

Pregledni prispevek/Review article

## ZDRAVLJENJE STRESNE URINSKE INKONTINENCE Z MATIČNIMI CELICAMI – VIZIJA PRIHODNOSTI?

STEM CELLS IN THE TREATMENT OF URINARY STRESS INCONTINENCE –  
A VISION OF FUTURE?

*Adolf Lukanović*

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

---

### Izvleček

- Izhodišča** *Urinska inkontinenca je zdravstveni problem tretjine vseh žensk. Vzdravljenju so se doslej uveljavili kirurški postopki, različna zdravila in fizioterapija. Naboru teh metod pa se je pridružila tudi nova – uporaba matičnih celic odraslega organizma.*
- Vsebina** *Matične celice lahko pri odraslem organizmu pridobimo iz progastih mišic, maščobnega tkiva ali iz mezenhimske celice kostnega mozga. V laboratorijskih pogojih se pod vplivom različnih induktorjev razvijejo v normalno delujoče gladke ali progaste mišice. Klinično delo temelji na dokazih iz poskusov na živalih, ko so imunohistokemično dokazali novonastala mišična vlakna na mestu vnosa matičnih celic. Kot vir matičnih celic se pri zdravljenju stresne urinske inkontinence (SUI) uporablja bioptični material mišic nadlahti. S procesiranjem bioptičnega vzorca se diferencirajo matične celice, ki izvirajo iz mišic in se v lokalni anesteziji uvedejo v srednji del uretre in zunanji sfinkter uretre. Prvi rezultati zdravljenja SUI z vnosi matičnih celic, diferenciranih iz avtoloških mišic, kažejo na dobre razvojne perspektive tega področja.*
- Zaključki** *Zdravljenje z matičnimi celicami obeta, da bo postalo minimalna invazivna metoda za rekonstrukcijo mišic in veziivnega tkiva uretre in zunanjega uretralnega sfinktra.*
- Ključne besede** *stresna urinska inkontinenca; matične celice; rekonstrukcija uretre; rekonstrukcija zunanjega uretralnega sfinktra*

---

### Abstract

- Background** *For one third of all women urinary incontinence is a health problem. Different strategies of treatment have been used, namely surgical, medical and physiotherapy. To this armamentarium a new method – adult stem cells therapy – has been added.*
- Methods** *The source of adult autologous multipotent stem cells consists of muscle-derived stem cells, adipose-derived stem cells and mesenchymed bone marrow cells. In facilities for stem cells with processing and in the presence of specific inducing factors, muscle derived stem cells can be differentiated to striated or smooth muscles. Clinical work is based on animal models that with immunohistochemical analysis demonstrated new skeletal-muscle fiber formation at the site of injection of stem cells. In stress urinary incontinence (SUI) autologous bioptic material is obtained by using a muscle needle biopsy device. From the biopsy specimen with dissociation muscle-derived stem cells are isolated and injected under local anaesthesia in the middle urethra and/or external urethral sphincter. Initial results of SUI treatment with adult muscle-derived stem cells suggest that perspectives of this method are encouraging.*
- Conclusions** *Stem cell therapy is promising to become minimally invasive method for reconstruction of the muscles and connective tissue of urethra and external urethral sphincter.*
- Key words** *stress urinary incontinence; adult stem cells; reconstruction of urethra; reconstruction of external urethral sphincter*

## Uvod

V zadnjih desetih letih je raziskovalno delo na področju matičnih celic predmet številnih razprav, ki zadevajo klinično uporabnost, etične vidike in pravna vprašanja.

Matične celice so tiste, ki se lahko delijo in obnavljajo in se diferencirajo v različne celične linije ter se tudi razvijajo v karakteristične in specializirane zrele celice.<sup>1</sup> V različnih razvojnih fazah zarodka se matične celice diferencirajo tako, da je primarna faza, ko se iz matične celice lahko razvije katera koli in vse celice, postopno restriktivna. To primarno fazo označujemo kot totipotentnost matičnih celic.<sup>2</sup> Pluripotentnost matičnih celic pa je sposobnost za razvoj v različna tkiva, bolj diferencirano – kot so na primer živci in mišice.<sup>3</sup> Določena, že diferencirana tkiva v odraslem organizmu, se obnavljajo po principu delovanja matičnih celic (epidermalni sloj kože, krvotvorna tkiva), druga, specializirana tkiva pa se ne morejo obnavljati (živčne celice, celice srčne mišice, celice očesne leče).<sup>4</sup>

Raziskovalno delo na matičnih celicah je danes usmerjeno v klinično uporabo predvsem za zdravljenje, ki temelji na specifičnih lastnostih (pluripotentnosti) teh celic.

