



Gentherapie voor epidermolysis bullosa

J. Bremer¹, P.C. van den Akker²

Patiënten genezen van epidermolysis bullosa (EB): dit klinkt nu nog als toekomstmuziek. Kinderen met EB ervaren vaak bij de geboorte al blaren en ontvellingen, waardoor alledaagse activiteiten zoals aankleden en eten worden bemoeilijkt. Een behandeling voor deze ziekte is dan ook zeer gewenst. Hier beschrijven we recent goedgekeurde therapieën en wat kunnen we verwachten in de (wellicht nabije) toekomst.

Epidermolysis bullosa (EB) is een groep zeldzame, erfelijke huidziekten, veroorzaakt door genetische mutaties die de aanmaak van bepaalde eiwitten in de huid verstoren. Deze eiwitten zijn betrokken bij de aanhechting tussen cellen van de epidermis of aanhechting van epidermis aan de dermis. EB leidt tot extreme kwetsbaarheid van de huid, waardoor patiënten bij de minste wrijving of druk blaren en wonden krijgen van de huid en slijmvliezen. [1] Kinderen met EB worden vaak geboren met blaren en ontvellingen, en de aandoening gaat gepaard met veel complicaties. Alledaagse handelingen zoals aankleden, eten en spelen worden door de aandoening belemmerd en kunnen complicaties veroorzaken.

Helaas is er nog geen genezende therapie voor EB beschikbaar en de behandeling richt zich nog altijd op symptoomverlichting, infectiepreventie, het bevorderen van wondgenezing en vroeg opsporen van plaveiselcelcarcinomen. [2]

Momenteel zijn er vele (pre)klinische studies naar mogelijke behandelingen voor EB gaande. In dit artikel gaan wij in op de grootste succesverhalen van therapieontwikkeling voor EB. Recent zijn twee medicijnen goedgekeurd, namelijk Vyjuvek en Filsuvez. Daarnaast is een patiënt met ernstige EB succesvol getransplanteerd met *ex vivo* genetisch gecorrigeerde autologe huidtransplantaties. [3] In het UMCG onderzoeken we de potentie van een genetische behandeling voor EB, met veelbelovende resultaten.

VYJUVEK

In 2023 werd Vyjuvek (beremagene geperpavec (B-VEC)) als eerste gentherapie voor EB goedgekeurd door de FDA. Vyjuvek is een therapie ontwikkeld voor de ernstige recessief dystrofische vorm van EB (RDEB). RDEB wordt veroorzaakt door mutaties in *COL7A1* die leiden tot volledige afwezigheid van type VII collageen ter plaatse van de basale membraanzon-

ne. Vyjuvek is gebaseerd op een geïnactiveerd herpes simplex virus type 1 (HSV-1) dat een gezonde kopie van *COL7A1* aflevert aan keratinocyten (Figuur 1). Dit is vergelijkbaar in werking met een mRNA-vaccin.

Een fase 3 klinische trial naar Vyjuvek omvatte een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 31 patiënten met RDEB. [4] Vyjuvek liet een hogere kans op volledige wondgenezing na 3 en 6 maanden zien in vergelijking met placebo: 65% van de wonden die met Vyjuvek behandeld werden waren volledig gesloten na 24 weken, vergeleken met slechts 26% van de wonden die met placebo behandeld werden. De veiligheid van Vyjuvek werd eerder aangetoond in een fase 1/2 studie met 12 RDEB patiënten, waarbij Vyjuvek ook effectief bleek in het verminderen van wondoppervlakte, en duur van en tijd tot wondsluiting. [5]

