



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Novedades

Nuevas terapias de las epidermolisis bullosas

Novel therapies in the treatment of epidermolysis bullosa

Rocío Maseda Pedrero* y Raúl de Lucas Laguna

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Introducción

La epidermolisis bullosa (EB) representa un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por una marcada fragilidad de la piel y las mucosas, que desencadena la formación de ampollas de forma espontánea o en respuesta a mínimos traumatismos. Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia estimada en Europa de 0,60 por cada 10.000 individuos^{1,2}.

La presencia de defectos genéticos que alteren una o más moléculas esenciales de la unión dermo-epidérmica conduce a una pérdida de la capacidad de adhesión de la membrana basal epidérmica. Así, existen 4 tipos principales de EB que se agrupan según el plano de fractura de la piel en: EB simple, EB juntural, EB distrófica (EBD) y síndrome de Kindler³.

La EB abarca un amplio espectro de fenotipos, que va desde manifestaciones cutáneas y extracutáneas graves, incluyendo la aparición de carcinomas epidermoides agresivos, hasta rasgos discretos causados por defectos moleculares sutiles⁴.

A pesar de los enormes progresos realizados en la comprensión de las bases moleculares de las distintas formas de EB, no existe aún una cura para esta enfermedad, y solo es posible hacer un tratamiento preventivo y sintomático de las lesiones cutáneas y de las posibles complicaciones sistémicas.

Actualmente, existen 58 ensayos clínicos sobre EB registrados en la página web *ClinicalTrial.gov*, 19 de los cuales están todavía en fase de reclutamiento.

Nuevas terapias en epidermolisis bullosa distrófica recesiva

La EBD se debe a mutaciones en el gen que codifica para el colágeno VII (C7): COL7A1. El C7 es el principal componente de las fibrillas de anclaje de la unión dermo-epidérmica, por lo que es esencial para el mantenimiento de la integridad cutánea. La EBD recesiva (EBDR) severa generalizada es la forma más grave de EB, y se caracteriza por una marcada disminución o ausencia completa de C7.

Los estudios en los últimos años van dirigidos a ofrecer soluciones alternativas a las existentes que sean más efectivas y se centran, fundamentalmente, en la restauración de la expresión del C7 a través de distintos abordajes de terapia proteica, terapia celular y terapia génica:

Terapia proteica

El potencial para la sustitución de proteínas a través de la introducción de C7 recombinante ha sido inicialmente probado en modelos de curación de heridas en ratones normales y con el gen COL7A1 silenciado. La inyección por vía intradérmica o la aplicación tópica en ratones demostró una mejoría clínica, disminuyendo la formación de ampollas y acelerando la curación de las heridas.

Además, se ha demostrado que el C7 recombinante administrado por inyección sistémica es capaz de migrar a la membrana basal y corregir el fenotipo de fragilidad cutánea y de las mucosas en modelos animales. Aunque aún no se ha

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rociomaseda@gmail.com (R. Maseda Pedrero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2017.05.022>

0213-9251/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

validado en ensayos clínicos, ya se está produciendo C7 recombinante para uso humano (*Lotus Tissue Repair Inc-Shire Biopharmaceuticals*)⁴⁻⁶.

Terapia celular

Aunque los queratinocitos son la fuente natural y mayoritaria de C7, los fibroblastos (células de origen mesenquimal) también son capaces de producir esta proteína.

Fibroblastos alogénicos

Como veíamos anteriormente, los fibroblastos tienen la capacidad de sintetizar C7, así como de modular la curación de heridas. Así, se han llevado a cabo numerosos estudios en ratones y humanos empleando fibroblastos alogénicos de donantes sanos con el objetivo de aumentar la expresión de C7. Dos estudios demostraron que cuando se administraban por inyección intradérmica fibroblastos sanos en un modelo murino de EBDR, estos eran capaces de producir C7 *in vivo*, y que este migraba a la membrana basal, restituyendo así la adhesión dermo-epidérmica^{7,8}.

Estudios posteriores en pacientes con EBDR confirmaron el efecto observado a nivel preclínico: los niveles de C7 producidos por los fibroblastos de donante sano aportados de forma local resultaron en una mejoría de la fragilidad cutánea. Sin embargo, en estos estudios el efecto fue de corta duración, probablemente por la desaparición de los fibroblastos alogénicos debido a un rechazo inmunológico silente^{4,5,9}.

