

Elias Kuusela

**KLIINISET LÄÄKETUTKIMUKSET
EPIDERMOLYSIS BULLOSASSA, CLINICAL
STUDIES OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA**

Kirjallisuuskatsaus

Kandidaatintyö
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta (MET)
Tarkastajat: Prof. Tero Järvinen
Huhtikuu 2021

TIIVISTELMÄ

Elias Kuusela: Kliiniset lääketutkimukset epidermolysis bullosassa, Clinical studies of epidermolysis bullosa
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka
Huhtikuu 2021

Tässä työssä perehdyttiin viimeisen viiden vuoden sisällä valmistuneisiin tai parhaillaan käynnissä oleviin kliinisiin tutkimuksiin, jotka kohdistuvat harvinaiseen perinnölliseen ihosairauteen epidermolysis bullosaan. Näiden tutkimusten analysoinnin avulla pyrittiin muodostamaan tilannekatsaus sairauden parantamiseen kohdistuvien hoitomenetelmien tutkimusten nyktilanteesta sekä pohtimaan tulevaisuuden suuntauksia kliinisille tutkimuksille. Sairaus on hyvin vakava ja voi edetä hengenvaarilliseksi, eikä parantavaa hoitomenetelmää ole löydetty, joten siksi kliiniset tutkimukset ovat suuressa roolissa epidermolysis bullosan parissa.

Internetin kliinisiä lääketutkimuksia sisältävistä tietokannoista valittiin clinicaltrials.gov sekä clinicaltrialsregister.eu, joista käsiteltiin epidermolysis bullosan aikaisintaan vuonna 2015 valmistuneet kliiniset lääketutkimukset. Tutkimuksista kerättiin tiedot esimerkiksi tutkimuskohteen tyypistä, tutkimuksen tilanteesta, tutkitusta sairauden pääryhmästä, tutkimusfaasista, potilaiden lukumäärästä sekä tutkimuksen kestosta, joiden perusteella tutkimukset taulukoitiin. Erilaisten taulukoiden avulla pystyttiin vertailemaan tutkimusten jakautumista eri parametrien kannalta ja siten muodostamaan käsitys lääketutkimusten nykytilanteesta. Kirjallisuuslähteitä käytettiin myös apuna tutkimusten merkityksellisyyden pohdinnan tukena.

Tutkimusten tarkastelu osoitti epidermolysis bullosan lääketutkimusten olevan hyvin alkuvaiheessa, sillä suurin osa tutkimuksista oli toteutettu faasissa I tai II. Enemmistö tutkimuksista oli kohdistunut dystrofiseen epidermolysis bullosaan, jonka on huomattu kehittyvän yhden geenin mutaatioista, mutta sen taudinkuva on osoittautunut yhdeksi vakavimmista. Tutkimuskohteiden tyypeistä lääkeaineet olivat eniten edustettuna luultavasti siitä syystä, että valmiita lääkeaineita on ehditty tutkia jo pidempään sekä niitä voisi olla mahdollista soveltaa useampiin käyttötarkoituksiin. Tulevaisuudessa voidaan kuitenkin odottaa kantasoluihin tai genomin muokkaamiseen pohjautuvien menetelmien ottavan johtavan aseman matkalla ensimmäiseksi parannuskeinoksi epidermolysis bullosaan.

Avainsanat: epidermolysis bullosa, lääketutkimukset, periytyvä, ihosairaus, hoitomenetelmät

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1.	Johdanto	1
2.	Epidermolysis bullosa	3
2.1	EB yleisesti	3
2.2	Tärkeimmät proteiinit ja rakenteet	3
2.3	EB simplex	5
2.4	Junktionaalinen EB	6
2.5	Dystrofinen EB.	6
2.6	Kindlerin syndrooma	7
2.7	Hoitomenetelmät	7
3.	Tutkimusmenetelmät ja -aineistot	8
3.1	Menetelmät	8
3.2	Aineistot	8
4.	Tulokset	10
5.	Pohdinta	14
5.1	Pääryhmät	14
5.2	Faasit	14
5.3	Lääkeaineet.	15
5.4	Kantasolut	16
5.5	Geenihoidot	17
5.6	Muut menetelmät.	19
5.7	Johtopäätökset	19
6.	Yhteenveto	22
	Lähteet	24
	Liite A: Lääkeaineet	27
	Liite B: Kantasolut	29
	Liite C: Bioteknologiset tuotteet (kudossiirteet)	30
	Liite D: Observaatiot	31
	Liite E: Laitteet	33
	Liite F: Toimenpiteet	34
	Liite G: Geenihoidot	35

LYHENTEET JA MERKINNÄT

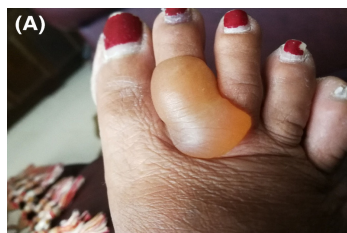
<i>CD151</i>	tetraspaniini-proteiinia koodaava geeni
<i>COL17A1</i>	kollageeni XVII -proteiinia koodaava geeni
<i>COL7A1</i>	kollageeni VII -proteiinia koodaava geeni
<i>DST</i>	dystoniini-proteiinia koodaava geeni
<i>FERMT1</i>	kindliini-1 -proteiinia koodaava geeni
<i>ITGA3</i>	integrini $\alpha 3$ -proteiinia koodaava geeni
<i>ITGA6, ITGB4</i>	integrini $\alpha 6\beta 4$ -proteiinia koodaavat geenit
<i>KLHL24</i>	KLHL24-proteiinia koodaava geeni
<i>KRT14</i>	kertaiini 14 -proteiinia koodaava geeni
<i>KRT5</i>	keratiini 5 -proteiinia koodaava geeni
<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>	laminiini-332 -proteiinia koodaavat geenit
<i>PLEC</i>	plektiini-proteiinia koodaava geeni
cDNA	komplementaarinen DNA
DDEB	dominoivasti periytyvä dystrofinen epidermolysis bullosa, DEB:n alatyyppejä
DEB	dystrofinen epidermolysis bullosa, yksi EB:n pääryhmistä
EB	epidermolysis bullosa -sairaus
EBS	epidermolysis bullosa simplex, yksi EB:n pääryhmistä
HSC	hematopoieettiset kantasolut (engl. hematopoietic stem cells)
IL-1 β	interleukiini-1 β , tulehdusvälittäjäaine
iPSC	indusoidut pluripotentit kantasolut
JEB	junktionaalinen epidermolysis bullosa, yksi EB:n pääryhmistä
Kindler EB	Kindlerin syndrooma, yksi EB:n pääryhmistä
KLHL24	rakenneproteiini, joka osallistuu fibroblastin sisäisen tukirangan muodostumiseen (engl. Kelch-like protein)
mRNA	RNA, joka välittää geneettiseen informaation proteiinin rakentamisesta
MSC	mesenkymaaliset kantasolut (engl. mesenchymal stem cells)

NGS	uuden sukupolven sekvensointi (engl. next-generation sequencing)
RDEB	resessiivisesti periytyvä dystrofinen epidermolysis bullosa, DEB:n alatyyppejä
TAU	Tampereen yliopisto (engl. Tampere University)
TUNI	Tampereen korkeakoulu yhteisö (engl. Tampere Universities)
URL	verkkosivun osoite (engl. Uniform Resource Locator)
UV-säteily	osa sähkömagneettisen säteilyn spektriä
UVB-säteily	UV-säteilyn luokka, joka määräytyy säteilyn aallonpituuden mukaan

1. JOHDANTO

Lääketieteen alalla on oleellista seurata alan uusimpia innovaatioita ja kartoittaa tietämystä siitä, mitä esimerkiksi tietyn sairauden hoitoon tai parantamiseen liittyen on jo kehitetty sekä tutkittu. Tämän avulla vältetään saman asian tekemistä kahdesti eli säästetään sekä kallisarvoista aikaa että resursseja, kun puhutaan hyvin pitkän aikavälin projekteista, vaikkapa lääkekehityksestä tässä tapauksessa. Lisäksi muiden tahojen tekemien tutkimusten analysointi on oleellista rahoittajien kanssa toimittaessa, sillä tällöin on helppo tuoda esiin esimerkiksi, mikä erottaa tämän projektin aikaisemmista tai muista käynnistä olevista, jotka voivat olla tärkeitä seikkoja tuotteen kaupallistamisesta puhuttaessa.

Epidermolysis bullosa (EB) on harvinainen periytyvä ihosairaus, josta on pystytty erottamaan monia eri alatyyppejä viimeisten vuosien tutkimusten ansiosta. Sairauden eri alatyypeissä taudinkuva sekä potilaiden elämänlaatu vaihtelevat hyvinkin laajasti, mutta alatyypien jaottelu on mahdollista perustuen muun muassa oireiden sijaintiin ihossa, vaurioituneisiin proteiineihin sekä sairauden vaikeusasteeseen. Lääketutkimuksien merkitys sairauden kohdalla on avainasemassa, sillä sairauden parantavaa hoitokeinoa ei ole vielä pystytty kehittämään ja monissa tapauksissa sairaus on edennyt hyvin hankalaksi potilaan kannalta. Kuvassa 1.1 on nähtävissä esimerkkejä potilaiden mahdollisista oireista eri EB-pääryhmissä.



(a) EBS-potilas [1].



(b) JEB-potilas [2].



(c) RDEB-potilas [3].



(d) Kindler EB -potilas [4].

Kuva 1.1. Havainnekuvat eri EB-pääryhmien potilaiden taudinkuvista.

Tässä työssä tarkastellaan epidermolysis bullosan hoitamiseen liittyneitä lääketutkimuksia, jotka ovat päättyneet vuonna 2015 tai sen jälkeen. Tutkimusdata kerätään internetistä löytyvistä kansainvälisistä tietokannoista, joihin on tallennettu kliinisiä tutkimuksia. Lääketutkimukset kootaan yhteen, jonka jälkeen voidaan määritellä sairauden lääkehoidon nykytilaa sekä pohtia mahdollisia painopisteitä tulevaisuudessa tehtäviin tutkimuksiin. Huomiota tullessa kiinnittämään kysymyksiin kuten, minkä tyyppisiä menetelmiä on tutkittu ja kuinka paljon, missä instituutioissa tutkimuksia on tehty, miten tutkimusta on tehty eri EB-pääryhmistä sekä mihin faaseihin asti tutkimukset ovat edenneet.

Toisessa luvussa kuvaillaan epidermolysis bullosa -sairauden teoriaa eli esitellään tärkeimmät alatyypit, sairauden mekanismit, oireet sekä yleisyyttä. Myös jo tutkittuja ja tulevaisuudessa potentiaalisia tutkittavia parannuskeinoja sekä oireita lievittäviä menetelmiä käydään läpi. Kolmas luku tässä työssä kuvailee käytettyjä menetelmiä sekä aineistoja, joiden avulla tarvittava tutkimusdata sekä taustateoria kerättiin. Neljännessä luvussa esitetään saadut tulokset sekä keskeisimpiä huomiota tuloksista, jonka jälkeen viidennessä luvussa tehdään pohdinta ja johtopäätökset esitetyistä tuloksista. Viimeisenä kuudennes- sa luvussa tutkimusesta tehdään yhteenveto tärkeimpien havaintojen sekä johtopäätösten osalta.

2. EPIDERMOLYSIS BULLOSA

2.1 EB yleisesti

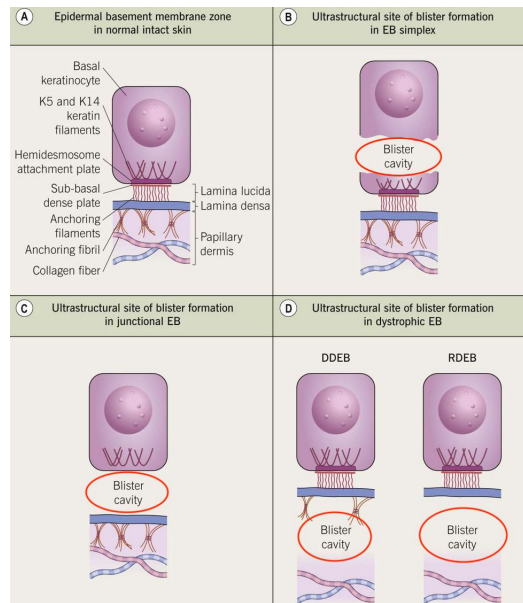
Epidermolysis bullosa on harvinainen perinnöllinen ihosairaus, jonka eri alatyyppejä on tunnistettu yli 30 muun muassa erilaisten oireiden, oireiden esiintymispaikan, periytyvyyden ja vaikeusasteen mukaan [5]. Sairaudet voidaan jaotella neljään pääryhmään, jotka ovat EB simplex (EBS), junktionaalinen EB (JEB), dystrofinen EB (DEB), josta olennaisia resessiivisesti (RDEB) ja dominoivasti (DDEB) perityvät muodot sekä Kindlerin syndrooma (Kindler EB) [6, p. 234]. Kaikki edellä mainittuihin ryhmiin kuuluvat sairaudet periytyvät autosomaalisesti, joko resessiivisesti tai dominoivasti.

Yleisimmäksi näistä on havaittu EBS, joka kattaa noin 70 % kaikista EB-tapauksista. Pääryhmien yhteenlaskettu esiintyvyys on USA:ssa 11,1 tapausta miljoonaa asukasta kohti. EBS:n kohdalla vastaava luku oli 6,00, JEB:n kohdalla 0,49 sekä DEB:n kohdalla 2,84. Eräillä EB-muodoilla on huomattu yhteys kohonneeseen levyepiteelisyöpään sekä tyvisolusyöpään, joiden on todettu olevan merkittävimmät kuolleisuuden liittyvät tekijät EB-sairauksiin liittyen. [5]

Iho koostuu rakenteeltaan kolmesta merkittävimmästä kerroksesta, joita ovat epidermis eli orvaskesi, dermis eli marraskesi ja ihonalaiskudos. Kuvassa 2.1 on esitettyä ihovaurioiden täsmällinen sijainti ihokerroksissa pääryhmittäin. EB:n kannalta näistä tärkeimmät ovat epidermis ja dermis, sekä niiden väliset lamina lucida ja lamina densa, jotka liittävät kaksi edellä mainittua kerrosta yhteen. Juuri nämä ovat pääosin ihon kerrokset, joissa rakkuloita sekä muita kullekin sairaudelle tyypillisiä vaurioita esiintyy.

