

Ensayo clínico de terapia celular sistémica

Durante el Encuentro Nacional de Familias Piel de Mariposa de 2017, la Dra. María José Escámez expuso un ensayo realizado por el CIEMAT-UC3M-IISFJD¹ y el Hospital de La Paz para el tratamiento de la EB distrófica recesiva (EBDR) con células madre mesenquimales (MSCs) llamado MesenSistemEB. Conócelo en el siguiente resumen.

María José Escámez Toledano, Investigadora de Enfermedades Raras de CIBERER

Se trata de un ensayo clínico financiado por el Instituto de Salud Carlos III, que se está realizando en colaboración entre los clínicos del departamento de Hematología y Dermatología del Hospital La Paz y los investigadores básicos del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) que trabajan en el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológica (CIEMAT) y en la Universidad Carlos III de Madrid. También participan investigadores del Departamento de Genética y Medicina Molecular del St John's Institute of Dermatology en Londres, dirigido por el Prof. John A. McGrath.

El ensayo, que está liderado por el Dr. Raúl de Lucas y la Dra. María José Escámez, está cofinanciado por la **Asociación DEBRA-PIEL DE MARIPOSA** y la Asociación de pacientes Berritxuak.

Para obtener más información sobre el ensayo se puede consultar el número 47 de la Revista Estar Bien editada por DEBRA (páginas 10-15) y Orphanet (www.orpha.net).

Objetivos de MesenSistem-EB

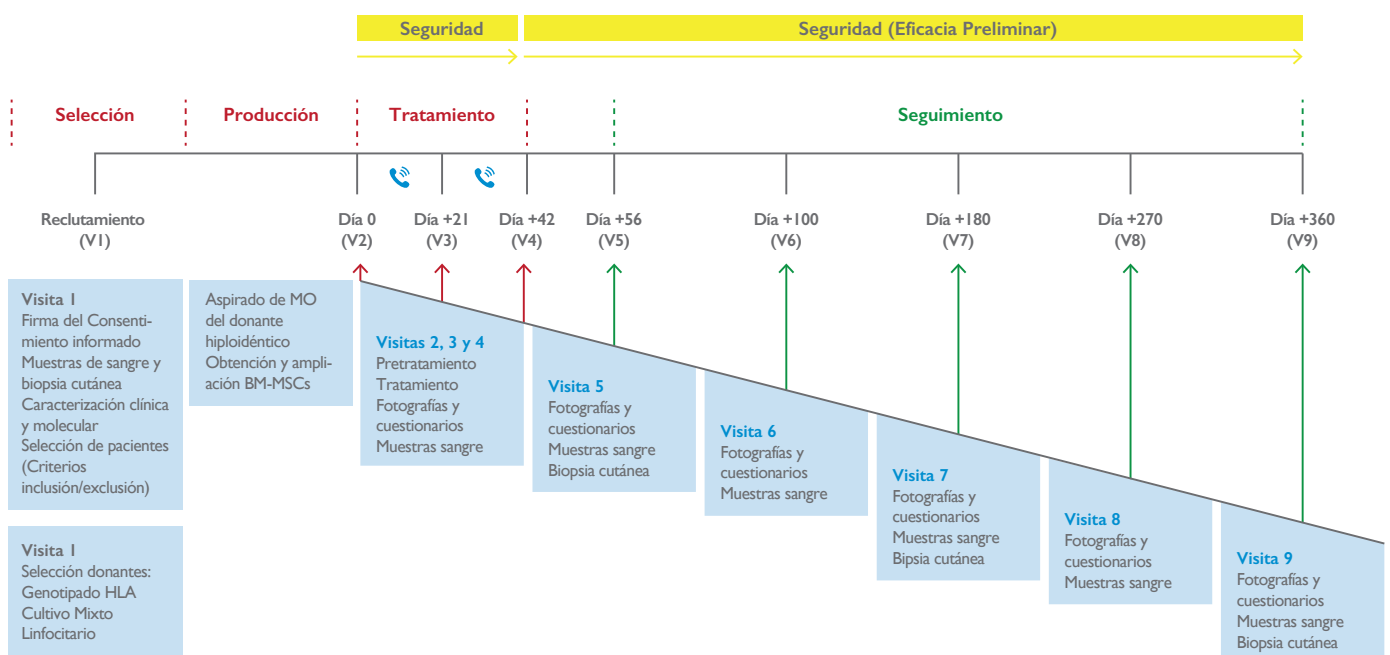
El fin último del ensayo clínico es **mejorar la calidad de vida de los afectados con Epidermólisis bullosa distrófica recesiva**, así como evaluar de forma preliminar la seguridad (efectos adversos) y la eficacia (mejora de la cicatrización y de la fragilidad muco-cutánea) del tratamiento en un total de 9 afectados.