Na področju ginekologije in porodništva potekajo raziskave in začetne klinične aplikacije hematopetskih matičnih celic za razvoj terapevtskih strategij pri obravnavi solidnih ginekoloških tumorjev (rak jajčnikov).<sup>5</sup>

Popkovnična kri predstavlja vir matičnih celic, ki naj bi se uporabljale za zdravljenje malignomov in podedovanih boleznih.<sup>6</sup> Posebno zanimanje pa vzbuja raziskovalno delo, ki postavlja v ospredje novo teorijo o prisotnosti matičnih celic v jajčniku, kar naj bi omogočilo obnovo ovarijskih foliklov tudi v obdobju po rojstvu.<sup>7-9</sup>

Ugotovili so tudi, da lahko matične celice, ki izvirajo iz kostnega mozga, razvijajo endometrijske celice. Na temelju tega odkritja je možna tudi razlaga razvoja endometrioze, ko predpostavljajo, da pride do abnormne diferenciacije matičnih celic v endometrijske celice na napačni lokaciji. Po drugi strani pa ima lahko ugotovitev tudi terapevtske vidike pri zdravljenju poškodb ortotopnega endometrija.<sup>10</sup>

## Matične celice v uroginekologiji

Urinska inkontinenca je pogost zdravstveni problem, saj prizadene eno tretjino vseh žensk. Zdravljenje obsega kirurške postopke, fizioterapijo in uporabo različnih zdravil. Vendar farmakološko zdravljenje SUI z uporabo agonistov alfa-adrenergičnih receptorjev ni prineslo pričakovanih rezultatov.<sup>11</sup>

Med manj invazivne metode zdravljenja SUI sodi tudi uporaba sredstev za povečanje volumna tkiva (angl. bulking agents) (teflon, goveji kolagen, silikonski delčki), ki pa ima kratkotrajen učinek, poleg tega pa lahko material povzroči tudi kronično vnetje, periuretralne abscese in erozije mehurja ali uretre, zastajanje urina, motnje mikcije ali celo pljučno embolijo.<sup>12</sup>

Kot sredstvo za zdravljenje SUI so uporabljali celo avtologne hondrocite, pridobljene iz uhljev, vendar

so bili rezultati zdravljenja podobni tistim pri uporabi sintetskih materialov za povečanje volumna.<sup>13</sup>

Doslej tudi še niso opredelili, katera od kirurških metod za zdravljenje SUI je optimalna. Dolgotrajno sledenje kaže še najboljše učinke po kolposuspenziji po Burchu in suburetralnih sling operacijah. Uveljavljajo se tudi modifikacije suburetralnih sling operacij, kot so: transvaginalni trak (TVT), transobturatorni trak (TOT). Največja randomizirana kontrolirana raziskava, ki je obsegala primerjavo subjektivnih in objektivnih rezultatov transabdominalne kolposuspenzije ali TVT-modifikacij, je po dveh letih sledenja pokazala objektivno ozdravitev pri 63 % bolnic po TVT operaciji in pri 51 % po kolposuspenziji, medtem ko je bila subjektivna ocena 43 % oziroma 37 %.<sup>14</sup>

Naboru teh terapevtskih sredstev pa se je pridružila tudi ideja o uporabi matičnih celic za obnovo delovanja uretalnega sfinktra. Matične celice pri odraslem človeku lahko pridobimo iz progastih mišic, maščobnega tkiva ali mezenhimskih celic kostnega mozga in se lahko diferencirajo v normalno delujoče gladke ali progaste mišice.

