Associazione tra terapia con acido ialuronico e proteine pro-fibrotiche in pazienti con Peyronie's disease sottoposti a chirurgia di placca.

Responsabile del progetto

Prof. Marco Carini

Prof. Marco Carini
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università degli Studi di Firenze
e-mail: carini@unifi.it

TITOLO DELLO STUDIO	**Associazione tra terapia con acido ialuronico e proteine pro-fibrotiche in pazienti con Peyronie's disease sottoposti a chirurgia di placca.**
OBIETTIVO PRIMARIO	Valutare l'associazione tra espressione di proteine pro-fibrotiche in pazienti con Peyronie's disease sottoposti a chirurgia di placca
DISEGNO DELLO STUDIO	Popolazione oggetto dello studio sarà quella affetta da Peyronie's disease con indicazione di rimozione chirurgica della placca peniena.
CRITERI DI INCLUSIONE	- Peyronie's disease - Indicazione a correzione chirurgica di curvatura peniena.
CRITERI DI ESCLUSIONE	- Controindicazioni ad intervento chirurgico
CRITERI DI VALUTAZIONE	Verrà valutata l'espressione di proteine pro-fibrotiche (TGF-beta, metalloproteinasi, FGF, Syndecan-1 proteoglycan, IL-6) che verranno valutate attraverso tecnica di tissue micro array (TMA) in pazienti sottoposti a chirurgia di placca per la malattia di Peyronie.
TEST STATISTICI	- Test t-student - Correlazione di Pearson
DURATA	1 ANNO

1. INTRODUZIONE

La malattia di Peyronie (PD) è un disturbo fibrotico acquisito di patofisiologia sconosciuta, caratterizzato dalla deposizione di collagene e fibrina sotto forma di placca sulla tunica albuginea del pene, con conseguente deformità peniena, dolore del pene, disfunzione erettile e angoscia (Chung et al., 2012) con un significativo impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti. L'efficacia della gestione medica del PD è difficile da determinare a causa della mancanza di studi adeguati. Queste opzioni terapeutiche comprendono: trattamento orale (potassio para-aminobenzoato, Potaba), vitamina E, colchicina, tamoxifene, carnitina, pentossifillina, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5); trattamento intralesionale [steroidi, ver-apamil, collagenasi clostridium histolyticum (CCh), interferoni]; e trattamento topico [extracorporea terapia ad onde d'urto (ESWT), iontoforesi, dispositivi di trazione e dispositivi per vuoto) (Bilgutay and Pastuszak, 2015; Gelbard et al., 2013). Recenti studi hanno valutato l'efficacia dell'acido ialuronico (HA) come trattamento intralesionale per i pazienti con PD mostrando risultati incoraggianti per il miglioramento della dimensione della placca, della curvatura del pene e della soddisfazione sessuale complessiva (Favilla et al., 2017). L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano a matrice extracellulare che a pH fisiologico è altamente polarizzato e mantiene l'idratazione, il turgore, la plasticità e la viscosità nella matrice amorfa del tessuto connettivo. Ha anche un effetto antiossidante e antinfiammatorio, ben definito nell'osteoartrosi dove riduce i radicali liberi dall'ossigeno nel liquido sinoviale, inibisce l'apoptosi, promuove la sopravvivenza cellulare e diminuisce le concentrazioni di proteine infiammatorie (Yu et al., 2014). Bloccando gli effetti delle sostanze che generano l'infiammazione e lo stress ossidativo, l'HA è anche efficace nel ridurre la formazione di cicatrici e per questo motivo è ampiamente utilizzato in numerose applicazioni mediche, tra cui la chirurgia estetica e ortopedica (Yu et al., 2014). Sebbene l'efficacia dell'HA intralesionale sia stata valutata in due studi prospettici, tuttavia non ci sono dati che valutino l'efficacia di tale trattamento a livello tissutale.

