



Actualización de la investigación en Epidermólisis bullosa

Qué es y cómo funciona la célula

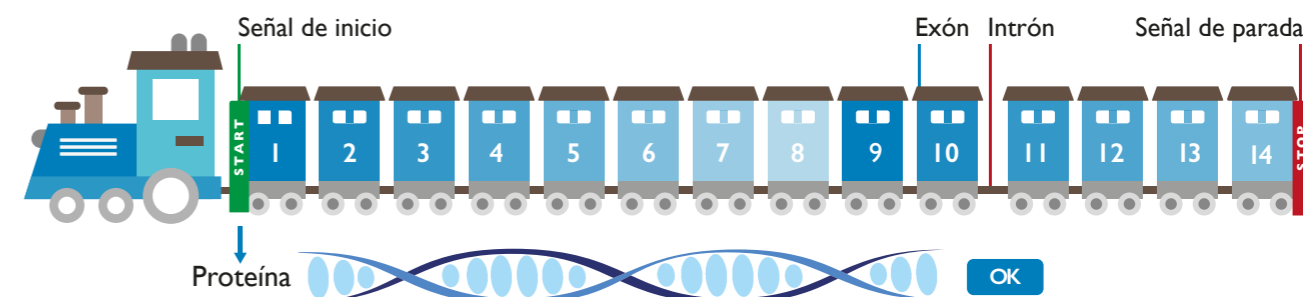
Para entenderlo de forma gráfica, nos podemos imaginar que el ADN es el manual de instrucciones de la célula, una enciclopedia con todos los genes. Toda esta información se organiza en cromosomas, que serían los distintos tomos del manual que, a su vez, se divide en capítulos, que serían los distintos genes.

Hay aproximadamente **25.000 genes** que contienen la información para que la célula sepa cómo debe funcionar y fabrique proteínas específicas para cada función. Los exones e intrones serían los distintos párrafos del capítulo, y se suelen numerar. Los exones son las partes del gen que contienen la información más importante (párrafo resaltado en fluorescente) y la información menos relevante está en los intrones.

En vez de un capítulo de un libro, **un gen también lo podemos imaginar como si fuera un tren**, donde los vagones serían los exones y los intrones, los “enganches” entre vagones. Con esta analogía, podremos entender qué son las mutaciones, y algunos de sus tipos.



