

PROPUNERE DE FINANȚARE PROIECT DE CERCETARE

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DERMATOLOGIE

în cadrul

***COMPETIȚIEI NAȚIONALE PENTRU PROIECTE/GRANTURI DE
CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN VEDEREA ELABORĂRII DE
STRATEGII NAȚIONALE ÎN DOMENIUL DERMATO-
VENEROLOGIEI***

- competiția mai 2016 -

TITLUL PROIECTULUI:

**EVALUAREA EFECTELOR POZITIVE ALE TEHNICII DE INJECTARE A
PLASMEI AUTOLOGE ACTIVATE ÎMBOGĂȚITE CU TROMBOCITE
(AA-PRP) ÎN ALOPECIA ANDROGENICĂ LA BĂRBAȚI**

SOLICITANT: DR. ANDRA OROSAN

Medic primar dermato-venerolog

Centrul Medical al Serviciului de Telecomunicații Speciale

București

A. ECHIPA DE PROIECT :

Manager proiect : Andra Orosan,
medic primar dermatovenerolog

Membri :

Maria-Magdalena Constantin

Filis Demirgean

Rodica Olteanu

Anca Răducan

Daniela Șerban

Luigi Calapod

Traian Constantin

B. DURATA PROIECTULUI: 12 luni

C. PREZENTAREA PROIECTULUI

CONTEXTUL ȘTIINȚIFIC ȘI STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRII

Alopecia androgenică este cea mai frecventă formă de pierdere progresivă a părului, cu impact foarte mare asupra calității vieții, fiind întâlnită la toate rasele, dar cu frecvența cea mai mare la caucazieni (prevalența estimată fiind de aproximativ 50% la bărbații de 50 de ani.(1)

Alopecia androgenică este o afecțiune multifactorială, cu o susceptibilitate moștenită poligenic (genele implicate sunt situate la nivelul cromozomilor X – polimorfismul genei pentru receptorii androgenici, cromozomului 20 și cromozomului 7), în care hormonii androgeni inițiază și perpetuează miniaturizarea firelor de păr (1).

La nivelul papilei dermice care prezintă receptori avizi de testosteron, acesta este transformat în dihidrotestosteron (DHT) sub influența 5-alfa reductazei tip II, ceea ce inițiază terminarea prematură a anagenului și intrarea în faza de catagen.

Catagenul apare ca urmare a scăderii factorilor ce stimulează anagenul: insulin growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF). De asemenea, crește concentrația unor citokine care favorizează apoptoza: transforming growth factor- β (TGF- β) interleukina 1 α (IL1 α), tumor necrosis factor α (TNF α). (1)

În miniaturizarea foliculului pilos un rol important îl are și inhibarea căii semnalului Wnt/ β catenin dată de androgeni.(1)

Nu se cunoaște cu exactitate rolul jucat de celulele stem în alopecia androgenică, dar se pare că există un defect în conversia acestora în celule progenitoare bogate în CD-200 și celule CD34+, ambele necesare pentru menținerea activității foliculare normale.(1)

Tratamentul alopeciei androgenice la bărbați include minoxidil (2% sau 5%), finasteridă 1mg (combinația dintre ele fiind considerată a fi mai eficientă decât fiecare separat), dutasteride, transplantul de păr.

Minoxidilul acționează prin metabolitul său activ- minoxidil sulfat care deschide canalele de K- ATP dependente producând vasodilatație, prin creșterea expresiei VEGF-ARNm la nivelul papilei dermice, activarea prostaglandin sintetazei-1 și creșterea expresiei HGF- ARNm (hepatocyte growth factor) care stimulează creșterea foliculului pilos. (1).

