

# Ensayo clínico prenatal para la displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (DEHLX): proyecto EDELIFE



**M. Elena Pérez-Tomás**

Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB-Arrixaca).  
Universidad de Murcia.



**Encarna Guillén Navarro**

Sección de Genética Médica. Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar (Murcia).  
Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla, Universidad de Murcia y CIBERER.  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

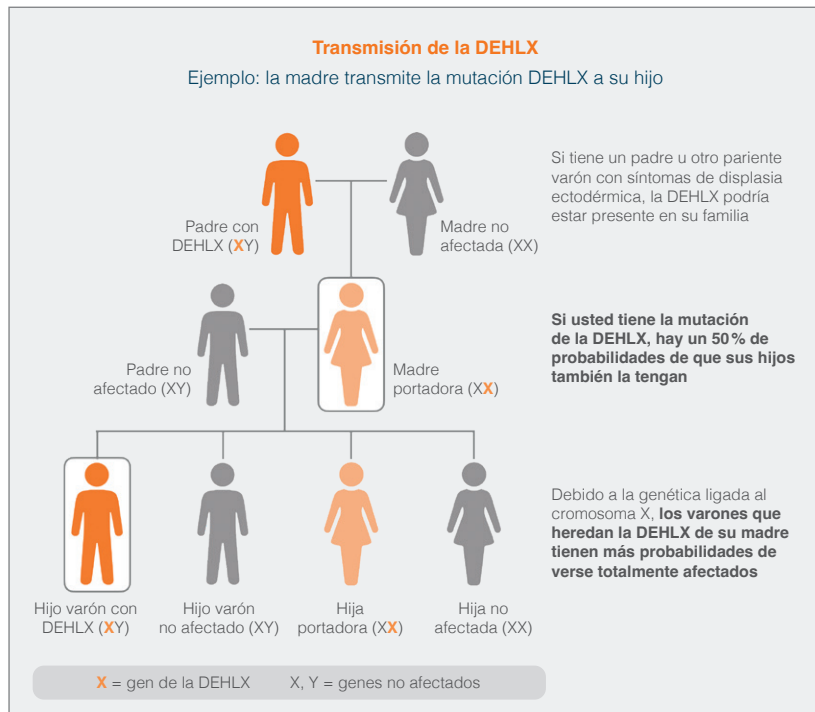
La displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (DEHLX) es una enfermedad genética rara, poco frecuente. Se estima que entre cuatro y diez de cada 100 000 niños nacidos están afectados. La DEHLX altera el desarrollo de los tejidos ectodérmicos, dando lugar a anomalías del pelo (hipotricosis), los dientes (hipodoncia) y las glándulas sudoríparas (hipohidrosis), además de las glándulas mucosas de la vía aérea, provocando infecciones respiratorias recurrentes y potenciales episodios de hipertermia, amenazantes para la vida.

La DEHLX se origina por variantes patogénicas en el gen de la ectodisplasina A (*EDA*), localizado en el cromosoma X<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes con

DEHLX presentan variantes patogénicas nulas en *EDA* que dan lugar a la ausencia o completa inactividad de la proteína EDA1 y, por tanto, a un fenotipo grave sin capacidad de sudoración.

EDA1 es una proteína transmembrana de tipo II que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF; del inglés, *tumor necrosis factor*). El procesamiento de EDA1 libera un ligando soluble que se une a su receptor EDAR, provocando una cascada de señalización intracelular que desemboca en el desarrollo de los derivados ectodérmicos durante la embriogénesis<sup>2</sup>.

Dado que la DEHLX es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, el cuadro clínico se expresa completamente en los hombres afectados, mientras que las mujeres afectadas presentan fenotipos más heterogéneos y habitualmente menos graves (fig. 1).



**FIGURA 1.** Tipo de herencia de la displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (DEHLX).

Fuente: Pierre-Fabre.

## SINTOMATOLOGÍA DE LA DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA LIGADA AL CROMOSOMA X

Las personas afectadas por DEHLX suelen presentar escasez o ausencia de pelo, a veces, también de cejas y pestañas, así como anomalías en el desarrollo de los dientes, oligodoncia o anodoncia, muy características de la enfermedad, que causan problemas de masticación o deglución y requieren complicadas cirugías orales e implantes dentales. También pueden aparecer otros síntomas, como infecciones respiratorias frecuentes, asma alérgica y eccema<sup>3</sup>.

Otro rasgo distintivo de la DEHLX es la hipohidrosis o reducida capacidad de sudoración, debido a la falta de glándulas sudoríparas, lo cual se asocia a episodios de hiperpirexia que pueden provocar complicaciones muy graves, como convulsiones febriles, daño cerebral e, incluso, la muerte, especialmente, durante los dos primeros años de vida.