Te ugotovitve so posledica raziskav, ki so jih opravili na živalskih modelih. V denervirano uretro podgan so injicirali avtologne mišične celice, kar je pomembno izboljšalo moč in amplitudo kontrakcij uretre. Po dveh tednih je imunohistokemična preiskava pokazala veliko količino novonastalih mišičnih vlaken na kraju injekcije.<sup>15</sup>

Tudi raziskava, ki so jo opravili na uretroliziranih podganah, je pokazala dobre učinke uporabe humanih matičnih celic, pridobljenih iz maščevja. Kot matrični nosilec so uporabili mikrokroglice polilaktično-glikolne kisline (MPGK). Uporaba obeh je pokazala dolgotrajnejše izboljšanje pri oceni dejavnosti uretalnega sfinktra kot pri uporabi zgolj matičnih celic, kar kaže, da ima MPGK takojšen učinek na povečanje prostornine tkiv in tudi usmeri matične celice v uretro.<sup>16</sup>

Na področju uroginekologije so v ospredju raziskave o uporabi matičnih celic za obnovo (regeneracijo) oslabljenega mišičja in vezivnega tkiva pri SUI. Uporaba embrionalnih matičnih celic je omejena zaradi pravno etičnih zahtev, medtem ko pri uporabi matičnih celic odraslega organizma ni pravno-etičnih pomislekov. Čeprav se za terapijo z matičnimi celicami najpogosteje kot vir avtolognih pluripotentnih celic uporabljajo stromalne celice kostnega mozga, ima ta način pridobivanja svoje slabosti. Postopek pridobivanja matičnih celic iz kostnega mozga je boleč in zato često povezan z uporabo splošne ali spinalne anestezije, po procesiranju pa je število matičnih celic lahko majhno.<sup>17</sup> Alternativno kostnemu mozgu se kot vir avtolognih matičnih celic odraslega organizma lahko uporabijo mišice ali maščobno tkivo; pridobimo jih lahko v večji količini in z uporabo le lokalne anestezije.

Bioptični vzorec mišic se v laboratoriju procesira tako, da se izločijo matične celice, ki izvirajo iz mišic. V treh tednih se razmnožijo (do 100 milijonov celic) in takrat se lahko opravi vnos teh celic v uretralni sfinkter v lokalni anesteziji.<sup>18</sup>

Uporaba avtolognih matičnih celic za zdravljenje SUI ima prednost pred vnosom (aplikacijo) drugih snovi tudi zato, ker ne povzroča imunogenih ali alergijskih

reakcij, hkrati pa transplantacija teh celic predstavlja tudi sredstvo, ki povečuje volumen (bulking agent) in s tem izboljšuje delovanje uretralnega sfinktra.<sup>19, 20</sup>

Klinično raziskovalno delo s tega področja kaže tudi na različne kombinacije apliciranih matičnih celic, ki so lahko diferencirane v trofoblaste in jih vnašajo skupaj s kolagenom, ali pa injicirajo čisto kulturo matičnih miogenih celic.<sup>21</sup>

Pomemben je tudi način injiciranja: ugotovili so, da je aplikacija matičnih celic transuretralno in periuretralno z 8 mm iglo neučinkovita, pri uporabi 10 mm igle pa so bili klinični rezultati bistveno boljši.<sup>22</sup>

Prve klinične izkušnje kažejo na pomembno izboljšanje SUI leto dni po aplikaciji avtolognih matičnih celic, vendar bodo potrebne nadaljnje raziskave, ki bodo učvrstile stališča o količini in vsebini avtolognega transplantata matičnih celic, kot tudi o tehniki in mestu aplikacije. Vsekakor pa so poskusi na živalih<sup>23</sup> in klinično raziskovalno delo pri ljudeh pokazali, da imajo matične celice, pridobljene iz mišic in maščevja, v prisotnosti specifičnih faktorjev indukcije sposobnosti kontrakcije in relaksacije tudi pod vplivom različnih farmakoloških sredstev.<sup>24, 25</sup>

## Zaključki

Za obnovo oslabljenih mišic medeničnega dna in podpornih ligamentov ter fascij smo doslej uporabljali različna zdravila in kirurške posege. Vzdrževanje kontinence omogočata sredina uretre in zunanji sfinkter uretre, zato sta tudi v središču pozornosti terapevtskih poskusov pri SUI. Rezultati raziskav kažejo, da aplikacija matičnih celic, pridobljenih iz avtolognih mišic v sredino uretre, obnovi sposobnost kontrakcije gladkih in progastih mišic. Zato lahko pričakujemo, da bo zdravljenje z matičnimi celicami pri SUI bistveno prispevalo k obnovi delovanja uretalnega sfinktra.