Finasterida acționează prin inhibarea selectivă a 5- α reductazei tip II, fiind utilizată în tratarea alopeciei androgenice la bărbați. O trecere în reviză a studiilor existente în ceea ce privește eficiența acestui medicament, realizată prin trecerea în revistă a datelor colectate până în martie 2014, arată că administrarea zilnică crește numărul firelor de păr, îmbunătățește aspectul general atât din punct de vedere al medicului dar și al pacientului iar eficiența se menține în administrările de lungă durată.

Aderența pacienților la tratamentul cu finasteridă este însă scăzută din cauza potențialelor efecte secundare pe funcția sexuală, deși sunt multe studii care arată că

această afectare este minimă. Pentru creșterea aderenței la tratament, s-a încercat utilizarea de finasteridă topic, în concentrație de 0,1% combinat cu minoxidil 3%, cu rezultate încurajatoare. (2).

Tratamente locale alternative urmăresc stimularea vascularizației locale (latanoprost, aminexil, mezoterapie, benzyl nicotinate, betasitosterol), inducerea fazei de anagen (Ginkgo Biloba, Aloe vera, hibiscus, suplimente de fier etc). Alte tratamente includ injectarea de toxina botulinică, camuflajul.

Există studii care arată eficiența utilizării plasmelor îmbogățite cu trombocite (PRP) în stimularea foliculului pilos. Trink și colab. au arătat eficiența PRP în tratarea alopeciei areata recurente, cu evoluție cronică (3) iar Cervelli și colab. au evidențiat clinic, histopatologic și imunohistochimic (keratinocite bazale marcate pentru Ki67+) creșterea numărului și densității firelor de păr la pacienții cu alopecie androgenică (4)

Trombocitele activate din PRP conțin și eliberează din granulele α factori de creștere, citokine și chemokine care stimulează diferențierea și proliferarea celulară. PRP-ul induce activarea reglatorilor antiapoptoză - proteina Bcl2, semnalul Akt, prelungind supraviețuirea celulelor papilei dermice; stimulează activitatea transcripțională a β -cateninilor contribuind la transformarea celulelor stem în celule foliculare; creșterea expresiei fibroblast growth factor7 (FGF-7) în celulele papilei dermice prelungind faza de anagen; ameliorează condițiile ischemice prin stimularea vascularizației în jurul foliculului pilos, crescând exprimarea platelet-derived growth factor- PDGF și platelet-derived endothelial growth factor- VEGF. (5)

Pentru a fi eficientă, plasma autologă activată îmbogățită cu trombocite trebuie să aibă un număr de trombocite cuprins între $1-1,5 \times 10^3$ trombocite/ μ l, un număr mai mare ducând la inactivarea lor. (4, 3)

Bibliografie:

- 1) Feroze Kaliyadan, Ajit Nambiar, Sundeep Vijayaraghavan. Androgenetic alopecia: An update. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology 2013; 79; 613-625.

- 2) Venkataram Mysore, B.M. Shashikumar. Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology 2016; 82; 128-134.
- 3) A. Trink, E. Sorbellini, P. Bezzola, L. Rodella, R. Rezzani, Y. Ramot and F. Rinaldi. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. British Journal of Dermatology 2013; 169; 690-694.
- 4) V. Cervelli, S. Garcovich, A. Bielli, G. Cervelli, B. C. Curcio, M. G. Scioli, A. Orlandi and P. Gentile. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma (AA-PRP) Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation. BioMed Research International 2016; Article ID 760709 3.
- 5) Arshdeep, M. Sendhil Kumaran. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane?. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology 2014; 80; 5-144

OBIECTIVELE PROIECTULUI:

Alopecia androgenică este o afecțiune cronică, care afectează un procent foarte mare al populației masculine, având un impact major asupra stimei de sine și a calității vieții.

Obiectiv principal:

Evaluarea obiectivă a eficacității plasmei activate autologe îmbogățită cu trombocite (AA-PRP) asupra stimulării creșterii părului în alopecia androgenică la bărbați.

