek do tworzenia miotub oraz miofibrilii z odtworzeniem unerwienia, co pozwalało na wbudowanie się w strukturę uszkodzonego mięśnia jako jednostki fizjologicznie funkcjonalnej. Zaobserwowano połączenie MDSCs w warstwie komórek mięśni poprzecznie prążkowanych po 4 tygodniach od iniekcji.

Powyższe wyniki badań są bardzo zachęcające. Prowadzenie badań w różnych ośrodkach, wykorzystanie odmiennych typów komórek oraz weryfikacja sposobów ich podania - umożliwi sformułowanie obiektywnych wniosków na temat skuteczności terapii komórkowej w wysiłkowym nietrzymaniu moczu. Odkrycie „dojrzałych” komórek macierzystych może w przyszłości pozwolić na ominięcie politycznych i etycznych kontrowersji jakie rodzą się w przypadkach stosowa-

nia terapii komórkami macierzystymi, pochodzącymi z zarodków niewykorzystanych w procedurach zapłodnienia pozaustrojowego. W Polsce, gdzie badania z wykorzystaniem komórek macierzystych z ludzkich zarodków są prawnie zabronione, wykorzystanie komórek autologicznych pozwoli na prowadzenie badań z ww. tematu.

Założeniem projektu sponsorowanego przez firmę Polpharma SA (grant naukowy), jest uzyskanie autologicznej hodowli mioblastów z mięśnia szkieletowego kobiety.

Biopat pobrany od pacjentki zostanie przekazany do laboratorium, celem wykonania hodowli komórkowej. Szacowany okres hodowli może trwać od 6 do około 8 tygodni. Kolejnym etapem będzie podanie zawiesiny komórkowej w miejsce uszko-

dzzonego zwieracza cewki moczowej. Oczekiwany efekt ma być jego odbudowa i odzyskanie prawidłowej funkcji w utrzymaniu moczu.

Zaletą tej metody może stać się jej minimalna inwazyjność oraz zmniejszenie powikłań związanych z erozją taśm z materiałów syntetycznych, stosowanych w zabiegach operacyjnych.

Badanie w ramach projektu, prowadzone jest w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierowanej przez Profesora Antoniego Bastę i uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Obecnie zawiesina komórkowa została podana trzem kobietom, a ocena efektu le-

czenia wiąże się z datą zakończenia pełnej obserwacji tj. z 2011 rokiem.

Terapia w oparciu o komórki macierzyste nie jest już tylko „życzeniem przyszłości”. W wielu schorzeniach wykorzystuje się terapię komórkową jako alternatywny sposób postępowania. Zawał mięśnia sercowego, czy dystrofia mięśniowa Duchenna są tego najlepszym przykładem. Ze względu na prawno-etyczne ograniczenia, wykorzystanie embrionalnych komórek macierzystych nie jest powszechnie akceptowane. Odkrycie dojrzałych tkankowych komórek macierzystych pozwoliło na ominięcie wielu wątpliwości. Należy jednak pamiętać o wielu niewyjaśnionych elementach terapii, jak choćby o skuteczności w czasie, czy odległych efektach ubocznych. ■

Krakowskie i warszawskie doświadczenia w leczeniu NTM komórkami macierzystymi

Komórki w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu

DR N. WET. ANNA BURDZIŃSKA

KLINIKA IMMUNOLOGII, TRANSPLANTOLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH INSTYTUTU TRANSPLANTOLOGII WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

Wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM) jest najczęstszym typem braku pełnej kontroli nad oddawaniem moczu. Dwie podstawowe przyczyny tej postaci choroby to nadmierna ruchomość pęcherza i cewki moczowej (typ anatomiczny) i niewydolność mięśnia zwieracza cewki moczowej (typ zwieraczowy). Bardzo często dwa wymienione typy współlistnieją, jednakże zdecydowana większość metod leczenia niweluje jedynie komponentę anatomiczną w przebiegu choroby. Leczenie zachowawcze wzmacnia mięsień dna miednicy, natomiast najczęściej wykonywane zabiegi chirurgiczne polegają na podwieszaniu lub podpieraniu szyi pęcherza i cewki moczowej. Jedyne metody leczenia nakierowane specyficznie na strukturę zwieracza cewki to iniekcje okołocewkowe i sztuczny zwieracz. Iniekcje okołocewkowe są mało inwazyjne, jednak niestety stosunkowo mało skuteczne, natomiast sztuczny zwieracz jest metodą radykalną i kosztowną, a zatem rzadko stosowaną.

Nową koncepcją w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu na tle niewydolności zwieracza cewki moczowej jest wykonywanie transplantacji komórek macierzystych lub prekursorowych. Komórki macierzyste to takie, które wykonują podziały niesymetryczne, dzięki czemu część komórek potomnych zyskuje wyższy poziom zróżnicowania, a część pozostaje na poziomie niezróżnicowanym (odnawia populację komórek macierzystych). Komórki macierzyste są obecne zarówno w zarodkach, jak i u dorosłych organizmów. Natomiast komórki prekursorowe są bardziej zróżnicowane, dzielą się symetrycznie i są zdeterminowane do tworzenia konkretnej linii komórkowej. Wydaje się, że w celu usprawnienia upośledzonego zwieracza optymalną terapią byłoby wstrzyknięcie w osłabiony mięsień komórek miogennych (macierzystych lub prekursorowych). Celem takiego zabiegu byłoby doraźne wzmocnienie zwieracza poprzez różnicowanie się przeszczepionych komórek we włókna mięśniowe. ▶

Procedura przeszczepu komórek do zwieracza cewki moczowej:

1. Biopsja mięśnia lub pobranie komórek mięśniowych (minimalnie inwazyjny zabieg w znieczuleniu miejscowym – pobranie skrawka tkanki z mięśnia ramienia lub uda.
2. Hodowla, przygotowanie komórek do przeszczepu w laboratorium (czas – kilka tygodni).
3. Wstrzyknięcie zawiesiny komórek za pomocą cystoureteroskopu w zwieracz cewki moczowej (zabieg w znieczuleniu miejscowym, podpajęczynówkowym lub ogólnym).