¿En qué consiste el ensayo MesenSistem-EB?

El ensayo consiste en determinar **el efecto de la administración intravenosa de Células Madre Mesenquimales** aisladas de la médula ósea de un donante familiar (que no tenga la enfermedad) **para el tratamiento de la EB**.

En base a estudios preclínicos y clínicos previos¹⁻³, pensamos que las Células Madre Mesenquimales serán capaces de producir niveles terapéuticos de C7 y factores estimuladores de

Figura 1: Representación esquemática de los pasos a seguir en el estudio MesenSistem-EB.



1. CIEMAT: Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas; UC3M: Universidad Carlos III de Madrid; IISFJD: Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz

la regeneración de la piel y de las mucosas afectadas en las personas con EB.

La duración de MesenSystemEB será de entre 10 meses y 1 año, y constará de 7 visitas que se llevarán a cabo en las instalaciones de la Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital La Paz (UCICEC) según el esquema de la figura 1. **El tratamiento consiste en 3 infusiones administradas cada 21 días.** Una vez seleccionada la persona afectada y la donante que cumplan con los criterios de inclusión, se tomará la biopsia de médula al donante familiar a partir de la cual se producirán las Células Madre Mesenquimales (medicamento de terapia celular en investigación).

Autorización de MesenSystem-EB

El procedimiento de autorización de un ensayo clínico es complicado y requiere un protocolo complejo que incluya el diseño científico del estudio (antecedentes, hipótesis a comprobar, objetivos) y unos procedimientos a seguir (criterios de incorporación de pacientes, consentimiento informado, recolección de datos, métodos de evaluación de resultados, criterios de publicación de los mismos...). El dossier regulatorio que contiene esta información ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

MesenSystem-EB ha sido **aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital La Paz**,

lo que significa que cumple con las normas de buena práctica clínica y administrativas requeridas para ser realizado. Estamos **pendientes de la autorización definitiva por la Agencia del Medicamento**. La revisión realizada por el Comité de Ética y por la Agencia asegura que existen indicios suficientes para justificar el riesgo/beneficio asociado a la realización del ensayo.

La importancia fundamental de los criterios de inclusión y exclusión

Por definición, un ensayo clínico es una **evaluación experimental de un medicamento en seres humanos** para evaluar su seguridad y eficacia. Por lo tanto, el diseño del estudio debe **maximizar la obtención de resultados fidedignos y concluyentes**. Por este motivo los investigadores, tras un examen exhaustivo de la literatura y en base a su propia experiencia, establecen unos criterios de inclusión y de exclusión. Para poder participar en el estudio el paciente, éste tiene que cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. El diseño del ensayo y el cumplimiento de sus criterios van encaminados a que los resultados obtenidos permitan **sin lugar a dudas saber si el medicamento en investigación es seguro y funciona para una determinada enfermedad**. Además, dichos criterios están diseñados para, de forma teórica y en base al conocimiento existente, minimizar los riesgos y maximizar los beneficios. En la figura 2 se encuentra una descripción breve de los criterios establecidos para participar en MesenSystem-EB.

Figura 2. Criterios de inclusión y exclusión MesenSystem-EB.

MesenSystem-EB	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1. Edad: 4-18 años en el momento de la inclusión.	1. No poder trasladarse al Hospital La Paz.
2. Prueba de embarazo negativa y uso de anticonceptivos.	2. Haber recibido inmunoterapia (>1 semana) o quimioterapia (8 días).
3. Diagnóstico clínico, molecular y genético EBDR.	3. Haber consumido medicamentos en investigación 90 días antes del tratamiento.
4. Disminución de colágeno 7 (>75%).	4. Alergia a los componentes del producto en investigación o no poder tomar antihistamínicos y/o corticoides.
5. Puntuación de gravedad >20 (Birmingham EB Severity Score).	5. Signos de infección sistémica activa en el momento de la inclusión.
6. Donante haploidéntico familiar.	6. Anormalidades bioquímicas (albúmina, leucocitos, hemoglobina).
7. Firma del consentimiento informado.	7. Antecedentes o signos de malignidad, incluyendo carcinoma epidermoide.
8. Acudir a todas las visitas y acatar todos los procedimientos.	8. Anticuerpos circulantes anti-colágeno neutralizantes, es decir, que tengan anticuerpos que "ataquen" al colágeno.
	9. Adicción al alcohol o abuso de drogas.
	10. No firmar el consentimiento informado.



