

TERAPIA CELULARĂ ÎN INFERTILITATEA TUBARĂ DETERMINATĂ DE BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ*

Drd. Tatiana REVENCU

Dr., prof.univ. Valentin FRIPTU

Drd. Ludmila NACU

Dr., prof.univ. Viorel NACU

CELL THERAPY IN TUBAL INFERTILITY DETERMINED BY THE PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

Couple's infertility by tubal damage caused by pelvic inflammatory disease (PID) is one of the complications of acute pelvic inflammatory disease, recurrent or chronic, causing alteration of fallopian tube anatomy and physiology. In recent years, experimental or clinical trials conducted, is envisaged large potential use of cord blood stem cells in the field of regenerative tissue and organic medicine. The ability to repair the tubal defects with the proper functioning of the host tissue without risk of denervation or revascularization seems to be the ideal solution, allowing an expansion of qualifications for women with peritoneal-tubal infertility.

Key words: pelvic inflammatory disease, cell therapy, stem cells.

Introducere

Infertilitatea feminină este una dintre complicațiile bolii inflamatorii pelvine (BIP) acute, recidivante sau cronice, care determină alterarea microanatomiei, anatomiei și fiziologiei salpingiene, în cadrul paralelismului între fenomenele lezionale și fenomenele reparatorii caracteristice bolii și tipurilor de germeni implicați.

Infertilitatea cuplului de cauză tubară determinată de boala inflamatorie pelvină (BIP) este estimată variabil de-a lungul timpului: de la 10,8% în sus – de către autorii suedezi din Lund (Westrom L., Joesoef R. et al., 1992) [1] – la 14% – de către Guzik D.S. (2006) [2]. Westrom L.V. a notat că femeile cu inflamație pelvină acută au risc sporit de a dezvolta infertilitate de origine tubară și sarcină ectopică. Rata infertilității crește cu 15% după un

* Elaborarea a obținut locul III în cadrul Concursului național „Topul Inovațiilor 2012”.

episod de infecție, cu 30% – după două și cu 50% – după trei și mai multe episoade [3].

Actualmente, conform datelor literaturii de specialitate, rolul de bază în declanșarea BIP la paciențele cu infertilitate tubară îi revine *Chl. Trachomatis*, care a atins nivelul de până la 80% din numărul total de cazuri [4-7]. După cum atestă majoritatea cercetărilor și conform programelor de bază ale OMS, Chlamidioza urogenitală este una dintre cele mai răspândite maladii infecțioase sexual transmissibile, care numai în 10,5 la sută dintre cazuri se descoperă ca monoinfecție, iar în celelalte cazuri se constată în asociere atât cu agenți patogeni specifici (*Gonococi* – 25%, *Trichomonas vaginalis* – 64%, *Candida* – 15%), cât și cu cei 10 nespecifici (*Gardnerella* – 21%, flora condiționat patogenă – 55%, enterobacterii, în special *E.coli* – 38,1%) [4,8].

Potrivit datelor existente, cea mai nefavorabilă asociere de microorganisme care provoacă BIP este *Chl.Trachomatis* + *Neisseria Gonorrhoea* + *Trichomonas vaginalis*. Datorită parazitării intracelulare, astfel de asocieri de microorganisme sunt foarte rezistente la tratament, au o evoluție torpidă îndelungată, cu manifestări clinice slab pronunțate [9-11].

Patomecanismul dereglării funcției tubare în cazul infecțiilor tractului reproductiv e condiționat de gradul de răspândire a procesului inflamator, determinat de un edem pronunțat tubar, dereglarea metabolismului tisular și microcirculației, descuamarea celulelor ciliare și afectarea aparatului fimbrial [12,13]. Dereglările imunologice au un rol important în evoluția clinică, tratamentul și pronosticul infertilității. O atenție deosebită în literatura de specialitate se atribuie dereglărilor homeostaziei imunologice care se manifestă prin formarea stărilor de imunodeficiență, precum și proceselor imunopatologice ce susțin inflamațiile cronice, cu producerea de imunoglobuline, citokine, complexe imune patogene și molecule adezive [14].

