

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Nuevos tratamientos para el manejo de la epidermolísis ampollar

New treatments for epidermolysis bullosa management

Magdalena Biasutto¹, María Florencia Martínez², María Valeria Angles³ y Luis Daniel Mazzuocolo⁴

RESUMEN

La epidermolísis ampollar es una familia de genodermatosis de baja prevalencia. Se caracteriza por la elevada fragilidad mecánica de los tejidos afectados, que da lugar a ampollas mucocutáneas, erosiones y ulceraciones de difícil tratamiento.

El amplio espectro fenotípico de la enfermedad va desde un compromiso leve con afectación exclusivamente cutánea hasta los fenotipos más severos, en los que pueden afectarse tanto la piel como las mucosas, lo que la convierte en una enfermedad multisistémica discapacitante e, incluso, mortal.

Si bien se la considera un paradigma de la biología de la piel, ya que su

estudio permitió avances fundamentales en la comprensión del funcionamiento de la membrana basal, hasta el momento su manejo continúa como paliativo, ya que aún no hay ningún tratamiento dirigido hacia su fisiopatología. Sin embargo, en los últimos años, la investigación en la terapia génica ha tenido importantes avances hacia futuros tratamientos que podrían cambiar la vida de los pacientes.

El objetivo de este trabajo fue hacer una revisión de las novedades en los tratamientos de la epidermolísis ampollar y destacar los últimos descubrimientos.

Palabras clave: epidermolísis ampollar, tratamientos, terapia génica.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 02-08

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa is a low prevalence genodermatosis family. Characterized by high mechanical fragility of the involved tissues leading to mucocutaneous blistering, erosions and ulceration that are difficult to manage.

The wide phenotypic spectrum of the disease goes from a mild compromise with cutaneous involvement exclusively to the most severe phenotypes where not only skin but mucous membranes can be affected, becoming a disabling and even fatal multisystemic disease.

Besides this disease is considered a paradigm in the biology of the skin since its study allowed fundamental advances in the understanding of

the functioning of the basement membrane, nevertheless currently, the management of the disease continues to be palliative since there is still no approved treatment available directed towards its pathophysiology. However, in the past years, advances in gene therapy research have shown important approaches towards future treatments that may change these patients' lives.

The objective of this work is to review the most recent advances in EB treatments, emphasizing the latest discoveries.

Key words: epidermolysis bullosa, treatment, gene therapy

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 02-08

¹ Médica Residente

² Médica Asociada. Sección Dermatología Infantojuvenil

³ Jefa de la Sección Dermatología Infantojuvenil

⁴ Jefe del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Magdalena Biasutto

E-mail: magdalenabiasutto@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/9/2022

Fecha de trabajo aceptado: 20/4/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La epidermólisis ampollar (EA) es un grupo de enfermedades ampollares hereditarias de origen genético, genotípico y fenotípico muy heterogéneo.

Clínicamente se caracteriza sobre todo por la fragilidad mucocutánea, que se manifiesta con ampollas, erosiones y ulceraciones de difícil tratamiento¹⁻³.

Epidemiología

En Argentina, el Centro de Investigación en Genodermatosis y Epidermólisis Ampollar (CEDIGEA) lleva un registro (que está en desarrollo) de la incidencia de esta patología y realiza el estudio genético en los pacientes que permite arribar a un diagnóstico molecular y definir las variantes patogénicas más frecuentes. El *National Epidermolysis Bullosa Registry* (NEBR) de los Estados Unidos registró una incidencia general de todos los tipos principales de EA de 11,1 por millón de habitantes, sin diferencias estadísticamente significativas entre los sexos o los grupos étnicos. En los estudios europeos, las cifras fueron similares y, en los países asiáticos, significativamente menores⁴⁻⁶.

Fisiopatología

La fisiopatología de la EA radica en el compromiso de distintas zonas de la unión dermoepidérmica donde se encuentra la membrana basal¹.

Se han identificado variantes patogénicas en al menos 20 genes que codifican proteínas con funciones estructurales fundamentales para la adhesión correcta de la unión dermoepidérmica^{7,8}.