Novedades potenciales aportadas por MesenSistem-EB

Los dos ensayos clínicos previos²⁻³, uno de ellos liderado por el Prof. McGrath participante en este estudio, han mostrado que la infusión intravenosa de Células Madre Mesenquimales a pacientes con EBDR es segura y aporta beneficios clínicos que son transitorios. Con MesenSistemEB pretendemos **aportar más datos de seguridad**, pero también recabar información sobre si aumentar el número de células y emplear donantes familiares haploidénticos son estrategias válidas para **optimizar los beneficios terapéuticos** observados en los ensayos previos. En paralelo, y asociado al ensayo clínico, se realizará un subestudio que nos permita identificar los mecanismos moleculares mediante los cuales las MSCs ejercen su efecto terapéutico que no está completamente esclarecido.

Este sub-estudio, cuyo Investigador Principal es María José Escámez ha sido financiado recientemente por el CIBERER y el Instituto de Salud Carlos III (ACCI-2017-04).

Bibliografía y referencias

1. Arevalo Romero J, Paez Guerrero D, Rodríguez Pardo V. Células madre mesenquimales: características biológicas y aplicaciones clínicas. *Nova*. 2007; 5: 177-185. Disponible en http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/nova8_artrevis1.pdf
2. El-Darouti M, Fawzy M, Amin I, Abdel Hay R, Hegazy R, Gabr H, El Maadawi Z. Treatment of dystrophic epidermolysis bullosa with bone marrow non-hematopoietic stem cells: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2016 Mar-Apr;29(2):96-100. doi: 10.1111/dth.12305. PubMed PMID: 26439431. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12305/abstractjessi> onid=F624A69F9C963553E70E397A9513D08A.f02t02
3. Petrof G, Lwin SM, Martínez-Queipo M, Abdul-Wahab A, Tso S, Mellerio JE, Slaper-Cortenbach I, Boelens JJ, Tolar J, Veys P, Ofuya M, Peacock JL, Martínez AE, McGrath JA. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*. 2015 Sep;135(9):2319-21. doi: 10.1038/jid.2015.158. PubMed PMID: 25905587. Disponible en [http://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)39008-4/fulltext](http://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)39008-4/fulltext)
4. Sánchez-Jimeno C, Escámez MJ, Ayuso C, Trujillo-Tiebas MJ, Del Río M; en representación de la Cátedra de la Fundación Jiménez Díaz de Medicina Regenerativa y Bioingeniería Tisular; DEBRA-España y de otros profesionales sanitarios. Genetic diagnosis of epidermolysis bullosa: recommendations from an expert Spanish research group. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Nov 24. pii:S0001-7310(17)30506-9.

Agradecimientos

Siempre gracias a las personas con EB y sus familias, por vuestro apoyo incondicional. Nuestro grupo quiere especialmente agradecer a la Asociación DEBRA-PIEL DE MARIPOSA la co-financiación del ensayo clínico (80.000 euros) y de la investigación en diagnóstico⁴ mediante la contratación de una genetista (33.000 euros). Su aportación ha contribuido de forma sustancial al desarrollo de ambas actividades. Asimismo, agradecer a la Asociación, como parte de DEBRA Internacional, la financiación de un proyecto de investigación liderado por el Dr. Larcher, un investigador de nuestro equipo, y la subvención para la elaboración de una guía clínica en la que participan la Dra. Del Río y la Dra. Escámez.

Agradecer la colaboración y dedicación a los profesionales sanitarios de enfermería, genetistas, dermatólogos, pediatras, cirujanos y otras especialidades.

El grupo CIBERER-CIEMAT-UC3M-IISFJD está principalmente financiado por los proyectos IC114/00363, SAF2013-43475-R y GENEGRAFT HEALTH-F2-2011-261392, la Asociación de Pacientes Berritxuak, DEBRA-PIEL DE MARIPOSA y DEBRA International.