

CÉLULAS ESTAMINAIS DERIVADAS DO TECIDO ADIPOSO: UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO TERAPÊUTICA NAS FÍSTULAS PERIANAIS ASSOCIADAS À DOENÇA DE CROHN

Tavares, M.M.R.; Barbosa, L.E.R.; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

INTRODUÇÃO

A incidência e a prevalência da doença de Crohn (DC) tem aumentado e, ao longo do decurso da doença, cerca de 20% dos doentes irão desenvolver fístulas perianais com impacto significativo na sua qualidade de vida. Apesar dos tratamentos médicos e cirúrgicos utilizados atualmente, o tratamento destas fistulas continua a constituir um desafio com baixas taxas de eficácia e com elevadas taxas de recorrência. Ensaio clínicos recentes, têm demonstrado resultados promissores em termos de segurança e eficácia de tratamentos locais destas fístulas com o recurso a células estaminais mesenquimatosas derivadas do tecido adiposo (ADSCs) que, além de pluripotentes e pouco imunogénicas, têm capacidades imunomoduladoras e anti-inflamatórias capazes de promover o processo de cicatrização. O objetivo desta revisão sistemática é sumarizar os ensaios clínicos existentes, realçando as taxas de eficácia desta terapêutica e as principais limitações na análise dos resultados.

MATERIAL/MÉTODOS

Desenvolvemos, de forma independente por cada autor, uma pesquisa eletrónica, no site da PubMed, EMBASSE e no diretório do *Open Access Journals*, de ensaios clínicos (EC), randomizados e não randomizados, realizados em humanos, com os termos “*Crohn’s disease*”, “*Fístula*”, “*Adipose tissue*” e “*Stem cells*”, até trinta e um de Outubro de 2017.

RESULTADOS

Autor/Ano/Pais	Desenho/Tipo de estudo	n	n terminaram o estudo	Tipo de fistula	Nº de ADSCs injetadas (Matriz)/Plug	Origem das células	Encerramento completo	Follow-up (meses)	EA graves (associados à administração das ADSCs)	Recorrência
D. Garcia Olmo et al., 2005 Espanha	Ensaio clínico prospectivo de fase I	5 (9 fistulas)	4 (8 fistulas)	Enterocutâneas, supraesfincterianas e retovaginais em doentes com DC	3 a 30x10 <sup>6</sup> (trombina e CF)	Autólogas	75%	12 - 30	Não observados	Não descrita
D. Garcia-Olmo et al., 2009 Espanha	Ensaio clínico de fase II aberto, multicêntrico, randomizado e controlado	50	49	Perianais complexas com abertura externa visível Origem criptoglandular ~ 35 Associadas à DC – 14	Grupo A (n=25): só CF Grupo B (n=24): 20x10 <sup>6</sup> (CF) + 40x10 <sup>6</sup> (CF) se após 2M não atingido encerramento completo	Autólogas	A - 16% B - 71% (46% após a 1ª injeção e 25% após a 2ª) Similares entre o grupos com e sem DC 53,3%	12	Não observados	17,6% no Grupo B
De la Portilla et al., 2013 Espanha	Ensaio clínico aberto de fase I/IIa	34	16	Perianais complexas persistentes e ativas com menos de 3 trajetos fistulosos e/ou orifícios externos, associadas à DC	20x10 <sup>6</sup> + 40x10 <sup>6</sup> se após 3M não atingido encerramento completo	Alogénicas		6 – 8	Pirexia e abscesso perianal	Não descrita
Cho et al., 2013 Coreia do Sul	Ensaio clínico de fase I, aberto, multicêntrico e de escalada de dose	10	9	Perianais associadas à DC, comprovado por biópsia	Proporcional ao tamanho da fistula Grupo 1 (n=3): 10x10 <sup>6</sup> Grupo 2 (n=3): 20x10 <sup>6</sup> Grupo 3 (n=3): 40x10 <sup>6</sup>	Autólogas	33% (2 grupo 2 e 1 Grupo 3)	2 – 6	Ausentes	Não descrita
Lee at al., 2013 Coreia do Sul	Ensaio clínico de fase II, aberto	50	33	Supra, trans e extraesfincterianas associadas à DC com tamanhos entre 0,3 e 2 cm	Proporcional ao tamanho da fistula Média de 158x10 <sup>6</sup> (CF) + 1,5x mais ADSCs que a primeira injeção se após 2M não atingido encerramento	Autólogas	82%	2-12	Ausentes	11,5%
García-Arranz et al. 2016 Espanha	Ensaio clínico fase I- IIa	11	5	Retovaginais associadas à DC com diâmetro médio de 4.8mm	20x10 <sup>6</sup> + 40x10 <sup>6</sup> se após 3M não atingido encerramento	Alogénicas	60%	12	Ausentes	Não descrita
Park et al., 2016 Coreia do Sul	Ensaio clínico piloto, multicêntrico, aberto e de escalada de dose	6	5	Complexas retovaginais, supra e transesfincterianas associadas à DC, com diâmetro inferior a 2cm	Baseado no tamanho da fistula Injeção em 2 doses de diâmetro da fistula entre 1- 2cm Grupo A (n=3): 10x10 <sup>6</sup> (CF) Grupo B (n=3: 30x10 <sup>6</sup> (CF)	Alogénicas	50%	2-8	Ausentes	67%
Panés et al., 2016 Europa e Israel	Ensaio clínico fase III, controlado, randomizado e duplamente cego	212	171	Perianais, complexas com pelo menos 2 orifícios externos ou coleções (<2cm), associadas à DC	Grupo A (n=107/103): 120x10 <sup>6</sup> ADSCs Grupo Placebo (n=105/101): 24 ml de SF	Alogénicas	Grupo A - 51% Grupo B - 36%	6	5% Grupo A (abscesso anal)	Não descrita
Dietz, et al., 2017 EUA	Ensaio clínico fase I	18	12	Uma única fistula perianal drenante, diagnosticada há pelo menos 3 meses	Média de 20x10 <sup>6</sup> por plug (matriz bio absorvível)	Autólogas	83%	6	Ausentes	Não descrita