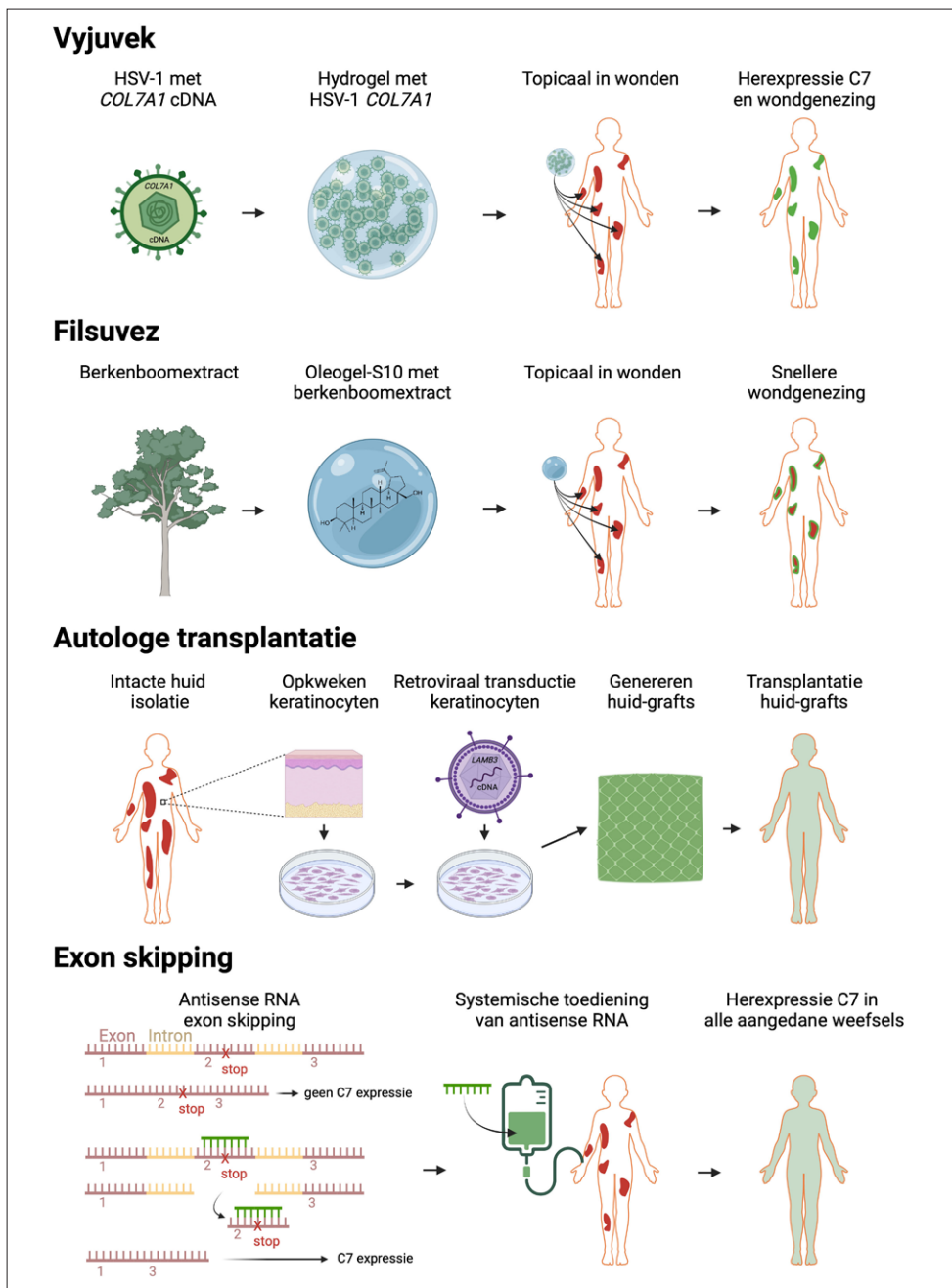
De goedkeuring van Vyjuvek door de FDA is een significante vooruitgang in het behandelperspectief van patiënten met DEB. In tegenstelling tot conventionele behandelingen, wordt verwacht dat Vyjuvek een langetermijneffect heeft, waardoor patiënten minder ziekenhuisbezoeken en medische ingrepen nodig hebben. Echter, Vyjuvek kan alleen gebruikt worden voor het behandelen van open wonden op de huid en kan daarmee het ontstaan van nieuwe blaren en wonden op huid en slijmvliezen niet voorkómen. De fabrikant is een procedure gestart om Vyjuvek ook door de EMA goedgekeurd te krijgen. Een uitspraak van de EMA wordt niet voor 2025 verwacht, waarna onderhandelingen met zorgverzekeraars moeten uitwijzen of Vyjuvek ook vergoed zal worden.

FILSUVEZ

Filsuvez (Oleogel-S10) werd in 2022 door de EMA goedgekeurd voor DEB en junctionele EB (JEB). Het is een medicijn dat gemaakt is van berkenbast extract in zonnebloemolie (zie

¹ Biotechnoloog, hoofd Researchlab afdeling Dermatologie, Groningen Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Klinisch Geneticus, hoofd onderzoeksgroep genetische huidaandoeningen, afdeling Genetica, Groningen Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1. Samenvattend overzicht van Vyjuvek, Filsuvez, autologe huidtransplantatie en exon skipping. HSV-1: Herpes Simplex Virus type 1; C7: type VII collageen; cDNA: coderend DNA. Created with Biorender.com

figuur 1). De exacte werking van het medicijn is niet bekend, echter de triterpenen in berkenbast hebben een immunoregulerende eigenschap. Wat bekend is, is dat wondgenezing een complexe immunologische component bevat en dat de immunoregulerende werking van Filsuvez de wonden bij EB ook sneller geneest.

