

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE DEBRA Internacional en EPIDERMOLISIS BULLOSA

La misión de DEBRA de “trabajar por una vida sin dolor” no solo incluye “acciones que proporcionen cuidados” sino también investigación que desarrolle tratamientos.



Progreso en las terapias actuales

Con los recientes desarrollos de investigación, hay algunos planteamientos terapéuticos que pueden llegar a ser muy útiles en el tratamiento de los defectos genéticos de la EB, y están siendo desarrollados por investigadores financiados por DEBRA y por otros investigadores.

De este modo, trasladar la investigación a la clínica proporcionará:

- Diagnósticos más precisos
- Nuevas pruebas diagnósticas
- Tratamientos más específicos
- Mejores protocolos de manejo clínico
- Terapias que prevengan la enfermedad o disminuyan los síntomas

Los estudios que se están llevando a cabo se basan en que la EB está causada por defectos en una o más de las proteínas que componen la piel. Estas proteínas están defectuosas porque los genes que las codifican tienen errores en el código.

- Existen por tanto 3 tipos principales de EB, y
- 10 genes que codifican las proteínas de la piel:
 - keratinas 14 y 5, plectin (Epidermolisis bullosa Simple)
 - colágeno VII (EB distrófica recesiva y EB distrófica dominante)
 - lamininas, integrinas, colágeno XVII (EB juntural).

Para curar la EB, debemos introducir en la piel:

- suficiente cantidad de la proteína, de la que aparece incorrecta, en estado correcto ([terapia proteica](#)),
- o bien el gen en estado correcto que podrá fabricar dicha proteína de forma correcta ([terapia génica](#))
- o bastantes células que contengan el gen correcto para que produzca la proteína ([proteína celular](#)).

En la actualidad se están desarrollando distintos tipos de terapias que presentan diferentes ventajas e inconvenientes.

Terapia Proteica

*El objetivo es fortalecer la piel a nivel local mediante la **inyección de suficiente cantidad de la proteína** en estado correcto, de la que le falta al afectado o que está defectuosa en el afectado de EB.*

La corrección de la EBDR en ratones a través de la inyección de la proteína colágeno VII mostró la cicatrización de heridas y la prevención de la aparición de más heridas.

- **Para el 2010 está previsto un ensayo clínico de fase I con la terapia proteica del colágeno.**

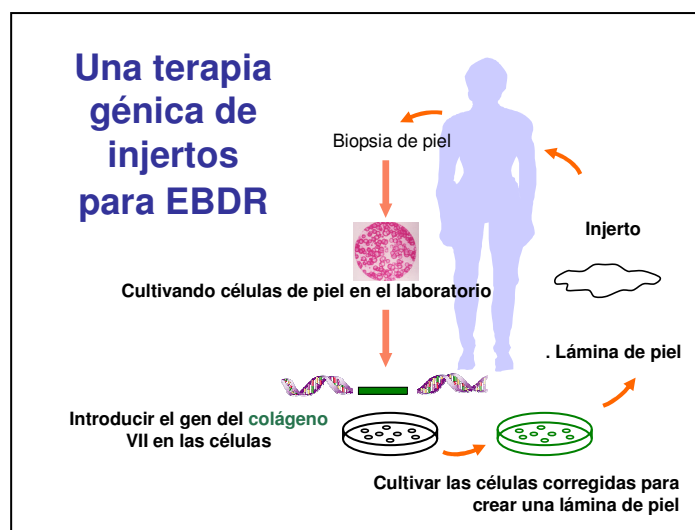
Terapia Génica Ex-vivo

Tiene como objetivo fortalecer la piel a nivel local a través del **transplante de piel genéticamente corregida**.

La primera terapia génica que tuvo éxito se describió en 2006 en un afectado de EB Juntural. Se le transplantó al afectado una lamina de su propia piel previamente corregida en el laboratorio, habiéndole introducido el gen que le faltaba.

Quatros años después del transplante, la lámina de piel corregida ha seguido expresando el transgen (gen introducido), habiendo a su vez más presencia de laminina 332 funcional en la piel.

