

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

Рысулы М.Р.^{1*}, Огай В.Б.², Оспанова С.А.¹, Нуркина А.К.², Таубаева А.А.¹, Исламов Е.Н.³, Идрисова А.С.¹, Павлова В.В.³

¹РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний», Алматы, Казахстан

²ТОО «Национальный центр биотехнологии», Астана, Казахстан

³КГП на ПХВ «Кожно-венерологический диспансер» УОЗ города Алматы, Алматы, Казахстан

*resulymustafa572@gmail.com

АБСТРАКТ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) - это наследственная орфанная патология, вызванная мутациями в генах, кодирующих структурные клеточные белки, необходимые для целостности кожного покрова и слизистых. В результате незначительного механического воздействия на кожном покрове образуются пузыри с серозным и/или геморрагическим содержимым, длительно незаживающие раны и рубцы. Такие повреждения имеют высокий риск инфекционных осложнений и зачастую приводят к инвалидизации пациента. Современные методы лечения в первую очередь носят паллиативный характер и направлены на предотвращение осложнений, что подчеркивает актуальность в новых терапевтических стратегиях. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) предлагают многообещающий терапевтический подход. МСК известны своей мультипотентностью, иммуномодулирующими свойствами и способностью способствовать восстановлению тканей, что является потенциальным методом лечения буллезного эпидермолиза. В этом литературном обзоре оценивается терапевтический потенциал МСК в лечении ВБЭ, подчеркивая ключевые результаты недавних исследований.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, осложнения, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, мутации, геномное редактирование.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) - это группа наследственных системных патологий, характеризующихся поражением кожи и слизистых оболочек. Спонтанно или в результате незначительного механического воздействия на поверхности кожи появляются пузыри с серозным или геморрагическим содержимым, а также эрозии, которые имеют высокий риск инфекционных осложнений [1]. ВБЭ является орфанной патологией, частота которого по данным Национального регистра США 19 случаев на 1 млн. новорожденных [2]. На 2023 год в Республике Казахстан зарегистрировано 108 пациентов с данной патологией.

Врожденный буллезный эпидермолиз проявляется в ранние годы жизни ребёнка. В зависимости от типа ВБЭ может сочетаться с системными поражениями ЖКТ, ротовой полости и органов зрения. В настоящее время ВБЭ описывается 4 типами, с учетом локализации патологического процесса на коже: протой или локализованный тип, пограничный, дистрофический тип и ВБЭ Киндлера. Основной причиной развития ВБЭ является геномная мутация, передающаяся по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу наследования. В настоящее время описано около 100 генетических мутаций, приводящих к нарушению синтеза клеточных структурных белков эпидермиса.

ВБЭ снижает качество жизни пациента, оказывая влияние не только на физическое, но и психологическое состояние пациента, и часто приводит к инвалидизации [3]. Нередко встречаются и экстракутантные проявления ВБЭ, требующих хирургической коррекции. Это стеноз и атрезия пищевода, а также деформация кистей и стоп. Распространенными осложнениями ВБЭ являются инфицирова-

ние ран, стеноз и атрезия пищевода, а также синдактилии кистей и стоп, которые требуют хирургического лечения.

На сегодняшний день отсутствует этиотропное лечение, способное улучшить состояние пациентов с ВБЭ. Основное лечение составляет симптоматическая терапия, направленная на поддержание состояния пациентов и предупреждение появления осложнений.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) благодаря своей низкой иммуногенности и мультипотентности являются потенциальным терапевтическим решением в регенеративной медицине [4]. Данные современных исследований демонстрируют эффективность применения МСК в лечении пациентов с ВБЭ. Они могут способствовать реэпителизации посредством стимулирования синтеза коллагена, предупреждая развитие фиброза. Благодаря синтезу факторов роста, такие как: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформационный фактор роста бета (TGF-β), васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF) МСК демонстрируют регенеративный потенциал в регенеративной медицине [4].

В связи с перспективностью применения МСК для регенерации кожного покрова, в последнее время проводятся интенсивные исследования и разработка стратегий применения МСК в лечении ВБЭ. Целью данного литературного обзора является анализ последних литературных данных (с 2010 по 2024 гг.) об эффективности использования МСК при ВБЭ в доклинических и клинических испытаниях.

Методология литературного поиска

Для сбора сведений и материалов литературного обзора были использованы следующие базы данных:

PubMed, Cochrane library, Scopus, Embase, Google scholar, ClinicalTrials.gov. Поиск и сбор данных проводился на английском языке. Для поиска были использованы ключевые слова: [(epidermolysis bullosa) или (recessive epidermolysis bullosa)] и [(mesenchymal stem cells), (mesenchymal stromal cells) или (MSCs)]. Сбор данных производился в период с 1 марта 2024 года по 1 апреля 2024 года.

Критерии включения и исключения

В литературный обзор были включены оригинальные научные исследования, данные клинических испытаний и описания клинических случаев по применению мезенхимальных стволовых клеток в лечении ВБЭ с 2010 по 2023 год. Основным критерием включения было наличие развернутой информации по исследованию: пол и возраст испытуемых, тип клеток, используемых в лечении врожденного БЭ, а также данные об эффективности и безопасности лечения.