2.2 Tärkeimmät proteiinit ja rakenteet

Epidermis koostuu pääosin kerrostuneista keratinosyyteistä, jotka ovat kiinnittyneinä hemidesmosomien välityksellä lamina lucidaan ja lamina densaan [7]. Hemidesmosomi on solujen kiinnittymisrakenne, joka mahdollistaa kiinnittymisen soluväliaineen rakenteisiin ja se koostuu vähintään viidestä pääkomponentista: dystoniinista (engl. Dystonin), plektiinistä (engl. Plectin), integriini $\alpha 6\beta 4$:stä, tyypin XVII kollageenista sekä tetraspaniini CD151:stä [5].

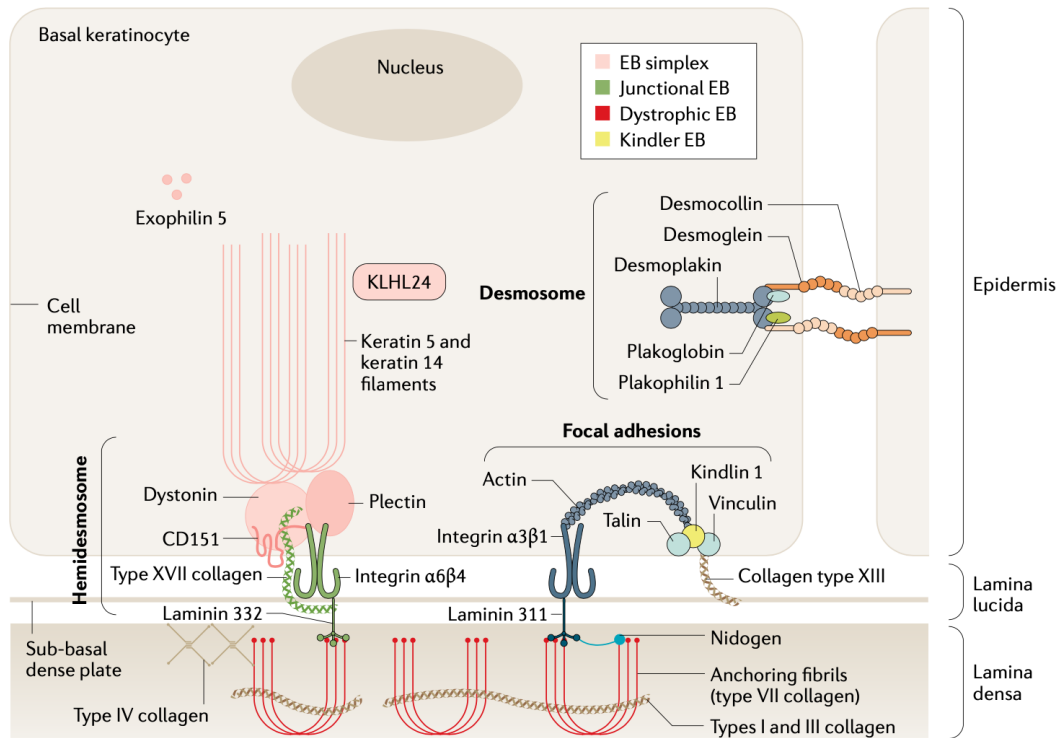


Kuva 2.1. EB-pääryhmien vauriotumiskohdat punaisella korostettuna EBS:ä (B), JEB:aa (C) ja DEB:aa (D) sairastavilla. Kuva muokattu kirjasta. [6, p. 235]

Lamina lucidan ja lamina densan kiinnittymisessä dermikseen keskeisessä asemassa on puolestaan tyypin VII kollageeni, josta ankkurifibrillit (engl. anchoring fibrills) rakentuvat [7]. Kerrosten välisissä liitoksissa fokaaliadheesiot (engl. focal adhesions) muodostavat hemidesmosomien ohella toisen rakenteen, joka kiinnittää keratinosyytit edellä mainittuihin rakenteisiin epidermoksen alla. Fokaaliadheesioiden merkittävimmät komponentit ovat kindliini-proteiini (engl. Kindlin 1), aktiini, tyypin XIII kollageeni sekä integriini $\alpha3\beta1$. [8]

Epidermoksen keratinosyyttien väliset liitokset, desmosomit, ovat tärkeä rakenne, joiden rakenne koostuu kolmen proteiinien superperheen proteiineista. Cadheriineihin kuuluvista proteiineista desmogleiini (engl. Desmoglein) ja desmocollini (engl. Desmocollin), armadillo-proteiineihin kuuluvista plakoglobiini (engl. Plakoglobin) ja plakofiliini (engl. Plakophilin) sekä plakiinien perheestä desmoplakiini (engl. Desmoplakin) ovat keskeisessä asemassa desmosomi-rakenteiden muodostumisessa. [9]

Kuvassa 2.2 on esiteltyä juuri edellä mainittujen proteiinien sijoittuminen ihon eri kerrokseen ja rakenteisiin sekä näiden keskinäiset vuorovaikutukset. Tähän mennessä yhteensä 21:llä geenillä, jotka koodaavat tärkeitä ihon rakenneproteiineja, on havaittu mutaatio, jolla on yhteys ihon haurastumiseen liittyviin häiriöihin EB-sairauksien kirjossa [10]. Näiden proteiinien sekä rakenteiden toimintahäiriöihin keskitytään tarkemmin seuraavissa alaluvuissa.



Kuva 2.2. Havainnekuva ihon mikroskooppisesta rakenteesta, josta löytyvät EB-sairauksien keskeisimmät rakenneproteiinit sekä niiden sijainti ihon kerroksissa [5, p. 7].

2.3 EB simplex

EBS on yleisin EB:n pääryhmä ja ensimmäinen kahdesta geneettisesti heterogeenisestä EB-pääryhmästä, eli se ilmenee useamman geenin mutaation seurauksena [10, 11]. Kolme neljäsosaa EBS-potilaista kantaa mutaatiota keratiini 5:tä (*KRT5*) ja keratiini 14:ää (*KRT14*) koodaavissa geneeissä. Nämä rakenneproteiinit ovat epidermisen keratinoosyytien solun tukiverkoston tärkeimpiä komponentteja. Myös hemidesmosomien proteiineja koodaavien geenien mutaatioilla on todettu yhteys simplexiiin. [5] Näitä ovat muun muassa *DST* (dystoniini) ja *PLEC* (plektiini). Muita geenejä, joiden mutaatioiden on havaittu olevan vahvassa yhteydessä EBS:iin, on vähintään 12 ja näitä ovat esimerkiksi *EXPH5* (eksofiliini 5), *KLHL24* (KLHL24) sekä *CD151* (tetraspaniini) [11, 12]. Edellä mainitut proteiinit ja niiden geenit ovat tärkeitä epidermisen solujen sisäisen tukirangan muodostamisessa sekä solun kiinnittymisessä sen alla oleviin rakenteisiin soluväliaineessa, kuten kuvasta 2.2 voidaan huomata. *KLHL24* -geenin mutaatio johtaa keratiini 14:n kasvaneeseen hajoamisnopeuteen ja *CD151* -geenin mutaatiolla on yhteys solujen adheesioon ja solunsisäisten vesikkeleiden kuljetukseen, jotka johtavat lopulta epidermisen sisäiseen haurastumiseen [4]. Lisäksi kuva 2.1 osoittaa vauroiden todennäköisen sijoutumisen ihon kerrokseen mikroskooppisella tasolla.

2.4 Junktionaalinen EB

JEB on toinen kahdesta geneettisesti heterogeenisestä EB-päryhmästä, jonka rakennemuutokset ilmenevät pääsääntöisesti hemidesmosomit ja ankkurifibrillit yhdistävissä ankkurifilamenteissa (engl. anchoring filaments) [13]. Mutaatioita on havaittu tyypin XVII kollageenissa (*COL17A1*), laminiini-332:ssa (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*), integriini $\alpha6\beta4$:ssä (*ITGA6*, *ITGB4*) ja integriini $\alpha3$ -alayksikköissä (*ITGA3*). Laminiini-332 on keratinosyyttien tuottama proteiini, jonka avulla lamina lucidan ankkurifilamentit rakennetaan. Integriinit $\alpha3\beta1$, $\alpha6\beta4$ sekä $\alpha3$ -alayksikkö ovat puolestaan solukalvolla esiintyviä proteiineja, joten ne ovat keskeisessä asemassa keratinosyyteissä solujen kiinnittymisessä ympäröivään soluväliaineeseen ja myös toisiinsa sekä signalointireiteissä. Kollageeni XVII on vastuussa karvatupen ja melanosyyttien kantasolujen ylläpidossa, joten tämän proteiinin puutos-tila voi johtaa karvojen menetykseen. Laminiini-332 on puolestaan tärkeä ligandi solureseptoreille, kuten integriini $\alpha6\beta4$:lle sekä integriini $\alpha3\beta1$:lle. [5] Nämä roolit ja proteiinien sijoittumiset ovat myös havainnollistettuna kuvassa 2.2. Näin ollen näiden edellä mainittujen proteiinien poikkeavasta esiintyvyydestä seuraa usein ihon haurastuminen, karvojen menetystä ja rakkulointia, kuvan 2.1 osoittamaan kohtaan ihon kerroksissa.

2.5 Dystrofinen EB

DEB:ssa mutaatio on tyypin VII kollageenissa (geeni *COL7A1*), josta aiheutuvat myös kaikki DEB-sairauden alatyypit [10]. Tyypin VII kollageenin toiminta liittyy solujen kiinnittymiseen ympäröivään soluväliaineeseen. Se pystyy tarttumaan sekä fibrillaarisiin kollageeneihin, jotka muodostavat ihon tukirangan että soluihin ja sen avulla solu tarttuu ympäröivään soluväliaineeseen. Mutaatio periytyy suvussa autosomaalisesti resessiivisesti tai dominoivasti, mutta se voi ilmentyä lisäksi *de novo*. Potilailla ilmenee tyypin VII kollageenin toimintahäiriötä sekä ankkurifibrillien keskeneräisyyttä, riippuen siitä, onko kyseessä sairauden dominoiva vai resessiivinen muoto. Useimmissa tapauksissa RDEB on fenotyyptään hiukan DDEB:aa voimakkaampi. Kuten kuvasta 2.2 voidaan nähdä, kollageeni VII:n ollessa ankkurifibrillien pääkomponentti, sen puute tai toimintahäiriö johtaa fibrillien lyhentyneeseen pituuteen tai puuttumiseen kokonaan lamina densasta ja sen myötä heikentää epidermiksens sekä dermiksens välistä liitosta. Sairauden resessiivisissä muodoissa on havaittu myös *COL7A1*:n mutaatiosta aiheutuvia ennenaikaisia lopetuskodoneita, mikä edistää vahvasti lähetti-RNA:n (mRNA) hajoamista ja osaltaan aiheuttaa tyypin VII kollageenin vähentymistä tai puutetta kokonaan. Näiden ilmiöiden seurauksena potilaiden oireina havaitaan useasti rakkulointia, arpeutumista, miliaa ja epänormaalia sidekudoksen muodostumista. [5] Rakkuloiden muodostumista ihon kerroksiin on havainnollistettu kuvassa 2.1.

2.6 Kindlerin syndrooma

Kindler EB -potilailla on löydetty mutaatio kindliini-proteiinista (geeni *FERMT1*), joka on fokaaliadheesioproteiini eli vastuussa integriinien aktivoitumisesta fokaaliadheesioissa [4, 5, 10]. Tämä on havainnollistettuna kuvassa 2.2. Solun ja ympäröivän soluväliaineen välisen liitoksen ohella kindliini-proteiini on myös olennaisessa osassa solujen liikkumisessa, jakautumisessa, selviytymisessä sekä erilaistumisessa. [5, 8]. Syndroomaa sairastavilla potilailla oireina on havaittu jo lapsuudessa rakkulointia, pigmenttimuutoksia, arpeutumista sekä alttius myöhemmin aikuisiällä epiteelin ihosyöpään [8]. Merkittävä oireiden voimakkuutta lisäävä tekijä näillä potilailla on ultraviolettisäteily (UV-säteily), sillä kindliini-proteiinin puutostilassa esimerkiksi ultravioletti B -säteilyn (UVB-säteilyn) aiheuttama sytokiinien lisääntyminen johtaa hapettuneiden aineiden pitoisuuksien nousuun ja lopulta apoptoosiin epiteelisoluissa [5].

2.7 Hoitomenetelmät

Tällä hetkellä epidermolysis bullosaan ei ole saatavilla täysin parantavaa hoitokeinoa, joten hoitojen pääpaino onkin tällä hetkellä oireiden lievittämisessä sekä komplikaatioiden välttämässä [5]. Erilaisia molekyylihoitoja on tutkittu viime aikoina prekliinisten sekä kliinisten tutkimusten muodossa [10]. Ihon pinnalla ilmenevien oireiden hoitamisessa on tärkeintä on kiinnittää huomiota haavaumien puhtaanapitoon sekä voiteiden tai geelien hyödyntämiseen, jotta välttyttäisiin ylimääräisiltä traumoilta, infektioilta sekä rakkuloilta. Paikallisten sekä systeemisten antibioottien käyttöä tulisi pitää viimeisenä vaihtoehtona. [5]

Geenin korvaushoitoja on jo tutkittu jonkin verran ja tähän liittyen on tutkittu myös ratkaisuja geenin kuljettamiseen soluihin esimerkiksi komplementaarisen DNA:n (cDNA) muodossa viruksen sisään pakattuna, polymeerin mukaan pakattua cDNA:ta sekä potilaan omia soluja, joista geenivirhe on korjattu. [10] Geenien editointiin kohdistuvista vaihtoehdoista korjaavat "geenisakset", eli CRISPR/CAS9-menetelmä, on noussut lupaavasti esiin indusoitujen pluripotenttien kantasolujen (iPSC), eli takaisin kantasoluiksi ohjelmoitujen solujen, ohella [5].