Nueva clasificación de la epidermólisis ampollar

En 2020 se publicó la reclasificación de la EA y otros trastornos relacionados con la fragilidad cutánea basada principalmente en las características clínicas de estas en-

tidades. La EA puede clasificarse en cuatro subtipos de acuerdo con el plano de clivaje en el que se localiza la ampolla: EA simple (EAS) (ampolla intraepidérmica), EA de la unión (EAU) (intra lámina lúcida), EA distrofica (EAD) (sublámina densa) y EA de tipo Kindler (EAK) (plano de clivaje variable 1)^{8,9} (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas

La EA es una patología de expresividad variable, que presenta desde fenotipos muy leves hasta otros con lesiones cutáneas extensas y extracutáneas severas. La variabilidad y la gravedad de los distintos cuadros dependen no solo de la heterogeneidad fenotípica, sino también de factores epigenéticos y ambientales^{7,10}.

Se caracteriza clínicamente por la formación de ampollas por trauma mecánico que pueden ser superficiales o profundas según su plano de clivaje. Las lesiones pueden producirse tanto en la piel como en las mucosas traqueal, genitourinaria, oral, esofágica y ocular, y manifestarse como erosiones, úlceras y cicatrices. Como complicaciones, pueden generarse contracturas, estenosis, mutilaciones, microstomía, entre otras, lo que conlleva una importante morbilidad para los pacientes⁷.

Diagnóstico

El abordaje inicial de los pacientes con sospecha de EA consiste en una anamnesis completa y un examen físico exhaustivo. Es necesaria la toma de biopsia de piel para inmunofluorescencia directa, pero la confirmación diagnóstica se hace mediante el estudio genético. Se sugiere, de ser posible, evaluar a ambos progenitores para definir si son variantes patogénicas hereditarias, *de novo*, mosaicismos germinales o disomías uniparentales, a fin de brindar un consejo genético correcto^{1,7}.

Nivel de clivaje	Tipo EA	Herencia	Variante patogénica	Proteína afectada
Intradérmico	EAS	AD	KRT5, KRT14	Queratina 5, queratina 14
			PLEC	Plectina
	EAS	AR	KRT5, KRT14	Queratina 5, queratina 14
			PLEC	Plectina
			DST	Ag 230 del penfigoide ampollar BP230
			EXPH5	Exofilina 5
Unión dermoepidérmica	EAU	AR	CD151	Ag CD151
			LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminina 332
			COL17A1	Colágeno XVII
			ITGA6, ITGB4	Integrina α6β4
Dérmico	EAD	AD	ITGA3	Integrina α3
			COL17A1	Colágeno XVII
			COL17A1	Colágeno XVII
Mixto	SK	AR	FERMT1 (KIND1)	Kindilina 1

TABLA 1: Clasificación de la epidermólisis ampollar. Adaptada de referencia 9.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha, no hay tratamientos curativos aprobados para la EA, por lo que el manejo sigue basándose en el control de los síntomas, y la prevención y el tratamiento de las complicaciones, de forma multidisciplinaria^{1,10}.

Nuevos tratamientos

En los últimos años, la atención se ha centrado en nuevos tratamientos que podrían modificar el curso de la enfermedad y que se resumen en la Tabla 2¹¹.

Terapia génica

Terapia de reemplazo de genes *ex vivo*

La terapia de reemplazo de genes autólogos *ex vivo* implica aislar células del paciente, corregirlas genéticamente *in vitro* mediante la introducción de copias de ADNc de tipo salvaje del gen afectado, expandir las células corregidas en láminas epidérmicas e injertarlas nuevamente en las heridas crónicas¹⁰.

Desde 2006 hay informes de distintos pacientes con diagnóstico de EAD y EAU, con una variante patogénica en el gen *LAMB3*, en los cuales se obtuvieron múltiples biopsias de piel y se aislaron queratinocitos autólogos que posteriormente fueron traducidos por un vector retroviral que expresaba el ADNc de *LAMB3* en longitud completa. Luego, se trasplantaron injertos de piel genéticamente modificados y se observó una regeneración epidérmica completa que no formaba ampollas, y que no era dolorosa ni pruriginosa incluso después de la estimulación mecánica¹¹⁻¹³.