In klinische studies is Filsuvez getest tegen placebo en liet op korte termijn, 45 dagen, een significant verhoogd aantal patiënten complete wondsluiting zien ten opzichte van placebo. Echter, op langere termijn van 90 dagen werden deze verschillen steeds kleiner. Filsuvez heeft mogelijk ook een positief effect op pijnbeleving. Het is echter geen medicijn dat de oorzaak van de ziekte doet verhelpen en kan ook niet gebruikt worden om nieuwe blaren en wonden te voorkomen. [6]

TRANSPLANTATIE VAN EX VIVO GECORRIGEEDE AUTOLOGE EPIDERMAL GRAFTS

Een derde succesverhaal betreft een jongen van 7 jaar met laminine- β 3 deficiënte JEB die werd behandeld met een vrijwel gehele epidermale transplantatie. [3] De onderzoekers isoleerden eerst keratinocyten uit 4-cm² gemuteerde huid van de jongen en corrigeerden deze cellen vervolgens via gen-additie. Dat houdt in dat de cellen een transductieproces ondergingen met een retroviraal virus dat was voorzien van het wildtype cDNA van LAMB3, waardoor deze autologe cellen weer wildtype laminine- β 3 tot expressie brachten. Vervolgens werden de genetisch gecorrigeerde cellen gekweekt tot een indrukwekkende hoeveelheid van ~0,85 m² aan epidermale grafts, voldoende om een groot deel van het lichaamsoppervlak van de jongen te transplanteren, vergelijkbaar met de behande-

ling van brandwonden (zie figuur). Recent presenteren de onderzoekers een 5-jaars follow-up studie, waarin ze lieten zien dat het behandelde huidoppervlak nog steeds geen blaren maakt, terwijl de huid die destijds niet getransplanteerd kon worden nog steeds uiterst kwetsbaar is. [7] Een nadeel van deze behandeling is dat de transplantaties in meerdere operatieve ingrepen uitgevoerd moesten worden onder volledige anesthesie. Dit maakt dat transplantatie van een volledige, *ex vivo* gecorrigeerde epidermis niet snel een routinebehandeling voor EB zal worden.

Hoewel deze benadering veelbelovende resultaten heeft opgeleverd, blijven er vragen en onzekerheden bestaan met betrekking tot de langetermijneffecten van het viraal geïntegreerde gen in de getransplanteerde cellen. Echter, deze prestatie opent tegelijkertijd de deur naar mogelijk minder risicovolle genetische behandelingen. De transplantatiemethode kan namelijk gebruikt worden als vehikel om genterapie *ex vivo* toe te passen en naar patiënten te brengen zolang de effecten van *in vivo* genterapie nog onvoldoende bekend zijn, zoals toepassingen die gebruikmaken van CRISPR-Cas-gebaseerde gencorrectie technologie. [8]

WAT BRENGT DE TOEKOMST?

Er zijn vele andere innovatieve, met name genterapeutische, methoden in de preklinische fase. Zo onderzoekt onze onderzoeksgroep in het UMCG of exon skipping een systemische therapie voor RDEB zou kunnen vormen die type VII collageen weer tot expressie brengt in zowel huid als slijmvliezen, én nieuwe blaren en wonden kan voorkómen. Exon skipping maakt gebruik van synthetische RNA-moleculen om gemuteerde exonen uit RNA-transcripten te verwijderen, waardoor die transcripten weer in functioneel eiwit getransleerd worden. In een muismodel en een humaan huid explant model, hebben we reeds herexpressie van type VII collageen laten zien.[9]

Op <https://clinicaltrials.gov> zijn op het moment van schrijven 30 klinische studies gaande of gepland voor rekrutering. Deze studies zijn uiteenlopend van fase 3 stamceltransplantatie, tot cannabidiol tegen chronische jeuk. De ultieme therapie is er één die van binnenuit alle betrokken weefsels permanent corrigeert. Dat zou waarschijnlijk een genterapie zijn die de functie van het defecte gen herstelt. Er zijn meerdere onderzoeksgroepen op zoek naar dergelijke aanpakken, maar

een dergelijk wondermiddel lijkt nog ver weg. Daarom is het belangrijk dat ook onderzoek naar andere therapeutische opties, symptoombestrijding en wondzorg doorgaat.

LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4), 614–627. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
2. Hou PC, Del Agua N, Lwin SM, Hsu CK, McGrath JA. Innovations in the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): current landscape and prospects. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2023;19:455–473. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S386923>
3. Hirsch T, Rothoef T, Teig, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551(7680):327–332. <https://doi.org/10.1038/nature24487>
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı I, et al. (2022). Trial of beremagene gepervavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2211–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206663>
5. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nature Medicine*. 2022;28(4):780–788. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01737-y>
6. Kern JS, Sprecher E, Fernandez, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. *Br J Dermatol*. 2023;188(1):12–21. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljac001>
7. Kueckelhaus M, Rothoef T, De Rosa, et al. Transgenic epidermal cultures for junctional epidermolysis bullosa - 5-Year outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2264–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108544>
8. Berthault C, Gaucher S, Gouin, et al. Highly efficient ex-vivo correction of COL7A1 through RNP-based CRISPR/Cas9 and homology-directed repair to treat recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2023;S0022-202X(23)03117-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.10.035>
9. Bremer J, Bornert O, Nyström, A, et al. Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping as a systemic therapeutic approach for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Molecular therapy. Nucleic acids*;2016;5(10):e379. <https://doi.org/10.1038/mtna.2016.87>

CORRESPONDENTIEADRES

Peter van den Akker

E-mail: p.c.van.den.akker@umcg.nl