Lo scopo del presente lavoro è quello di valutare l'espressione di proteine pro-infiammatorie (TGF-beta, metalloproteinasi, FGF, Syndecan-1 proteoglycan, IL-6) che verranno valutate attraverso tecnica di tissue micro array (TMA) in pazienti sottoposti a chirurgia di placca per la malattia di Peyronie ed in terapia con acido ialuronico intraplacca.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'espressione di proteine pro-fibrotiche (TGF-beta, metalloproteinasi, FGF, Syndecan-1 proteoglycan, IL-6) che verranno valutate attraverso tecnica di tissue micro

array (TMA) in pazienti sottoposti a chirurgia di placca per la malattia di Peyronie ed in terapia con acido ialuronico intraplacca.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

3.1. Popolazione in studio

Saranno arruolati 100 pazienti affetti da Peyronie's disease e sottoposti ad intervento di chirurgia di placca con rimozione della placca peniena ed in trattamento con acido ialuronico intraplacca da 2 mesi. Tali pazienti verranno retrospettivamente confrontati con una coorte di pazienti affetti da Peyronie's disease e sottoposti ad intervento di chirurgia di placca con rimozione della placca peniena non in trattamento con acido ialuronico intraplacca.

4. CRITERI DI ARRUOLAMENTO

4.1. Criteri di inclusione

Pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia di placca con procedura standard **di** rimozione della placca peniena.

Criteri di inclusione

- Peyronie's disease
- Indicazione chirurgica di correzione della curvatura
- In terapia con acido ialuronico intraplacca da almeno 1 mese.

4.2. Criteri di esclusione

- Contro indicazione ad intervento chirurgico.

4.3. Parametri raccolti

Ad ogni paziente arruolato nello studio verranno valutati: Età, malattie cardiovascolari, peso, altezza, curvatura all'arruolamento, dimensione di placca, tipo di curvatura, somministrazione del questionario PDQ, somministrazione del questionario IIEF-15.

4.4. Tissue Micro Array

Per ottenere una rappresentativa quantità per la costruzione dei TMA, verranno raccolte sezioni paraffinate prelevate durante l'intervento di chirurgia di placca.

Anticorpi monoclonali di TGF-beta, metalloproteinasi, FGF, Syndecan-1 proteoglycan, IL-6 verranno utilizzati attraverso tecnica di immunoistochimica. L'espressione delle precedenti proteine verrà identificata attraverso uno score secondo protocollo di immunostaining.

Tale score verrà correlato con i dati all'arruolamento e con gli effetti della terapia con acido ialuronico.

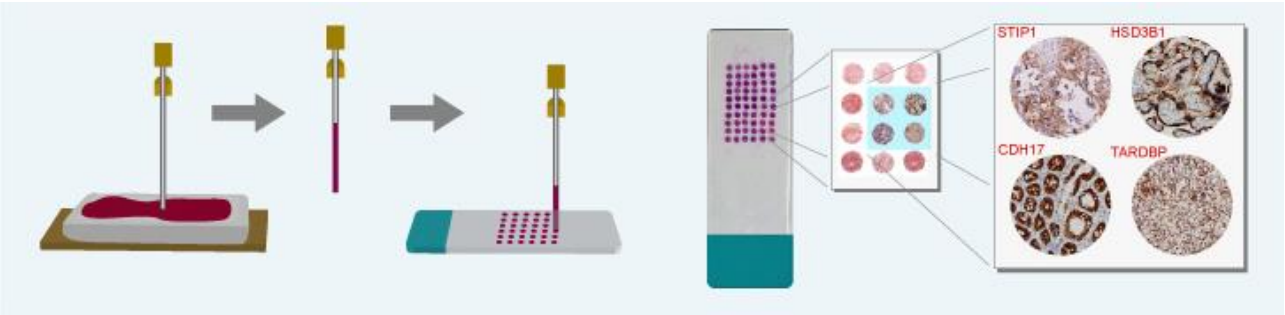
Procedure e metodi

I pazienti dovranno essere inclusi nel programma ordinario e programmati per intervento di chirurgia di placca. Per ciascun paziente verranno raccolti dei parametri pre-operatori, inclusi nel programma ordinario dell'U.O.C di Urologia.