Dados los buenos resultados, se iniciaron nuevos ensayos para evaluar la eficacia de los injertos epidérmicos autólogos que expresaran los transgenes de *COL7A1* y *COL17A1*. Sin embargo, hasta el momento, el éxito en estos casos fue menor: se observó una mejoría en la cicatrización de las heridas y una localización correcta del colágeno de tipo VII en la membrana basal, pero la expresión del transgén disminuyó con el tiempo¹⁴.

Otro estudio de fase I/II propone utilizar un modelo equivalente a la piel mediante la transducción *ex vivo* de ADNc de *COL7A1* tanto en queratinocitos autólogos como en fibroblastos. Utiliza un vector retroviral y aplica las células corregidas a las heridas de los pacientes con EAD recesiva¹⁰.

Por último, en un estudio de fase I se examinó a pacientes con EAD recesiva que recibieron inyecciones intradérmicas de fibroblastos autólogos modificados con *COL7A1* a través de un lentivirus y se observó un aumento significativo de la intensidad de la fluorescencia del colágeno VII en la piel inyectada, pero no se detectaron nuevas fibrillas de anclaje maduras¹⁵.

Terapia de reemplazo de genes *in vivo*

Actualmente hay dos enfoques. Uno utiliza un vector del virus del herpes simple humano de tipo 1 (HSV-1) modificado, incapaz de replicarse, formulado en un gel tópico que permite introducir *COL7A1* en queratinocitos y fibroblastos en heridas de EAD. Los datos del ensayo piloto de fase I/II mostraron una curación completa del 90% de las heridas que permanecieron cerradas después de un promedio de 113 días. Se constató la producción de colágeno funcional de tipo VII y fibrillas de anclaje. Las características de este vector lo hacen seguro, pero al mismo tiempo obligan a aplicarlo repetidamente^{15,16}.

El segundo enfoque terapéutico se basa en el desarrollo de vectores no virales, por ejemplo, un polímero altamente ramificado para administrar *COL7A1* de longitud completa tanto a los queratinocitos como a los fibroblastos. En modelos preclínicos se obtuvo la expresión de colágeno de tipo VII y el ensamblaje de fibrillas de anclaje funcionales. Este transgén introducido también necesitaría nuevas aplicaciones, pero parece ser estable, con pocas posibilidades de generar una respuesta inmune y es de bajo costo. Los ensayos clínicos están actualmente en preparación^{10,11,16}.

Edición de genes *ex vivo*

La edición de genes *ex vivo* se basa en un sistema de nucleasas programables (p. ej., CRISPR/Cas9 y TALEN) cuyo objetivo es reparar el defecto genético en el ADN mediante la escisión de sectores precisos y la inducción de la maquinaria endógena de reparación del ADN^{10,17}.

Este procedimiento se puede realizar sobre células madre epidérmicas o somáticas que se reprograman en células madre pluripotentes y se diferenciarán luego en queratinocitos o fibroblastos que forman equivalentes de piel trasplantables para aplicar en las heridas de los pacientes¹⁰.

Sin embargo, estas técnicas plantean dudas sobre el efecto que podrían tener, y causar modificaciones genéticas no deseadas fuera del objetivo (*off target loci*) que condujeran a la tumorigénesis¹⁰.

A partir de ahí surgieron nuevos métodos de edición de genes que utilizan CRISPR como base, pero con técnicas más precisas para evitar las modificaciones fuera del objetivo: la edición de bases, que puede corregir alteraciones de una sola base nitrogenada y, más reciente aún, la edición de calidad (*prime editing*), que permite escribir nueva información genética en el sitio de ADN especificado a través de una endonucleasa (CAS9)^{11,18}.

Pese al rápido avance de las tecnologías basadas en la edición de genes, su aplicación aún es limitada^{10,11}.

Uso de los mosaicismos reverberantes

El mosaicismo reverberante es un fenómeno natural observado en la EA, que implica la corrección espontánea de una variante patogénica en una célula somática que da lugar a un mosaicismo de células normales y células mutadas. Clínicamente, este mosaicismo se observa por la presencia de parches de piel sana en los que no se forman ampollas mediante el trauma mecánico. En algunos pacientes se observó la expansión de parches de piel sana, lo que sugiere una corrección espontánea en progenitores epidérmicos o células madre^{10,19}.