Tutkimusta tehdään myös uudenlaisten peptidien parissa, jotka mahdollistaisivat hoidon kohdistumisen spesifisti johonkin kohde-elimeen tai sen osaan sekä aiheuttaisivat mahdollisimman vähän haittavaikutuksia muualla elimistössä. Tämä pystyttäisiin saavuttamaan lääkkeen avulla, joka kykenee tunnistamaan spesifin epitoopin kohde-elimestä tai vaihtoehtoisesti, muokkaamalla lääke konjugoitumaan halutun kohdeligandin kanssa. [14]

3. TUTKIMUSMENETELMÄT JA -AINEISTOT

3.1 Menetelmät

Tämän kirjallisuuskatsauksen aineisto on kerätty keväällä 2021. Tutkimukseen valittiin internetistä kliinisten tutkimusten tietokannat, joista etsittiin tutkimuksia hakusanalla "epidermolysis bullosa", ja löydetyistä tutkimusraporteista kerättiin halutut tiedot ylös. Tiedot taulukoitiin Excel-taulukoiksi, helpottamaan materiaalin analysointia sekä ryhmittelyä.

Tutkimukset jaoteltiin omiksi taulukoikseen tutkimuskohteen perusteella, joita olivat lääkeaineet, kantasolut, bioteknologiset tuotteet (kudossiirteet), observaatiot, laitteet, toimenpiteet sekä geenihoidot. Muita taulukkoihin kerättyjä tietoja tutkimuksista olivat tutkimuksen tilanne, tutkimusdatan keräyspaikat, tutkittu EB:n pääryhmä, tutkimusfaasi, potilaiden lukumäärä, sponsorit tai yhteistyökumppanit, tutkimuksen kesto alusta loppuun, tutkimuksen päättymisvuosi, mahdolliset tulokset ja muut huomiot esim. annostelu, menetelmän/lääkkeen kuvaus ja tutkimuksen kuvaus. Nämä yksityiskohtaisemmat taulukot ovat esitettyinä tämän työn liitteinä A-G.

Näistä koostettiin yhteenvedoksi taulukot helpottamaan aineiston analysointia sekä johtopäätösten tekemistä, joita tullaan käsittelemään luvussa 4. Yhteenvedoiksi taulukoihin kerättiin lukumäärät tutkimuskohteen kategorioihin sisältyvistä tutkimuksista, tutkittuun EB-pääryhmään kohdistuneiden tutkimusten lukumääristä sekä eri tutkimusfaaseissa toteutettujen tutkimusten lukumääristä.

3.2 Aineistot

Kliinisiä lääketutkimuksia etsittiin verkkotietokannoista, joita olivat tässä tutkimuksessa clinicaltrials.gov (U.S National Library of Medicine) sekä clinicaltrialsregister.eu (European Medicines Agency). Tutkimuksista tarkasteltiin ne, jotka olivat valmistuneet vuonna 2015 tai sen jälkeen. Rajauksen avulla kohdistettiin huomio viimevuosina valmistuneisiin tutkimuksiin, minkä avulla saatiin käsitys lähivuosien aikana tutkituista sairauden pääryhmistä, menetelmistä sekä suoritettujen tutkimusten faaseista ja siten kokonaiskuva tutkimuksen nykytilasta. Näistä kahdesta tietokannasta löytyi aikaisintaan vuonna 2015 valmistuneita tutkimuksia yhteensä 93 kappaletta.

Tutkimuksien valintaa ei kohdistettu potilaiden taustatietojen kuten iän, sukupuolen tai oireisiin liittyvien parametrien perusteella, jotta saataisiin laaja yleiskuva sairauden tutkimuksen tilanteesta tähän asti. Työssä käytettiin myös kirjallisuuslähteitä kuten kirjoja, verkkosivuja, artikkeleita sekä tutkimusraportteja, joissa käsiteltiin EB:aa.

4. TULOKSET

Verkkotietokannoista löytyi epidermolysis bullosaan kohdistuneita kliinisiä tutkimuksia kaiken kaikkiaan 130 kappaletta, joista 99 löytyi clinicaltrials.gov-sivustolta ja 31 puolestaan clinicaltrialsregister.eu-sivustolta. 2015 tai sen jälkeen valmistuneita tutkimuksia oli tästä joukosta sivustoilla vastaavasti 73 kappaletta ja 20 kappaletta. Näin ollen kaikista löydettyistä tutkimuksista noin 72 % oli valmistunut aikaisintaan vuonna 2015.

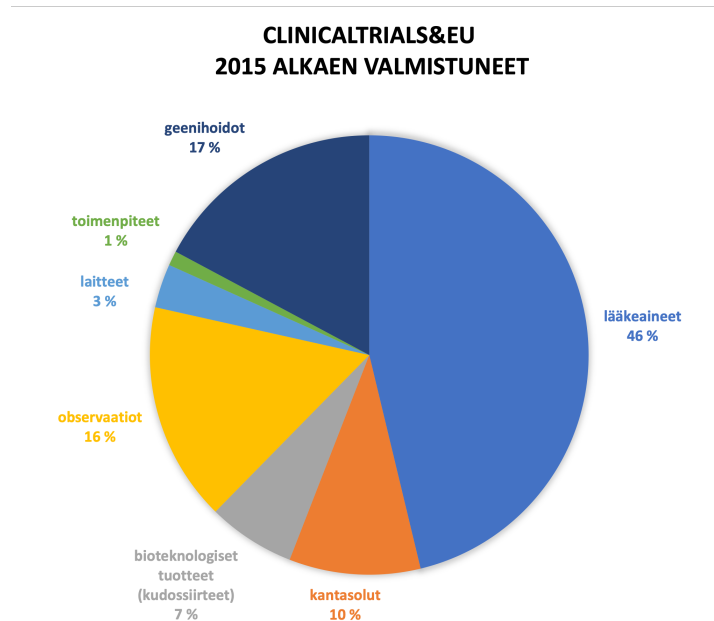
93 analysoitua tutkimusta jaoteltiin hoitomenetelmän kategorioihin, toteutumiseen tutkimusfaaseissa ja kohdistumiseen EB-pääryhmiin luvussa 3 esitellyllä tavalla. Ensimmäisenä tulokset hoitomenetelmien kategorioihin jakautumisesta ovat esiteltyinä taulukossa 4.1.

Taulukko 4.1. Aikaisintaan vuonna 2015 valmistuneiden tutkimusten jakautuminen kategorioihin sekä tutkimusten lukumäärät (n) kutakin hoitomenetelmän kategoriaa kohti.

Kategoria	n
Bioteknologiset tuotteet (kudossiirteet)	6
Geenihoidot	16
Kantasolut	9
Laitteet	3
Lääkeaineet: antibiootit	10
Lääkeaineet: terapeuttiset	33
Observaatiot	15
Toimenpiteet	1

Taulukon 4.1 sekä kuvan 4.1 perusteella huomataan, että eniten tutkimuksia on tehty lääkeaineisiin perustuvista hoitomenetelmistä ja vähiten puolestaan toimenpiteisiin perustuvista menetelmistä. Toiseksi suurin määrä tutkimuksia on kohdistunut geenihoidoihin, joita on kuitenkin huomattavasti vähemmän kuin lääkeaineista tehtyjä tutkimuksia.

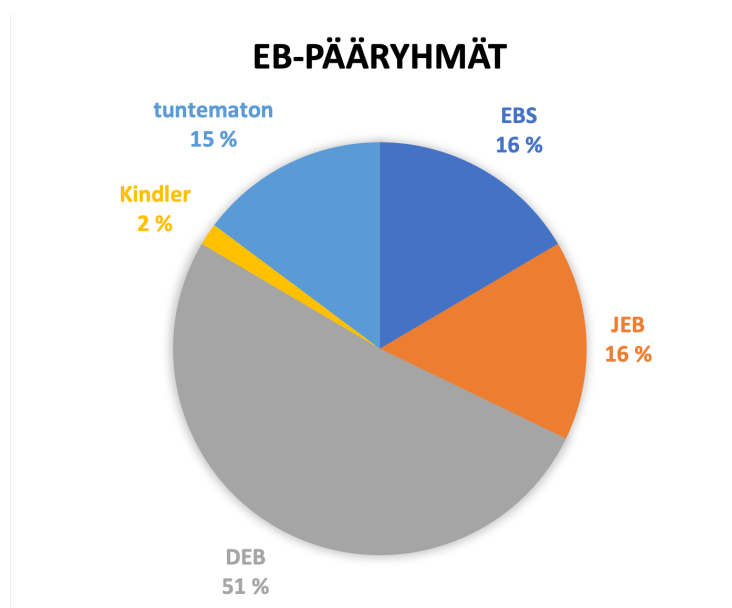
EB-pääryhmien kannalta tarkasteltuna tutkimusten jakautuminen ja tutkimusten lukumäärät pääryhmiä kohti ovat esiteltynä taulukossa 4.2. Tietokantoihin tallennetuista tutkimuksista osasta puuttui merkintä tutkittavasta pääryhmästä, jolloin nämä tutkimukset laskettiin kuuluvaksi tuntematon-ryhmään (Tunt.).



Kuva 4.1. Hoitomenetelmien prosentuaaliset osuudet tutkimusaineistossa.

Taulukko 4.2. Vähintään vuonna 2015 valmistuneet tutkimukset pääryhmittäin sekä tutkimusten lukumäärät (n) kutakin pääryhmää kohti.

Pääryhmä	n
DEB	59
EBS	19
JEB	18
Kindler EB	2
Tunt.	17



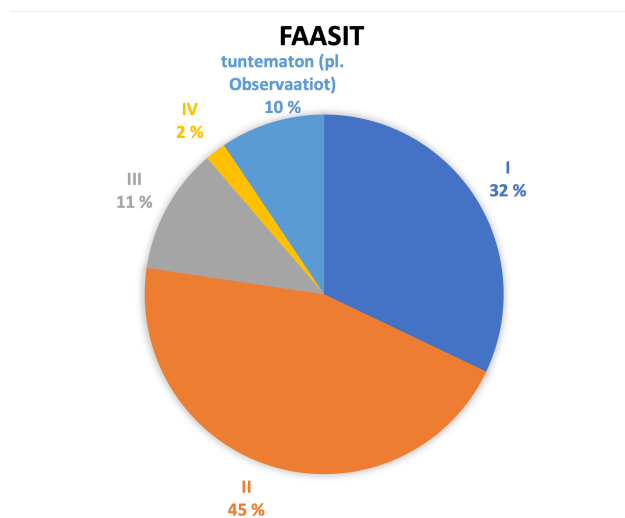
Kuva 4.2. Pääryhmien prosentuaaliset osuudet tutkimusaineistossa.

Taulukosta 4.2 sekä kuvasta 4.2 voidaan huomata DEB:aa käsittelevien tutkimusten lukumäärät moninkertaisiksi muihin pääryhmien lukumääriin verrattuna, kun tuntemattomaksi jääneiden sekä EBS:iin ja JEB:aan kohdistuneiden lukumäärien ollessa kutakuinkin yhtäsuuria. Yllättävänä tuloksena voidaan pitää Kindler EB:aan kohdistuneiden tutkimusten vähäinen lukumäärää. Tämän taulukon tutkimuksien kokonaislukumäärä on yli 93, koska osa tutkimuksista oli merkitty kohdistuvan useampaan EB-pääryhmään samanaikaisesti.

Taulukossa 4.3 on esitettyä kuhunkin kliinisen lääketutkimuksen faasiin lukeutuneiden tutkimusten lukumäärät. Tuntematon-ryhmään on kerätty ne tutkimukset, joiden kohdalta tietokannoista ei löytynyt tietoa tutkimusfaasista. Tähän ryhmään ei kuitenkaan laskettu mukaan observaatioita, koska niitä ei pystyisi sijoittamaan mihinkään kyseessä olevista tutkimusfaaseista.

Taulukko 4.3. Vähintään vuonna 2015 valmistuneiden tutkimusten faasit sekä tutkimusten lukumäärät (n) kutakin faasia kohti.

Faasi	n
I	34
II	48
III	12
IV	2
Tunt. (poislukien observaatiot)	10



Kuva 4.3. Faasien prosentuaaliset osuudet tutkimusaineistossa.

Taulukon 4.3 sekä kuvan 4.3 perusteella voidaan todeta tutkimusten painottuneen selkeästi faaseihin I ja II siten, että faasin II tutkimuksia oli kuitenkin eniten (45 % kaikista kliinisistä tutkimuksista) ja 14 tutkimusta enemmän kuin faasissa I (32 % kaikista kliinisistä tutkimuksista). Vain 2 tutkimusta oli toteutettu faasissa IV, joka jäi näistä faaseista vähiten edustetuksi. Tutkimusten kokonaislukumäärä on myös tässä taulukossa yli 93, sillä osa tutkimuksista oli merkitty kuuluneeksi sekä faasiin I että II samanaikaisesti.

Edellisten taulukoiden sisältämät tutkimukset on yhdistetty taulukkoon 4.4, josta voidaan lukea jokaisen kategorian tutkimusten jakautuminen tutkimusfaaseihin sekä kohdistuminen EB-pääryhmiin. Samat huomiot pätevät myös tässä taulukossa, kuten aiemmin taulukoiden 4.1 sekä 4.3 kohdalla koskien tutkimusten kokonaislukumääriä: tutkimusten kokonaislukumäärä faaseissa sekä EB-pääryhmiä kohti on yli 93.

Taulukko 4.4. Vähintään vuonna 2015 valmistuneiden tutkimusten jakautuminen tutkimusfaaseihin sekä jakautuminen EB:n pääryhmiin kussakin hoitomenetelmän kategoriasa. *Bioteknologiset tuotteet (kudossiirteet) -kategorian nimi lyhennetty: Bioteknologiset tuotteet.*

Kategoria	Faasi					Pääryhmä				
	I	II	III	IV	Tunt.	EBS	JEB	DEB	Kindler EB	Tunt.
Bioteknologiset tuotteet	2	1	2	1	1	0	0	4	0	2
Geenhoidot	12	11	2	0	1	0	3	13	0	0
Kantasolut	6	7	0	0	1	0	0	7	0	2
Laitteet	1	1	0	0	2	0	1	1	0	2
Lääkeaineet: antibiootit	6	9	0	1	0	2	2	3	0	3
Lääkeaineet: terapeuttiset	7	19	8	0	4	15	10	20	2	5
Observaatiot	0	0	0	0	15	2	2	10	0	4
Toimenpiteet	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

Taulukosta 4.4 voidaan huomata, että kussakin kategoriassa, lukuunottamatta laitteet-kategoriaa, eniten tutkimuksia on kohdistunut DEB:aan. Toiseksi, faasin II tutkimusten suurin kokonaismäärä perustuu selkeästi lääkeaineiden tutkimuksiin, muiden kategorioiden kohdalla määrien ollessa likimain samat faasien I ja II välillä. Kolmanneksi, ainoa faasin IV tutkimus on tehty bioteknologisten sovellusten kategoriassa sekä ainoat kaksi Kindler EB:n tutkimusta on tehty lääkeaineilla. Lisäksi bioteknologisten sovellusten tutkimuksia ja kantasolututkimuksia oli tehty koko aineistossa vain DEB:aan kohdistuen (vaikka 2 tuntematonta kummassakin kategoriassa) sekä sama havinto toteutui toimenpiteisiin kohdistuvien tutkimusten kategoriassa.