CONCLUSÕES

- ❖ O tratamento local com ADSCs apresenta taxas de cura promissoras e regista um baixo número de complicações e de taxas de recorrência;
- ❖ Segundo os estudos publicados, o tratamento local das fistulas associadas à DC com recurso a ADSCs é um procedimento seguro, minimamente invasivo e que reduz o tempo de internamento e o risco de incontinência fecal em comparação com a opção cirúrgica;
- ❖ Contudo, a maioria dos EC publicados, apresenta diversas limitações, nomeadamente no número de participantes, ausência de grupo controlo e exclusão de doentes sob terapias concomitantes;
- ❖ A injeção intralesional de ADSCs foi apenas aplicada em fistulas complexas, com diâmetro/coleção inferior a 2cm e refratárias aos tratamentos convencionais;
- ❖ Em alguns ensaios foi utilizada cola de fibrina o que pode ser um fator confundidor do papel das ADSCs no encerramento das fístulas;
- ❖ O período de *follow-up* máximo, após o término do tratamento, foi de 12 meses, o que não permite excluir o risco de malignização associado ao uso de células estaminais;
- ❖ EC adicionais são necessários com um maior número de participantes e com critérios de seleção menos limitantes, permitindo a administração de terapias combinadas para esclarecimento do papel desta nova terapia no algoritmo de tratamento da doença;
- ❖ É ainda importante a criação de um protocolo seguro de colheita, cultura e expansão de ADSCs e definição de critérios de remissão/cura mais uniformes bem como de uma quantidade mínima eficaz de células a administrar;
- ❖ O recurso a bancos de ADSCs, de doadores saudáveis, pode diminuir o custo-efetividade desta técnica o que, aliado às vantagens anteriormente descritas, pode contribuir para reduzir o impacto económico desta condição no sistema nacional de saúde;

O tratamento local com ADSCs pode mudar o paradigma atual do tratamento das fistulas complexas e refratárias associadas à DC