Un estudio utilizó estos hallazgos para generar células madre pluripotentes autoinducibles a partir de los queratinocitos del propio paciente que logró una "terapia génica natural". Estas células madre pluripotentes autoinducibles revertidas luego se diferencian en queratinocitos normales que se utilizan para crear equivalentes de piel, los cuales posteriormente se trasplantan *in vivo*^{10,19,20}.

En otro estudio se trasplantaron directamente pequeñas muestras de piel extraídas de zonas de piel sana para injertarlas en úlceras persistentes de pacientes con EA, lo que produjo una reepitelización completa en 14 días. Luego, se siguió a los pacientes durante 18 meses, donde la piel trasplantada nunca presentó ampollas o heridas en la zona injertada ni en la zona donante cicatrizada²¹.

Terapias basadas en el ARN

Hay varias tecnologías en estudio que se basan en la biosíntesis de ARNm maduro para restaurar y hacer funcional la proteína afectada. Apuntar al defecto genético en el ARN induce solo un efecto transitorio pero, por otro lado, reduce el riesgo de mutagénesis. Existen tres enfoques principales: los oligonucleótidos antisentido, el ARN de interferencia y el transempalme de ARN^{10,11}.

La primera de estas tecnologías utiliza oligonucleótidos antisentido (ADN o ARN monocatenario) diseñados para inducir la omisión de un exón específico que contiene la alteración genética. En un estudio se utilizó esta técnica para omitir un exón con una variante patogénica prematura del codón de terminación, lo que derivó en la restauración del marco de lectura y los queratinocitos comenzaron a expresar colágeno de tipo VII *in vitro*²².

Otra de las técnicas se basa en el diseño de ARN de interferencia altamente específicos que se unen al ARNm mutante y lo degradan. Esto lleva al aumento de la proporción de proteínas funcionales¹⁰.

Por último, se encuentra el transempalme de ARN que utiliza la maquinaria de empalme endógena para re-

emplazar las secuencias mutadas con secuencias de tipo salvaje proporcionadas por una molécula de ARN exógena modificada. Los estudios preclínicos han mostrado la corrección exitosa de variantes patogénicas en *PLEC1*, *KRT14*, *COL7A1* y *COL17A1 in vitro e in vivo*¹⁰.

Terapia basada en células

Las técnicas basadas en células incluyen las que involucran queratinocitos, fibroblastos, células madre/estromales mesenquimáticas, células madre pluripotentes inducidas, y el trasplante de médula ósea¹¹.

Queratinocitos y fibroblastos

Se ha utilizado la técnica de cultivo de queratinocitos para realizar láminas de queratinocitos autólogos que actúan principalmente como un biovendaje temporal; se observó una mejoría transitoria de las heridas y alivio del dolor¹¹.

Por otra parte, se ha investigado el uso de inyecciones intradérmicas de fibroblastos alogénicos en los bordes o en toda la superficie de la herida, que generan un aumento transitorio de la expresión de colágeno VII mutante, pero parcialmente funcional. Esta técnica podría estimular la cicatrización de las heridas hasta en un 30-80%, si bien los resultados han sido variables y no siempre superiores a las inyecciones de placebo¹¹.

Membrana amniótica

La porción fetal de la membrana amniótica humana se utiliza en el tratamiento de heridas graves de la piel y los ojos. Sin embargo, hasta ahora no hay estudios clínicos concluyentes en pacientes con EA¹¹.

Injertos de piel modificada por bioingeniería

Con la utilización de injertos de piel obtenidos por bioingeniería se logra una curación más rápida en comparación con los apósitos estándares. Sin embargo, este tipo de injertos de piel no es de uso común, sobre todo por su alto costo y escasa disponibilidad¹¹.

Trasplante de médula ósea

En 2010 se realizó por primera vez una publicación que incluyó el trasplante de médula ósea como tratamiento para la EA. Este estudio incorporó a 7 pacientes, de los cuales 5 presentaron expresión de células donantes a largo plazo con nuevo colágeno VII. Se realizaron otros estudios que mostraron mejoría clínica en ausencia de un nuevo colágeno VII, sin poder dilucidar el mecanismo por el cual se produce esta mejoría. El procedimiento tiene un alto riesgo de mortalidad y su uso es casi exclusivo para los protocolos de los ensayos clínicos^{11,23}.