5. POHDINTA

Vuoden 2015 jälkeen valmistuneiden tutkimusten suuri osuus käsitellyistä tutkimuksista (72 %) on selvä osoitus siitä, että kliininen tutkimus EB-sairauksien parissa on vasta alkuvaiheessa. Lisäksi eri alatyypin havaitseminen hiljattain sekä sairauksien mekanismien ja etenemisen tuntemuksen lisääntyminen ovat osoitus kliinisten tutkimusten olevan määrällisesti vielä kiihtymisvaiheessa EB:n kohdalla. Tätä tukevat edelleen faasin I ja II hallitsevat osuudet tutkimusaineistossa (32 % ja 45 %).

5.1 Pääryhmät

EB-pääryhmiin kohdistuneiden tutkimusten lukumäärässä DEB:n tutkimusten osuus oli selkeästi suurin (53 %) eikä tätä muuttaisi edes tuntemattomaksi jääneiden tutkimusten toteaminen EBS:iin tai JEB:aan kohdistuvaksi. Tämä havainto voisi pohjautua DEB:n kehittymismekanismiin, joka näyttäisi olevan huomattavasti selkeämpi kuin muissa pääryhmissä. Siten olisi loogista aloittaa kliiniset tutkimukset sekä hoitojen kehitys juurikin yksinkertaisimmasta sairauksien ryhmästä, kuten DEB:n on havaittu kehittyvän vain *COL7A1*-geenissä tapahtuvista mutaatioista. Toinen merkittävä tekijä DEB-tutkimusten suosioon on varmasti sairauksien vakavuusaste sekä potilaiden heikko elämänlaatu, jotka vaikuttavat olevan mahdollisesti vakavimpia EB:n kirjossa.

5.2 Faasit

Kuten jo edellä mainittiin, aineistossa tutkimuksia on rekisteröity toteutettavan huomattavasti enemmän faaseissa I ja II. Tämä voisi perustua jo aikaisemmin kehitettyjen olemassa olevien lääkeaineiden soveltamiseen uusiin käyttökohteisiin, jolloin vaikuttaisi luonnolliselta, että näiden lääkeaineiden kliiniset tutkimukset etenisivät nopeammin näiden kahden ensimmäisen faasin lävitse, kuin taas muiden kategorioiden hoitomenetelmät. Kuten taulukko 4.4 osoittaa, lääkeaineet ovat ainoa kategoria, jossa faasin II tutkimuksia on selkeästi enemmän faasiin I verrattuna, kuin muissa kategorioissa, joissa määrät ovat kutakuinkin yhtäsuuria näissä faaseissa. Näin ollen lääkeaineet ovat syynä faasin II tutkimusten suurimpaan osuuteen tutkimusaineistossa. Yleisesti muiden menetelmien kuten kantasolujen, geenihoidon sekä bioteknologisten sovellusten tutkimus ja kehittäminen spesifisten sairauksien parantamisessa on vasta hyvin alussa ja myös itse menetelminä

ne ovat paljon uudempia kuin lääkeaineet.

5.3 Lääkeaineet

Selitys lääkeaineiden suurelle osuudelle aineistossa (46 %) saattaa selittyä sillä, kuten jo edellä mainittiin, että lääkeaineita on kehitetty paljon ja niiden mekanismit voisivat olla sovellettavissa useampiin käyttökohteisiin. Toisaalta jos lääkeaine on jo aikaisemmin tuotu markkinoille jonkin toisen sairauden hoitamiseen liittyen, sen on täytynyt silloin täyttää vaatimukset muun muassa käyttöturvallisuuden osalta, jolloin voisi olla mahdollista toteuttaa kliinisiä tutkimuksia heti suuremmalla potilasryhmällä. Pääryhmien osalta lääkeainetutkimusten jakautuminen hyvin tasaisesti EBS:n, JEB:n sekä DEB:n välille antaisi myös viitteitä siitä, että lääkeaineet voisivat soveltua lähes kaikkien pääryhmien sairauksien hoitokeinoksi. Lisäksi Bruckner-Tuderman et al. esittävät tutkimuksessaan [12], että paikallisesti ihon päälle annosteltavat lääkkeet ovat houkutteleva tutkimuskohde niiden moinen etujen ansiosta. Kyseisiä etuja ovat muun muassa helppo annostelu sekä alhainen toksisuus. Näissä on usein tavoitteena estää virheellisen proteiinin tuotanto soluissa tai toisaalta vahvistaa kompensoivien proteiinien tuotantoa soluissa [15]. Kindler EB:n ollessa tuoreimmin todettu omaksi pääryhmäkseen on mahdollista että, sen hoitamiseen soveltuvia lääkeaineita ei ole vielä ehditty löytämään tai vaihtoehtoisesti kliinisiä tutkimuksia ei ole ehditty aloittamaan.

Aineiston eniten tutkituksi lääkeaineeksi osoittautui diaseriini, joka inhiboi interleukiini- 1β -välitteistä (IL- 1β) tulehdusreittiä. Monissa vakavissa EBS-tapauksissa rakkuloiden muodostuminen on seurausta mutatoituneiden keratiini 5 - ja keratiini 14 -proteiinien aiheuttamista tulehdistiloista, joita diaseriinin on havaittu hillitsevän. Toiseksi eniten tutkittu lääkeaine tässä aineistossa oli gentamisiini, joka on aminoglykosidi-antibiotti ja sitä on jo aiemmin käytetty useiden geneettisten häiriöiden hoitamiseksi. Gentamisiinin käyttö on todettu muun muassa hemofilian ja kystisen fibroosin hoidossa hyväksi, sillä se estää ribosomin pysähtymistä nonsense-mutaation aiheuttamaan ennenaikaiseen stop-kodoniin eli tämän lääkkeen avulla voidaan saada tuotettua jälleen kokonaista proteiinia. RDEB-potilailla on havaittu juurikin nonsense-mutaatioita *COL7A1*-geenissä, joten tämä vaikuttaisi lupaavalta lääkkeeltä tapauksiin, joissa EB-potilaalla on löydetty nonsense-mutaatio oireiden aiheuttajaksi. [16, 17] Allantoiini oli aineiston kolmanneksi eniten tutkittu lääkeaine, jonka haavoja parantavia vaikutuksia on tutkittu jo suurillakin potilasmäärillä. Muissa tutkimuksissa on huomattu, että lääkettä saaneiden ryhmien potilailla ja verrokkiryhmien potilailla ei ollut merkittävää eroa haavojen paranemisessa [12]. Näin ollen näyttäisi siltä, että allantoiinista ei olla saamassa merkittävää vaihtoehtoa muiden potentiaalisten lääkeaineiden rinnalle. Mielenkiintoinen huomio on alhainen lääketutkimusten määrä Kindler EB -potilaisiin kohdistuen, joka voisi selittyä sillä, että kyseinen pääryhmä on viimeisimpänä vahvistettu omaksi pääryhmäkseen. Lisäksi voisi myös olla mahdollista, että samasta

syystä Kindler EB -potilailla sairauden mekanismista ei ole vielä täysin yksiselitteistä näkemystä.

Näyttäisi siis siltä, että lääkeaineiden eteneminen tunnustetuksi hoitomenetelmäksi on pisimmällä myös sen perusteella, että sitä on tutkittu merkittävästi enemmän faaseissa II ja III muihin kategorioihin nähden. Alhaiset kustannukset potilaalle, helppokäyttöisyys sekä sivuvaikutusten välttäminen paikallisilla annosteluilla ovat varmasti tekijöitä, jotka tukevat lääkkeiden suosiota jatkossakin tutkijoiden keskuudessa. Myös lääkkeiden mekanismien soveltuvuus suurimpaan osaan EB -pääryhmien sairauksista on varmasti tekijä, joka tulee tukemaan lääkeaineiden tutkimista jatkossakin EB:n parissa. Toisaalta ainakaan vielä ei ole noussut esiin merkkejä, jotka herättäisivät toiveita täysin parantavasta lääkkeestä, joten tämän hetken näkymä lääkeaineiden mahdollisuuksien osalta sijoittuisi vahvimmin itsehoidon ja oireiden helpottamisen pariin.

5.4 Kantasolut

Kantasolututkimuksien osuus aineistossa osoittautui kolmanneksi suurimmaksi (10 %). Kiinnostus erilaisten kantasolujen hyödyntämisestä eri sairauksien hoitomenetelminä on viime vuosina kerännyt lisää suosiota lisääntyneen tutkimustiedon myötä. On siis hyvin luontaista, että kliinisiä tutkimuksia kantasoluista ei vielä ole ehtinyt kerääntyä suurta määrää EB:aan liittyen sekä tehdyt tutkimukset on suoritettu hyvin pienillä potilasmäärillä eli sijoittuen faaseihin I ja II, mikä voidaan todeta taulukosta 4.4. Edelliseen lisäten tärkeä huomio on se, että 66 % tutkimuksista oli merkitty olevan parhaillaan käynnissä tai vasta rekrytointivaiheessa. Kantasolujen kohdalla voidaan jälleen todeta enemmistön tutkimuksista (78 %) kohdistuneen DEB:aan muiden tutkimusten jäätyä epäselviksi tutkitun EB-pääryhmän osalta (taulukko 4.4). Syitä kantasolujen käytön houkuttelevuuden taustalla ovat varmasti niiden käyttökohteiden monipuolisuus sekä saatavuus. Aineiston tutkimuksista 78 % kohdistui mesenkymaalisten kantasolujen (MSC) käyttöön sekä loput 22 % hematopoeettisten kantasolujen (HSC) käyttöön. Lisäksi kyseisissä tutkimuksissa oli käytetty useita eri alkuperää olleita kantasoluja kuten luuytimen, napanuoran veren sekä ihon kantasoluja, joita esiintyikin melko tasaisesti: luuytimen MSC:t 33 %, napanuoran veren kantasoluja 11 % sekä ihon kantasoluja 22 %. Viime vuosina on todettu, että iPSC:a olisi mahdollista muodostaa EB-fibroblasteista tai -keratinosyyteistä ja geenien muokkaamisella erilaistua normaaleiksi fibroblasteiksi tai keratinosyyteiksi. Tämä autologisten solujen hyödyntäminen olisi suuri hyöty, sillä sen avulla välttyttäisiin epäsuotuisilta immuunireaktioilta. Samalla geenien muokkaamisen menetelmien otettua tärkeitä kehitysaskelia, hyvien iPSC:en valmistuskäytänteiden kehittymisen ja oikeanlaisen proteiinin korkea ilmentymistaso ovat osoituksia lupaavalta tulevaisuudelta iPSC:en käytettävyydelle. [12] Tämä on tosin vielä tulevaisuuden näkymissä, sillä kuten aineistokin osoitti, yltään kliinistä tutkimusta EB:aan liittyen ei löytynyt iPSC:en käytöstä. iPSC:en käyttöön

liittyen olennaisena haasteena pidetään vielä kolmiulotteisten soluviljelmien muodon hienosäätöä, jotta solusiirrännäisistä saataisiin riittävän laadukkaita. Tutkimuksissa on myös havaittu, että suonensisäisillä kantasolujen annosteluilla pystyttäisiin välttämään suoraan iholle injektoidujen solujen aiheuttama kova kipu sekä kutina. Positiivisina vaikutuksina on myös havaittu potilaiden kohonnut elämänlaatu sekä tehostunut haavaumien paraneminen. Tämän menetelmän ei tosin ole havaittu palauttavan tyyppin VII kollageenin ilmentymistä tai uusien ankkurifilamenttien muodostumista, vaan pikemminkin vaikuttavan ainoastaan tulehdustilaa lieventävästi. [12] Näiden havaintojen myötä näyttää todennäköiseltä, että suonensisäisten soluannostelujen hyödyntämisestä, joista aineistossa oli yksi kliininen tutkimus, ei tulla saavuttamaan parantavaa hoitokeinoa. Napanuoran verestä kerättävien MSC:n käyttö tuo omat etunsa kantasolujen käyttöön hoitokeinona. Niiden ei-invasiivinen keräystoimenpide ja nopea saatavuus veripankeista ovat merkittäviä mukavuutta ja tehokkuutta lisääviä tekijöitä. Lisäksi ihmisiltä kerätyt napanuoran veren MSC:en nopeampi lisääntyminen, korkeampi regeneraatiopotentiaali ja luuytimen MSC:in verrattuna pienempi immunogeenisyys ovat muita positiivisia ominaisuuksia. Näiden kantasolujen käytöllä on havaittu tutkimuksissa kipua ja kutinaa lievittäviä vaikutuksia, mutta tyyppin VII kollageenin tai ankkurifibrillien lisääntyneestä ilmentymisestä ei ole saatu selkeää näyttöä. [18]

Kantasolujen osallistuminen haavojen paranemiseen perustuu pääsääntöisesti niiden tehokkaaseen jakautumiskykyyn ja uusiutumiseen sekä useiden erilaisten kasvutekijöiden erittämiseen, jonka avulla ne vaikuttavat muiden ympäristössä olevien solujen toimintaan ja esimerkiksi tehostavat epiteelisolujen jakautumista. Lisäetuna on niiden eristettävyys monista elimistön osista, joilla kaikilla on toisistaan eroavia ominaisuuksia. Tällä hetkellä kantasoluhoidoissa suurimpana haasteena näyttäisi olevan kantasolujen toimittaminen halutulle kohdealueelle siten, että paras mahdollinen vaste saavutettaisiin. Tähän päivään asti suosituin menetelmä kantasolujen annosteluun on ollut injektioita suoraan ihoon, jonka kanssa on havaittu ongelmia solujen säilymisessä haavauman alueella. Vaihtoehtoisia menetelmiä kantasolujen toimittamiselle voisivat olla scaffoldit sekä hydrogeelit. Scaffoldien avulla voitaisiin luoda epidermiksellä joustava ja kestävä alusta haavojen paranemista tukien, kun taas hydrogeelit ovat tämän hetken tiedon mukaan paras menetelmä haavojen korjaamiseen muun muassa niiden antioksidatiivisten sekä mikrobeilta suojaavien ominaisuuksien ansiosta. [19] Mielenkiintoinen huomio aineistosta onkin, että yhtään kliinistä tutkimusta ei ollut rekisteröitynä, jossa olisi hyödynnetty scaffoldia tai hydrogeeliä kantasolujen toimittamiseksi iholle.