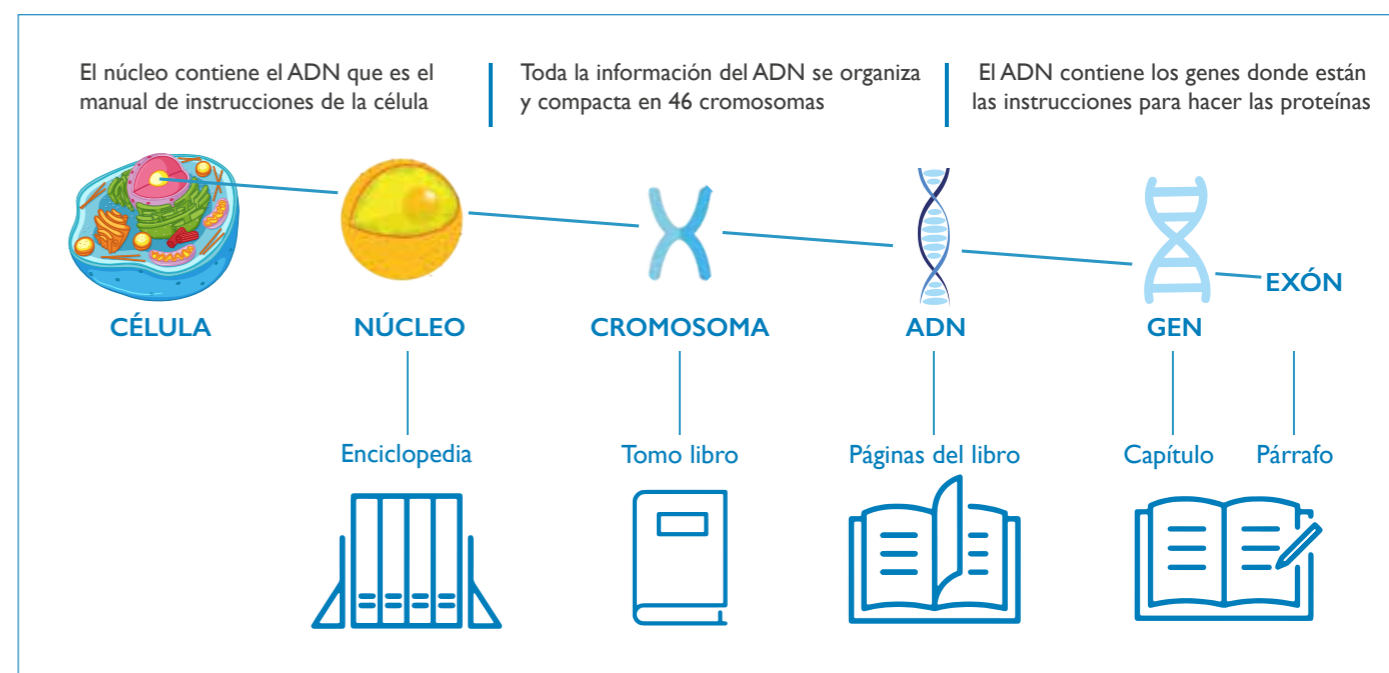
DE GEN A PROTEÍNA



Mutaciones silenciosas, sin sentido y de cambio de pauta

- **Mutaciones silenciosas:** Son aquellas que, aun habiendo un cambio, no existe una consecuencia que podamos ver, y la proteína se forma y funciona con normalidad.
- **Mutación sin sentido:** Es aquella que hace aparecer una señal de parada de forma prematura. En consecuencia, la producción de la proteína se para antes de tiempo y obtenemos una proteína más corta que no es funcional.

- **Mutaciones de cambio de pauta de lectura:** Se dan cuando, en vez de cambiar una letra por otra, se añade o se quitan letras. Como el código genético se lee en tripletes, de tres en tres, si añadimos una letra, esa distribución variará. Cambiará lo que se llama la pauta de lectura de ese gen, dando una proteína errónea y no funcional, o haciendo aparecer una señal de parada prematura.



Diagnóstico de la EB y terapias

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio se puede hacer a partir de una biopsia de piel para ver, de manera más rápida (en cuestión de días se puede tener hecha) de qué tipo de EB se trata. Esta técnica se utiliza normalmente cuando hay un nuevo nacimiento, ya que puede dar una información muy valiosa para la atención del/la recién nacido/a.

El diagnóstico genético se hace a partir de una muestra de sangre y se busca en el ADN la mutación o mutaciones responsables de la enfermedad. Es importante saber qué tipo de EB y la mutación o mutaciones que la causan, por tres razones principalmente:

A Ayudará a hacer un buen pronóstico, es decir, ayudará a prever la evolución de este tipo de EB.

B Se podrá acceder a un asesoramiento genético para ayudar a hacer una buena planificación familiar a los progenitores, a la misma persona con EB o a sus familiares.

C Se podrá acceder, como participante, a ensayos clínicos, siempre y cuando tener un diagnóstico genético sea uno de los requisitos.



Terapias para la EB

Actualmente, se están desarrollando distintos tipos de terapias para la EB: **la terapia génica, la terapia celular, la terapia proteica, la farmacológica y la que va dirigida a los signos y síntomas** de la enfermedad. De todas estas, la única que se puede considerar como “curativa”, es decir, la que corregiría la mutación causante de la enfermedad, es la terapia génica. Aun así, tanto el personal investigador como clínico especialista en EB, están de acuerdo en que se tiene que hacer un abordaje multimodal. Al ser la EB una enfermedad tan compleja y que no solo afecta la piel, **se prevé que se pueda tratar a una misma persona con EB con distintos tipos de terapia**, para resolver o evitar la aparición de ampollas, así como abordar los síntomas como el picor, la fibrosis, o la inflamación.



Investigaciones sobre la EB

A continuación, detallamos algunas de las investigaciones más destacadas desarrolladas por el grupo de investigación liderado por la Dra. Marcela del Río, el Dr. Fernando Larcher y la Dra. Ma José Escámez, como investigadora senior en el CIEMAT (UC3M-IISF-JD-CIBERer).

- De 2007 a 2020 realizaron el **diagnóstico genético de casi 300 familias con Piel de Mariposa**. Esta prueba genética no se incluyó en la cartera de servicios de los hospitales públicos hasta el 2019. DEBRA Piel de Mariposa apoyó económicamente esta labor.