Il tessuto sarà prelevato come parte di una normale procedura chirurgica. Tutti i campioni di tessuti prelevati verranno comunque inviati per valutazione istologica come parte della normale procedura chirurgica.

Parte del tessuto prelevato durante la suddetta procedura verrà analizzato presso il Dipartimento di Science Farmaceutiche-sezione di biochimica-Università degli studi di Catania, mediante tecnica TMA (Figure 1).

Figura 1. Esempio di tissue microarray.



5. ANALISI STATISTICA

I dati raccolti per ciascun paziente saranno presentati in relazione alla presenza o meno di MetS. Le variabili continue descritte verranno presentate come media, deviazione standard, valore minimo e massimo o rango interquartile. Le variabili categoriche saranno presentate utilizzando la frequenza di distribuzione e l'intervallo

di confidenza al 95%. I parametri pre-operatori ottenuti verranno confrontati mediante test t-Student e saranno confrontati con i parametri post-operatori mediante il test di correlazione di Pearson.

6. NORME DI BUONA PRATICA CLINICA E PRATICA

Lo studio verrà condotto in ottemperanza alle raccomandazioni della Dichiarazione di Helsinki e alle normative vigenti di Buona Pratica Clinica (DM 15 luglio 1997)

7. PROJECT COST

TMA	**Quantity**	**Cost per unit (approximately)**	**Total**
TGF-beta	4	600 €	1200 €
Metallo proteinase	4	600 €	1200 €
Syndecan-1 proteoglycan	4	600 €	1200 €
FGF	4	600 €	1200 €
IL-6	4	600 €	1200 €
Microarray	1	50.0000	52.000
Shipping cost		1000 €	1000 €
		Total €	59.000

8. RILEVANZA DEL PROGETTO DI RICERCA: TRASLAZIONALITÀ ED IMPLICAZIONI CLINICO-TERAPEUTICHE

Aspetti fisiopatologici

- Migliorare le conoscenze riguardanti l'associazione tra proteine pro-fibrotiche e Peyronie's disease
- Chiarire l'associazione tra l'espressione di proteine pro-infiammatorie e pro-fibrotiche e severità dalle e severità della Peyronie's disease.

Aspetti terapeutici

- Offrire nuove approcci terapeutici in pazienti affetti da Peyronie's disease.
- Dimostrare gli effetti di un trattamento con acido ialuronico intraplacca nei pazienti con Peyronie's disease in termini di riduzione di specifiche proteine pro-infiammatorie e pro-fibrotiche rispetto alla coorte di pazienti non in trattamento.

REFERENCES

Bilgutay AN, Pastuszak AW (2015) Peyronie's Disease: A Review of Etiology, Diagnosis, and Management. Curr Sex Health Rep 7:117-131

Chung E, Yan H, De Young L, Brock GB (2012) Penile Doppler sonographic and clinical characteristics in Peyronie's disease and/or erectile dysfunction: an analysis of 1500 men with male sexual dysfunction. BJU Int 110:1201-1205

Favilla V, Russo GI, Zucchi A, Siracusa G, Privitera S, Cimino S, Madonia M, Cai T, Cavallini G, Liguori G, D'Achille G, Silvani M, Franco G, Verze P, Palmieri A, Torrisi B, Mirone V, Morgia G (2017) Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study. Andrology 5:771-775

Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, Jones N, Kaufman GJ, Carson CC, 3rd (2013) Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. J Urol 190:199-207

Yu CJ, Ko CJ, Hsieh CH, Chien CT, Huang LH, Lee CW, Jiang CC (2014) Proteomic analysis of osteoarthritic chondrocyte reveals the hyaluronic acid-regulated proteins involved in chondroprotective effect under oxidative stress. J Proteomics 99:40-53