REFERÊNCIAS

1.A.I. Flores, G.J. Gómez-Gómez, Á. Masedo-González, M.P. Martínez-Montiel. *Stem Cell Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A promising therapeutic strategy?* World J Stem Cells, 7 (2) (2015), pp.341-351. 2.M. Gazouli, M. Roubelakis, G. Theodoropoulos. *Stem cells as potential targeted therapy for inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis 20 (2014), pp. 952–955. 3.J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P. Seksik, A. Cortot. *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology; vol 140 (2011), pp. 1785-94. 4.M.P. Martinez-Montiel, G. J. Gómez-Gómez, A. I. Flores. *Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol; vol 20 (2014), pp. 1211-1227. 5.N.E. Duran, D.W. Hommes. *Stem Cell-based therapies in inflammatory bowel disease: promises and pitfalls*. Ther Adv Gastroenterol 9(4), (2016), pp.533-547. 6.A.K.S. Al-Maawali, P. Nguyen, P.T. Phang. *Modern treatments and stem cell therapies for perianal Crohn’s fistulas*. Can J Gastroenterol Hepatol, (2016), pp.1-7. 7.American Gastroenterological Association. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Perianal Crohn’s Disease*. Gastroenterology, 125 (2003), pp. 1503-1507. 8.Y.B. Cho, K.J. Yoon, S.N.Yoon, K.H. Song, D.S. Kim, S.H. Jung, M. Kim, H.Y. Jeong, C.S. Yu. *Long-Term Results of Adipose-Derived Stem Cell Therapy for the Treatment of Crohn’s Fistula*. Stem Cells Transl Med, (2015), pp. 532-537. 9.X. Zhang, Y. Zhang, W. Wang, Y. Wei, H. Deng. *Mesenchymal Stem Cell to Treat Crohn’s Disease with fistula*. Hum Gene Ther; Vol 28 (2018), pp. 534-540. 10.C. Yantian, D. Zhen, H. Chaoqun, S. Huiying, C. Lianlian, L. Rong. *Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Dig Dis Sci (2017). Epub 2017 Feb 6. 11.R. Ciccioppo, G.R. Corazza. *Mesenchymal Stem Cells for Fistulising Crohn’s Disease*. (2016). Disponível em: <https://thelancet.com> [consultado a 02.09.17]. 12. M. Dave, K. Mehta, J. Luther, A. Baruah A.B. Dietz, W.A. Faubion. *Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. Inflamm Bowel Dis; 21 (2015), pp. 2696-2707. 13.B.A. Syed, J.B. Evans. *Stem cell therapy market*. Nat Rev Drug Discov; 12 (2013), pp. 185-186. 14.C.J. Hawkey, D.W. Hommes. *Is Stem Cell Therapy Ready for Prime Time in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases*. Gastroenterology; vol 152 (2017), pp. 389–397. 15.E. Buzhor, et al. *Cell-based therapy approaches: the hope of incurable diseases*. Regen Med; vol 9 (2014), pp. 649- 672. 16.J. Voswinkel, et al. *Use of Mesenchymal Stem Cells (MSC) in Chronic Inflammatory Fistulizing and Fibrotic Diseases: a Comprehensive Review*. Clin Rev Allerg Immunol; 45(2013), pp. 180-92. 17.M.M. Lalu, et al. *Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials*. PLOS ONE. Vol. 7 (2012). Epub 2012 Oct 25. 18.D. García-Olmo, et al. *A Phase I Clinical Trial of the Treatment of Crohn’s Fistula by Adipose Mesenchymal Stem Cell Transplantation*. Dis Colon Rectum, Vol. 48, Nº 7 (2005), pp. 1416-1423. 19.D. Garcia-Olmo, et al. *Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial*. Dis Colon Rectum, Vol. 52: 1 (2009), pp. 79-86. 20.F. de la Portilla, F. Alba, Herreras, F.X. González, A. Galindo. *Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn’s disease: results from a multicentre phase I/IIa clinical trial*. Int J Colorectal Dis 28 (2012), pp. 313-323. 21.Y.B. Cho, W.Y. Lee, K.J. Park, M. Kim, H. Yoo, C.S. Yu. *Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells for the Treatment of Crohn’s Fistula: A Phase I Clinical Study*. Cell Transplant, Vol 2 (2013), pp. 279-285. 22.W.Y. Lee, et al. *Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells Treatment Demonstrated Favorable and Sustainable Therapeutic Effect for Crohn’s Fistula*. Stem Cells, 31 (2013), pp. 2575-2581. 23.M. García-Arranz, et al. *Treatment of Crohn’s-Related Retovaginal Fistula With Allogeneic Expanded-Adipose Derived Stem Cells: A Phase I-IIa Clinical Trial*. Stem Cells Transl Med, 5 (2016), pp. 1-6. 24.K.J. Park. *Allogeneic adipose-derived stem cells for the treatment of perianal fistula in Crohn’s disease: a pilot clinical trial*. Colorectal Dis, 18 (2016), pp. 468-476. 25.J. Panés, et al. *Expanded Allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn’s disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial*. (2016). Disponível em: <https://thelancet.com> [consultado a 02.09.17]. 26.A.B. Dietz, et al. *Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn’s Disease*. Gastroenterology, Vol. 153 (2017), pp. 59-62. 27.M. Algeri, et al. *Mesenchymal Stromal Cells and Chronic Inflammatory Bowel Disease*. Immunol Lett; vol 128 (2015), pp. 191-200.