5.5 Geenihoidot

Geenihoitojen toiseksi suurin osuus tutkituista menetelmistä (17 %) on myös looginen huomio, kun huomioidaan sairauksien kehittyminen periytyvien mutaatioiden seuraukse-

na. Geenien editointiin perustuvien menetelmien, kuten CRISPR/CAS9 "geenisaksien", ollessa vielä kehitys- ja testausvaiheessa EB-sairauksien kohdalla, voitaisiin odottaa geneettisten hoitomenetelmien ottavan tulevaisuudessa paikan johtavana EB:n parannuskeinona. Tämä huomataan myös siinä, että aineiston geenihoidoista 68 % keskittyi potilaan autologisiin soluihin ja niistä muodostettuihin ihosiirteisiin, joihin toimiva geeni, esimerkiksi *COL7A1*-geeni, oli toimitettu retrovirus-vektoreiden avulla cDNA:n muodossa. 12 % aineiston geenihoidoista tutki puolestaan antisense oligonukleotidien käyttöä toimivan proteiinin tuottamiseen. Tutkimuksissa on pystytty osoittamaan, että esimerkiksi DEB:n kohdalla on havaittavissa mutaatioiden keskittymiä tietyssä kohtaa *COL7A1*-geenin sekvenssiä, joista useimmiten seuraa ennenaikaisen lopetuskodonin muodostuminen mRNA-molekyylisiin. Tähän voidaan vaikuttaa juurikin antisense oligonukleotideilla, jotka exon skipping -mekanismilla pystyvät ikään kuin silmukoimaan mutatoituneen eksonin pois mRNA:sta ja täten palauttamaan toimivan, mutta hieman lyhyemmän proteiinin tuotannon. [20] Esimerkiksi DEB- ja JEB-potilailla exon skipping -menetelmää pystyttiin soveltamaan *COL7A1*- sekä *COL17A1*-geenin eksoneihin ja menetelmän vaikutuksista onkin saatu jo hyviä näyttöjä useiden eksoneiden kohdalla. Edellä olevan lisäksi positiivisia havaintoja ovat olleet hoitojen haittavaikutuksettomuus ja mahdollisuus toteuttaa hoito paikallisesti annosteltavan geenin muodossa. [20, 21] Loput tutkimuksista käsitelivät geneettisesti muokattujen solujen hyödyntämistä ihonsisäisinä injektioina annosteltuna. Taulukosta 4.4 pystytään huomaamaan samoja havaintoja, geenihoidojen tutkimus onkin painottunut selkeästi JEB:aan ja DEB:aan kohdistuvasti, joista valtaosa (81 %) on DEB-tutkimuksia, sekä toteutukset kolmea lukuunottamatta faaseissa I ja II. Erityisen huomionarvoinen seikka näistä tutkimuksista on se, että 56 % oli merkitty olevan parhailaan käynnissä. Havainnot ovat siis hyvin samankaltaisia, kuin aiemmin kantasolujenkin kohdalla todetut havainnot. EBS:iin sekä Kindler EB:aan kohdistuvien geenihoidojen tutkimuksia ei löytynyt aineistosta, mikä voisi perustua ensinnäkin EBS:n useisiin geeneihin, jotka voivat mutatoitua ja siten vaikkapa exon skipping -menetelmän käyttäminen vaikuttaisi haasteelliselta tämänlaiseen usean geenin mutaatioiden käsittelyyn. Toiseksi Kindler EB -sairaudet ovat viimeisimpänä todettu omaksi pääryhmäkseen, joten niiden kohdalta tietämys saattaa olla vielä puutteellista koskien täsmällisiä mutaatioiden sijainteja geenien eksoneissa, mikä on perustavanlaatuinen edellytys menetelmän käyttämiselle.

Geneettisten hoitomenetelmien hyödyntäminen EB:n parissa on siis vasta alkutaipaleella, mutta siitä huolimatta hyviä tuloksia on jo saatu ja lisää voidaan odottaa varmasti hyvin lyhyelläkin aikavälillä. Muiden apuvälineiden kuten uuden sukupolven sekvensoinnin (NGS) sekä CRISPR/CAS9:n yleistyminen varmasti vauhdittavat geenihoidojen tutkimusta sekä hyödyntämistä lähivuosien aikana. On kuitenkin huomionarvoista, että genomien edintointia hyödyntävät menetelmät ovat esittäneet jo lupaavia tuloksia [22, 23]. Hoitomenetelmien ollessa erittäin kohdennettuja molekyylyllisellä sekä potilaan muille kudoksille harmittomia näyttäisi siltä, että oikean kohteen löytyessä hoidoilla voidaan päästä hyvin

korkeaan tehokkuuteen sekä välttää haittavaikutuksilta, jotka ovat merkittäviä etuja. Näiden seikkojen ansiosta olisi mahdollista odottaa geenien muokkaamiseen perustuvien hoitokeinojen omaavan suurimman potentiaalin EB-sairauksien parantamisessa.

5.6 Muut menetelmät

Hoitomenetelmien kategorioista bioteknologiset sovellukset, laitteet sekä toimenpiteet jäivät vähäisesti edustetuiksi 6 %, 3 % sekä 1 % osuuksien myötä. Nämä sisälsivät ihosiirteitä, haavapeitteitä, solujen kerääjän sekä fotodynaamista terapiaa, joiden edellytyksenä, poislukien fotodynaaminen terapia, on hyvin pitkälti kantasolujen tai genomien muokkaamisen tehokas hyödyntäminen. Näin ollen on loogista, että näihin kategorioihin ei sijoittunut suurta määrää kliinisiä tutkimuksia, sillä selkeää menestystä kantasolujen tai geenimuokkauksen käytöstä EB-sairauksien piirissä ei olla vielä tähän mennessä saatu. Pääryhmien osalta on jälleen huomattavissa tutkimusten kohdistuminen merkittävästi DEB:aan jokaisessa kategoriassa todennäköisesti samoista syistä, kuin aikaisemminkin on mainittu eli kyseessä olevan yhden geenin mutaation aikaansaama sairaus sekä hyvin vakava taudinkuva.

5.7 Johtopäätökset

Yhteenvedettynä, tutkimusaineiston perusteella parantavan hoitokeinon etsintä EB:aan on melko alkuvaiheessa, mutta sillä voidaan nähdä selkeä suunta. Kliinisiä tutkimuksia on tehty maailmanlaajuisesti, mutta Yhdysvaltojen ja Euroopan yliopistoissa on toteutettu eniten tutkimuksia sekä myös suurimmat tutkimukset potilasmäärien perusteella. Suurin osa aineiston tutkimuksista oli toteutettu faasissa II ja toiseksi suurin osuus oli faasin I tutkimuksia. Lisäksi läpikäydyn aineiston kaikista 2015 vuoden jälkeen valmistuvista tutkimuksista 29 % on vielä parhaillaan rekisteröity olevan käynnissä, joten nämä seikat osoittavat tutkimuksen parannuskeinon etsimiseksi olevan vielä alussa. On myös tärkeä ottaa huomioon EB-sairauksien harvinaisuus sekä tutkimusmenetelmien saatavuus maailmanlaajuisesti tutkimustiedon keruuta hidastavina tekijöinä.

Lähes puolet (45 %) aineiston tutkimuksista olivat lääkeaineisiin keskittyneitä nostaen tämän kategorian aineiston eniten tutkituksi. Mahdollisia selittäviä tekijöitä tälle voivat olla valmiiden lääkeaineiden hyödyntäminen, helppokäyttöisyys sekä monikäyttöisyys. Esimerkiksi paikallisesti iholle annosteltavat voiteet olivat vahvasti edustettuina aineistossa, jotka olisivatkin hyvin soveltuvia kotihoidon toteuttamiseen muun muassa tulehdusta hillitsevien vaikutuksien ansiosta. Yleisesti on kuitenkin herännyt ajatus siitä, että lääkeaineiden keskuudesta ei tulla löytämään sairautta parantavaa hoitokeinoa, vaan pikemminkin niistä löytyisi ratkaisu juuri oireiden lieventämiseen sekä elämänlaadun kohentamiseen.

Kantasolujen kliiniset tutkimukset EB:n parannuskeinona ovat hyvin alkuvaiheessa sillä

aineistosta vain 10 % osoittautui kantasolututkimuksiksi ja niistä 66 % oli rekisteröity olevan parhaillaan käynnissä. Aiemmat kantasolujen tutkimukset ovat esittäneet hieman risiriitaisia tuloksia sillä ne omaavat hyvinkin edullisia ominaispiirteitä kuten alhainen immunogeenisyys, napanuoran verestä tehtävä ei-invasiivinen keräys, itseuusiutuvuus sekä tehokas jakautuminen. Juurikin napanuoran veren kantasolut näyttävät osoittavan tällä hetkellä suurinta potentiaalia. Toisaalta kantasolujen käytön tehokkuudessa ei ole vielä saavutettu haluttua tasoa, mikä on ehkäpä suurin haaste tällä hetkellä. Lähitulevaisuudessa olisi mielenkiintoista kuulla, minkälaisia tuloksia saavutettaisiin kantasoluilla joko scaffoldien tai hydrogeelien avulla toimitettuna kohdealueelle. Myös iPSC:en hyödyntämisestä olisi hyvä saada tuloksia, sillä niiden ympärillä on ollut lähivuosina lupauksia herättävää keskustelua.

Geenihoitojen esiintyvyys aineistossa oli toiseksi suurin, mutta todennäköisesti nämä tulevat syrjäyttämään lääkeaineet johtavana tutkimuskohteena EB-sairauksien parannuskeinona. Erityisesti homogeenisistä mutaatioista kehittyvät DEB- sekä Kindler EB -sairaudet vaikuttaisivat olevan erittäin soveltuvia kohteita genomien muokkaamisen menetelmille, kuten exon skipping -menetelmälle tai cDNA:n toimittamiselle retrovirus-vektoreiden avulla. Lisäksi CRISPR/CAS9:n yleistymisen voitaisiin odottaa vauhdittavan geenihoitojen kliinisten tutkimusten lisääntymistä myös EB:n parissa, kun otetaan huomioon kuinka kohdennettuja vaikutuksia näillä voidaan solutasolla saavuttaa. On kuitenkin mahdollista, että esimerkiksi CRISPR/CAS9:n käytön kustannukset asettavat vielä oman hidasteensa menetelmien saatavuudelle suurille potilasmäärille.

Edellisten hoitomenetelmien lisäksi pienimmiksi kategorioiksi hoitomenetelminä jäivät bioteknologiset sovellukset, laitteet sekä toimenpiteet. Tämä on kuitenkin looginen toteutus, sillä geenihoitojen sekä kantasolujen tutkimusten ollessa vielä hyvin alkuvaiheessa, ei niistä johdettuja sovelluksia ole järkevää kehittää. Näiden roolin voidaan kuitenkin odottaa kasvavan samalla, kun tietämys sekä tehokkuus kantasolujen ja geenihoitojen hyödyntämisestä saadaan riittävän korkealle tasolle.

EB-pääryhmien osalta selkeän enemmistön muodosti DEB:aan kohdistuneet tutkimukset 53 %:n osuudella aineistosta. DEB-sairauksien kehittyminen yhden geenin mutaatioista sekä hyvin vakavat taudinkuvat ovat varmasti ajaneet tutkimuksien painopisteen ensimmäisenä juuri tähän suuntaan. On loppujen lopuksi hyvin luontaista hakea ensimmäisenä ratkaisua vakaviimpiin sairauksiin, eikä tule unohtaa näiden olevan raportoitu toiseksi yleisin EB-pääryhmä. EBS- sekä JEB-tutkimuksien osuudet osoittautuivat lähes yhtä suuriksi, mutta huomattavasti pienemmiksi kuin DEB:n osuus, mikä on mahdollisesti seurausta sairauksien kehittymisestä useiden geenien mutaatioiden seurauksena. Kindler EB:aan kohdistuneiden tutkimusten hyvin pieni määrä voisi olla seurausta sen tunnistamisesta viimeisimpänä omaksi pääryhmäkseen sekä myös tapausten harvinaisuudesta. Tuntemattomia tutkimuksia, eli tutkimuksia joita ei oltu rekisteröity kohdistuneeksi mihinkään pääryhmään, oli yllättävän suuri määrä, jotka voisivat selvittää muuttaa tutkittujen

pääryhmien osuuksia hiukan, jos ne olisivat kaikki esimerkiksi Kindler EB:aan kohdistuneita. Tämä voisi olla hyvin mahdollista, kun otetaan huomioon sen toteaminen hiljattain omaksi pääryhmäkseen.

6. YHTEENVETO

Tämän työn tarkoituksena oli tarkestella harvinaisen ihosairauden epidermolysis bullosan parantamiseen liittyen tehtyjä kliinisiä tutkimuksia vuodesta 2015 alkaen ja niistä keräytyvän tiedon avulla muodostaa katsaus kliinisten tutkimusten nykytilanteesta. Tällä hetkellä sairauteen ei ole saatavilla parantavaa hoitokeinoa, minkä takia kliiniset tutkimukset ovat ensiarvoisen tärkeitä tämän sairauden kohdalla. Kyseessä on periytyvä sairaus, joka voi kehittyä yhden geenin mutaatioista tai useamman geenin mutaatioista, jotka periytyvät jälkeläisille tai ilmenevät suvussa täysin uusina. EB-sairauksia voidaan lajitella neljään pääryhmään ja edelleen pääryhmien sisällä erilaisiin alaluokkiin, mutta tässä työssä keskityttiin muun muassa kliinisten tutkimusten jakautumiseen pääryhmiä kohti. Sairauksien pääryhmiä ovat epidermolysis bullosa simplex, junktionaalinen epidermolysis bullosa, dystrofinen epidermolysis bullosa sekä Kindlerin syndrooma, joista heterogeenisiä sairauksia ovat epidermolysis bullosa simplex sekä junktionaalinen epidermolysis bullosa ja homogeenisiä sairauksia dystrofinen epidermolysis bullosa sekä Kindlerin syndrooma.

