

Epidermólisis bullosa distrófica recesiva: avances e impacto del desarrollo de terapias génicas y alogénicas

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: advances and impact of the development of gene and allogeneic therapies

Picón-Jaimes, Yelson Alejandro ^{1,2,a*}, López-Medina, Issa Lorena ^{3,b}, Carmona-Gómez, Jeilys Karina ^{4,b}, Filorio-Campos, Yessica Patricia ^{5,b}

^{1*} Universidad Internacional de Valencia. Valencia, España.

² Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capítulo Futuros Cirujanos, Asociación Colombiana de Cirugía. Santiago, Chile.

³ Departamento de Medicina, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia.

⁵ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

^a MD, Esp, MSc, PhD (c)

^b MD

Información del artículo

Citar como: Picón-Jaimes YA, López-Medina IL, Carmona-Gómez JK, Filorio-Campos YP. Epidermólisis bullosa distrófica recesiva: avances e impacto del desarrollo de terapias génicas y alogénicas. *Health Care & Global Health*. 2022;6(2):93-94.

DOI: 10.22258/hgh.2022.62.120

Autor corresponsal

Yelson Alejandro Picón Jaimes.
Email: colmedsurg.center@gmail.com
Dirección: Los Condes, Santiago de Chile.
Teléfono: +56 9 4899 1158

Historial del artículo

Recibido: 18/09/2022
Aprobado: 28/10/2022
En línea: 20/12/2022

Financiamiento

Autofinanciado

Conflictos de interés

Declaran no tener conflictos de interés.

Sr. Editor

La epidermólisis bullosa distrófica recesiva, es un trastorno genético heterogéneo severo causado por mutaciones en la expresión de proteínas dérmicas, generando manifestaciones mecano-bullosas ⁽¹⁾. Específicamente, existe mutación del gen COL7A1, el cual codifica colágeno tipo VII, permitiendo el ensamblaje de proteínas para la adherencia de epidermis-dermis ⁽¹⁾⁽²⁾. Entonces, en este desorden genético existe una síntesis aberrante que causa exposición de la membrana mucosa. Esto, no solo se manifiesta en la piel, sino en otras estructuras como esófago, dedos, articulaciones, ojos, uñas, entre otros; manifestándose a través de malnutrición y retardo en el crecimiento, pseudosindactilia de dedos y pies, pérdida de uñas, contractura de articulaciones e inflamación en capas del ojo, generando disminución del campo visual ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. En la actualidad, el manejo de esta condición es de soporte, limitándose a la curación de las heridas e intentando minimizar la aparición de complicaciones como infecciones o microtraumas ⁽¹⁾. Teniendo en cuenta la carga de enfermedad que ocasiona y el impacto sustancial sobre la calidad de vida, ha sido un tema de discusión álgido en los últimos años, convirtiéndose en un tópico de interés en varias disciplinas, pero principalmente en dermatología y dermatología oncológica, debido a que se han reportado varios casos de carcinomas escamocelulares asociados ⁽²⁾. Las terapias génicas y alogénicas, han obtenido resultados prometedores en el manejo de enfermedades genéticas y autoinmunes en la última década⁽⁴⁾⁽⁵⁾, permitiendo modificar radicalmente el pronóstico y calidad de vida de enfermedades que se consideraban incurables e imposibles de tratar. Sin embargo, casi nada se habla sobre el avance de estos campos en cuanto a terapias para la epidermólisis bullosa distrófica recesiva.

Considerando la diversidad de la ecología genética y epigenética que pueden influir en enfermedades de origen genético, el análisis de variaciones y correlaciones genotipo-fenotipo son necesarias de estudiar, puesto que la raza, estilo de vida y ambiente, son determinantes sobre la expresión clínica y respuesta al posible tratamiento. Natale *et al*⁽²⁾ evaluaron una cohorte de 181 pacientes argentinos con este desorden, evidenciando 95 variaciones, de las cuales 36 fueron nuevas y, de estas, 9 fueron idénticas en nueve familias. Puntualmente, estas variaciones se encontraron en el exón 3 del gen COL7A1 ⁽²⁾. Lo anterior, permitió la descripción



de una nueva correlación genotipo-fenotipo, caracterizado por ampollas leves, pero afectación grave de mucosas. Los autores concluyeron que estos hallazgos son sumamente relevantes a la hora de evaluar la eficacia y seguridad de terapias génicas, puesto que era de esperarse posibles fallos en la respuesta terapéutica ⁽²⁾. Aún así, se han diseñado estudios que han considerado estas variantes, obteniendo desenlaces clínicos y moleculares interesantes.

