

Terapias para EB en España y en el mundo

Resumen de la interesante ponencia presentada por Marcela del Río en el Encuentro Nacional 2016

Dra. Marcela Del Río, Universidad Carlos III de Madrid (UC3M), CIEMAT- CIBER de Enfermedades Raras (ISCIII), Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz

En este breve artículo me voy a centrar en dar un rápido repaso a los ensayos pre-clínicos y clínicos que en este momento se están llevando a cabo para el tratamiento de la Epidermolísis Bullosa. Es una selección personal que he hecho, teniendo en cuenta la trayectoria de los equipos que los lideran, su carácter innovador así como su potencial curativo. Desde luego, existen otros ensayos de características similares que se pueden consultar en www.debra-international.org pero que, por motivos de espacio, no he podido incluir en este artículo.



VER ENSAYOS

La experiencia Inglesa

Terapia génica para EBDR empleando fibroblastos genéticamente modificados para producir Colgágeno 7 (C7)

En este estudio se aislarán a partir de biopsias cutáneas de pacientes con EBDR fibroblastos dérmicos, que serán cultivados en el laboratorio y en ellos se introducirá el gen COL7A1 (una copia "sana" del gen). Las células posteriormente serán inyectadas en la piel del paciente, donde se espera que produzcan proteína también sana y que por tanto prevenga la aparición de ampollas. En este estudio se tratarán alrededor de seis personas con EB distrófica recesiva en una primera instancia. El investigador principal es el Dr. Waseem Qasim, se llevará a cabo en Londres y ha comenzado en 2012 (todavía sigue reclutando). La financiación para la realización del estudio procede de DEBRA Austria.

La experiencia Austríaca

Terapia génica para nH-JEB empleando queratinocitos genéticamente modificados para producir Colgágeno 17 (C17)

El objetivo final de este proyecto es llevar a cabo un ensayo clínico fase I / II para pacientes con nH-JEB deficientes en COL17A1. La terapia empleará láminas de queratinocitos hechas a partir de células madre de un paciente que han sido genéticamente corregidas en el laboratorio. El objetivo es poder injertar áreas muy extensas de la piel afectada para reducir los síntomas clínicos y las complicaciones de JEB grave, por ejemplo, reducir las infecciones microbianas recurrentes así como las heridas crónicas que tienden a ser propensas al desarrollo de cánceres de piel (carcinoma epidermoide) que ocurren, además de en EBDR en esta forma de EB.

El proyecto reúne a tres centros de investigación, cada uno con la especialización: El EB House Austria; La Universidad de Módena y el Centro de Medicina Regenerativa de Reggio Emilia (CRM), que se encargará de la producción de GMP de preparaciones de células madre de queratinocitos modificados genéticamente y la Medizinische Hochschule Hannover (MHH). El investigador principal del ensayo es el Prof. Johann Bauer y se llevará a cabo en Austria y ha comenzado en 2013. El ensayo está financiado por DEBRA UK.

La experiencia Española

Terapia génica para EBDR empleando una piel bioingenierizada portadora queratinocitos (células madre) y fibroblastos genéticamente modificados para producir Colgágeno 7 (C7)

El objetivo principal del proyecto GENEGRAFT es llevar a cabo un ensayo clínico fase I / II para pacientes con EBDR deficientes en COL7A1. La terapia combina varias tecnologías: cultivo de queratinocitos del paciente con EBDR, incluido el compartimento de células madre, su modificación genética para conseguir que produzcan C7 y su ensamble junto con fibroblastos manipulados de forma análoga en una piel bioingenierizada y cultivada en el laboratorio. Es decir, se realizan 2 pasos de ingeniería: se hace ingeniería genética en las células (fibroblastos y queratinocitos) para que puedan ahora secretar C7 y posteriormente se hace ingeniería de tejidos para producir con ellas una piel trasplantable. Cabe resaltar que esta aproximación llega a la clínica después de 15 años de investigación pre-clínica en la que colaboraron investigadores de hasta 5 países distintos. El objetivo, es llevar a cabo un Ensayo Clínico de Fase I/II en 2 pacientes para sacar conclusiones de seguridad fundamentalmente y preliminares de eficacia. El proyecto reúne a varios centros de investigación, cada uno con la especialización necesaria para llevar adelante el Ensayo Clínico: El Hospital Necker de Paris; el St John's Institute at Guy's and St Thomas, La Universidad Carlos III de Madrid y más recientemente el Hospital Niño Jesús, que se encargará de la producción de GMP de preparaciones de células madre de queratinocitos y fibroblastos modificados genéticamente. El investigador principal del ensayo es el Prof Alain Hovnanian y se llevará a cabo en Francia. Se estima que el primer paciente será trasplantado a finales de 2017. El ensayo está financiado por la Unión Europea 7PM, proyecto GENEGRAFT.