Kehityksen edellytyksenä on jo aiemmin tehdyn kriittinen tarkastelu, kuten missä on onnistuttu tai epäonnistuttu sekä onko kaikki mahdollinen jo tehty tietyn aiheen osalta ja tunnistettava näiden tietojen perusteella mahdolliset painopisteet tulevaisuuden toiminnalle. Lisäksi joskus on myös arvokasta tarkastella ja vertailla esimerkiksi oman innovaation sijoittumista muiden oman alan kilpailijoiden joukossa. Tämän työn avulla pyrittiin sekä kvantitatiivisesti että kvalitatiivisesti tarkestelemaan muun muassa, miten kliinisiä tutkimuksia on tehty eri EB-pääryhmiin liittyen, missä vaiheissa tutkimukset ovat olleet, minkä tyyppisiä menetelmiä on tutkittu sekä hahmottamaan näiden avulla tulevaisuuden mahdollisia painopisteitä EB:n kliinisissä tutkimuksissa parannuskeinojen löytämiseksi. Aineisto kerättiin kahdesta verkkotietokannasta, jotka olivat clinicaltrials.gov sekä clinicaltrialsregister.eu. Hakusanalla, "epidermolysis bullosa", löytyneistä kliinisistä tutkimuksista rajattiin pois ennen vuotta 2015 valmistuneet tutkimukset. Keskeisimpiä tuloksia koostettiin taulukoiksi liitteinä A-G esitetyistä taulukoista.

Valtaosan löydettyistä kliinisistä tutkimuksista ollessa vuoden 2015 jälkeen valmistuneita tai valmistuvia, on tämä selkeä osoitus siitä, että kliiniset tutkimukset ovat vasta alkuvaiheessa EB:n parissa. Tätä tukevat myös vahvasti hallitsevat faasien I ja II tutkimusmäärät, kuin myös omalta osaltaan suuri geenihoidojen osuus rekisteröitynä parhaillaan käynnissä oleviksi. Lisäksi Kindler EB -tutkimuksien osuuden jääminen aivan minimaaliseksi se-

kä pääryhmän osalta tuntemattomana rekisteröityjen tutkimusten kohtalainen osuus kuvastavat pääryhmien tuntemuksen lisääntyneen vielä viimeaikoinakin merkittävästi, jolloin kliinisiä tutkimuksia näiden tuoreimpien pääryhmien osalta ei ole ehditty käynnistää. Tähän mennessä kliiniset tutkimukset ovat painottuneet voimakkaasti DEB:aan todennäköisimmin sen vakavan taudinkuvan sekä yhden mutatoituvan geenin seurauksena. Heterogeenisten pääryhmien sekä Kindler EB:n kohdalla tietämys ei mahdollisesti ole vielä riittävä tunnistamaan selvää menetelmää, josta parannuskeinoa lähdetäisiin kehittämään. Lääkeaineet ovat keränneet tähän mennessä eniten huomiota rekisteröityjen tutkimusten muodossa, mutta tämän voidaan odottaa muuttuvan ennemmin tai myöhemmin. Näyttäisi siltä, että lääkeaineiden rooli on jäämässä taudinkuvaa lieventäväksi hoitokeinoksi ja siten geenihoidojen tai kantasoluhoidojen voidaan odottaa nousevan johtavaksi hoitomenetelmien kategoriaksi, kun puhutaan parantavasta hoitomenetelmästä. Voisi kuitenkin olla mahdollista, että lääkeaineistakin löytyy parannuskeino vaurioituneen rakenteen tunnistavien peptidien myötä. Bioteknologisten sovellusten sekä laitteiden tutkimukset tulevat lisääntymään varmasti sitten, kun kantasoluilla ja geenihoidoilla saavutetaan tasaisia sekä riittävän tehokkaita tuloksia.

Lähitulevaisuudessa voisi olla arvokasta aloittaa tutkimukset scaffoldien sekä hydrogeelien hyödyntämisestä parannuskeinona. Näiden käytön myötä saattaisi olla mahdollista saada kantasoluhoidojen tehokkuutta lisättyä sekä terveen kudoksen kasvua vahvistettua. Myös napanuoran veren kantasolujen hyödyntämisen, iPSC:en, CRISPR/CAS9:n sekä muiden genomien muokkaamisen menetelmien käytön voisi odottaa lisääntyvän ja myös Kindler EB:n tutkimuksia tullaan todennäköisesti tekemään lisääntyvässä määrin. Haasteellista jatkossa on varmasti JEB:n sekä EBS:n useiden geenien mutaatioihin kohdistuvan menetelmän löytäminen. Omalta osaltaan myös sairauksien harvinaisuus ja sitä myötä tiedon kerääntymisnopeus tuottavat omat rajoitteensa, jotka täytyy selättää. Olisi kiinnostavaa nähdä voisiko projekteja kuten Organ-on-Chip tai Body-on-Chip hyödyntää myös EB:n parissa, jotta potilaiden vähäisestä määrästä aiheutuvat haasteet voitaisiin sivuuttaa.

LÄHTEET

- [1] Ganani, D., Malovitski, K., Sarig, O., Gat, A., Sprecher, E. ja Samuelov, L. Epidermolysis bullosa simplex due to bi-allelic DST mutations: Case series and review of the literature. *Pediatric dermatology* (2021). ISSN: 1525-1470.
- [2] Halbach, C. S., Aul, B. ja Tooley, A. A. Complete Tarsal Ectropion in a Young Patient with Junctional Epidermolysis Bullosa. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 128.2 (2021), s. 233–233. ISSN: 1549-4713.
- [3] Wong, T.-W., Yang, C.-C., Hsu, C.-K., Liu, C.-H. ja Yu-Yun Lee, J. Transplantation of autologous single hair units heals chronic wounds in autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A proof-of-concept study. *Journal of tissue viability* 30.1 (2021), s. 36–41. ISSN: 0965-206X.
- [4] Intong, L. R. A. ja Murrell, D. F. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. *Clinics in dermatology* (2012), s. 70–77. ISSN: 0738-081X.
- [5] Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L. ja Chapple, I. Epidermolysis bullosa. *Nature* (2020). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0210-0>.
- [6] Bolognia, J. L., Schaffer, J. V., Duncan, K. O. ja Ko, C. J. *Dermatology Essentials E-Book*. Elsevier, 2014. ISBN: 9781455708413.
- [7] Abdo, J. M., Sopko, N. A. ja Milner, S. M. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine* (2020). ISSN: 2213-9095. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213909520300033>.
- [8] Bruckner-Tuderman, L. ja Has, C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone—The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix biology* (2014), s. 29–34. ISSN: 0945-053X.
- [9] Lee, J. ja McGrath, J. Mutations in genes encoding desmosomal proteins: spectrum of cutaneous and extracutaneous abnormalities. *British journal of dermatology (1951)* (2020). ISSN: 0007-0963.
- [10] Has, C., South, A. ja Uitto, J. Molecular Therapeutics in Development for Epidermolysis Bullosa: Update 2020. *Molecular Diagnosis & Therapy* (2020). URL: <https://rdcu.be/cePj7>.
- [11] Bare, Y., Chan, G. K., Hayday, T., McGrath, J. A. ja Parsons, M. Slac2-b Coordinates Extracellular Vesicle Secretion to Regulate Keratinocyte Adhesion and Migration. *Journal of Investigative Dermatology* (2021), 523–532.e2. ISSN: 0022-202X. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X20320418>.

- [12] Uitto, J., Bruckner-Tuderman, L., McGrath, J. A., Riedl, R. ja Robinson, C. EB2017 — Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *Journal of investigative dermatology* (2018), s. 1010–1016. ISSN: 0022-202X.
- [13] *Epidermolysis bullosa (EB) : prevalence, clinical manifestations and management*. 2016.
- [14] Pemmari, T., Ivanova, L., May, U., Lingasamy, P., Tobi, A., Pasternack, A., Prince, S., Ritvos, O., Makkapati, S., Teesalu, T., Cairo, M. S., Järvinen, T. A. ja Liao, Y. Exposed CendR Domain in Homing Peptide Yields Skin-Targeted Therapeutic in Epidermolysis Bullosa. *Molecular therapy* (2020), s. 1833–1845. ISSN: 1525-0016.
- [15] *Status of current therapy approaches*. [cited 7.4.2021]. URL: <https://www.eb-researchnetwork.org/research/current-status-of-eb-research/status-therapy-approaches/>.
- [16] Wally, V., Reisenberger, M., Kitzmuller, S. ja Laimer, M. Small molecule drug development for rare genodermatoses - evaluation of the current status in epidermolysis bullosa. eng. *Orphanet journal of rare diseases* 15.1 (2020), s. 1–292. ISSN: 1750-1172.
- [17] Hung, J.-H., Hou, P.-C., Huang, F.-C. ja Hsu, C.-K. Topical gentamicin ointment induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and improves corneal erosions in a patient with junctional epidermolysis bullosa. *Clinical & experimental ophthalmology* (2021). ISSN: 1442-6404.
- [18] Lee, S. E., Lee, S.-J., Kim, S.-E., Kim, K., Cho, B., Roh, K. ja Kim, S.-C. Intravenous allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *JCI insight* 6.2 (2021). ISSN: 2379-3708.
- [19] Sharma, P., Kumar, A., Dey, A. D., Behl, T. ja Chadha, S. Stem cells and growth factors-based delivery approaches for chronic wound repair and regeneration: A promise to heal from within. *Life sciences* (1973) 268 (2021). ISSN: 0024-3205.
- [20] Ablinger, M., Lettner, T., Friedl, N., Potocki, H., Palmethofer, T., Koller, U., Illmer, J., Liemberger, B., Hainzl, S., Klausegger, A., Reisenberger, M., Lambert, J., Van Gele, M., Desmet, E., Van Maelsaeke, E., Wimmer, M., Zauner, R., Bauer, J. W. ja Wally, V. Personalized Development of Antisense Oligonucleotides for Exon Skipping Restores Type XVII Collagen Expression in Junctional Epidermolysis Bullosa. *International journal of molecular sciences* 22.7 (2021), s. 3326–. ISSN: 1422-0067.
- [21] Bornert, O., Hogervorst, M., Nauroy, P., Bischof, J., Swildens, J., Athanasiou, I., Tufa, S. F., Keene, D. R., Kiritsi, D., Hainzl, S., Muraier, E. M., Marinkovich, M. P., Platenburg, G., Hausser, I., Wally, V., Ritsema, T., Koller, U., Haisma, E. M. ja Nyström, A. QR-313, an Antisense Oligonucleotide, Shows Therapeutic Efficacy for Treatment of Dominant and Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Preclinical Study. *Journal of investigative dermatology* 141.4 (2021), 883–893.e6. ISSN: 0022-202X.

- [22] Bonafont, J., Mencía, A., Chacón-Solano, E., Srifa, W., Vaidyanathan, S., Romano, R., Garcia, M., Hervás-Salcedo, R., Ugalde, L., Duarte, B., Porteus, M. H., Del Rio, M., Larcher, F. ja Murillas, R. Correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by homology-directed repair-mediated genome editing. *Molecular therapy* (2021). ISSN: 1525-0016.
- [23] Hainzl, S., Peking, P., Kocher, T., Murauer, E. M., Larcher, F., Del Rio, M., Duarte, B., Steiner, M., Klausegger, A., Bauer, J. W., Reichelt, J. ja Koller, U. COL7A1 Editing via CRISPR/Cas9 in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Molecular therapy* 25.11 (2017), s. 2573–2584. ISSN: 1525-0016.

