

Wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność auto- i allogenicznych mezenchymalnych komórek stromalnych w gojeniu przetok odbytu powstałych w przebiegu choroby Leśniowskiego i Crohna – streszczenie projektu

Przetoki odbytnicze są nieprawidłowym połączeniem pomiędzy odbytnicą lub odbytem, a sąsiednimi strukturami w obrębie krocza. Do 80% przetok powstaje w wyniku zapalenia gruczołów odkryptowych, zaś pozostałe 20% powstaje w przebiegu choroby Leśniowskiego i Crohna (ChLC), urazów mechanicznych i jatrogenie. Powstanie ropnia i przetoki jest konsekwencją procesu zapalnego, który w przypadku ChLC wynika wprost z podłoża immunologicznego tej choroby.

Skuteczność pierwszorazowego zaopatrzenia chirurgicznego przetoki waha się od 40 do 70%. Drugorazowe zaopatrzenie przetok jest skuteczne w ok. 40%. Nawet połowa pacjentów nie zostaje trwale wyleczona. Szczególnie trudnymi w leczeniu są perinealne formy ChLC (Fistulizing Crohn Disease). Pomimo coraz lepszych wyników leczenia biologiczno-chirurgicznego nawroty występują u 30-50% chorych. "Trudne" przetoki dotyczą młodej populacji, zwykle w pełni aktywnej zawodowo i społecznie. Ze względu na charakter objawów (utrata kontroli trzymania stolca, ból, świąd w okolicy odbytu) pacjenci tracą zdolność pracy, obniża się poczucie wartości własnego ciała. Pojawiają się poczucie wykluczenia społecznego, a nierzadko myśli samobójczych. Znaczny postęp w leczeniu przetok występujących w przebiegu ChLC, dokonał prof. Garcia-Olmo stosując tłuszczopochodne, mezenchymalne komórki macierzyste/podścieliska (z ang. Adipose-derived Stem Cells - ASC). ASC działają w mechanizmie bezpośrednim (re-populacja tkanki, różnicowanie do fibrocytów) oraz pośrednim (immunomodulacja, wydzielanie czynników wzrostowych, właściwości proangiogenne, promowanie napływu fibroblastów do rany, wydzielanie kolagenów). Własności ASC doskonale odpowiadają na wyzwania, jakie leżą u podstaw gojenia ubytku tkankowego jakim jest przetoka, szczególnie o immunologicznej etiologii ChLC. Stąd też zastosowanie ASC w połączeniu z poprawnym zabiegiem chirurgicznym pozwoliło osiągnąć 50-90% zagojonych przetok w przebiegu ChLC w badaniach prowadzony przez Garcia-Olmo i inne grupy.

Celem projektu jest porównanie skuteczności leczenia przetok w przebiegu ChLC z wykorzystaniem produktów auto- i allogenicznych, a przez to uzyskanie odpowiedzi, który mechanizm działania jest czy za obserwowany w badaniach klinicznych efekt wspomaganego gojenia przetok przez ASC związany jest z mechanizmem pośrednim (parakrynym, produkty allogeniczne) czy bezpośrednim (re-populacyjnym, produkty autologiczne)?

Zaplanowano badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność autologicznych z allogenicznymi MSC względem grupy kontrolnej (placebo) w gojeniu przetok w przebiegu ChLC. Badanie III fazy będzie miało 3 ramiona, każde po 80 pacjentów, z czego 1/3 stanowi grupę kontrolną (placebo), 1/3 grupę otrzymującą autoMSC, zaś 1/3 grupę otrzymującą alloMSC. Głównymi kryteriami włączenia będą: przetoka w przebiegu choroby L-C, przetoka po co najmniej 1 interwencji chirurgicznej. Interwencja: (1) chirurgiczne zaopatrzenie przetoki i pobranie tkanki tłuszczowej, (2) podanie badanego produktu leczniczego po 2-4 tygodnia od interwencji chirurgicznej. Punktami końcowymi będą: (1) odsetek wygojonych przetok w 3 i 6 miesiącu, (2) odsetek nawrotów przetok w 12 miesiącu, (3) odsetek przetok bezobjawowych, (4) odsetek przetok w remisji.

Równoległe do badania klinicznego będzie prowadzone biobankowanie materiału od polskiej populacji pacjentów z ChLC (krew wg wymogów konkursu). Ponadto, przeprowadzona zostanie charakterystyka mikrobiomu jelitowego i przetokowego oraz charakterystyka porównawcza leuków autologicznych i allogenicznych. Celami poznawczym badania są: (1) określenie różnic pomiędzy transkryptomem i proteomem autologicznych i allogenicznych produktów i ich zależnością od wystąpienia punktów końcowych badania, (2) określenie związku pomiędzy szansą zagojenia oraz nawrotu przetoki, a różnorodnością mikrobiomu jelitowego i przetokowego, (3) określenie związku pomiędzy różnicą pomiędzy składem mikrobiomów jelitowego i przetokowego, a szansą na zagojenie i nawrotowi przetoki oraz przebieg ChLC.

W pierwszym roku realizacji projektu badanie zostanie uruchomione w 1 ośrodku. W kolejnym – uruchomione zostaną 2 kolejne ośrodki. W okresie organizacji i uruchamiania kolejnych ośrodków, zostanie przeprowadzony trening dla chirurgów/badaczy, w zakresie pracy z produktami komórkowymi, protokołu badania oraz pozyskiwaniem próbek do charakterystyki polskiej populacji pacjentów z ChLC.

Realizacja projektu pozwoli odpowiedzieć na fundamentalne pytanie dotyczące zasadności stosowania terapii komórkowej we wspomaganiu leczenia przetok u pacjentów z ChLC, a poprzez porównanie produktów auto- z allogenicznymi: który mechanizm działania MSC jest dominujący w gojeniu tkanek, bezpośredni (produkt autologiczny) czy pośredni (produkt allogeniczny)? Dzięki charakterystyce proteomów autologicznych i allogenicznych ASC ATiMP możliwe będzie precyzyjne wytłumaczenie obserwacji klinicznych.

Ponadto, dzięki analizie mikrobiomu jelitowego i przetokowego poznana zostanie zależność pomiędzy różnorodnością wymienionych mikrobiomów a zagojeniem przetoki. Daje to szansę na określenie nowych czynników wpływających na gojenie przetok odbytu oraz (dzięki ocenie klinicznej uczestników badania) przebieg choroby ChLC.