- Han **impulsado y colaborado en ensayos clínicos** como el MesenSistem-EB, ya completado, junto al personal clínico del Hospital Universitario La Paz, y que fue financiado, en parte, por nuestra ONG.

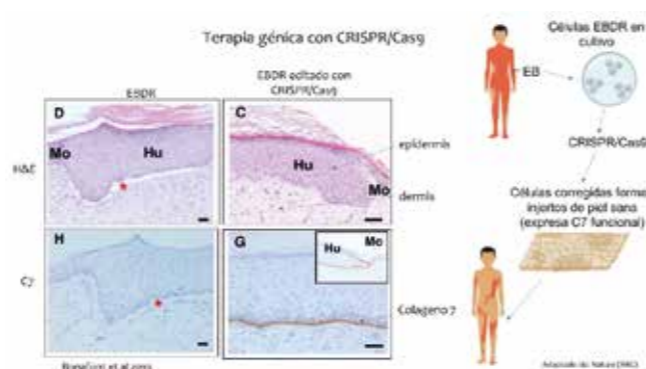
- En los últimos 15 años **han publicado más de 40 artículos científicos**, fruto de los numerosos proyectos de investigación que han desarrollado.

Terapia génica con CRISPR/Cas9

Uno de los proyectos más relevantes desarrollado por el equipo del Dr. Larcher es el de terapia génica con CRISPR/Cas9. El objetivo es la corrección de una mutación en el exón 80 del gen del colágeno 7. Esta mutación es muy prevalente en España, y se sabe que **alrededor del 50% de las personas con EB distrófica recesiva (EBDR), tiene esta mutación en concreto**. Actualmente, están en proceso de conseguir una patente y, hace más de un año, consiguieron la designación de medicamento huérfano para esta futura terapia.

Esta herramienta de edición genética funciona como el “cortar y pegar” de cualquier editor de texto. En este caso, la mutación recurrente se encuentra en el exón 80. Con el CRISPR/Cas9 vieron que podían cortar el vagón 80, y pegar el vagón 79 con el 81. De esta manera, se obtenía un tren, un poco más corto, pero que no llevaba la mutación, y además la

proteína de colágeno 7 resultante era funcional. Esto lo probaron en células de personas con EBDR con esta mutación concreta. Al formarse el trozo de piel, veían cómo el colágeno 7, antes no detectable, aparecía entre la epidermis y la dermis y hacía su función, pegando, anclando, las dos capas entre sí, evitando la formación de ampollas. Con esta técnica, junto con bioingeniería de tejidos, se podrán generar capas de piel con estas células “corregidas” que se injertarán a la misma persona con EBDR.



Investigación y ensayos clínicos internacionales sobre EB

Los ensayos con gentamicina son algunos de los 100 ensayos clínicos que están registrados y que van dirigidos exclusivamente a personas con EB. Estos datos se extraen de la página web www.clinicaltrials.gov. Allí se explican los detalles del ensayo clínico, los criterios de inclusión y exclusión, etc. También se puede ver en un mapa el número de ensayos clínicos por país. A nivel mundial, EE.UU. sigue siendo pionero y, en Europa, Francia encabeza el ranking de ensayos en EB, seguido de Austria, Reino Unido, Alemania y España, con 7 ensayos registrados.

Herramientas online para consultar artículos y proyectos científicos sobre EB

Pubmed: Es la “librería” electrónica donde se registran todos los artículos científicos. En una búsqueda sobre EB, encontramos más de 6.000 artículos y un gráfico donde se puede ver la evolución en el número de artículos publicados. Ahora mismo se publican entre 250-270 artículos al año en los que se hace referencia a la EB.

www.eb-researchnetwork.org: Se trata de una web creada por DEBRA Internacional y DEBRA Austria, donde se pueden encontrar oportunidades de financiación para proyectos de investigación en EB, así como información y mapas interactivos donde se pueden encontrar los proyectos de investigación según el país o el órgano que los financia.



“ Como dijo el astrónomo Carl Sagan, “en algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido”. Así que, con todo nuestro empeño y esperanza, seguiremos avanzando.

LA GENTAMICINA Tratamiento experimental para la EB

La Epidermólisis bullosa (EB) es una enfermedad genética y minoritaria. Por el momento, no tiene cura y aún está a la espera de que se comercialice algún tipo de tratamiento. Aun siendo una enfermedad rara, se están destinando fondos y personal científico a investigar más sobre cómo se desarrolla la enfermedad. Actualmente, **hay alrededor de 100 ensayos clínicos** registrados dirigidos a buscar terapias para las personas que conviven con la EB.