LIITE A: LÄÄKEAINEET

Tilanne	Lokaatit	Hoidon luokittelu	Tuote	EB-tyyppi	Faasi	Potilaiden lkm	Sponsori/yhteistyö	Tutkimuksen kesto	Tutkimuksen päättymisvuosi	Tuloksia	Muuta	
Rekrytoi	EB House Austria/Dept. of Dermatology University Hospital	interventio, lääkeaine	rigosertib	RDEB	182	12	-	29 kk	2023	-	oraali kapselina 560 mg aamuin ja illoin 3 vko + 1 taukovo 13 kertaa, IV annoksena 1800 mg/24 h 0,9 % NaCl liuokseen, inhiboi syöpäsolujen signaalintireittejä välttämällä terveitä soluja	https://clinic
Ei vielä rekrytoi	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University	interventio, lääkeaine	rigosertib	RDEB	early phase 1	6	Thomas Jefferson University; Oncinova Therapeutics, Inc.	27 kk	2023	-	oraali tai IV annostelu 52 vko ajan, oraali: kolme viikkoa lääkettä ja yksi taukoviikko nymillä, IV: 72:n tunnin infusio päivinä 1, 2 ja 3 kahden viikon ajalta joita 8 sykliä jonka jälkeen sama annostelu neljän viikon ajalla jota toistetaan.	https://clinic
Ei vielä rekrytoi	-	interventio, lääkeaine	AGLE-102	DEB	182	10	Aegle Therapeutics	15 kk	2022	-	MSC-johdetuista solun ulkopuolisista vesikkeleistä muodostettu tuote	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	United States: Phoenix Children's Hospital	interventio, lääkeaine	Oleogel-S10 vaik.aaine: betulini	JEB, DEB, Kindler	3	223	Amryt Research Limite	64 kk	2022	-	lääkettä 90 päivän ajan	https://clinic
Rekrytoi	University Hospital Bordeaux; University Hospital Nice; Saint-Louis Hospital - APHP; Hôpital Larrey	interventio, lääkeaine	botuliini myrky	localized EBS	283	25	University Hospital, Toulouse	48 kk	2022	-		https://clinic
Rekrytoi	Stanford University	interventio, lääkeaine	serlopitant (neurokinin-1 antagonist)	DEB, EBS, JEB	2	40	Epidermolysis Bullosa Research Partnership; Menlo Therapeutics.	35 kk	2022	-	5 mg oraalitabletti päivittäin 2kk	https://clinic
Käynnissä	CHU de Nice	interventio, lääkeaine	ixekizumab	EBS	2	50	-	22 kk	2022	-	80 mg injektio	https://www
Rekrytoi	Stanford University; Children's Hospital Colorado	interventio, lääkeaine	PTR-01 (rekombinantti COL7)	RDEB	2	6	Phoenix Tissue Repair, Inc.	14 kk	2021	-	annostelu IV, 3 mg/kg kerran viikossa 4 vko ajan, jonka jälkeen sama annos joka toinen viikko 7 annokseen asti	https://clinic
Ei vielä rekrytoi	Oslo University Hospital	interventio, lääkeaine	gentamisiini	EB	182	6	-	10 kk	2021	-	paikallinen voide kerran päivässä 6 vko ajan	https://clinic
Rekrytoi	University of Southern California	interventio, lääkeaine	gentamisiini	RDEB	182	9	-	36 kk	2021	-	3 aikuista ja 3 lasta IV annos 7,5 mg/kg päivittäin 14 pvää, tämän jälkeen aikuisille sama annostelu kahdesti viikossa 3 kk	https://clinic
Rekrytoi	University of Southern California	interventio, lääkeaine	gentamisiini	JEB	182	6	-	23 kk	2021	-	3 potilasta 10 mg/kg kerran päivässä 24 pvää IV annoksena, 3 potilasta 10 mg/kg 2 kertaa viikossa 3 kk IV annoksena.	https://clinic
Rekrytoi	The Hospital for Sick Children	interventio, lääkeaine	pregabaliini	RDEB	3	15	Epidermolysis Bullosa Research Partnership	22 kk	2021	-	oraali kapselina, potilaat alle 25 kg aloittavat 50 mg:n päiväannoksella ja annosta nostetaan viikon välein 50 mg:aa 200 mg:n asti, potilaat yli 25 kg aloittavat 100 mg:n päiväannoksella ja annosta nostetaan viikon välein 50 mg:aa 300 mg:aan asti. Lääke kahdesti päivässä. Viimeisen 2:n viikon aikana annosta lasketaan 25 mg:aa 1-2 päivän välein.	https://clinic
Käynnissä	Section of dermatology, Oslo University Hospital	interventio, lääkeaine	gentamisiini	-	2	6	-	14 kk	2021	-	0,1 % voide paikallisesti	https://www
Käynnissä	Argentina, Australia	interventio, lääkeaine	Oleogel-S10 vaik.aaine: betulini	JEB, DEB, Kindler	3	250	Amryt Research Limited	46 kk	2021	UK-no longer in EU/EEA, Ireland/Austria/Hungary, Belgium/Denmark-completed, muut-ongoing	10 % paikallisena geelinä	https://www
Käynnissä	Medical Center - University of Freiburg	interventio, lääkeaine	Losartan HEXAL, vaik.aaine: losartaani	RDEB	2	30	DEBRA	39 kk	2020	Germany-ongoing, Austria- completed	oraali tablettina/suspensiona, 2,5 mg/ml	https://www
Käynnissä	Gemeinn. Salzburger Landeskliniken BetriebsGesmbH, University Hospital for Dermatology, EB-House Austria	interventio, lääkeaine	rigosertib	RDEB	2	12	DEBRA	26 kk	2020	-	oraali kapseli 280 mg, IV infusio 75 mg/ml. To evaluate the safety and tolerability of oral rigosertib administered daily for three weeks on, one week off. To evaluate safety and tolerability of rigosertib applied via a 72-hr continuous intravenous infusion on days 1, 2, and 3 of a 2-week cycle for the first eight 2-week cycles, then on days 1, 2, and 3 of a 4-week cycle thereafter.	https://www
Rekrytoi	University of Southern California	interventio, lääkeaine	gentamisiini	JEB	182	6	-	26 kk	2020	-	käteen IV: 7,5 mg/kg kerran päivässä 14 pvää, voide käteen: 0,5 % kahdesti päivässä 14 pvää	https://clinic
Suoritettu	USA: Ann and Robe	interventio, lääkeaine	diaceirin 1%, vaik.aaine: rheiin	EBS	2	51	Castle Creek, LLC	28 kk	2020	40 potilaalla epätoivottuja vaikutuksia	voide paikallisesti kerran päivässä 8 vko	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	France: Hôpital Necker Enfants Malades	interventio, lääkeaine	ropivacaine 0,2 %	-	-	10	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	42 kk	2020	-	2mg / ml voide paikallisesti 15min ennen kylpyä, voide-kylpy kotona 48h välein 15 päivää, 1mg / kg annosta kylpyä kohti ei saa ylittää	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	USA: Stanford University; Children's Hospital Colorado; Thomas Jefferson University.	interventio, lääkeaine	PTR-01 (synthetic collagen VII)	RDEB	182	12	Phoenix Tissue Repair, Inc.	22 kk	2020	-	During the Treatment Period a total of 3 doses of PTR-01 and 3 doses of saline control will be administered to patients for a total of 6 doses over a 10-week period in three cohorts dosed at 0.1, 0.3, 1.0 and 3.0 mg/kg (active drug)	https://clinic

Kuva A.1. Lääkeaineiden tutkimukset 1/2.

Käynnissä, ei rekrytoi	Stanford University	Interventio, lääkeaine	sirolimuusi 2 %	EBS	2	8	-	55 kk	2020	-	paikallinen voide, 12 vko hoitojakso	https://clinic
Poisvedetty	-	Interventio, lääkeaine	tetrasykliini	-	4	0	Rambam Health Care Campus	?	2020			https://clinic
Poisvedetty	Canada: The Hospital for Sick Children	Interventio, lääkeaine	AVCN583601, vaik.aine: cannabidioli	RDEB	2&3	0	Avicanna Inc	25 kk	2020		voide paikallisesti kahdesti päivässä 4 vko	https://clinic
Rekrytoi	Northwestern Univ	Interventio, lääkeaine	RGN-137, vaik.aine: peptidi T94	JEB, DEB	2	15	Lenus Therapeutics, LLC	15 kk	2020	-	paikallinen geeli, kerran päivässä 84 päivää	https://clinic
Suoritettu	Australia, Austria, F	Interventio, lääkeaine	diacerein 1 %, vaik.aine: rhein	EBS	2	51	Castle Creek Pharmaceuticals, LLC	24 kk	2020	-	-	https://www
Terminoitu	USA: Phoenix, Red	Interventio, lääkeaine	Zorblisa™ (SD-101-6.0), vaik. aine: allantoin	RDEB, EBS, JEB non-Herlitz	3	152	Scioderm Inc; Amicus Therapeutics	39 kk	2019	epätoivottuja vaikutuksia	annostelu paikallisesti voiteena päivittäin koko kehon iholle	https://clinic
Terminoitu	USA: Palo Alto, Chicago, Saint Louis, Hackensack, Chapel Hill, San Antonio, Seattle	Interventio, lääkeaine	Zorblisa™ (SD-101-6.0) 6 %, vaik. aine: allantoin	RDEB, EBS, JEB non-Herlitz	2	42	Scioderm Inc; Amicus Therapeutics; FDA	54 kk	2019	epätoivottuja vaikutuksia	annostelu voiteena päivittäin koko kehon iholle	https://clinic
Terminoitu	USA: Phoenix Child	Interventio, lääkeaine	Diacerein 1 %, vaik. aine: rhein (suomenkos?)	EBS	2	54	Castle Creek Pharmaceuticals, LLC	16 kk	2019	Tuotteella ei havaittu vaikutuksia	voiteen annostelu kerran päivässä 8 vkon ajan	https://clinic
Suoritettu	University of Miami Department of Dermatology	Interventio, lääkeaine	BPM31510 3.0 %, vaik.aine: ubidecarenone	-	1	11	Shasa Hu; Berg, LLC	36 kk	2019	-	topically every other day to twice per week	https://clinic
Suoritettu	Taiwan: Mackay Me	Interventio, lääkeaine	AC-203 1 %, vaik.aine: diacerein	-	2	9	TWI Biotechnology, Inc	6 kk	2019	-	paikallinen voide	https://clinic
Suoritettu	USA: Stanford Scho	Interventio, lääkeaine	diacerein 1 %, vaik.aine: rhein	EBS, DEB, JEB	1	11	Castle Creek, LLC	9 kk	2019	-	ryhmä1: yli 12-vuotiaat ja ryhmä2: 4-11 -vuotiaat	https://clinic
Epäselvä	Australia: Premier Specialists	Interventio, lääkeaine	sirolimus 2 %	EBS	2	8	-	37 kk	2019	-	paikallinen voide kerran päivässä 12 vko ajan, jonka jälkeen 4 vko huoltomajakso	https://clinic
Suoritettu	University of Southern California	Interventio, lääkeaine	gentamisiinisulfaatti	RDEB	1&2	6	-	18 kk	2018	-	Topical gentamicin; Topical gentamicin with microneedle roller assistance; IV gentamicin.	https://clinic
Suoritettu	Stanford University	Interventio, lääkeaine	VPD-737 vaik.aine: serlopitant	EB with pruritus	2	14	Menlo Therapeutics Inc.	23 kk	2018	-	5 mg tabletti oraaliannosteluna kerran päivässä 56 pvä	https://clinic
Keskeytetty	Austria	Interventio, lääkeaine	calcipotriol	DEB	-	15	EB-Haus Austria	26 kk	2018	-	Psorcutan®-ointment containing 0.05 µg/g calcipotriol	https://www
Suoritettu	Australia, Austria, F	Interventio, lääkeaine	diacerein 1 %, vaik.aine: rhein	EBS	2	54	Castle Creek Pharmaceuticals, LLC	14 kk	2018	-	voide paikallisesti kerran päivässä 8 vko, Germany-completed, muut-Prematurely ended	https://www
Suoritettu	USA: Phoenix, Red	Interventio, lääkeaine	SD-101-6.0 6 %, vaik.aine: allantoin	EBS, JEB non-Herlitz, RDEB	3	169	Scioderm, Inc; Amicus Therapeutics	28 kk	2017	-	voide paikallisesti kerran päivässä koko vartaloon 90 pvä	https://clinic
Suoritettu	University of Southern California	Interventio, lääkeaine	gentamisiini	RDEB	1&2	5	-	16 kk	2017	-	paikallinen voide ja ihonsisäinen injektio	https://clinic
Epäselvä	-	Interventio, lääkeaine	diacerini	EBS	2	50	Tel-Aviv Sourasky Medical Center	30 kk	2017	-	1 % voide	https://clinic
Suoritettu	Johns Hopkins Hospital	Interventio, lääkeaine	500nmol of broccoli sprout extract, vaik.aine: sulphoraphane	EBS	1	5	-	15 kk	2016	-	paikallinen voide, kerran päivässä viikon ajan	https://clinic
Käynnissä	France, Germany, Netherlands, United Kingdom, United States	Interventio, lääkeaine	diacerein 1 %, vaik.aine: rhein	-	-	20	Castle Creek Pharmaceuticals, LLC	12 kk	-	-	UK-completed ja Netherlands-ongoing	https://www
Käynnissä	Australia, Austria, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Spain, United Kingdom, United States	Interventio, lääkeaine	Zorblisa™ (SD-101-6.0) 6 %, vaik. aine: allantoin	EBS, JEB non-Herlitz, RDEB	-	130	Scioderm Inc	21 kk	-	epätoivottuja vaikutuksia	Netherlands-ongoing, muut keskeytetty	https://www
Käynnissä	Australia, Austria, F	Interventio, lääkeaine	Zorblisa™ (SD-101-6.0) 6 %, vaik. aine: allantoin	EBS, JEB non-Herlitz, RDEB	3	169	Scioderm Inc; Amicus Therapeutics	12 kk	-	-	Subjects applied the cream topically, once a day to the entire body for 90 days, belgium-ongoing muut-completed	https://www

Kuva A.2. Lääkeaineiden tutkimukset 2/2.

LIITE B: KANTASOLUT

Tilanne	Lokaatit	Hoidon luokittelu	Tuote	EB-tyyppi	Faasi	Potilaiden lkm	Sponsori/yhteistyö	Tutkimuksen kesto	Tutkimuksen päättymisvuosi	Tuloksia	Muuta	
Käynnissä	Austria, France, Germany, Italy, United Kingdom, United States	interventio, kantasolut	allo-AP22-EB	RDEB	1&2	16	RHEACELL GmbH & Co. KG	42 kk	2022	-	Suspension for injection IV, 10 million organisms/ml, Germany&France-ongoing, Austria-Temporarily halted, Italy-prematurely ended	https://www
Rekrytoi	University of Minnesota Masonic Cancer Center and Medical Center	interventio, biologinen	allogeeninen solusiirto ja MSC infuusio	severe EB	2	84	-	78 kk	2022	-	-	https://clinic
Rekrytoi	University of Minnesota Masonic Cancer Center and Medical Center	interventio, biologinen	luuytimen ja napanuoran veren infuusio	severe EB	2	75	-	141 kk	2021	-	-	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	USA: University of Minnesota	interventio, biologinen	allo-AP22-EB (allogeneic ABCB5-positive MSC)	RDEB	1&2	16	RHEACELL GmbH & Co. KG; FGK Clinical Research GmbH; Granzer Regulatory Consulting & Services; Ticeba GmbH	35 kk	2021	-	three doses of allo-AP22-EB (2 x 10 ⁶ cells/kg)	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	Spain: Hospital Universitario La Paz	interventio, biologinen	BM-MSCs	RDEB	1&2	9	Instituto de Investigación H	34 kk	2021	-	annostelu IV 2-3x10 ⁶ BM-MSC / Kg. Viikottainen annos kolmena viikkona peräkkäin.	https://clinic
Suoritettu	Republic of Korea: Gangnam Severance Hospital	interventio, lääkeaine	UCB-derived MSCs	RDEB	1&2	5	Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.	39 kk	2020	-	3.0 x 10 ⁶ cells/kg, IV, Total of 3 doses every 2 weeks	https://clinic
Käynnissä	Hospital Universitario La Paz	interventio, kantasolut	MSCs from bone marrow	RDEB	1	9	Ministerio de Economía y Competitividad	36 kk	2020	-	IV solution dose of 2-4 x 10 ⁶ cells/kg in 3 separate infusions for 21 days each	https://www
Epäselvä	Guys and St Thomas' hospital NHS Trust	interventio, lääkeaine	luuytimen MSC	RDEB	1&2	10	King's College London	25 kk	2017	-	-	https://clinic
Terminoitu	Masonic Cancer Center, University of Minnesota	interventio, kantasolut	kemoterapia, kantasolut (HSC) ja ihosiirre	RDEB	-	7	-	52 kk	2017	5/6 potilaalla havaittiin kollageeni VII:ää	1 potilas kuoli ennen ihosiirrettä, 6 sai ihosiirteen	https://clinic

Kuva B.1. Kantasoluilla tehdyt tutkimukset.