Obiective secundare:

- monitorizarea clinică și tricografică a evoluției pacienților cu alopecie androgenică înainte de tratament, în timpul și după injectarea de plasmă activată autologă îmbogățită cu trombocite (AA-PRP);
- evaluarea satisfacției pacienților în raport cu rezultatele tratamentului

METODOLOGIA CERCETĂRII:

În vederea atingerii obiectivelor propuse vom realiza un studiu observațional pe 40 de pacienți de sex masculin, cu alopecie androgenică diagnosticată clinic și trichografic de către medicii dermatologi. Înainte de înrolarea în studiu, vom obține în scris consimțământul informat al tuturor participanților în acord cu Declarația de la Helsinki.

Criterii de includere:

- 1) bărbați cu alopecie androgenică diagnosticată clinic și trichografic (mai mult de 20% variabilitate între zonele afectate și cele neafectate)
- 2) pacienți cu tipul I-IV de alopecie androgenică conform clasificării Norwood-Hamilton

Criterii de excludere:

- 1) tratamente locale (minoxidil, prostaglandine, analogi de retinoizi, dermatocorticoizi) și/sau tratamente generale (finasteridă, dutasteridă) în ultimele 12 luni
- 2) pacienții imunosupresați și cei cu susceptibilitate de a dezvolta keloidi

Protocolul de tratament:

Se vor efectua 3 ședințe de injectare spațiate la 4 săptămâni interval după următorul protocol:

- 1) se recoltează într-o eprubetă cu anticoagulant (care conține și un gel tixotrop care realizează ulterior centrifugării separarea hematiilor de plasmă) 8 ml de sânge prin punctie venoasă
- 2) se introduce eprubeta în centrifugă, folosind o altă eprubetă umplută cu apă pentru contrabalans și se centrifughează 5 minute cu 1500 g
- 3) se realizează omogenizarea conținutului prin întoarcerea ușoară a eprubetei de câteva ori pentru resuspensia trombocitelor și omogenizarea PRP-ului.

- 4) se dezinfectează scalpul pacientului și se injectează toată zona alopecică prin injecții intradermice spațiate la 1 cm una de cealaltă

Criterii de evaluare:

Pacienții vor fi evaluați la prezentare (T0), la 16 săptămâni (T2) și respectiv, 36 săptămâni (T3). Eficacitatea tratamentului va fi monitorizată clinic, prin fotografii (sistemul de imaging digital Visia - Canfield), prin autoevaluarea pacientului (chestionare) și prin realizarea videotricogramei (Fotofinder Trichovision) înainte de momentul T0 și la momentul T3. Se vor determina în mod obiectiv parametri precum: numărul foliculilor piloși, grosimea și densitatea lor.

DISEMINAREA ȘI VALORIFICAREA REZULTATELOR

1. susținerea unor comunicări (orale/poster) în cadrul Congreselor Naționale ale Societății Române de Dermatologie, Congreselor Academiei Europene de Dermatovenerologie și a altor manifestări de profil (simpozioane, mese rotunde);
2. publicarea rezultatelor cercetării în minimum 2 articole, din care unul în Revista Societății Române de Dermatologie.

STRUCTURA BUGETULUI

Cheltuieli	Activități asociate	Valoarea (EUR)
Cheltuieli de regie și personal	Documentare, comunicare între membrii echipei, deplasări la conferințe, etc	0
Cheltuieli realizare chestionare și analiză de date	Realizarea chestionarului Colectarea datelor Analiza datelor și stabilirea concluziilor	150

Cheltuieli cu materialele, consumabilele și realizarea tricogramelor	Kituri AA-PRP (RegenLab, Elveția) Analiza FotoFinder Trichovision Crema anestezică	3645
Diseminarea rezultatelor	Comunicarea rezultatelor Publicarea articolelor	200
Total cheltuieli, TVA inclus		3995

Dr. Andra Orosan

22 mai 2016

Andra Orosan
Dr. ANDRA OROSAN
 medic primar
 dermatovenerologie
 Cod Doc 190