

Monodosis

UNA INNOVADORA TERAPIA GÉNICA PARA TRATAR LA EPIDERMÓLISIS BULLOSA

La epidermólisis bullosa o ampollosa es una patología hereditaria muy poco frecuente causada por mutación del gen COL7A1 y el consecuente defecto en la síntesis de colágeno VII (C7), fundamental para la interconexión de las distintas capas cutáneas. Esto provoca una gran fragilidad de la piel –piel de cristal o de mariposa–, en la que con pequeños roces se pueden generar lesiones y ampollas similares a quemaduras potencialmente graves. Si bien las manifestaciones leves pueden mejorar con la edad, la enfermedad no tiene cura ni tratamiento específico, y el abordaje se ha centrado hasta ahora en el cuidado de las ampollas existentes (vendajes, en ocasiones muy tediosos) y la prevención de infecciones y de lesiones nuevas.

De modo interesante, un grupo de investigadores de la Universidad de Stanford (EE.UU.) acaba de desarrollar una terapia génica que busca afrontar la etiología de la enfermedad, denominada beremagén geperpavec (B-VEC), que consiste en un vector viral VHS-1 (virus herpes simple 1) no replicativo que codifica para dos copias “correctas” del gen COL7A1 humano. A pesar de que antes se habían realizado intentos parcialmente exitosos con terapias de corrección genética, estos se habían centrado en trasplantes de piel que implicaban la manipulación externa del tejido cutáneo del paciente para tratar de obtener tejido sano que pudiera ser injertado. La principal ventaja de la terapia experimental B-VEC es que no requiere cirugía, sino que el tratamiento es de fácil administración –en forma de gotas– por vía tópica sobre las lesiones. Los estudios pre-clínicos en modelos animales y de tejido humano han probado que

restaura la alteración molecular y favorece expresión de C7 en queratinocitos y fibroblastos.

Se acaban de publicar los positivos resultados de un pequeño estudio piloto de fase 1-2, aleatorizado y controlado, que incluyó a 9 niños con epidermólisis bullosa y comparó las diferencias en lesiones emparejadas tras la administración repetida durante 12 semanas de B-VEC o placebo. No se observaron eventos adversos de grado 2 o superior relacionados con la terapia génica, ni tampoco se notificó ningún caso de expansión del vector o de presencia de inmunorreagentes cutáneos, lo que apunta a una buena tolerabilidad del nuevo tratamiento. La presencia basal de anticuerpos anti-VHS-1 o anti-C7 no tuvo ningún impacto aparente sobre la farmacodinamia clínica del tratamiento. De modo interesante, se cumplieron todos los objetivos de eficacia tras la administración de B-VEC, tales como los niveles de expresión de colágeno VII, de reducción del área con ampollas, del tiempo hasta el cierre de heridas y de la duración de dicho cierre.

De hecho, la nueva terapia fue capaz de sanar lesiones cutáneas que llevaban años abiertas y que permanecieron “cerradas” durante al menos 3 meses, en lo que representa una primera aproximación a un tratamiento etiológico en un futuro. A falta de medir otras variables, como su efecto en el dolor de las heridas, estos hallazgos sientan las bases para el desarrollo de futuros ensayos que profundicen sobre el perfil beneficio-riesgo y el desarrollo clínico de esta novedosa terapia como una potencial cura de la epidermólisis bullosa.

Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, Oliver S, Liu H et al. *In vivo* topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med.* 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-01737-y.

LA ELECTROESTIMULACIÓN DIRIGIDA, UNA OPCIÓN PROMETEDORA FRENTE A LESIONES MEDULARES

Un reciente trabajo ha demostrado el potencial de la estimulación eléctrica epidural (EEE) en el restablecimiento de ciertas funciones en lesionados medulares con parálisis sensoriomotora completa. Los resultados obtenidos en el pasado con la electroestimulación medular han sido limitados, a pesar de haber mostrado indicios muy favorables en animales. En 2019 un pequeño estudio con tres pacientes con lesiones crónicas de la médula espinal y parálisis parcial o completa de las extremidades inferiores reveló que, a la semana, los pacientes podían caminar con muletas; la técnica empleada era una estimulación mediante energía eléctrica continua. Tras esos primeros indicios, los autores siguieron desarrollando su sistema hasta diseñar implantes más complejos que pueden ser controlados mediante inteligencia artificial, de modo que permitan estimular específicamente la parte de la médula que controla los músculos de las extremidades.

En esa línea, un estudio más reciente con otros tres pacientes parapléjicos evaluó la eficacia y seguridad de un sistema formado por placas de multielectrodos específicamente diseñados para la estimulación dirigida de las raíces de los segmentos lumbosacros en pacientes con lesiones completas de la médula espinal. El control informático de los implantes por un software especializado permite activar la médula de forma más parecida a como lo haría el cerebro para que el paciente pueda llevar una actividad normal; además, los cables implantados –más largos y anchos– han sido diseñados para colocarse debajo de las vértebras, directamente sobre la espina dorsal,