- Para el 2009 y 2010 están planificados 2 ensayos clínicos de terapia génica en humanos con EBDR (colágeno tipo VII):
 - el de **Hovnanian et al (Francia)** y
 - el de **Lane et al. (Estados Unidos)**



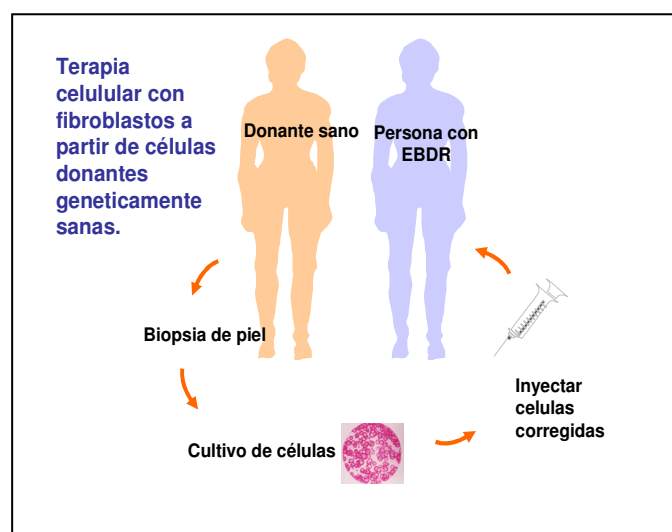
Terapia Celular de Fibroblastos

Tiene como objetivo fortalecer la piel a nivel local **inyectando fibroblastos de un donante sano** en la piel del afectado con EBDR. Los fibroblastos pueden producir suficiente colágeno como para pegar la epidermis a la dermis.

La inyección de fibroblastos de donantes alrededor de las heridas de EB mejora la cicatrización local de las heridas temporalmente (durante varios meses). Las terapias han sido derivadas del trabajo del grupo de investigación de **McGrath, Guy's & KCL** y de la **Beca de investigación DEBRA Internacional**.

Han mostrado una mejora en la cicatrización, una menor aparición de heridas y no ha habido efectos secundarios.

- Para el 2009/2010 está previsto un ensayo clínico fase II con terapia de fibroblastos.



Injertos de Equivalentes de Piel Quimérica

Son injertos de piel "híbridos" formados por fibroblastos de un donante y queratinocitos del paciente. Los fibroblastos son menos inmunogénicos que los queratinocitos. Se trata de una terapia que se creó gracias a la colaboración entre una empresa biomédica y un equipo de investigación español. La piel quimérica que resultó de dicha colaboración fue otorgada la designación de medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2006.

- La fase IIb del ensayo clínico está en curso.

Terapia Local versus Terapia Sistémica

La utilización de injertos, así como las terapias que utilizan inyecciones intradérmicas de proteínas o células, son **terapias locales**. Estas pueden suponer una gran ayuda en la cicatrización de heridas crónicas y en el fortalecimiento de la piel a nivel local. Pero lo ideal sería desarrollar **terapias sistémicas** (del cuerpo entero) para tratar todas las zonas afectadas (las internas también).

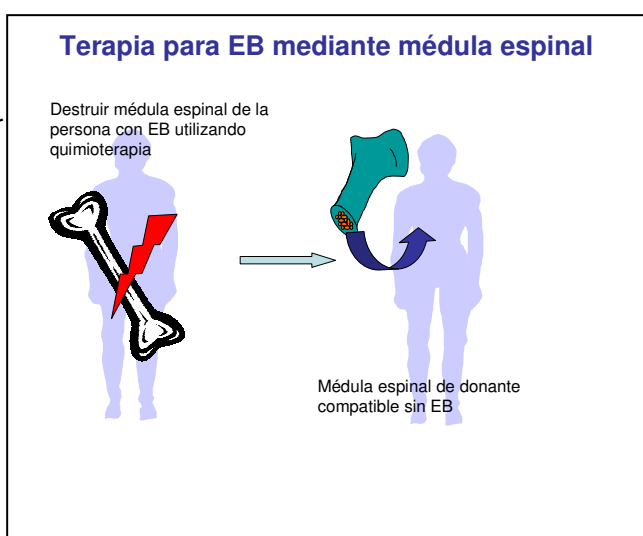
Paralelamente las terapias celulares son una cura temporal. Incluso cuando los fibroblastos utilizados en terapias celulares son muy compatibles entre el donante y el paciente, las células inyectadas acaban muriéndose, a no ser que sean células madre. Tanto en piel normal como en piel de una persona con EB, las células nuevas de la piel se derivan de células madre de la piel.

Terapias con Células Madre de Médula Espinal

Las células de la medula espinal son células madre que tiene la capacidad de reproducirse indefinidamente. Pueden por tanto ser utilizadas para desarrollar un suministro a largo plazo y renovable de nuevas células de piel a partir de células madre

El objetivo de esta terapia es fortalecer la piel sistémicamente utilizando células madre de medula espinal de un donante, para proporcionar al paciente un suministro, de por vida, de células de piel genéticamente corregidas.