LIITE C: BIOTEKNOLOGISET TUOTTEET (KUDOSSIIRTEET)

Tilanne	Lokaalit	Hoidon luokittelu	Tuote	EB-tyyppi	Faasi	Potilaiden lkm	Sponsori/yhteistyö	Tutkimuksen kesto	Tutkimuksen päättymisvuosi	Tuloksia	Muuta
Käynnissä, ei rekrytoi	Canada: The Hospital for Sick Children	interventio, biologinen	Self-Assembled Skin Substitutes	DEB	early-phase 1	1	CHU de Quebec-Universite Laval	60 kk	2024	-	https://clinic
Rekrytoi	Stanford University	interventio, biologinen	EB-101 (geenikorjatuista autologisista keratinosyyteistä tehtyjä levyjä)	RDEB	3	15	Abeona Therapeutics, Inc	28 kk	2022	-	LZRSE-Col7A1 Engineered Autologous Epidermal Sheets [LEAES] https://clinic
Epäselvä	Saint-Louis Hospital	interventio, laite	Mepitel (amniotic membrane)	RDEB	3	22	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	60 kk	2020	-	siteen vaihto kerran viikossa https://clinic
Suoritettu	Egypt: Amniotic tissue lab	interventio, biologinen	REGE pro haavasidos (dressing of dried human amniotic membrane sterilized by gamma radiation)	-	-	8	Egyptian Atomic Energy Authority	25 kk	2019	-	kääreen vaihto viikottain 10 vko ajan https://clinic
Epäselvä	Gangnam Severence Hospital	interventio, laite	ALLO-ASC-DFU, haavapeite	DEB	1&2	5	Anterogen Co., Ltd.	26 kk	2017	-	hydrogeelikerrokseen yhdistettyjä rasvakudoksesta johdettuja allogeenisia MSC:a https://clinic
Terminoitu	Univeristy Hospital, Basel, Switzerland	Interventio, biologinen	apligraf (living bilayer cell therapy device), type 1 bovine collagen	-	4	3	Organogenesis Inc	30 kk	2015	-	https://clinic

Kuva C.1. Bioteknologisten tuotteiden tutkimukset.

LIITE D: OBSERVAATIOT

Tilanne	Lokaatiot	Hoidon luokittelu	Tuote	EB-tyyppi	Faasi	Potilaiden lkm	Sponsori/yhteistyö	Tutkimuksen kesto	Tutkimuksen päättymisvuosi	Tuloksia	Muuta
Rekrytoi	CUMC/New York-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital; Geisinger Health System	observaatio	-	-	-	5000	Simons Searchlight; Geisinger Clinic; Columbia University; Simons Foundation	480 kk	2050	-	"Online Study of People Who Have Genetic Changes and Features of Autism: Simons Searchlight" https://clinic
Rekrytoi	ProgenaBiome	observaatio	-	EBS, DEB	-	100	-	39 kk	2023	-	koehenkilön mikrobiomin geneettisen informaation korrelaatio EB kanssa https://clinic
Ei vielä rekrytoi	-	observaatio	-	RDEB	-	66	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	33 kk	2023	-	molekyläariset tunnusmerkit cSCC sairastavilla RDEB-potilailla https://clinic
Ei vielä rekrytoi	-	observaatio	-	JEB	-	20	University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust; Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association (DEBRA); University of Birmingham	16 kk	2022	-	genotyypin korrelaatio fenotyypin kanssa https://clinic
Rekrytoi	Stanford University	observaatio	-	RDEB	-	70	-	144 kk	2021	-	tulevien tutkittavien kartoitus https://clinic
Rekrytoi	CHU de NICE; Hôpital Saint Louis.	observaatio	gynekologinen seuranta	DEB	-	30	Centre Hospitalier Universitaire de Nice	9 kk	2021	-	- https://clinic
Rekrytoi	Stanford University	observaatio	haavojen historia	DEB	-	20	Krytal Biotech	5 kk	2020	-	tuloksien hyödyntäminen Krytal Biotechin B-VEC faasi 3 protokollassa https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	Pediatric Dermatology Clinic at Stanford Children's Hospital	observaatio	geeniexpressioiden vertailu	non-EB, EBS, JEB, DEB	-	40	-	37 kk	2020	-	The goal of the study will identify a computational approach to evaluate and identify existing drugs approved for other diseases that can be repurposed for EB patients https://clinic
Epäselvä	Gangnam Severence Hospital	observaatio	ALLO-ASC-DFU	DEB	-	5	Anterogen Co., Ltd.	24 kk	2020	-	- https://clinic
Epäselvä	University Hospital Zurich, Dept. of Dermatology	observaatio	-	-	-	600	-	72 kk	2020	-	Observational Study of the Genetic Architecture of Neutrophil-Mediated Inflammatory Skin Diseases (NEUTROGENE) https://clinic
Suoritettu	Nice Hospital; Toulouse University	observaatio	-	-	-	41	Centre Hospitalier Universitaire de Nice	35 kk	2019	-	clinical oral examination https://clinic
Suoritettu	King's College London	observaatio	sovellus: "kertakäyttöinen haavahansikas ja lastahansikas"	RDEB	-	14	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust; Cardiff University; University of Surrey	8 kk	2018	-	- https://clinic
Suoritettu	USA: Amicus Therapeutics	observaatio	kysele	-	-	150	-	1 kk	2017	-	- https://clinic
Epäselvä	France: Service de dermatologie Necker Hospital for sick children; Inserm U781 Service de Génétique Necker Hospital for sick children. UK: Guy's and ST Thomas NHS Foundation trust/Guy's Hospital	observaatio	-	RDEB	-	30	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	24 kk	2015	-	immune tolerance to type VII collagen and their capacity of their cells for tissue reconstruction. https://clinic
Suoritettu	USA: Ann and Rober	observaatio	Evaluate Methodologies for the Assessment of Disease Extent, Impact, and Wound Evolution	DEB	-	29	Shire	8 kk	2015	-	- https://clinic

Kuva D.1. Observaatiotutkimukset.

LIITE E: LAITTEET

Tilanne	Lokaatiot	Hoidon luokittelu	Tuote	EB-tyyppi	Faasi	Potilaiden lkm	Sponsori/yhteistyö	Tutkimuksen kesto	Tutkimuksen päättymisvuosi	Tuloksia	Muuta
Rekrytoi	University of Minnesota Masonic Cancer Center and Medical Center	interventio, laite	CelluTome	DEB, JEB	-	60	-	82 kk	2023	-	epidermisen kerääjä joka siirtää sen suoraan haavapeltteelle (Tagaderm) https://clinic
Käynnissä	Medical University of Warsaw	interventio, laite	BIOOPA dressing	-	1&2	100	The National Centre for Research and Development	8 kk	2021	-	https://www
Epäselvä	-	interventio, laite	URGO AWC_019 haavaside	-	-	80	Laboratoires URGO	13 kk	2019	-	https://clinic

Kuva E.1. Laitteista tehdyt tutkimukset.

LIITE F: TOIMENPITEET

Tilanne	Lokaalit	Hoidon luokittelu	Tuote	EB-tyyppi	Faasi	Potilaiden lkm	Sponsori/yhteistyö	Tutkimuksen kesto	Tutkimuksen päättymisvuosi	Tuloksia	Muuta
Poisvedetty	France: Nice University Hospital, Saint Louis Hospital	interventio, toimenpide	photodynaaminen terapia	DEB	-	0	Centre Hospitalier Universitaire de Nice	18 kk	2015		1 hoitokerta, pilot study https://clinic

Kuva F.1. Toimenpiteistä tehty tutkimus.

LIITE G: GEENIHOIDOT

Tilanne	Lokaatit	Hoidon luokittelu	Tuote	EB-tyyppi	Faasi	Potilaiden lkm	Sponsori/ yhteistyö	Tutkimuksen kesto	Tutkimuksen päättymisvuosi	Tuloksia	Muuta	
Rekrytoi	Stanford University, Children's Hospital Colorado, Dell Children's Medical Group.	interventio, biologinen	FCX-007 (geneettisesti muokatut autologiset fibroblastit)	RDEB	3	24	Castle Creek Biosciences, LLC.	193 kk	2036	-	ihonsisäinen injektio väh. 2 kertaa päivänä 1 sekä viikolla 12 ja mahdollisesti viikolla 24 sekä viikolla 36	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	USA: Stanford University, Children's Hospital Colorado.	interventio, geneettinen	FCX-007 (autologous fibroblasts)	RDEB	1&2	6	Castle Creek Biosciences, LLC	209 kk	2033	-	geneettisesti muokatut solut tuottavat toimivaa kollageeni VII, ihonsisäinen injektio	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	Stanford University School of Medicine	interventio, biologinen	LZRSC-Col7A1 Engineered Autologous Epidermal Sheets	DEB	1&2	10	National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS); Alcobra Therapeutics, Inc.	182 kk	2025	-	toimivan kollageeni VII geenin siirto autologisiin fibroblasteihin retrovirus-vektorilla	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	USA: Stanford University	interventio, biologinen	KB103, HSV1-COL7	DEB	2	4	Krystal Biotech, Inc	70 kk	2024	-	paikallisenä geelinä	https://clinic
Rekrytoi	Mission Dermatology	interventio, biologinen	Beremagene Geperpavec geeniterapia	DEB	3	30	Krystal Biotech, Inc.	12 kk	2021	-	HSV1 joka ekspresso kollageeni VII	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	EB House Austria, Department of Dermatology, Paracelsus Medical University	interventio	Hologene 17	JEB	1&2	1	Holostem Therapie Avanzate s.r.l.; Paracelsus Medical University	45 kk	2021	-	autologinen ihosiirre johon COL17A1 cDNA toimitaan retrovirus-vektorilla	https://clinic
Käynnissä, ei rekrytoi	EB House Austria, Department of Dermatology, Paracelsus Medical University	interventio, lääkeaine	Hologene 7	RDEB	1&2	3	Holostem Therapie Avanzate s.r.l.; Paracelsus Medical University	59 kk	2021	-	autologinen ihosiirre johon COL7A1 cDNA toimitaan retrovirus-vektorilla	https://clinic
Tutkimukseen kutsutaan	Institut Imagine Necker Hospital	interventio, biologinen	autologinen ihosiirre	RDEB	1&2	3	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	20 kk	2021	-	potilaan solut korjattu Self Inactivating retrovirusvektoreilla, joka ilmentää COL7A1 cDNA:ta	https://clinic
Käynnissä	France	interventio, geneettinen	SIN RV-mediated COL7A1 corrected autologous skin equivalent	RDEB	1&2	3	European commission (FP7); INSERM	24 kk	2021	-	-	https://www
Rekrytoi	USA: Stanford University	interventio, lääkeaine	QR-313, 21-nukleotidinen antisense oligonukleotidi	DEB	1&2	14	Wings Therapeutics Inc.	26 kk	2020	-	exon skipping, tuote hybridisoi tuetiettyyn kohtaan COL7A1 pre-mRNA:n sekvenssiä	https://clinic
Suoritettu	Czech Republic, France, Germany, Spain, United Kingdom, United States	interventio, geneettinen	QR-313, 21-nukleotidinen antisense oligonukleotidi	RDEB	1&2	8	Wings Therapeutics Inc.	12 kk	2019	Czech-completed, UK-no longer in EU/EEA, muut-prematurely ended	paikallisenä geelinä, 10 mg/g	https://www
Käynnissä	Holostem Therapie Avanzate s.r.l.	interventio, geneettinen	Hologene 17	JEB	1&2	12	-	28 kk	2019	-	autologinen ihosiirre johon COL17A1 cDNA toimitaan retrovirus-vektorilla	https://www
Käynnissä	Holostem Therapie Avanzate s.r.l.	interventio, geneettinen	Hologene 7	RDEB	1&2	12	-	42 kk	2019	-	autologinen ihosiirre johon COL7A1 cDNA toimitaan retrovirus-vektorilla	https://www
Suoritettu	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust	interventio, lääkeaine	geenimodifioidut (COL7A1) autologiset fibroblastit	RDEB	1	5	King's college London	31 kk	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=COL7A1&rank=1	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=COL7A1&rank=1	https://clinic
Suoritettu	King's College London and Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust	interventio, geneettinen	SIN LV Mediated ex vivo transduced autologous fibroblasts expressing codon-optimised COL7A1	RDEB	1	4	DeBRA International; Sahara Research Fund	22 kk	2018	-	Suspension for injection in pre-filled syringe, intradermal use, doses of 0.8-1.2 million cells suspended in 0.25ml of 0.9% saline per injection over 1 cm2 of intact skin (3 intradermal injections of IMP at a single timepoint).	https://www
Käynnissä	Italy	interventio, geneettinen	HOLOGENE 5	JEB	-	6	HOLOSTEM TERAPIE AVANZATE S.R.L.	36 kk	-	-	"MULTICENTRE, OPEN-LABEL, UNCONTROLLED, PIVOTAL CLINICAL TRIAL TO CONFIRM THE EFFICACY AND SAFETY OF AUTOLOGOUS FIBRIN-CULTURED EPIDERMAL GRAFTS CONTAINING EPIDERMAL STEM CELLS GENETICALLY MODIFIED FOR RESTORATION OF EPIDERMIS IN PATIENTS WITH JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA" Ex-vivo expanded autologous human keratinocytes suspension containing epidermal stem cells genetically modified with a gamma-retroviral (γv) vector expressing the full-length LAMB3 cDNA	https://www

Kuva G.1. Geenihoidoista tehdyt tutkimukset.