Литературные обзоры, протоколы, руководства и клинические рекомендации не были включены в данный обзор. На начальном этапе работы суммарное количество собранной литературы из всех использованных источников составило – 384. Далее проводился качественный отбор и анализ научных статей (рисунок 1).

Мезенхимальные стволовые клетки и их свойства

МСК представляют собой популяцию мультипотентных клеток, которые могут быть выделены практически из всех тканей и органов человека, такие как костный мозг, жировая ткань, синовиальная оболочка, пуповинная кровь и т.д. [5,6,7]. Они обладают низкой иммуногенностью и способны дифференцироваться в различные специализированные типы клеток. Более того, МСК демонстрируют иммуномодулирующие свойства и способны регулировать активность провоспалительных клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Было показано, что МСК способны подавлять активацию дендритных клеток, провоспалительных М1-подобных макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров, Т и В-клеток, индуцируя генерацию иммунных клеток с противовоспалительными фенотипами [8]. Кроме того, было обнаружено, что иммуномодулирующее действие МСК реализуется как через клеточные контакты, так и через секрецию растворимых факторов по принципу паракринного механизма. МСК продуцируют TGF- β , фактор роста гепатоцитов (HGF), простагландин E2 (PGE2), растворимую форму прогенина HLA-G5, индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), оксид азота (NO), IL-6, IL-10 которые участвуют в регуляции и подавлении воспалительных от-



Рисунок 1. Алгоритм отбора и включения публикации в обзор.

ветов [9]. Кроме этого, МСК способны мигрировать в поврежденную ткань и стимулировать регенерацию тканей и уменьшение фиброза главным образом за счет паракринной активности [10]. Следовательно, они являются привлекательным вариантом для аллогенного использования при некоторых воспалительных заболеваниях кожи, включая БЭ.

МСК в лечении буллезного эпидермолиза

Доклинические испытания *in vitro*

Для изучения эффективности применения МСК в терапии БЭ на уровне доклинических испытаний *in vitro* было отобрано 7 научных работ, в которых был продемонстрирован иммуномодуляторный и регенеративный потенциал. Так в работе Lee et al., 2021 стромальные стволовые клетки исследовались в составе гидрогеля [9]. Однако в работе проводился сравнительный анализ эффективности применения МСК, выделенных из жировой ткани в составе различных видов гидрогеля, таких как: биоразлагаемый и бионеразлагаемый гидрогель, гидрогель с полиуретановой оболочкой, гидрогель в составе с бычьей мембраной. МСК в каждой исследуемой группе культивировались до 5 дней и позже изучалась их выживаемость, уровень синтеза VEGF, HGF, IL8, коллаген I и VII типов, ламинина 5. Клетки в составе биоразлагаемого и бионеразлагаемого гидрогеля показали лучшие результаты, что говорит о перспективном применении данного вида терапии в лечении БЭ. Так не остаётся незамеченным вариант транспортировки коллагена VII типа с помощью внеклеточных везикул, выделенных из МСК в повреждённую область кожного покрова (McBride JD, et al., 2018) [11]. В работах Webber BR et al., (2016) [12] и Bonafont J et al., (2021) [13] проводилось изучение геномной модификации при помощи технологии CRISPR-cas9. При помощи аденоассоциированного вектора в МСК был скорректирован участок генома, кодирующего синтез коллагена VII типа. После чего экспрессированный редактированный геном позволил вырабатывать коллаген VII типа в большем количестве, что существенно важно при лечении пациентов с БЭ. Без интереса не остаются новые источники для выделения МСК, так Schosserer M, et al., (2015) в своей ра-

боте продемонстрировал успешное выделение МСК из мочи пациентов [14]. Получение клеточной культуры неинвазивным методом даёт шанс на успешную и безболезненную изоляцию МСК от пациентов с БЭ.

Доклинические испытания *in vivo*

На этапе доклинических испытаний было отобрано 6 работ, в которых исследовался терапевтический эффект применения МСК, доказанный на мышиных моделях ВБЭ (таблица 1). Во всех работах демонстрировался положительный эффект влияния МСК на регенерацию поврежденного кожного покрова. Источником получения клеток может служить различный тип тканей. В работе Kikuchi Y, et al. (2023) было продемонстрировано, что МСК могут быть получены из пузырной жидкости, проявляя такие же терапевтические свойства, как и клетки, полученные из костного мозга или жировой ткани [15]. Однако не только тип ткани, служащий ресурсом для получения МСК, имеет значение, но так же и тип полученных клеток. Таким образом, в работе Riedl J, et al. (2021) было показано, что популяция МСК ABCB5+ подтипа, отличается повышенным регенеративным и пролиферативным потенциалом [16]. Такие клетки смогли быстрее и эффективнее находить источник воспаления и повреждения тканей. Несмотря на доказанную терапевтическую эффективность МСК, в последнее время активно исследуется метод генетической инженерии, направленный на синтез дефицитных структурных компонентов клетки. Так Kikuchi Y, et al. (2023) [15] и Petrova et al., (2020) [17] путём генной инженерии продемонстрировали отличительную способность МСК к синтезу коллагена VII типа в дермо-эпидермальном соединении, что играет ключевую роль в лечении ВБЭ. Это открывает новые перспективы для разработки персонализированной терапии, адаптированных к генетическим особенностям каждого пациента с буллезным эпидермолизом. Однако, для улучшения терапевтического потенциала также применялся метод преколонирования клеточной культуры, что позволило Perdoni C, et al. в 2014 повысить клеточную выживаемость и их иммуномодулирующие и регенеративные свойства [18].