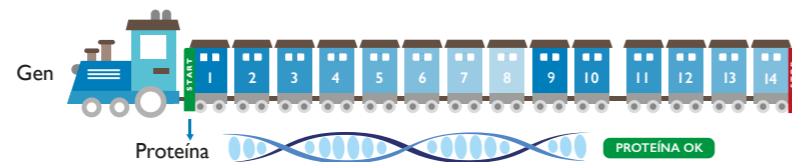
Uno de los más destacados actualmente, es el tratamiento experimental con gentamicina. Este antibiótico aminoglucósido se usa frecuentemente para tratar varios tipos de infecciones bacterianas. Aunque ya está comercializado para el uso en dichas infecciones, **aún**

no está aprobada su indicación en EB, ya que para ello se necesitan evidencias científicas y clínicas, y esto lo darán los resultados de la investigación y de los ensayos clínicos.

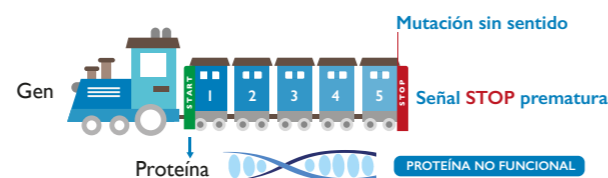
Para empezar, cabe destacar que la acción de la gentamicina que nos interesa como tratamiento para la EB, se basa en el “read-through” o **capacidad de leer por encima de las mutaciones sin sentido**.

Las mutaciones sin sentido son aquellas que hacen aparecer una señal de STOP antes de lo previsto y, en consecuencia, la traducción de ARN a proteína se para antes de tiempo. Como resultado, la proteína que se forma es más corta y no funciona como debería (Imagen B).

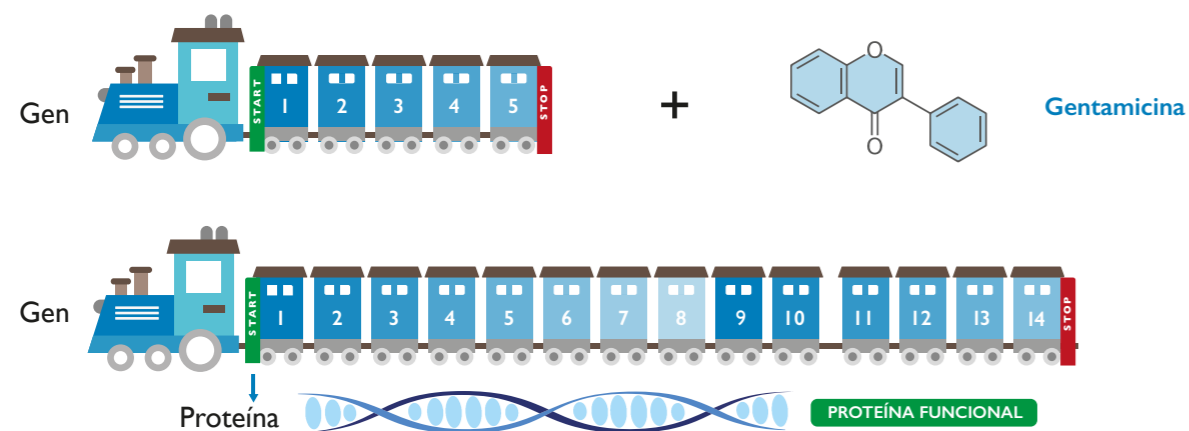
A Un gen sano (representado por un tren) daría lugar a una proteína de tamaño y funcionalidad correcta.



B Cuando se da una mutación sin sentido, aparecería una señal de STOP prematura, dando lugar a una proteína más corta y no funcional.



La gentamicina haría que esa mutación no fuera detectada, y se finalizaría la producción de la proteína con normalidad, ya que no se detectaría la señal STOP prematura producida por la mutación (Imagen 2). El tratamiento con gentamicina permitiría “leer a través” de la mutación y seguir la traducción de la proteína, obteniendo una proteína funcional.



¿Por qué la gentamicina podría ayudar a las personas con EB con este tipo de mutaciones?