Células madre estromales/mesenquimáticas

Las células madre estromales/mesenquimáticas son un grupo de células que tienen la capacidad de regeneración de las células madre pluripotentes y pueden diferenciarse en células endodérmicas, ectodérmicas y mesodérmicas, y cumplir funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias¹¹.

Algunos estudios mostraron que la aplicación de estas células en pacientes con EA produjo nuevo colágeno VII y un efecto antiinflamatorio que mejoró la cicatrización de las heridas, el dolor y el prurito durante algunos meses^{11,24}.

Terapia basada en proteínas (reemplazo de la proteína faltante)

Los estudios en ratones demostraron que la inyección intradérmica o intravenosa de colágeno de tipo VII humano recombinante podría restaurar la formación de fibrillas de anclaje y mejorar la adherencia dermoepidérmica en la membrana basal^{25,26}.

Está en marcha un ensayo multicéntrico de fase I/II sobre infusiones intravenosas de colágeno VII recombinante en pacientes con EAD recesiva donde, por el momento, se concluyó que las infusiones llevaron a un aumento (dependiente de la dosis) de los niveles de colágeno de tipo VII en la piel de los pacientes. Dado que la vida media aproximada del colágeno VII es de 30 días, se está estudiando la duración de la respuesta a este tratamiento^{10,11}.

Otros: terapia de lectura completa del codón de terminación prematura

Se ha demostrado que con los antibióticos aminogluucósidos tópicos, como la gentamicina, se logró la

corrección molecular y la reexpresión de las proteínas alteradas en varios ensayos clínicos que involucraron a pacientes con EA. Esto se basa en la viabilidad que tendrían para suprimir los codones de terminación prematura e inducir la expresión, en este caso, de colágeno VII²⁷⁻²⁹.

CONCLUSIONES

En la espera de una terapéutica que modifique el curso de la enfermedad, el tratamiento de la EA debe incluir evaluaciones por equipos multidisciplinarios para abordar los síntomas, controlar la inflamación sistémica y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Impulsados por los avances tecnológicos que han permitido un mejor conocimiento de la fisiopatología de la EA, se han llevado a cabo distintos estudios para encontrar alternativas terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad. El gran desafío es la aplicación de estos hallazgos en la práctica clínica habitual, algo especialmente difícil en la EA debido a su heterogeneidad genotípica y fenotípica. Asimismo, a pesar de estos importantes avances, el número de pacientes que pueden acceder a las terapias moleculares es limitado debido a su alto costo. Por otra parte, las terapias génicas aún deben resolver ciertos problemas de viabilidad, eficacia y seguridad.

Sin embargo, aunque todavía no parece haber un tratamiento curativo en un futuro cercano, es evidente que están surgiendo numerosos estudios en busca de una terapéutica que modifique la enfermedad, lo que les da esperanza a los pacientes y a sus familias, que cada vez ven más cerca la posibilidad de una vida mejor.

Terapia génica	Reemplazo de genes <i>ex vivo</i>
	Reemplazo de genes <i>in vivo</i>
	Edición de genes <i>ex vivo</i>
	Uso de mosaicismos reverberantes
	Basadas en ARN
Terapia basada en células	Queratinocitos y fibroblastos
	Membrana amniótica
	Injertos de piel bioingenierizada
	Células madre estromales/mesenquimáticas
Terapia de reemplazo de la proteína faltante	
Terapia de lectura completa del codón de terminación prematura	
Misceláneas	Diacereína
	Apremilast
	Losartán
	Biológicos
	HMBG-1
	Timosina β4
	Oleogel-S10

TABLA 2: Clasificación de los nuevos tratamientos contra la epidermólisis ampollar. Adaptada de referencia 9.