Таблица 1. Доклинические испытания с использованием МСК при лечении ВБЭ

Тип использованных клеток	Тип модели заболевания	Исследование	Результат	Референс
Аутологичные МСК полученные из пузырной жидкости пациентов с БЭ	Col7a1 ^{-/-} неонатальная линия мышей	Внутрикожное введение генномодифицированных МСК мышам с дефицитом коллагена 7 типа	Повышение экспрессии гена, кодируемого синтез коллагена VII типа в дермо-эпидермальном соединении	Tamai et al., 2023
ABCB5+ МСК	Il2 ^{-/-} иммунодефицитная линия мышей	Сравнение терапевтической эффективности между ABCB5+МСК и BM-МСК	ABCB5+ МСК показали лучшую способность к поиску сайта воспаления и заживлению кожных повреждений	Tolar et al., 2020

Аллогенные МСК, полученные из пупочного канатика	И2 -/- иммунодефицитная линия мышей	Анализ эффективности генноинженерных МСК	Исследуемые МСК показали лучшую экспрессию гена С7, ответственного за синтез коллагена VII типа	Petrova et al., 2020
МСК полученные из КС-iPSC	NOD/SCID иммунодефицитная линия мышей	Изучение пролиферации и выживаемости МСК, полученных из КС-iPSC	После в/в введения МСК, полученных из КС-iPSC иммунодефицитной линии мышей показало лучший результат в синтезе коллагена VII типа	Shimizu et al., 2018
Аллогенные МСК	С7-гипоморфная линия мышей	Изучение жизнеспособности МСК, их пролиферации и терапевтический эффект	Клеточная терапия МСК показала хороший противовоспалительный и регенеративный эффект	Nyström et al., 2015
СВ-МСК	Col7a1-/- линия мышей	Исследовался эффект прекондиционирования МСК для лечения БЭ	В/к введение прекондиционированных МСК показало лучшую иммуномодуляцию и регенерацию кожного эпителия мышей, а так же синтез коллагена VII типа	Tolar et al., 2014

Клинические испытания

За последние 10 лет был проведен целый ряд клинических исследований по оценке безопасности и эффективности применения МСК выделенных из разных тканевых источников, а также генетически модифицированных стволовых клеток при ВБЭ (таблица 2). В клинических исследованиях применялись аллогенные МСК, которые вводились внутривенно или внутрикожно [19,20,21]. На протяжении 12 месяцев оценивался терапевтический эффект клеточной терапии в лечении пациентов с БЭ, а также безопасность их применения. В целом, внутрикожные или внутривенные инъекции МСК показали некоторые клинические преимущества у пациентов с ВБЭ. Как показано в Таблице 2, эти преимущества включают, главным образом, снижение активности заболевания, боли и зуда, а также повышение качества жизни. Совсем недавно новая популяция дермальных МСК была охарактеризована как МСК с позитивной экспрессией АТФ-связывающего каскадного транспортера (АВСВ5+ МСК) и способная оказывать терапевтические иммуномодулирующие функции [22]. Результаты применения этих клеток для лечения хронических ран показали, что АВСВ5+МСК, вероятно, проявляют свою полезную активность путем смещения провоспалительных макрофагов М1 на противовоспалительные популяции макрофагов М2, способствующие

регенерации ткани [23]. Более того, есть данные, свидетельствующие о том, что АВСВ5+ МСК обладают более высоким потенциалом возвращения к поврежденным тканям, чем МСК костного мозга, и способны секретировать COLVII. Результаты недавно проведенного клинического исследования I/II фазы показали положительный эффект от введения АВСВ5+МСК у пациентов с ВБЭ. Однако, как уже упоминалось, это исследование было проведено совсем недавно и потенциальное отложение COLVII в коже и слизистых оболочках не оценивалось [24].

Несмотря на обнадеживающие результаты клинических исследований, имеется необходимость в усовершенствовании методов применения и оптимизации протоколов дозирования и частоты введения аллогенных МСК, которые должны быть изучены в будущих клинических испытаниях.

Генетически модифицированные стволовые клетки и фибробласты в терапии бэ

Геномное редактирование *ex vivo* при БЭ включает коррекцию родственных мутантных генов, которые доставляются с использованием ретро- или лентивирусных векторов в эпидермальные стволовые клетки или фибробласты пациентов *in vitro*, а затем трансплантацию или инъекцию генетически исправленных клеток обратно па-

Таблица 2. Клинические испытания с использованием МСК при лечении БЭ

Тип терапии	Клетки	Тип испытания	Безопасность	Эффектив-ность	Продолжи-тельность	Референс
Клеточная терапия	Аллоген-ные ВМ-МСК (2.98×10 ⁵ клеток/кг)	½ фаза открытого исследования	Побочных эффектов не наблюдалось	Анализ эффективности регенерации повреждённого кожного покрова	12 месяцев	Y. Fujita et al., 2021

