

Terapia génica con factor de crecimiento de hepatocitos en la isquemia crítica de extremidades

Gene therapy with hepatocyte growth factor in critical limb ischemia

Sandra Martínez-Pizarro^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3070-8299>

¹Hospital Comarcal de Huércal Overa. Almería, España.

*Autor para la correspondencia: mpsandrita@hotmail.com

Recibido: 24/03/2020

Aprobado: 25/03/2020

Señor editor:

La isquemia crítica de las extremidades (CLI, por sus siglas en inglés) es la forma más grave de enfermedad arterial periférica, la cual genera un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes que la sufren. El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, por sus siglas en inglés) es un factor angiogénico con diversas funciones: promueve la angiogénesis, regula la inflamación, inhibe la fibrosis y activa la regeneración de tejidos. En los estudios científicos de los últimos años se ha propuesto el uso de la terapia génica HGF en el tratamiento de la isquemia crítica de las extremidades.^(1,2)

En el estudio de *Gu* y otros, realizado en 2019, se expuso que NL003 es un plásmido diseñado para expresar, simultáneamente, dos isoformas del HGF.⁽³⁾ En esta investigación se evaluó la seguridad y eficacia de la inyección intramuscular de NL003 en pacientes con CLI durante 6 meses. Fueron seleccionados, aleatoriamente, 200 pacientes: placebo (n= 50), dosis baja NL003 (n= 50), dosis media NL003 (n= 50) y dosis alta NL003 (n= 50). El medicamento se administró en la extremidad afectada de 200 pacientes en los

días 0, 14 y 28. A los 6 meses, el dolor se redujo significativamente en todos los grupos NL003, pero no en el grupo placebo. La proporción de pacientes con cicatrización completa de la úlcera en el grupo de dosis alta fue significativamente mayor que en la del grupo de placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presión de oxígeno transcutáneo (TcPO₂), en el índice tobillo-brazo (ABI) y en el valor del índice dedo del pie-brazo (TBI) entre los cuatro grupos. Se evidenció una mejoría significativa en la curación total de las úlceras en las piernas tratadas, alivio del dolor sin analgésicos y se observó la seguridad del tratamiento empleado en pacientes con isquemia crítica de las extremidades.

En el estudio de *Kibbe* y otros (2016), se expuso que VM202 es un ADN plasmídico. Expresa dos isoformas del HGF, y puede provocar efectos angiogénicos que podrían beneficiar a los pacientes con CLI.⁽⁴⁾ En esta investigación, a doble ciego, con 52 pacientes que padecían de CLI, se examinó la seguridad y eficacia de las inyecciones intramusculares de VM202 con dosis baja (n= 21), de dosis alta (n= 20) y placebo (n= 11), en la extremidad afectada (días 0, 14, 28 y 42). Los eventos adversos fueron similares entre los grupos. No hubo diferencias en el índice tobillo-dedo del pie-brazo, VAS (escala visual analógica), VascuQuol y la tasa de amputación entre los grupos. La cicatrización completa de la úlcera fue significativamente mejor en pacientes con dosis altas (8 úlceras cicatrizadas / 13 total de úlceras) *versus* placebo (1/9). Se produjeron reducciones clínicamente significativas (> 50 %) en el área de la úlcera en los grupos de dosis alta (úlceras 9/13) y dosis bajas (19/27) *versus* placebo (1/9 úlceras). A los 12 meses, se observaron diferencias significativas en TcPO₂ entre los grupos de dosis alta y placebo (47,5 ± 17,8 *versus* 36,6 ± 24,0 mm Hg, respectivamente). Estos datos sugieren que VM202 es seguro y puede proporcionar bioactividad terapéutica en pacientes con isquemia crítica de las extremidades.

En el estudio de *Cui* y otros (2015), se exploró la seguridad y eficacia del ADN plasmídico desnudo (pUDK-HGF) que expresa el HGF en pacientes con CLI.⁽⁵⁾ Se dividieron en cuatro grupos al azar 21 pacientes con CLI, quienes recibieron una inyección local de pUDK-HGF (dosis 4-16 mg) en los músculos isquémicos de la pantorrilla y / o muslo, dos veces en los días 1 y 15. Todas las dosis de pUDK-HGF fueron bien toleradas. Se observaron dos resultados clínicos significativos después

de la administración de pUDK-HGF. El valor de VAS medio de todos los pacientes disminuyó de 4,52 al inicio del estudio a 0,30; y el dolor había desaparecido en 14 de 17 pacientes evaluados en el día 91. Dos de las cuatro úlceras habían cicatrizado completamente. Los otros dos pacientes presentaron más de 25 % de reducción del tamaño de la úlcera en el diámetro del eje largo. De cinco pacientes con gangrena, una herida gangrenosa se curó por completo y dos pacientes mostraron una marcada reducción de tamaño en el día 91. Los parámetros hemodinámicos también mejoraron. La inyección intramuscular de pUDK-HGF es segura y puede proporcionar alivio sintomático a pacientes con isquemia crítica de las extremidades.

Tras examinar los estudios científicos expuestos anteriormente, realizados en los últimos años, en diversos países, se puede observar el potencial de la terapia génica con HGF para mejorar los parámetros clínicos en pacientes con isquemia crítica de extremidades.

Sin embargo, aunque la evidencia revisada muestre que se pueden esperar resultados positivos de esta terapia, la pequeña cantidad de investigaciones realizadas en humanos y el escaso número de muestra de algunos de los estudios no es suficiente para establecer recomendaciones generalizadas. Se debe aumentar las investigaciones en este campo. Con ello se podrá examinar la eficacia y posibles complicaciones a corto y largo plazo, la dosis más adecuada; explorar su posible efecto sinérgico con otras terapias, y analizar su rentabilidad económica. De esta forma, los profesionales sanitarios podrán ofrecer a los pacientes los mejores cuidados basados en las últimas evidencias científicas demostradas.

Referencias bibliográficas

1. Lin XY, Wang H, Tan Y. Role of Hepatocyte Growth Factor in Wound Repair. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2018;40(6):822-6. Doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.10246.
2. Ylä-Herttua S. Gene Therapy of Critical Limb Ischemia Enters Clinical Use. Mol Ther. 2019;27(12):2053. Doi: 10.1016/j.ymthe.2019.11.001.

3. Gu Y, Cui S, Wang Q, Liu C, Jin B, Guo W, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of Hepatocyte Growth Factor in the Treatment of Critical Limb Ischemia. *Mol Ther.* 2019;27(12):2158-65. Doi: 10.1016/j.ymthe.2019.10.017.
4. Kibbe MR, Hirsch AT, Mendelsohn FO, Davies MG, Pham H, Saucedo J, et al. Safety and efficacy of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with critical limb ischemia. *Gene Ther.* 2016;23(3):306-12. Doi: 10.1038/gt.2015.110.
5. Cui S, Guo L, Li X, Gu Y, Fu J, Dong L, et al. Clinical Safety and Preliminary Efficacy of Plasmidp UDK-HGF Expressing Human Hepatocyte Growth Factor (HGF) in Patients with Critical Limb Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(4):494-501. Doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.007.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.