## Literatura

- Kerr CI, Gerhart JD, Elliot AM, Donovan PJ. Embryonic germ cells: when germ cells become stem cells? *Semin Reprod Med* 2006; 24: 304–13.
- Pesce M, Scholer HR. Oct-4-control of totipotency and germ-lowe determination. *Mol Reprod Dev* 2000; 55: 452–7.
- Surani MA. Nuclear reprogramming by human embryonic stem cells. *Cell* 2005; 9: 653–4.
- Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 17: 267–74.
- Perillo A, Bonanno G, Pierelli L, Rutella S, Scambia G, Mancuso S, et al. Stem cells in gynecology and obstetrics. *Panminerva Med* 2004; 46: 49–59.
- Moise KJ. Umbilical cord stem cells. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1393–407.
- Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tiully JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalia ovary. *Nature* 2004; 428: 145–50.
- Bukovsky A. Can ovarian infertility be treated with bone marrow or ovary derived germ cells? *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 36–8.
- Virant-Klun I, Zech N, Rožman P, Vogler A. Putative stem cells with an embryonic character isolated from the ovarian surface epithelium of women with no naturally present follicles and oocytes. *Differentiation* 2008; 76: 843–56.
- Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292: 81–5.
- Radley SC, Chapple CR, Bryan NP, Clarke DE, Craig DA, et al. Effects of methoxamine on maximum urethral pressure in women with genuine stress incontinence: a placebo-controlled, double blind crossover study. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 43–52.
- Kiilholma PJ, Chancellor MB, Markinen J, Hirsch IH, Klemi PJ, et al. Complications of Teflon injection for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 131–7.
- Bent AE, Tutrone RI, Mc Lennan MT. Treatment of intrinsic sphincter deficiency using autologous ear chondrocytes as a bulking agent. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 157–65.
- Ward KL, Hilt P. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal top and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 324–31.
- Cannon TW, Lee JY, Somogyi, Pruchnic R, Smith CP, Huard J, et al. Improved sphincter contractility after allogenic muscle-derived progenitor cell injection into the denervated rat urethra. *Urology* 2003; 62: 958–63.
- Zeng X, Jack G, Zhang R et al. Fibroblasts and adipose derived stem cells in the treatment of stress urinary incontinence: comparison of functional outcomes. *J Urol* 2007; 177: 554 (abstract 11671).
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143–7.
- Furuta A, Carr LK, Yoshimura N, Chancellor HB. Advances in the understanding of stress urinary incontinence and the promise of stem-cell therapy. *Rev Urol* 2007; 9: 106–12.
- Yokoyama T, Pruchnic R, Lee JY, Chuang YC, Jumon H, Yoshimura N, et al. Autologous primary muscle-derived cells transfer into the lower urinary tract. *Tissue Eng* 2001; 7: 395–404.
- Chancellor MB, Yokohama T, Tirney S, Mattes CE, Ozawa H, Yoshimura N, et al. Preliminary results of myoblast injection into the urethra and bladder wall: a possible method for treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractibility. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 279–87.
- Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E et al. transurethral ultrasound guided stem cell therapy of urinary incontinence. *J Urol* 2006; 175: 291.
- Carr LK, Steele D, Steele S et al. Single institution clinical trial of muscle-derived cell injection to treat stress urinary incontinence. *J Urol* 2006; 175: 414.
- Hijaz A, Daneshgari F, Sievert KD, Damaser MS. Animal models of female stress urinary incontinence. *J Urol* 2008; 179: 2103–10.
- Rodriguez LV, Alfonso Z, Zhang R, Leung J, Wu B, Ignarro LJ, et al. Clonogenic multipotent stem cells in human adipose tissue differentiate into functional smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12167–72.
- Furuta A, Jankowski RJ, Pruchnic R, Yoshimura N, Chancellor MB, et al. The promise of stem cell therapy to restore urethral sphincter function. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 373–8.