La experiencia Americana

Transplante de médula ósea para EBDR

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico temprano en el que se analizó el efecto del trasplante de Médula Ósea en niños con EBDR (el estudio fue publicado por Wagner et al., 2010). En este estudio, siete pacientes entraron en el ensayo inicial y seis se sometieron a BMT. Cinco de los seis mostraron un aumento del C7

en la piel. Es de remarcar aquí que ninguno de los niños tratados fueron curados por el trasplante de médula ósea pero, que varios mostraron una marcada reducción en la formación de ampollas y mejoras importantes en la calidad de vida. No obstante, la toxicidad relacionada con la mieloablación (acondicionamiento previo al trasplante para eliminar la médula ósea del paciente que va a recibir el trasplante) es una gran preocupación, especialmente sabiendo que dos de los siete pacientes inscritos en el estudio inicial murieron a causa de complicaciones relacionadas con el protocolo. En la actualidad el Dr. Jakub Tolar tiene en marcha dos nuevos ensayos clínicos que tienen por objeto.

Disminuir la morbi/mortalidad del protocolo empleando acondicionamiento no mieloablativos (más suaves) así como la infusión de células madre mesenquimales como agentes moduladores de la respuesta inmune conocida como enfermedad injerto contra huésped un efecto adverso que aparece asociados al trasplante de médula ósea (en un 25% de los casos) y que afecta a la piel.

Los dos nuevos ensayos del grupo de J. Tolar se pueden consultar en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582775?term=epidermolysis+bullosa+bone+marrow&rank=4>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01033552?term=epidermolysis+bullosa+bone+marrow&rank=3>

El lugar de realización es en el Masonic Cáncer Center, Universidad de Minesota y son estudios privados.



Dra. Marcela del Río /

La experiencia Española

Terapia génica para EBDR empleando una piel bioingenierizada portadora queratinocitos (células madre) editados genéticamente producir Colgágeno 7 (C7)

Muchos pacientes españoles son portadores de la mutación c6527insC en el COL7A, científicos del CIEMAT, el Instituto de Investigación Sanitaria de la FJD, la Universidad Carlos III de Madrid y el CIBER de Enfermedades, han diseñado unas “tijeras moleculares” que son capaces de cortar específicamente dicha mutación (o un trozo de ella) en el genoma de las células madre epidérmicas y volver a pegar el ADN sin consecuencias deletéreas para este. Esta técnica se conoce informalmente como la técnica del corta-pega y podría representar la nueva generación de la terapia génica. Muy recientemente ha sido empleada con éxito (a nivel pre-clínico) en la enfermedad de duchenne y en estos momentos se está ensayando en el gen COL7A1. Esta estrategia, tiene la ventaja de erradicar el error allí en donde se había generado sin alterar el resto del genoma de la célula. Es una aproximación muy innovadora que se está llevando a cabo en la actualidad en ratones humanizados pero que de demostrar eficacia y con la experiencia que acumularemos a lo largo del proyecto GENE-GRAFT podría llegar a un ensayo clínico en un tiempo reducido (3 -5 años). El investigador principal del estudio es el Dr. Fernando Larcher y el proyecto está financiado desde Agosto de 2017 por DEBRA internacional.

Agradecimientos

A Piel de Mariposa DEBRA y DEBRA internacional por su apoyo en estos momentos difíciles de la Ciencia en nuestro país. A todos los afectos, sus familias y amigos. A nuestros queridos Dermatólogos, la lista es enorme, el agradecimiento también lo es. A nuestros genetistas por las sabias y educativas conversaciones. A todo el personal sanitario que atiende con tanto cariño a los pacientes con EB. Y hoy en especial aprovecho para agradecer a Beatriz Robledo Jara, Bea, su esposo y a Toni Azon, su dermatólogo. Nunca nos olvidaremos de ninguno de ellos y de las risas que compartimos a pesar de todo. Gracias.

*Podéis ver un video de la ponencia que dió la Dra. Marcela del Río en el Encuentro Nacional sobre terapia génica en España en nuestro canal de Youtube www.youtube.com/PieldeMariposa o en <http://bit.ly/ponenciasEN2016>