Conform unor autori, restabilirea funcției reproductive după tratamentul conservativ al sterilității tubar-peritoneale este de 16% [15]. Rezultatele cercetărilor efectuate de un șir de savanți reflectă faptul că tratamentul chirurgical clasic al paciențelor cu infertilitate peritoneal-tubară contribuie la restabilirea fertilității în 20% cazuri [16,17]. De aceea, pentru a spori ponderea restabilirii funcției reproductive la paciențele cu infertilitate peritoneal-tubară, în practica ginecologică a fost implementată microchirurgia [18,19]. Aceasta însă a oferit rezultate contradictorii.

Potrivit relatărilor lui Jacobs L. și coaut. (1998),

microchirurgia, în ciuda posibilității unei restabiliri mai corecte a anatomiei trompelor uterine, la paciențele cu infertilitate peritoneal-tubară duce la redresarea funcției reproductive doar în 18-25% cazuri [20]. În mod similar, Gaitard Cl. și coaut. susțin că, odată cu creșterea numărului de intervenții microchirurgicale, eficacitatea tratamentului sterilității tubar-peritoneale se micșorează de la 25% la 18% [21].

Utilizarea diferitor populații de celule

Organismele multicelulare provin dintr-o singură celulă totipotentă și se dezvoltă printr-un proces de proliferare și diferențiere progresivă a celulelor. Celulele somatice izolate dintr-un organism adult, de obicei, se diferențiază limitat în celule specializate în condiții de cultură specifice *in vitro* sau *in vivo* în combinație corespunzătoare cu factorii de creștere și biomoleculele. Aceste „celule stem pluripotente” sunt necesare pentru remodelarea țesutului normal și pentru răspunsuri adecvate în caz de tulburări reconstructive.

Surse de celule stem disponibile sunt: măduva osoasă, sângele periferic și sângele placentar. Măduva osoasă este o sursă de celule stem hematopoietice și celule stem mezenchimale (CSM). Precursorii hematopoietici reprezintă un exemplu de celule stem pluripotente deosebit de bine studiate [22]. Celulele stem mezenchimale (CSM) sunt definite ca celule care pot genera o varietate de tipuri de celule derivate din mezenchim, în special fibroblaste, condrocite, osteoblaști, mioblaști, și adipocite [23-26], precum și celule non-mezenchimale (endodermice sau celule nervoase) [27].

Sângele din cordonul ombilical (din cordonul ombilical uman) este o sursă de variate tipuri de celule stem: celule stem embrionare, mezenchimale și hematopoietice și celule progenitoare endoteliale [28]. Sângele placentar a fost introdus ca o sursă alternativă de celule stem după succesul obținut cu transplant de celule stem din cordonul ombilical la un copil cu anemie Fanconi [29].

Celulele sângelui ombilical au o capacitate majoră de a restabili practic integral sistemul hematopoietic distrus al pacientului. Cu toate că sângele ombilical conține mai puține celule stem comparativ cu măduva osoasă, calitatea grefei este superioară celei osteomedulară. În aceste cazuri este nevoie de zece ori mai puține celule stem ombilicale pentru transplantare reușită, datorită imaturității celulare, comparativ cu celulele stem adulte ce ar putea constitui un avantaj terapeutic în augmentarea mecanismelor regenerative.

Utilizarea celulelor stem în infertilitatea de cauză tubară determinată de BIP

Celulele stem din cordonul ombilical (CSCO) au potențial de utilizare terapeutică și în alte domenii medicale, în afara hematologiei sau a oncologiei. Astfel, conform rezultatelor obținute în ultimii 10-15 ani în cadrul studiilor experimentale sau clinice desfășurate, se prefigurează mari potențiale de utilizare a celulelor stem din sângele placentar, în domeniul medicinei regenerative tisulare și organice (repararea celulelor afectate sau distruse, altele decât cele ale liniei hematopoietice). CSCO au câteva caracteristici care le fac atractive din punct de vedere al folosirii lor în medicina regenerativă. Conține o populație celulară eterogenă, pe lângă celulele stem hematopoietice identificându-se și alte tipuri celulare, cum ar fi precursorii endoteliali, epiteliali, celule stem mezenchimale, precum și celulele pluripotente embrionic-like [30]. Aceste populații celulare au capacitatea de diferențiere *in vitro* într-o multitudine de celule și țesuturi.