En la edad adulta, la hipohidrosis de la DEHLX puede ser muy incapacitante y requerir modificación del entorno laboral y del estilo de vida, incluyendo la limitación de actividades físicas que puedan causar mareos o desmayos, especialmente, durante períodos de calor o exposición al sol.

Hasta la fecha, no existe ningún tratamiento aprobado efectivo para la DEHLX. Su abordaje actual se centra en el manejo sintomático y la prevención de complicaciones. El tratamiento correctivo para la DEHLX sigue siendo una gran necesidad médica aún no cubierta.

## EL PROYECTO EDELIFE

El proyecto EDELIFE es un ensayo clínico internacional de fase 2, prospectivo, abierto, multicéntrico y controlado por genotipo para investigar la eficacia y seguridad de la administración intraamniótica de ER004 como tratamiento durante el desarrollo

embrionario prenatal para varones con DEHLX y sus posibles beneficios para la salud. En experiencias previas, en las que se trató a tres niños afectados antes del nacimiento de forma compasiva (con, al menos, dos dosis prenatales, en el segundo y el tercer trimestre), se ha evidenciado un potencial efecto significativo con el uso de ER004, consiguiendo restablecer la función de las glándulas sudoríparas y aumentar el número de piezas dentales<sup>4</sup>.

ER004 es una proteína de fusión recombinante totalmente humanizada que consiste en el dominio de unión al receptor de EDA1 y la región del fragmento cristalizante (Fc) de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Cuando se administra en el líquido amniótico de mujeres embarazadas, actúa como un portador eficaz, permitiendo su captación en la circulación fetal. A nivel farmacodinámico, ER004 se une con alta afinidad y especificidad al receptor humano EDAR, activando la cascada de desarrollo ectodérmico<sup>4</sup>. El ER004 ha recibido la designación de «terapia innovadora» y «medicamento huérfano» en Estados Unidos y se beneficia del programa PRIME (Medicamentos Prioritarios) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la designación de «medicamento huérfano» en Europa<sup>5</sup>.

Administrado en el momento adecuado del embarazo (segundo y tercer trimestre), ER004 actuaría como sustituto de la proteína ausente y, así, mejo-

raría potencialmente el desarrollo de las estructuras derivadas del ectodermo, como las glándulas sudoríparas, los dientes y la piel (fig. 2).

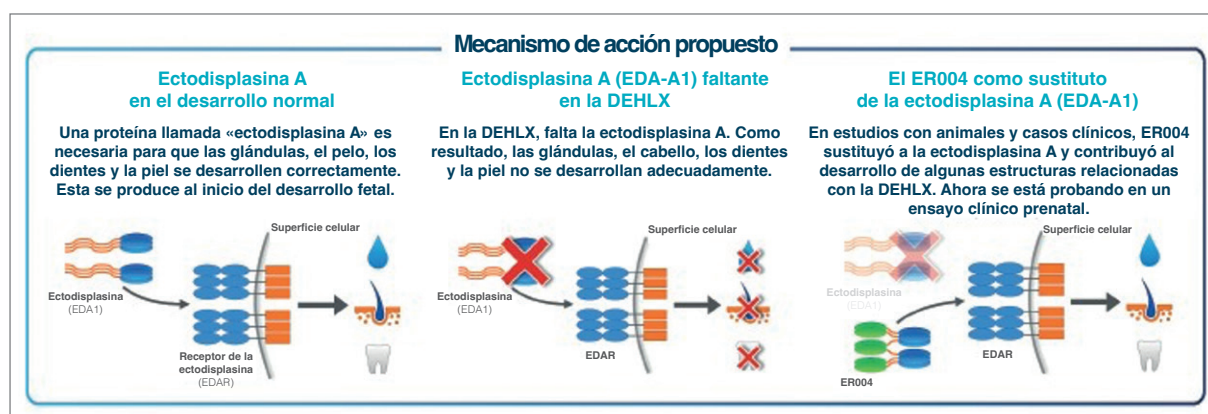
## Material y métodos

El presente ensayo internacional busca la participación de 20 mujeres, de entre 18 y 40 años, portadoras de DEHLX, con confirmación genética de una variante patogénica en *EDA*, embarazadas de varones afectados, antes de la 23.<sup>a</sup> semana de gestación.

La población diana para el tratamiento serán 20 fetos varones con DEHLX, identificados mediante estudio genético directo y/o determinación del número de yemas dentales por ecografía prenatal. Como grupo de control comparativo, se identificará una cohorte de 20 varones afectados de DEHLX, con las mismas variantes patogénicas en *EDA*, no tratados.

El ER004 se administra en formato estéril, en dosis de 100 mg/kg de peso fetal estimado, por lo que la dosis y el volumen del fármaco del estudio variarán con cada sujeto y cada inyección. Esto requiere evaluación del peso fetal mediante ecografía.