Mosallaei et al⁽³⁾ ejecutaron un ensayo piloto no aleatorizado con 5 pacientes pediátricos, donde evaluaron la seguridad y desenlaces en el uso de gentamicina intravenosa en pacientes con epidermólisis bullosa distrófica recesiva (3 pacientes con 7.5 mg/kg por día por 14 días vs. 2 pacientes con 10 mg/kg por día por 24 días), con seguimiento a los 30 y 90 días. A los 30 días, se evidenció que todos los pacientes tuvieron por lo menos un 50% en el cierre de las heridas. A los 90 días, se observó cierre de por lo menos el 85% de cada una de las heridas. Todos los pacientes culminaron el ensayo sin eventos adversos o expresión de anticuerpos anti-laminina 332 ⁽³⁾. Gurevich et al⁽⁴⁾ llevaron a cabo también un ensayo clínico, pero *in vivo*, donde estudiaron eficacia y seguridad de beremagene geperpavec (B-VEC; un prototipo de virus del herpes simple tipo 1 [VHS-1] no replicativo contenedor del gen COL7A1, construido por bioingeniería) tópico en el manejo de lesiones dérmicas en epidermólisis bullosa distrófica recesiva. Fueron incluidos 9 pacientes y se comparó con placebo con seguimiento a 12 semanas. Se evidenció restauración en la expresión de colágeno tipo VII, aparición de ensamblaje celular, reducción en el área de las lesiones, reducción en el tiempo de curación, con una detección mínima o nula de anticuerpos C7 o VHS-1. No se evidenciaron eventos adversos o inmunoreacciones dérmicas ⁽⁴⁾. Esto permitió concluir a los autores que B-VEC es un posible candidato de terapia génica para controlar las manifestaciones, con potencial para mejorar la calidad de vida y capacidad funcional de este grupo de individuos.

Kiritsi et al⁽⁵⁾ también realizaron un ensayo clínico multicéntrico internacional fase I/II, en el cual evaluaron el potencial de las células madre mesenquimales ABCB5+ en la inmunomodulación, regeneración y regulación inflamatoria de la epidermólisis bullosa distrófica recesiva. Se incluyeron 16 pacientes, a quienes se les administró infusiones intravenosas a los días 0, 17 y 35, con seguimiento a 12 semanas respecto a eficacia y, 12 meses respecto a seguridad. A las 12 semanas, se observó una reducción tanto en el score EBDASI (*Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index*) del 13% ($p < 0.05$), como en el iscorEB-c (*Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa clinician*) del 18.2% ($p < 0.05$) ⁽⁵⁾. Al día 35, se observó una reducción significativa en el picor y dolor del 35% y 25%, respectivamente. Solamente se presentaron 3 eventos adversos (1 caso de linfadenopatía y 2 casos de reacción de hipersensibilidad). Esto permitió concluir que el uso de células madre mesenquimales ABCB5+ posee una buena tolerabilidad, manejo seguro y potencial eficacia en el control de las manifestaciones de la epidermólisis bullosa distrófica recesiva ⁽⁵⁾. Los estudios discutidos ⁽³⁻⁵⁾, fueron publicados entre 2021 y 2022, por lo que son resultados novedosos que aún siguen en consideración por panel de expertos en la realización de nuevas guías de práctica clínica ⁽⁴⁾.

En este orden de ideas, se ha observado que en una ventana de tiempo corta se han evaluado nuevos agentes con perfiles de seguridad y eficacia adecuados y, con potencial de controlar las manifestaciones e impactar favorablemente sobre la calidad de vida de los afectados. Aún así, es necesario llevar a cabo más estudios que consideren variantes genéticas propias de poblaciones heterogéneas, para poder tener datos que corroboren la validez externa de estos desenlaces ⁽⁶⁾. En Latinoamérica, son inexistentes estos estudios. Por ende, es una línea de investigación de interés que puede ser impulsada y desarrollada por medio de investigación clínica y traslacional en dermatología.

Referencias bibliográficas

1. Soro L, Bartus C, Purcell S. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a review of disease pathogenesis and update on future therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015; 8(5):41-6.
2. Natale MI, Manzur GB, Lusso SB, Cella E, Giovo ME, Andrada R, et al. Analysis of COL7A1 pathogenic variants in a large cohort of dystrophic epidermolysis bullosa patients from Argentina reveals a new genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 2022. Online ahead of print. Disponible en: doi: 10.1002/ajmg.a.62957
3. Mosallaei D, Hao M, Antaya RJ, et al. Molecular and Clinical Outcomes After Intravenous Gentamicin Treatment for Patients With Junctional Epidermolysis Bullosa Caused by Nonsense Variants. *JAMA Dermatol* 2022; 158:366. Disponible en: doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5992
4. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med* 2022; 28:780. Disponible en: doi: 10.1038/s41591-022-01737-y
5. Kiritsi D, Dieter K, Niebergall-Roth E, et al. Clinical trial of ABCB5+ mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JCI Insight* 2021; 6. Disponible en: doi: 10.1172/jci.insight.151922
6. Lozada-Martinez ID, Suarez-Causado A, Solana-Tinoco JB. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *Int J Surg*. 2022; 99:106589. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106589