Клеточная терапия	hUCB-MСК (1×10 ⁶ - 3×10 ⁶ клеток/кг)	½ фаза открытого исследования	Побочных эффектов не наблюдалось	Анализ эффективности регенерации повреждённого кожного покрова	24 месяца	Soo-Cham Kim et al., 2021
Клеточная терапия	2 в/в инфузии ВМ-МСК (каждая доза 2-4×10 ⁶ клеток/кг).	½ фаза открытого исследования	Побочных эффектов не наблюдалось	Анализ эффективности регенерации повреждённого кожного покрова	12 месяцев	Rashidghamat et al., 2020
Клеточная терапия	3 в/в инфузии АВСВ5+МСК (2 × 10 ⁶ клеток/кг)	½ фаза открытого исследования	Побочных эффектов не наблюдалось	Анализ эффективности регенерации повреждённого кожного покрова	12 месяцев	Kluth et al., 2021

циенту [25]. Однако генетическая модификация эпидермальных клеток является сложной процедурой и имеет ряд проблем, которые необходимо было решить: 1) Эффективность транскрипции; 2) Поддержание экспрессии трансгена в клетках в долгосрочной перспективе; 3) Иммуногенность, индуцированная трансгеном; 4) Имплантация трансдуцированных клеток [26].

Предыдущие достижения в получении культур эпидермальных стволовых клеток позволили создать целые клеточные листы, которые первоначально использовались для лечения пациентов с тяжелыми ожогами [27,28]. Идея использования *ex vivo* модифицированных аутологичных стволовых клеток для получения эпидермальных листов *in vitro* для трансплантации пациентам с аутологичным «исправленным» эпидермисом было революционной стратегией лечения. Несмотря на трудности, в 2006 году появилась первая генная терапия ВБЭ *ex vivo*, включающая получение и трансплантацию эпидермальных слоев, полученных из аутологичных откорректированных стволовых клеток пациента для гена LAMB3 (субъединица ламинина-β3) [29]. Дальнейшие наблюдения показали, что данная терапия способна оказывать благоприятные клинические эффекты в течение более 6,5 лет и не имеет серьезных побочных эффектов [30]. Генная терапия ВБЭ была позже успешно проведена еще на двух пациентах с мутированным геном LAMB3 [31]. В то время как первые две попытки были ограничены пересадкой небольших участков кожи из соображений безопасности, опасное для жизни состояние последнего пациента привело к приживлению 80% кожи, а результат оказался спасительным и длился длительное время. Согласно результатам 16-летнего наблюдения, эти методы лечения, вероятно, безопасны и эффективны в долгосрочной перспективе.

Успех доставки исправленного гена LAMB3 после коррекции эпидермальных клеток *ex vivo* в форме эпидермального листка у пациентов с ВБЭ объясняется рядом оптимально подобранных параметров. Во-первых, голоклон эпидермальных стволовых клеток с трансгеном был нацелен на трансплантированную кожу пациентов. Голоклоны обладают способностью обновлять эпидермис несколько раз, что скорее всего, обеспечивает долгосрочность этих методов лечения [32]. Это событие могло

быть связано с выживанием и репликативными преимуществами клеток после повторного введения функционального ламинина-332. Как было показано ранее, ламинин-332 играет ключевую роль в обеспечении адгезии кератиноцитов, тогда как лишённые ламинина-332 клетки отделяются от поверхности. Следовательно, повторное введение ламинина-332 должно было дать исправленным клеткам преимущество в выживаемости *in vitro* и *in vivo* по сравнению с клетками, лишёнными функционального ламинина-332. Важно отметить, что ни у одного из пациентов не проявились иммунные реакции на продукт гена. Возможным объяснением этого стал отбор пациентов с миссенс-мутациями, а не пациентов с полными мутациями. Тот факт, что у этих пациентов экспрессировался дефектный ламинин-332 означает, что у этих пациентов была вероятность того, что иммунная система этих пациентов развила некоторую толерантность к цепи ламинина-β3 [32].

Благоприятные результаты, наблюдаемые после заместительной терапии LAMB3, стимулировали проведение аналогичных клинических исследований для оценки безопасности и эффективности аутологичных эпидермальных трансплантатов, экспрессирующих COLVII-A1 и коллаген XVII при ВБЭ [33]. Однако существует одна существенная проблема в генной терапии ВБЭ — значительный размер транскрипта COLVII-A1 [34]. Решение этой проблемы привело к первому успешному исследованию генной терапии COLVII-A1 на семи пациентах [35]. Лечение привело к улучшению заживления ран и правильной локализации COLVII в зоне базальной мембраны, тогда как о серьезных побочных эффектах не сообщалось. Тем не менее, экспрессия трансгена со временем снижалась, а экспрессия белка дикого типа сохранялась только у двух пациентов [36, 37]. В попытке решить проблему оптимальной сборки и поддержания COLVII в нормальных закрепляющихся фибриллах был создан проект GENEGRAFT. Данные, свидетельствующие о том, что COLVII, продуцируемый кератиноцитами и фибробластами, необходим для соответствующей сборки в закрепляющиеся фибриллы, привели к образованию и приживлению эквивалента кожи на всю толщину путем введения трансгена как в кератиноциты, так и в фибробласты [38].