CSCO pot atenua daunele fie prin diferențierea în diferitele tipuri de celule afectate, fie prin acțiune terapeutică indirectă în urma secreției de factori antiinflamatori, angiogenetici sau chemotactici care pot repara țesutul sau îl protejează de viitoarele agresiuni.

Celulele stem sunt obținute din măduva osoasă, sângele ombilical, țesut adipos și mușchi striati. Aceste celule au capacitatea de a se diferenția în țesut muscular striat neted care funcționează corect [31]. Administrarea grefei celulare sub ghidaj endoscopic, bilateral în ligamentul lat și în spațiul subseros al porțiunii intramurale a trompei uterine contribuie la stimularea proceselor de regenerare în țesuturile trompei uterine, activează proliferarea celulelor lojei recipiente (prin eliminarea de către celulele transplantate a unor factori de creștere), restabilirea parțială sau integrală a structurii și funcției organului și stimulează imunitatea locală și generală a organismului femeii.

Este cunoscută capacitatea celulelor stem de a se integra în structurile organismului, ceea ce confirmă perspectiva folosirii acestora pentru terapia de substituție, totodată, capacitățile preparatului morfoinductiv se datorează multiplicării nu numai a celulelor transplantate, ci și a proteinelor specifice care se află în aceste celule și stimulează proliferarea celulelor nediferențiate.

Concluzii

Infertilitatea cuplului prin defecte tubare determinate de boala inflamatorie pelvină este estimată variabil de-a lungul timpului. Rata infertilității creș-

te cu 15% după un episod de infecție, cu 30% – după două și cu 50% – după trei și mai multe episoade.

Sângele placentar a fost introdus ca o sursă alternativă de celule stem după succesul obținut cu transplant de celule stem din cordonul ombilical la un copil cu anemie Fanconi. Abilitatea celulelor progenitoare din sângele ombilical de a repara defectele tubare cu funcționarea corectă a țesutului gazdă, fără riscul de denervare sau revascularizare, pare a fi soluția optimă. În viitor, aceasta va permite o extindere a calificărilor pentru femeile cu infertilitate peritoneal-tubară, care, din diferite motive, nu pot urma un tratament chirurgical.

Bibliografie

1. Westrom L., Joesoef R., Reynolds G., Hagdu A., Thomson S. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis.* 1992 Jul-Aug; 19(4): p.185-192.
2. Guzick D.S. Patient information: Evaluation of the infertile couple, Up to Date, febr.2006.
3. Westrom L.M. Chlamydia and its effect on reproduction. *Journal of the British Fertility Society*, 1996, vol1.no.1, p.23-30.
4. Ascy A., Eddy C. The impact of adhesions on infertility after cuneiform resection of ovaries. *J. Reprod. Med.*, 2003, vol.97, N 12, p. 123-126.
5. Freindak Hm., Clad A., Herr As, Wiedmann-Al-Ahmad M., Jung B. Immune response to Chlamydia trachomatis heat-shock protein in infertile female patients and influence of Chlamydia pneumonia antibodies. *J. European of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1995, vol.14, N 12, p. 1063-1069.
6. Larsen U., Masenga G., Mlay J. Infertility in a community and clinical-based sample of couples in Moshi, Northern Tanzania. Boston, SUA. *East Afr. Med. J.*, 2006, vol. 1, p. 7-10.
7. Loomis, Wp. T cell responses to Chlamydia Trachomatis. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2002, vol.5, p. 87-91.
8. Ștemberg M., Gladun E., Rotaru M., Friptu V., Moșin V., Corolcova N. Cuplul steril. *Ginecologie neoperativă*, Chișinău, 1996, 508 p.
9. Ețco L. Aspecte actuale ale infecțiilor sexual transmisibile în perinatologie. *Rev. științ. pract. Buletin de perinatologie*, 2000, N 3. p. 58-63..
10. Tiitinen A., Surucel Hm., Halttunen M. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60 - specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factory infertility. *Human Reproduction*, 2006, vol. 21, N 6, p. 431.
11. Janet S. Handbook of Gynecology Management by Sylvia K. Rosevear: Sexually Transmitted Diseases, 2004; no. 6 (3), p. 327-358.
12. Philippe G. Judlin. Les MST. *Gynecologie et sante des femmes*, 2000, vol.3, p. 23-34.
13. Russu Manuele, Hudiță D. Boala inflamator pelvină – reconsiderare. *Congresul național de Obstetrică și Ginecologie*. București. 2002, p. 66-72.
14. Садыкова М.Ш., Аюпова Ф.М., Калегин А.В., Ким О.Б. Клинико-иммунологические аспекты