BIBLIOGRAFÍA

- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:78-105.
- Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanís JC. Epidermolísis ampollosa congénita: revisión del tema. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:842-856.
- Uitto J, Pulkkinen L. Epidermolysis bullosa in Mexico. *Int J Dermatol*. 2000;39:433-435.
- Abahussein AA, al-Zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN. Epidermolysis bullosa in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 1993;32:579-581.
- Shinkuma S, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H. Epidermolysis bullosa in Japan. *Dermatol Clin*. 2010;28:431-432.
- Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1231-1238.
- Monteavaro ML, Tosetto SJ, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95:551-569.
- Bageta ML, Cella E, Martínez MF, Ledo GN, et al. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con epidermolísis ampollar congénita confirmada por estudio molecular. Estudio retrospectivo en un hospital pediátrico. *Dermatol Argent*. 2019;25:152-160.
- Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183:614-627.
- Welponer T, Prodingner C, Pinon-Hofbauer J, Hintersteininger A, et al. Clinical perspectives of gene-targeted therapies for epidermolysis bullosa. *Dermatol Ther*. 2021;11:1175-1197.
- Hou PC, Wang HT, Abhee S, Tu WT, et al. Investigational treatments for epidermolysis bullosa. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:801-817.
- Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006;12:1397-1402.
- Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551:327-332.
- Eichstadt S, Barriga M, Ponakala A, Teng C, et al. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa [en línea]. *JCI Insight* 2019;4:e130554. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/130554> [Consultado julio 2022].
- Lwin SM, Syed F, Di WL, Kadiyirire T, et al. Safety and early efficacy outcomes for lentiviral fibroblast gene therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa [en línea] *JCI Insight* 2019;4:e126243. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/126243> [Consultado julio 2022].
- Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med*. 2022;28:780-788.
- Hainzl S, Peking P, Kocher T, Muraier EM, et al. COL7A1 editing via CRISPR/Cas9 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2017;25:2573-2584.
- Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019;576:149-157.
- Umegaki-Arao N, Pasmooij AMG, Itoh M, Cerise JE, et al. Induced pluripotent stem cells from human revertant keratinocytes for the treatment of epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med*. 2014;6:1-10.
- Matsumura W, Fujita Y, Shinkuma S, Suzuki S, et al. Cultured epidermal autografts from clinically revertant skin as a potential wound treatment for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2019;139:2115-2124.
- Gostyrński A, Pasmooij AMG, Jonkman MF. Successful therapeutic transplantation of revertant skin in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:98-101.
- Goto M, Sawamura D, Nishie W, Sakai K, et al. Targeted skipping of a single exon harboring a 4 premature termination codon mutation: implications and potential for gene correction therapy for selective dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2614-2620.
- Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2010;363:629-639.
- Conget P, Rodríguez F, Kramer S, Allers C, et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytherapy*. 2010;429-431.
- Woodley DT, Keene DR, Atha T, Huang Y, et al. Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Med*. 2004;10:693-695.
- Remington J, Wang X, Hou Y, Zhou H, et al. Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2009;17:26-33.
- Cogan J, Weinstein J, Wang X, Hou Y, et al. Aminoglycosides restore full-length type VII collagen by overcoming premature termination codons: therapeutic implications for dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2014;22:1741-1752.
- Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest*. 2017;127:3028-3038.
- Li Y, Shen J, Liang J, Zheng L, et al. Gentamicin induces COL17A1 nonsense mutation readthrough in junctional epidermolysis bullosa. [en línea] *J Dermatol*. 2020;47:e82-83. [Consultado julio 2022].