блица 2).

В заключение, хотелось бы отметить, что фибробласты могут быть еще одним источником COLVII, их можно легко изолировать и широко размножать *in vitro*. Следовательно, фибробласты также могут быть потенциальным кандидатом на генную терапию *ex vivo*. Действительно, к настоящему времени проведены два клинических исследования (таблица 2), оценивающие безопасность и эффективность внутрикожных инъекций генно-модифицированных аутологичных фибробластов при ВБЭ [38, 39]. В данном исследовании была выявлена функциональная экспрессия COLVII и образование новых закрепляющихся фибрилл после внутрикожных инъекций, исправленных аутологичных фибробластов [39]. В другом клиническом исследовании была обнаружена повышенная экспрессия COLVII в месте инъекции в течение 12 месяцев, но без образования функциональных закрепляющихся фибрилл [38]. В любом случае, следует отметить, что терапия с внутрикожной инъекцией исправленных аутологичных фибробластов не может обеспечить терапевтическое решение в долгосрочной перспективе и для поддержания терапевтического эффекта требуется многократное применение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ВБЭ имеет жизненно важное значение, поскольку оно существенно влияет на качество жизни пациентов и их семей. Прежде всего, терапия направлена на уменьшение болевого синдрома и предотвращение инфекций, которые часто осложняют течение заболевания. Регулярное лечение ран и использование специальных перевязочных материалов помогают предотвратить инфекционные осложнения и способствуют заживлению кожных повреждений. Это не только снижает физическое страдание пациентов, но и уменьшает риск тяжелых инфекционных заболеваний, которые могут быть фатальными. Кроме того, современные методы лечения, такие как применение МСК и генетическая терапия, открывают новые перспективы в борьбе с ВБЭ. Эти инновационные подходы направлены на устранение генетических дефектов, лежащих в основе заболевания и восстановление нормальной структуры кожи. Такие методы могут значительно улучшить прогноз для пациентов, предоставляя им возможность вести более полноценную и активную жизнь [40, 41, 42, 43].

Однако, существуют препятствия для успешного внедрения клеточной терапии с использованием МСК, такие как: ограниченная пролиферация и низкая выживаемость. Исходя из этого, несмотря на доказанную терапевтическую эффективность МСК при лечении ВБЭ, для внедрения данного вида терапии в клиническую практику требуется больше исследований. Таким образом, остается проблема необходимости определения, какая ткань в организме человека будет наиболее приоритетней для получения МСК. Также остается актуальным вопрос о расчете необходимого количества клеток для достижения терапевтического эффекта. В научных и клинических исследованиях используются различные пути введения МСК: интрадермально, интравенозно, поверхностно на пораженную область с использованием биоматериалов, соз-

данных при помощи тканевой инженерии [44, 45, 46, 47].

Использование заместительной генной терапии *ex vivo* путем приживления эпидермальных клеточных листов, оказался особенно успешным при лечении пациентов с ВБЭ. Однако это терапия применяется только к поверхности тела для замены кожи и не затрагивает внутренние осложнения, которые проявляются у пациентов с более тяжелыми формами ВБЭ. Совершенствование подходов *ex vivo* к замене кожи и комбинации со стволовыми клетками могут стать эффективным и безопасным решением для лечения пациентов с ВБЭ в будущем [48,49].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergson S., Daniely D., Bomze D., Mohamad J., Malovitski K., Meijers O., Briskin V., Bihari O., Malchin N., Israeli S., Mashiah J., Falik-Zaccari T., Avitan-Hersh E., Eskin-Schwartz M., Allon-Shalev S., Sarig O., Sprecher E., Samuelov L. Clinical and molecular features in a cohort of Middle Eastern patients with epidermolysis bullosa // *Pediatr Dermatol.* – 2023. – Vol. 40. – №6. – P. 1021-1027. DOI 10.1111/pde.15440.
2. Fine J.-D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry // *JAMA Dermatol.* – 2016. – Vol. 152. – № 11. – P. 1231-1238. DOI 10.1001/jamadermatol.2016.2473.
3. Bruckner A.L., Losow M., Wisk J., Patel N., Reha A., Lagast H., Gault J., Gershkowitz J., Kopelan B., Hund M., Murrell D.F. The Challenges of Living with and Managing Epidermolysis Bullosa: Insights from Patients and Caregivers // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2020. – Vol. 15. – № 1. – DOI 10.1186/s13023-019-1279-y. PMID: 31900176.
4. Han Y., Li X., Zhang Y., Han Y., Chang F., Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine // *Cells.* – 2019. – Vol. 8. – № 8. – P. 886. DOI 10.3390/cells8080886. PMID: 31412678; PMCID: PMC6721852.
5. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – № 5411. – P. 143-147. DOI 10.1126/science.284.5411.143. PMID: 10102814.
6. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz H.P., Hedrick M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng.* – 2001. – Vol. 7. – № 2. – P. 211-228. DOI 10.1089/107632701300062859. PMID: 11304456.
7. Greish S., Abogresha N., Abdel-Hady Z., Zakaria E., Ghaly M., Hefny M. Human umbilical cord mesenchymal stem cells as treatment of adjuvant rheumatoid arthritis in a rat model // *World J. Stem Cells.* – 2012. – Vol. 4. – № 10. – P. 101-109. DOI 10.4252/wjsc.v4.i10.101. PMID: 23189211; PMCID: PMC3506964.
8. De Miguel M.P., Fuentes-Julián S., Blázquez-Martínez A., Pascual C.Y., Aller M.A., Arias J., Arnalich-Montiel F. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications // *Curr. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 12. – № 5. – P. 574-591. DOI

10.2174/156652412800619950. PMID: 22515979.