трубно-перитонеального бесплодия у женщин. *Вестник врача общей практики*. 2002, N1, с.5-9.

15. Arurtjunyan A.V., Kerkeshko G.O., Stepanov M.G. et al.// Book of abstracts 1-st Euro-Asian Congress, 20-22 may 2004. The events of the year in gynecology and obstetrics. Saint Petersburg, Russia, 2004, p.20.

16. Friptu V., Grosu A. Utilizarea endoscopiei în diagnosticul și tratamentul patologiei uterine și anexiale. *J. Obstet. Gynecol. Pediat.*, Chișinău, 1998, N 1, p. 32-35.

17. Moșin V. Cuplul infertil. Bazele științifice și aspectele clinice. Chișinău, 2001, 302 p.

18. Puttemans P., Campo R., Gordts S. And Bro-sens I. Hydrosalpinx and ART: hydrosalpinx functional surgery or salpingectomy. *Hum. Reprod.*, 2000, Vol.15, p.1427-1430.

19. Singletarg K., Meline B. Effect of grape seed proanthocyanidins on colon aberrant crypts and breast tumors in a rat dual – organ tumor model. *Nutrition & Cancer*, 2001, no. 39 (2), p. 252-258.

20. Jacobs L., Thie J., Patton Pe. et al. The rezultats of treatment of peritoneal infertility. *J. Fertil.and Steril.*, 1998, vol. 50, N 5-6, p. 855-859.

21. Gaitard Cl., Climente Rh., Nanney L., Davidson Im, Richiards Wo. Adheziions formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surgical endoscopy*, 1999, vol.13, p. 10-13.

22. Dupont B. Immunology of hematopoietic stem cell transplantation: a brief review of its history. *Immunol Rev* 1997; 157:5-12.

23. Bruder S.P., Fink D.J., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J. Cell Biochem* 1994; 56:283-294.

24. Owen M., Friedenstien A.J. Stromal stem cells: marrowderived osteogenic precursors. *Ciba foundation symposium* 1988; 136:42-60.

25. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K, Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-147.

26. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997; 276:71-74.

27. Shukla D., Box G., Edwards R., [et al.]. Bone marrow stem cells for urologic tissue engineering. *World J Urol*. 2008, 26, p.341-349.

28. Van Rood J.J., Stevens C.E, Smits J., Carrier C., Carpenter C., Scaradovou A. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies., *Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A.* 1062009 :19952-19957.

29. Ponce D., Zeng J, Gonzales A.M, et.al., Disease free survival after cord blood transplantation is not different to that after related or unrelated donor transplantation in patients with hematologic malignancies. *Blood*.2009;114 :906.

30. Ewa K., Zubo Surma and colab. Methods for isolating very small embryonic like stem cell. United States Patent Application Publication. Oct.21.2010.

31. Bujan J., Pascual G., Corrales C., [et al.]. Muscle-derived stem cells in tissue engineering: defining cell properties suitable for construct design. *Histol Histopathol*. 2005, 20, p.891-899.