Células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales (MSC) son células multipotentes que pueden aislarse de la médula ósea, la grasa subcutánea, la sangre del cordón umbilical y la placenta. Estas células pueden actuar como fuente alternativa de C7 y, a diferencia de los queratinocitos, son bien toleradas por el sistema inmune del paciente cuando son administradas de forma alogénica procedentes de donantes sanos. Además, tienen la capacidad de migrar a zonas de daño tisular y facilitar su regeneración mediante la liberación de factores de crecimiento y citoquinas capaces de estimular la cicatrización⁴.

El efecto terapéutico y la seguridad de las MSC está siendo investigado en más de 200 ensayos clínicos para diversas enfermedades, tanto en administraciones sistémicas como locales¹⁰.

Las MSC derivadas de la médula ósea se han empleado para tratar la EBDR, tanto de forma local como sistémica, con resultados prometedores en ambos casos. Recientemente, han sido publicados los resultados de 2 ensayos clínicos en los que se realizó la administración de MSC por vía intravenosa a pacientes con EBDR^{11,12}. La conclusión más importante de ambos estudios fue que la administración de estas células es segura, y que las MSC son capaces de aliviar los síntomas de los pacientes con EBDR por periodos de 6 a 12 meses. En España va a dar comienzo en los próximos meses un ensayo clínico basado en la infusión de MSC haploideénticas de médula ósea para el tratamiento de EBDR. Es un proyecto coordinado (ICI14/00327-ICI14/00363; HULP-IdiPaz/UC3M), financiado por el Instituto de Salud Carlos III, que se está realizando en colaboración entre los clínicos del departamento de Derma-

tología y Hematología del Hospital Universitario La Paz y los investigadores básicos del CIBER de enfermedades raras que trabajan en el CIEMAT y en la Universidad Carlos III de Madrid. El fin último del ensayo clínico es mejorar la calidad de vida de los pacientes con EBDR, así como evaluar de forma preliminar la seguridad y la eficacia del tratamiento en un total de 9 pacientes.

La terapia celular local con MSC también representa una estrategia atractiva para las úlceras en EBDR, ya que estas células han demostrado ser capaces de controlar la inflamación presente en algunos lechos crónicos, así como de mejorar la cicatrización mediante sus efectos pleiotrópicos, que actuarían sinérgicamente con la producción de C7².

Fuentes alternativas de células madre

Además de las células madre hematopoyéticas, la sangre del cordón umbilical es una importante fuente de otras células progenitoras, como las mesenquimales estromales y las células madre somáticas, las cuales podrían tener un valor individual o colectivo en la medicina regenerativa. Sin embargo, la comparación de células del cordón umbilical con las células madre de médula ósea en pacientes con EBDR ha demostrado mejores resultados en la población tratada con estas últimas. Otras poblaciones celulares, como las células madre somáticas humanas derivadas de sangre del cordón umbilical también están siendo estudiadas en modelos preclínicos^{4,6}.

Trasplante de médula ósea

Wagner et al. publicaron en 2010 los resultados de un ensayo clínico en el que se evaluó el efecto del trasplante de médula ósea en niños con EBDR¹³. En este estudio, 6 de los 7 pacientes incluidos fueron sometidos al trasplante. Varios de los pacientes mostraron mejoría clínica y en su calidad de vida, pero solo 5 de ellos mostraron un aumento del C7 en la piel. No obstante, la toxicidad relacionada con la mieloablación previa al trasplante hizo que 2 de los pacientes incluidos en el estudio inicial fallecieran.

En la actualidad, se están llevando a cabo 2 nuevos ensayos clínicos cuyo objetivo es disminuir la morbimortalidad del protocolo empleando un acondicionamiento no mieloablativo, así como llevando a cabo la infusión de MSC como agentes moduladores de la respuesta inmune para evitar la enfermedad injerto contra huésped, presente hasta en el 25% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea⁴⁻⁶.

Mosaicismo de reversión o «terapia génica natural»

La «terapia génica natural» se basa en el uso de células autólogas en las que la mutación patogénica se ha corregido de forma natural (reversión) en ciertas áreas de la piel del propio paciente. Se debe a la reexpresión de C7 como consecuencia de la aparición de mutaciones secundarias adquiridas que revierten la mutación inicial en COL7A1¹⁴.

Así, este fenómeno de reversión génica puede considerarse como una forma de terapia génica natural y espontánea. Las células revertidas pueden obtenerse a partir de una biopsia de la zona revertida y usarse para producir equivalentes de piel autóloga cultivada trasplantable. Este abordaje ha sido probado con éxito en estudios preclínicos utilizando trasplantes de pieles bioingenierizadas que contenían queratinocitos

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8716840>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8716840>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)