9. Lee S.E., Lee S.-J., Kim S.-E., Kim K., Cho B., Roh K., Kim S.-C. Intravenous allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients // *JCI Insight*. – 2021. – Vol. 6. – № 2. – P. e143606. DOI 10.1172/jci.insight.143606. PMID: 33491668; PMCID: PMC7934866.

10. Kiritsi D., Dieter K., Niebergall-Roth E., Fluhr S., Daniele C., Esterlechner J., Sadeghi S., Ballikaya S., Erdinger L., Schauer F., Gewert S., Laimer M., Bauer J.W., Hovnanian A., Zambruno G., El Hachem M., Bourrat E., Papanikolaou M., Petrof G., Kitzmüller S., Ebens C.L., Frank M.H., Frank N.Y., Ganss C., Martinez A.E., McGrath J.A., Tolar J., Kluth M.A. Clinical trial of ABCB5+ mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight*. – 2021. – Vol. 6. – № 22. – P. e151922. DOI 10.1172/jci.insight.151922. PMID: 34665781; PMCID: PMC8663784.

11. McBride J.D., Rodriguez-Menocal L., Candanedo A., Guzman W., Garcia-Contreras M., Badiavas E.V. Dual mechanism of type VII collagen transfer by bone marrow mesenchymal stem cell extracellular vesicles to recessive dystrophic epidermolysis bullosa fibroblasts // *Biochimie*. – 2018. – Vol. 155. – P. 50-58. DOI 10.1016/j.biochi.2018.04.007. PMID: 29653141.

12. Webber B.R., Osborn M.J., McElroy A.N., Twaroski K., Lonetree C.L., DeFeo A.P., Xia L., Eide C., Lees C.J., McElmurry R.T., Riddle M.J., Kim C.J., Patel D.D., Blazar B.R., Tolar J. CRISPR/Cas9-based genetic correction for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *NPJ Regen. Med.* – 2016. – Vol. 1. – P. 16014. DOI 10.1038/npjregenmed.2016.14. PMID: 28250968; PMCID: PMC5328670.

13. Bonafont J., Mencía A., Chacón-Solano E., Sriba W., Vaidyanathan S., Romano R., Garcia M., Hervás-Salcedo R., Ugalde L., Duarte B., Porteus M.H., Del Rio M., Larcher F., Murillas R. Correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by homology-directed repair-mediated genome editing // *Mol. Ther.* – 2021. – Vol. 29. – № 6. – P. 2008-2018. DOI 10.1016/j.ymthe.2021.02.019. PMID: 33609734; PMCID: PMC8178438.

14. Schosserer M., Reynoso R., Wally V., Jug B., Kantner V., Weilner S., Buric I., Grillari J., Bauer J.W., Grillari-Voglauer R. Urine is a novel source of autologous mesenchymal stem cells for patients with epidermolysis bullosa // *BMC Res Notes*. – 2015. – Vol. 8. – P. 767. DOI 10.1186/s13104-015-1686-7. PMID: 26654529; PMCID: PMC4676112.

15. Kikuchi Y., Tamakoshi T., Ishida R., Kobayashi R., Mori S., Ishida-Yamamoto A., Fujimoto M., Kaneda Y., Tamai K. Gene-Modified Blister Fluid-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Treating Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *J. Invest Dermatol.* – 2023. – Vol. 143. – № 12. – P. 2447-2455.e8. DOI 10.1016/j.jid.2023.05.021. PMID: 37302620.

16. Riedl J., Pickett-Leonard M., Eide C., Kluth M.A., Ganss C., Frank N.Y., Frank M.H., Ebens C.L., Tolar J. ABCB5+ dermal mesenchymal stromal cells with favorable skin homing and local immunomodulation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa treatment // *Stem Cells*. –

2021. – Vol. 39. – № 7. – P. 897-903. DOI 10.1002/stem.3356. PMID: 33609408; PMCID: PMC8278965.

17. Petrova A., Georgiadis C., Fleck R.A., Allison L., McGrath J.A., Dazzi F., Di W.L., Qasim W. Human Mesenchymal Stromal Cells Engineered to Express Collagen VII Can Restore Anchoring Fibrils in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Skin Graft Chimeras // *J. Invest Dermatol.* – 2020. – Vol. 140. – № 1. – P. 121-131.e6. DOI 10.1016/j.jid.2019.05.031. PMID: 31326396.

18. Perdoni C., McGrath J.A., Tolar J. Preconditioning of mesenchymal stem cells for improved transplantation efficacy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Stem Cell Res Ther.* – 2014. – Vol. 5. – № 6. – P. 121. DOI 10.1186/scrt511. PMID: 25376815; PMCID: PMC4446116.