Desde hace varios años, se conoce que alrededor del 85% de las personas con EB Juntural (EBJ), y cerca del 20% de las afectadas por EB Distrófica Recesiva (EBDR) tienen mutaciones sin sentido que afectan a la laminina y al colágeno 7, respectivamente. Teóricamente, y con las evidencias científicas y clínicas que se tienen hasta la fecha, obtenidas de ensayos clínicos en fases tempranas y usos compasivos, **el tratamiento con gentamicina restablecería la producción de las proteínas defectuosas.** Esto conllevaría que

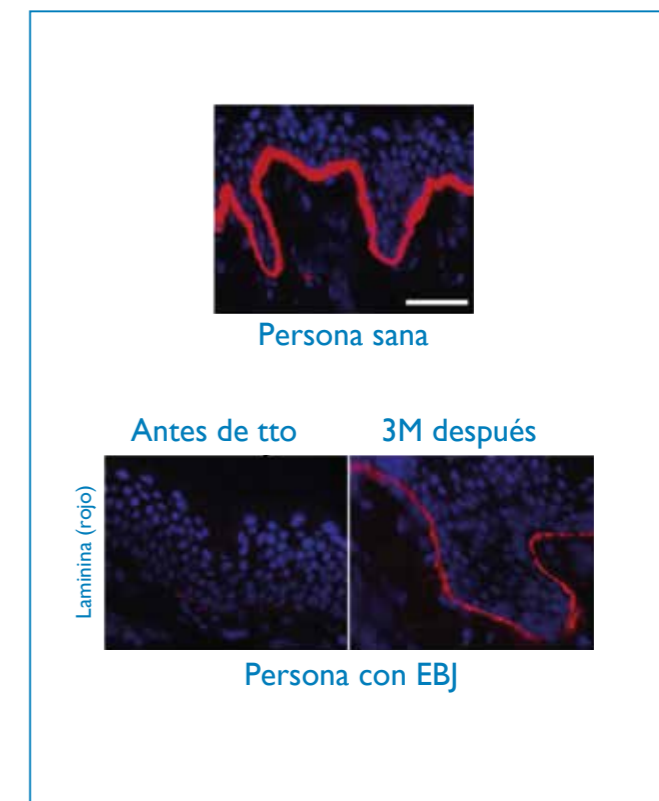
la piel “funcionara” correctamente, ayudando de manera transitoria a una gran proporción de personas con EBJ y parte con EBDR.

Los tratamientos que se han probado hasta el momento son dosis de gentamicina elevadas, dadas en distintas pautas y con una duración máxima de 14 días. Como precaución, el equipo médico tiene que controlar de cerca los efectos secundarios que este tratamiento puede dar, sobre todo a nivel auditivo y renal, ya que está descrita ototoxicidad y nefrotoxicidad relacionada con la gentamicina.

Ensayos clínicos

Actualmente, ya hay 2 ensayos clínicos completados en personas con EBDR con administración de gentamicina por vías tópica, endovenosa e intradérmica. Además, hay un total de **4 ensayos clínicos activos a nivel mundial:** dos de ellos dirigidos a personas con EBJ y con administración endovenosa y tópica; un ensayo clínico con administración endovenosa a personas con EBDR; y uno dirigido a todos los tipos de EB con administración tópica. Todos están en Fase I-II, es decir, en las fases iniciales donde se busca estudiar la seguridad y eficacia en un grupo reducido de

personas afectadas. El principal efecto que suelen estudiar es la **restitución de la proteína que faltaba o no funcionaba bien.** Mediante una biopsia, pueden observar, previo al tratamiento, la ausencia de la proteína (marcada de color rojo). Después de 3 meses de acabar el tratamiento, se vuelve a analizar por biopsia, y allí se observaría la aparición de esa proteína (Imagen 3). A nivel de lesiones, también estudian cómo las heridas abiertas de larga duración se empiezan a cerrar, y cómo la aparición de ampollas disminuye o desaparece.



Aún queda mucho camino para que la gentamicina obtenga la indicación para tratar la EB. Este camino tiene que incluir ensayos clínicos de fase III, así como todo el proceso de aprobación y comercialización. Al ser un medicamento ya aprobado y en uso para tratar infecciones, del cual se conocen datos de toxicidad, es muy probable que los tiempos se acorten. Por ello, lo que tendríamos que ver aprobado dentro de 15-20 años, **se espera que esté disponible como tratamiento para las personas con EB con mutaciones sin sentido, mucho antes.**