Un trasplante de medula espinal en un paciente con EBDR debería ayudar a que tenga menos heridas y más colágeno en la piel. Sin embargo el trasplante de medula espinal es un procedimiento medico muy invasivo que tiene muchos riesgos. Además no se sabe aún cuales son las células de la medula espinal que tienen el efecto beneficioso, ni se sabe si los beneficios serán a corto plazo o a largo plazo. Por lo tanto esta vía requiere aún más tiempo e investigación.



- Actualmente, se está llevando a cabo un **Ensayo** en la **Universidad de Minnesota** siguiendo esta línea de investigación, cuyos resultados aun no se han publicado. Lo que sí sabemos es que de los cinco pacientes tratados, dos han fallecido debido a la necesidad de inmunodeprimir completamente al paciente para realizar el trasplante, y que el seguimiento de un paciente durante 434 días ha mostrado mejoras clínicas: fortalecimiento de la piel y menos heridas.
- Por otro lado, la **Universidad de Columbia** (NY) está llevando a cabo un ensayo clínico que requiere de un protocolo con menos quimioterapia para inmunodeprimir, pero del cual no tenemos resultados aún.

Terapias con Células Madre Pluripotentes e Inducibles

Tiene como objetivo proporcionar un nuevo suministro de células madre genéticamente correctas, a través de la reprogramación de las células de piel del propio paciente para que se conviertan en células madre embrionarias.

La reprogramación requiere que se inserten cuatro genes adicionales, además de corregir el fallo del gen defectuoso. Tiene la ventaja de las células madre embrionarias, sin dilemas éticos. Pero al ser una tecnología muy nueva – los riesgos aun no se conocen.

- **DEBRA Austria** acaba de financiar un nuevo grupo de investigación para desarrollar esta tecnología específicamente para EB.

Terapias Medicamentosas

Tienen como objetivo fortalecer la piel sistemáticamente a través de la alteración de los modelos de expresión génica

Dos de los ejemplos hasta ahora son:

(1) Terapia de “Desplazamiento y sustitución” siARN para EBS

Consiste en el desplazamiento del gen de la keratina defectuoso con siARN (pequeñas moléculas – producto tipo farmacéutico). Si es necesario, se incrementa la actividad del gen sustituido. Sabemos que esta estrategia de “desplazamiento y sustitución” ha funcionado en ratones.

En la actualidad DEBRA Internacional financia un programa en Escocia de 5 años de duración llamado “Terapias ARN para EBS”.

Afortunadamente ha habido muchísimo progreso en el desarrollo de mecanismos que “apagan” los genes de keratina defectuosos en EBS, y en el desarrollo de genes de keratina de “sustitución”. Y hasta ha sido probado con éxito en células de piel de laboratorio un sistema de terapia génica con el potencial de tratar a los pacientes con EBS que tienen una mutación en la keratina 14. Por ello se está diseñando un ensayo clínico para pacientes con EBS. La tecnología se puede aplicar también a la EBDD.

(2) Evitar la terminación prematura de la expresión génica

Algunos defectos genéticos en EB causan que la maquinaria de fabricación de proteínas de las células de la piel deje de trabajar antes de que se haya formado completamente la proteína. Esta terapia se basa en que existen algunos productos como el PTC124, o gentamicin, que evitan que la maquinaria que produce proteínas reconozca las señales de acabado prematuro y que por tanto se pueda producir una proteína de dimensión normal.

- Esta terapia está en sus inicios y tal vez sólo se pueda aplicar a algunas mutaciones específicas, pero para aquellas personas que las tengan, podría ser muy eficaz.

Futuros Retos de Investigación para DEBRA Internacional

- Hasta la fecha, la investigación y los cuidados clínicos han estado separados – pero esto cambiará con el desarrollo de una variedad de tratamientos y posibles curas.
- DEBRA ahora se enfrenta al reto de priorizar sus actividades de apoyo para conseguir que las terapias potenciales sean evaluadas y aprobadas para su uso clínico de la forma más rápida y eficaz posible.
- El precio de llevar la investigación del laboratorio a la clínica se incrementa en cada fase del proceso: la reciente legislación Europea va a incrementar significativamente el coste y el tiempo requerido para obtener las aprobaciones necesarias.
- Se necesitará recaudar más fondos (10 o 50 veces más).
- Se deben considerar nuevas formas de trabajo para poder recaudar más fondos y para poder conseguir más experiencia en el proceso de conseguir las aprobaciones necesarias para convertir la investigación del laboratorio en tratamientos clínicos (por ejemplo, colaborando con la industria).
- DEBRA debe ahora considerar y planificar como puede ayudar que las personas con EB puedan participar en ensayos clínicos, y acceder a terapias y tratamientos.

Para más información sobre investigación de DEBRA, visita <http://www.debra-international.org/research/>