19. Nevala-Plagemann C., Lee C., Tolar J. Placenta-based therapies for the treatment of epidermolysis bullosa // *Cytotherapy*. – 2015. – Vol. 17. – № 6. – P. 786-795. DOI 10.1016/j.jcyt.2015.03.006. PMID: 25795271; PMCID: PMC4424102.

20. Niebergall-Roth E., Dieter K., Daniele C., Fluhr S., Khokhrina M., Silva I., Ganss C., Frank M.H., Kluth M.A. Kinetics of Wound Development and Healing Suggests a Skin-Stabilizing Effect of Allogeneic ABCB5+ Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *Cells*. – 2023. – Vol. 12. – № 11. – P. 1468. DOI 10.3390/cells12111468. PMID: 37296590; PMCID: PMC10252830.

21. Petrof G., Lwin S.M., Martinez-Queipo M., Abdul-Wahab A., Tso S., Mellerio J.E., Slaper-Cortenbach I., Boelens J.J., Tolar J., Veys P., Ofuya M., Peacock J.L., Martinez A.E., McGrath J.A. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135. – № 9. – P. 2319-2321. DOI 10.1038/jid.2015.158. PMID: 25905587; PMCID: PMC5696540.

22. Schatton T., Yang J., Kleffel S., Uehara M., Barthel S.R., Schlapbach C., Zhan Q., Dudeney S., Mueller H., Lee N., de Vries J.C., Meier B., Vander Beken S., Kluth M.A., Ganss C., Sharpe A.H., Waaga-Gasser A.M., Sayegh M.H., Abdi R., Scharffetter-Kochanek K., Murphy G.F., Kupper T.S., Frank N.Y., Frank M.H. ABCB5 Identifies Immunoregulatory Dermal Cells // *Cell Rep.* – 2015. – Vol. 12. – № 10. – P. 1564-1574. DOI 10.1016/j.celrep.2015.08.010. PMID: 26321644; PMCID: PMC4565759.

23. Beken S.V., de Vries J.C., Meier-Schiesser B., Meyer P., Jiang D., Sindrilaru A., Ferreira F.F., Hainzl A., Schatz S., Muschhammer J., et al. Newly Defined ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 5 Positive Dermal Mesenchymal Stem Cells Promote Healing of Chronic Iron-Overload Wounds via Secretion of Interleukin-1 Receptor Antagonist // *Stem Cells*. – 2019. – Vol. 37. – P. 1057-1074. DOI 10.1002/stem.3356.

24. Kiritsi D., Dieter K., Niebergall-Roth E., Fluhr S., Daniele C., Esterlechner J., Sadeghi S., Ballikaya S., Erdinger L., Schauer F., Gewert S., Laimer M., Bauer J.W., Hovnanian A., Zambruno G., El Hachem M., Bourrat E., Papanikolaou M., Petrof G., Kitzmüller S., Ebens C.L., Frank M.H., Frank N.Y., Ganss C., Martinez A.E., McGrath J.A., Tolar J., Kluth M.A. Clinical trial of ABCB5+ mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight*.