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) Las EA son un grupo de genodermatosis ampollares que se heredan de forma:
- A- Autosómica dominante.
 - B- Autosómica dominante o recesiva.
 - C- Ligada al X dominante.
 - D- Ligada al X recesiva.
- 2) La nueva clasificación de la EA propone describirla según:
- A- Las manifestaciones clínicas y posteriormente el diagnóstico molecular permiten una subclasificación más precisa.
 - B- Las manifestaciones clínicas.
 - C- El nivel en el cual se encuentra el defecto que lleva al clivaje de la unión dermoepidérmica.
 - D- La presencia o no de compromiso extracutáneo, sistémico.
- 3) La EA es una patología de expresividad variable. Esta característica radica en:
- A- La EA suele ser más severa y manifestarse a edades más tempranas a medida que se hereda de generación en generación (fenómeno de anticipación).
 - B- La variabilidad genotípica de la enfermedad que se traduce en distintos fenotipos.
 - C- La variabilidad genotípica de la enfermedad que se traduce en distintos fenotipos, además de la influencia de los factores epigenéticos y ambientales.
 - D- Las diferentes manifestaciones clínicas que se pueden presentar en un mismo individuo.
- 4) La EA puede clasificarse en cuatro subtipos de acuerdo con el plano de clivaje en el que se localiza la ampolla:
- A- EA de la unión: ampolla intraepidérmica, EA simple: intralámina lúcida, EA de tipo Kindler: sublámina densa y EA distrófica: plano de clivaje variable.
 - B- EA de tipo Kindler: ampolla intraepidérmica, EA de la unión: intralámina lúcida, EA distrófica: sublámina densa y EA simple: plano de clivaje variable.
 - C- EA simple: ampolla intraepidérmica, EA de la unión: intralámina lúcida, EA distrófica: sublámina densa y EA de tipo Kindler: plano de clivaje variable.
 - D- EA distrófica: ampolla intraepidérmica, EA de la unión: intralámina lúcida, EA de la unión: sublámina densa y EA de tipo Kindler: plano de clivaje variable.
- 5) La edición de genes basada en sistemas de nucleasas de diseño programables como CRISPR/Cas9 y TALEN se apoyan en proteínas capaces de escindir el ADN en sectores precisos a través de su reconocimiento por medio de un ADN guía que posteriormente se reparan:
- A- Mediante la introducción de proteínas exógenas capaces de unir extremos no homólogos.
 - B- Mediante la recombinación homóloga y reparación de extremos no homólogos (maquinaria endógena de reparación del ADN).
 - C- Mediante la introducción de secuencias no codificantes en las zonas de corte.
 - D- A través de la introducción de secuencias sin sentido en la zona de corte.
- 6) Se propone el uso de antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina para el tratamiento de la EA:
- A- Por sus propiedades antiinflamatorias.
 - B- Para suprimir los codones de terminación prematura.
 - C- Por sus propiedades antibióticas.
 - D- Por su capacidad para inhibir la expresión de las proteínas truncadas.
- 7) En la terapia génica el término *off-target loci* hace referencia a:
- A- Cambios indeseados que se producen en sitios del ADN con secuencias similares al sitio objetivo.
 - B- Locus cercanos al sitio objetivo.
 - C- La pérdida de información genética que se produce como consecuencia de la escisión del ADN por las endonucleasas.
 - D- Locus lejos del sitio objetivo que se ven modificados como resultado de la escisión del sitio objetivo.
- 8) Cómo se define un mosaicismo reverberante:
- A- Pacientes con fenotipos representados por dos líneas germinales diferentes que coexisten desde su nacimiento.
 - B- Mosaico de células normales y mutadas que queda posterior al tratamiento con una terapia génica.
 - C- La presencia de diferentes genotipos en un mismo paciente.
 - D- Corrección espontánea de una variante patogénica en una célula somática, que da lugar a un mosaico de células normales y células mutadas.
- 9) La terapia de reemplazo de genes *in vivo*:
- A- Utiliza inyecciones intradérmicas de fibroblastos autólogos modificados a través de un virus modificado no replicante.
 - B- Propone utilizar un modelo equivalente a la piel para la curación de las heridas.
 - C- Implica aislar células del paciente, corregirlas genéticamente y reintroducirlas en las heridas.
 - D- Emplea vectores virales y no virales que permiten introducir el gen sin variantes patogénicas en los queratinocitos y fibroblastos de las heridas en los pacientes con EA.
- 10) El trasplante de médula ósea:
- A- Se considera una alternativa terapéutica de alto riesgo, su uso continúa hasta la fecha y es casi exclusivo para los protocolos de los ensayos clínicos.
 - B- Es una alternativa terapéutica de alta eficacia que se debería tener en cuenta para todos los pacientes con EA severas.
 - C- No debería considerarse nunca en los pacientes con EA por el elevado riesgo de complicaciones y mortalidad.
 - D- Se considera la única alternativa terapéutica con fines curativos para la enfermedad.

Respuestas correctas Vol. XXVIII, N.º4, 2022

1. A / 2. D / 3. A / 4. D / 5. A / 6. D / 7. D / 8. B / 9. C / 10. D

Respuestas correctas Vol. XXIX, N° 1, 2023: página 52