Bajo control ecográfico, el ER004 se inyecta en el líquido amniótico que rodea al feto, en las semanas 25, 28 y 31 de embarazo. Durante esta etapa de la



**FIGURA 2.** Mecanismo de acción de la ectodisplasia y ER004.

DEHLX: displasia ectodérmica hipohidróica ligada al cromosoma X.

Fuente: Pierre-Fabre

gestación, los fetos tragan regularmente líquido amniótico y, por tanto, tragarán al mismo tiempo el ER004 añadido. Una vez ingerido, el bebé absorberá el ER004, activando potencialmente el desarrollo ectodérmico.

Tras el nacimiento, los bebés no reciben ninguna otra intervención terapéutica con ER004, realizando un seguimiento clínico durante los primeros cinco años de vida.

El ensayo clínico EDELIFE se desarrolla actualmente en seis países y ocho centros a nivel internacional, en España (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, en Murcia), Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y Estados Unidos, que están en fase de reclutamiento. Pueden contactar para participar mujeres de entre 18 y 40 años, portadoras conocidas o probables de DEHLX, que estén embarazadas o esperando quedarse embarazadas.

## Resultados: objetivos primarios y secundarios

El proyecto EDELIFE es un estudio en fase 2, que busca determinar la seguridad, eficacia y dosificación óptima de ER004 para el tratamiento prenatal de la DEHLX.

El objetivo principal es evaluar la eficacia del tratamiento intraamniótico prenatal con ER004 en pacientes masculinos con una variante patogénica nula de *EDA* para el rescate de su capacidad de sudar a los seis meses de edad (mediante la estimulación con pilocarpina en ambos antebrazos), en comparación con niños de control de genotipo similar no tratados.

El objetivo secundario es evaluar a los seis meses de edad sus efectos sobre la densidad de los poros del sudor (mediante microscopio confocal en la planta de los pies) y el número de yemas dentales y dientes erupcionados con examen bucal.

A largo plazo, también se irá monitorizando la seguridad y eficacia con el seguimiento clínico de los niños a lo largo de los cinco años primeros de vida.

Los datos y pruebas derivados de los ensayos clínicos son fundamentales para que las agencias reguladoras tomen decisiones sobre la autorización o no de nuevos tratamientos farmacológicos.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con DEHLX solo cuentan con terapias paliativas hasta ahora, requiriendo un abordaje multidisciplinario crónico, cuyos resultados presentan limitaciones importantes para la vida diaria de los afectados, por lo que un tratamiento efectivo es una necesidad médica clara no cubierta en esta patología.

La comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes de la DEHLX ha sido fundamental para el desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos, como el proyecto EDELIFE, que se ha desarrollado en estrecha colaboración con la comunidad de pacientes. Los resultados previos en los tres casos de uso en niños afectados son muy esperanzadores, con minimización de riesgos de los participantes. Existe una página web específica de EDELIFE ([www.edelifeclinicaltrial.com](http://www.edelifeclinicaltrial.com)) para la comunidad de pacientes en siete idiomas, con posibilidad de resolver cualquier duda directa con los médicos implicados en el ensayo.

## CONCLUSIONES

El proyecto EDELIFE ha demostrado ser una iniciativa prometedora en la investigación terapéutica y el apoyo a personas y familias afectadas por DEHLX.

ER004 es el primer medicamento investigado en un estudio prenatal para corregir anomalías del desarrollo de una enfermedad genética, en este caso, la DEHLX.

La colaboración de sociedades científicas, asociaciones de pacientes y familiares es necesaria para su difusión y el reclutamiento de pacientes que permitan evaluar su eficacia y seguridad.

Es fundamental continuar promoviendo la investigación, la concienciación y el apoyo a través de proyectos como EDELIFE para seguir avanzando en la comprensión y el manejo de esta enfermedad rara.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal dysplasia: a genetic review. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012;5(3):197-202.
2. Srivastava AK, Pispá J, Hartung AJ, Du Y, Ezer S, Jenks T, et al. The Tabby phenotype is caused by mutation in a mouse homologue of the EDA gene that reveals novel mouse and human exons and encodes a protein (ectodysplasin-A) with collagenous domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(24):13069-74.
3. Schneider H, Schweikl C, Faschingbauer F, Hadj-Rabia S, Schneider P. A causal treatment for X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: long-term results of short-term perinatal ectodysplasin A1 replacement. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7155.
4. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1604-10.
5. Schneider H, Hadj-Rabia S, Faschingbauer F, Bodemer C, Grange DK, Norton ME, et al. Protocol for the phase 2 EDELIFE trial investigating the efficacy and safety of intra-amniotic ER004 administration to male subjects with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Genes (Basel).* 2023;14(1):153.