► Dodatkowo istnieje nadzieja, że część podanych komórek mogłaby pozostać w stanie niezróżnicowanym i tym samym zwiększyć pulę regeneracyjną ostrzykniętego mięśnia. Komórki do takiego przeszczepu można pozyskać z mięśnia szkieletowego, który oprócz dojrzałych włókien mięśniowych zawiera też komórki niezróżnicowane. Oprócz komórek izolowanych z mięśnia szkieletowego rozważa się też inne populacje. Wiadomo na przykład, że pewne populacje komórek w szpiku, a także w krwi pępowinowej również mogą brać udział w regeneracji mięśni.

Przy dzisiejszym poziomie nauk biomedycznych możliwe jest wyizolowanie komórek macierzystych lub prekursorowych z niewielkiego skrawka tkanki mięśniowej, pobranego od dowolnej osoby. Dotyczy to nawet osób starszych. Dzięki temu możliwe jest przeszczepienie własnych komórek czyli wykonanie transplantacji autologicznej. W przeciwieństwie do standardowo wykonywanych transplantacji narządowych,

przeszczep taki nie jest narażony na odrzucenie. W ciągu ostatniej dekady przeprowadzono w kilku ośrodkach na świecie badania dotyczące wstrzyknięcia komórek do zwieracza cewki moczowej na modelach zwierzęcych. W ostatnich latach przeprowadzono również pierwsze próby kliniczne u ludzi z nietrzymaniem moczu. Jedną z nich miała miejsce w Austrii, drugą w Stanach Zjednoczonych. Grupa austriacka opublikowała wyniki przeprowadzonych przez siebie zabiegów – 123 kobiety z niewydolnością zwieracza (ocena po roku), 20 kobiet (ocena po 2 latach) i 63 mężczyzn po usunięciu prostaty (ocena po roku). Wstrzykiwali oni zarówno prekursorowe komórki miogenne (mioblasty), komórki tkanki łącznej (fibroblasty), jak i kolagen. Opublikowane wyniki są rewelacyjne, ponieważ po roku 79 % kobiet trzymało mocz, u 16 % stwierdzono wyraźną poprawę, a u 9 % lekką poprawę. Spośród 20 kobiet leczonych przeszczepem komórkowym, u których możliwa była ocena po 2

latach – 16 miało pełną kontrolę nad mikcją. U mężczyzn po prostatektomii, rok po transplantacji mioblastów i fibroblastów mocz trzymało 65 % pacjentów, u 27 % uzyskano poprawę, a jedynie u 8 % stwierdzono brak poprawy. Wyniki publikowane przez badaczy ze Stanów Zjednoczonych obejmują jedynie 8 kobiet z nietrzymaniem moczu na tle niewydolności zwieracza, u których przeprowadzono przeszczep komórkowy. W odróżnieniu od grupy austriackiej, amerykańskie wstrzykiwali populację komórek macierzystych (nie prekursorowych) izolowanych z mięśni (MDSC – muscle derived stem cells). Ocena po roku ujawniła poprawę, u 5 z 8 leczonych kobiet, w tym u jednej pełne wyleczenie. Co ciekawe, poprawa nie następowała natychmiast po zabiegu, a dopiero po 3-8 miesiącach, co sugeruje, że komórki macierzyste ulegają podziałom w miejscu wstrzyknięcia i stopniowej integracji z lokalnymi włóknami mięśniowymi. Jak dotychczas, nie ma żadnych doniesień o efektach ubocznych terapii komórkowej stosowanej w przypadku nietrzymania moczu.

Wyniki te są bardzo obiecujące, jednak należy mieć świadomość, że mimo niewiarygodnego postępu w dziedzinie transplantologii komórkowej, przeszczepy takie to wciąż stapanie po niepewnym gruncie. Wiele kwestii związanych z biologią komórek macierzystych i ich zachowaniem po przeszczepie (nie tylko do cewki moczowej) pozostaje niewyjaśnionych. Zwłaszcza dotyczy to komórek o niskim stopniu zróżnicowania, u których ze względu na duży potencjał różnicowania istnieje ryzyko transformacji nowotworowej.

Poza tym, trzeba pamiętać, że rezultaty na większej grupie pacjentów były uzyskane w jednym ośrodku. To za mało aby wyciągać daleko idące wnioski. Obecnie rozpoczyna się wieloośrodkowa próba kliniczna mająca na celu ocenę skuteczności przeszczepu komórek miogennych u kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu. W badaniu tym będzie brała udział m.in. Klinika Urologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wyniki takiej próby pozwolą na weryfikację dotychczasowych doniesień. Prace nad izolacją i hodowlą komórek do przeszczepu są natomiast prowadzone w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM. Współpraca obu jednostek daje nadzieję, że w przypadku potwierdzenia wysokiej skuteczności metody, w niedalekiej przyszłości transplantacja komórkowa będzie jedną z alternatyw w leczeniu nietrzymania moczu u ludzi również w Polsce. ■