- 2021. – Vol. 6. – № 22. – P. e151922. DOI 10.1172/jci.insight.151922. PMID: 34665781; PMCID: PMC8663784.
25. Jayarajan V., Kounatidou E., Qasim W., Di W.L. Ex vivo gene modification therapy for genetic skin diseases—recent advances in gene modification technologies and delivery // *Exp Dermatol.* – 2021. – Vol. 30. – № 7. – P. 887-896. DOI 10.1111/exd.14314. PMID: 33657662; PMCID: PMC8432139.
26. Dellambra E., Pellegrini G., Guerra L., Ferrari G., Zambruno G., Mavilio F., De Luca M. Toward epidermal stem cell-mediated ex vivo gene therapy of junctional epidermolysis bullosa // *Hum Gene Ther.* – 2000. – Vol. 11. – № 16. – P. 2283-2287. DOI 10.1089/104303400750035825. PMID: 11084687.
27. Rheinwald J.G., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells // *Cell.* – 1975. – Vol. 6. – № 3. – P. 331-343. DOI 10.1016/s0092-8674(75)80001-8. PMID: 1052771.
28. Boyce S.T., Kagan R.J., Yakuboff K.P., Meyer N.A., Rieman M.T., Greenhalgh D.G., Warden G.D. Cultured Skin Substitutes Reduce Donor Skin Harvesting for Closure of Excised, Full-Thickness Burns // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235. – № 2. – P. 269-279. DOI 10.1097/0000658-200202000-00016. PMID: 11807368; PMCID: PMC1422424.
29. Mavilio F., Pellegrini G., Ferrari S., Di Nunzio F., Di Iorio E., Recchia A., Maruggi G., Ferrari G., Provasi E., Bonini C., Capurro S., Conti A., Magnoni C., Giannetti A., De Luca M. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells // *Nat Med.* – 2006. – Vol. 12. – № 12. – P. 1397-1402. DOI 10.1038/nm1504. PMID: 17115047.
30. De Rosa L., Enzo E., Zardi G., Bodemer C., Magnoni C., Schneider H., De Luca M. Hologene 5: A Phase II/III Clinical Trial of Combined Cell and Gene Therapy of Junctional Epidermolysis Bullosa // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12. – P. 705019. DOI 10.3389/fgene.2021.705019. PMID: 34539738; PMCID: PMC8440932.
31. Bauer J.W., Koller J., Muraier E.M., De Rosa L., Enzo E., Carulli S., Bondanza S., Recchia A., Muss W., Diem A., Mayr E., Schlager P., Gratz I.K., Pellegrini G., De Luca M. Closure of a Large Chronic Wound through Transplantation of Gene-Corrected Epidermal Stem Cells // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 137. – № 3. – P. 778-781. DOI 10.1016/j.jid.2016.10.038. PMID: 27840234.
32. Hirsch T., Rothoelt T., Teig N., Bauer J.W., Pellegrini G., De Rosa L., Scaglione D., Reichelt J., Klausegger A., Kneisz D., Romano O., Secone Seconetti A., Contin R., Enzo E., Jurman I., Carulli S., Jacobsen F., Luecke T., Lehnhardt M., Fischer M., Kueckelhaus M., Quagliano D., Morgante M., Bicciano S., Bondanza S., De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells // *Nature.* – 2017. – Vol. 551. – № 7680. – P. 327-332. DOI 10.1038/nature24487. PMID: 29144448; PMCID: PMC6283270.
33. Marinkovich M.P., Tang J.Y. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa // *J Invest Dermatol.* – 2019. – Vol. 139. – № 6. – P. 1221-1226. DOI 10.1016/j.jid.2018.11.036. PMID: 31068252.
34. Welpone T., Proding C., Pinon-Hofbauer J., Hintersteiner A., Breitenbach-Koller H., Bauer J.W., Laimer M. Clinical Perspectives of Gene-Targeted Therapies for Epidermolysis Bullosa // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 1175-1197. DOI 10.1007/s13555-021-00561-5. PMID: 34110606; PMCID: PMC8322229.
35. Siphashvili Z., Nguyen N.T., Gorell E.S., Loutit K., Khuu P., Furukawa L.K., Lorenz H.P., Leung T.H., Keene D.R., Rieger K.E., Khavari P., Lane A.T., Tang J.Y., Marinkovich M.P. Safety and Wound Outcomes Following Genetically Corrected Autologous Epidermal Grafts in Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316. – № 17. – P. 1808-1817. DOI 10.1001/jama.2016.15588. PMID: 27802546.
36. So J.Y., Nazaroff J., Iwummadu C.V., Harris N., Gorell E.S., Fulchand S., Bailey I., McCarthy D., Siphashvili Z., Marinkovich M.P., Tang J.Y., Chiou A.S. Long-term safety and efficacy of gene-corrected autologous keratinocyte grafts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Orphanet J Rare Dis.* – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 377. DOI 10.1186/s13023-022-02546-9. PMID: 36253825; PMCID: PMC9574807.
37. Eichstadt S., Barriga M., Ponakala A., Teng C., Nguyen N.T., Siphashvili Z., Nazaroff J., Gorell E.S., Chiou A.S., Taylor L., Khuu P., Keene D.R., Rieger K., Khosla R.K., Furukawa L.K., Lorenz H.P., Marinkovich M.P., Tang J.Y. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4. – № 19. – P. e130554. DOI 10.1172/jci.insight.130554. PMID: 31578311; PMCID: PMC6795403.
38. Lwin S.M., Syed F., Di W.L., Kadiyirire T., Liu L., Guy A., Petrova A., Abdul-Wahab A., Reid F., Phillips R., Elstad M., Georgiadis C., Aristodemou S., Lovell P.A., McMillan J.R., Mee J., Miskinyte S., Titeux M., Ozoemena L., Pramanik R., Serrano S., Rowles R., Maurin C., Orrin E., Martinez-Queipo M., Rashidghamat E., Tziotzios C., Onoufriadis A., Chen M., Chan L., Farzaneh F., Del Rio M., Tolar J., Bauer J.W., Larcher F., Antoniou M.N., Hovnanian A., Thrasher A.J., Mellerio J.E., Qasim W., McGrath J.A. Safety and early efficacy outcomes for lentiviral fibroblast gene therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4. – № 11. – P. e126243. DOI 10.1172/jci.insight.126243. PMID: 31167965; PMCID: PMC6629162.
39. Marinkovich M., Lane A., Sridhar K., Keene D.R., Malyala A., Maslowski J. A phase 1/2 study of genetically-corrected, collagen VII expressing autologous human dermal fibroblasts injected into the skin of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) // *J Invest Dermatol.* – 2018. – Vol. 138. – № 5. – P. S100. DOI 10.1016/j.jid.2018.03.599.
40. Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A.E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects // *An Bras Dermatol.* – 2020. – Vol. 95. – № 5. – P. 551-569. DOI 10.1016/j.abd.2020.05.001. PMID: 32732072; PMCID: PMC7563003.
41. Maseda R., Martínez-Santamaría L., Sacedón R., Butta N., de Arriba M.D.C., García-Barcenilla S., García M., Illera N., Pérez-Conde I., Carretero M., Jiménez E., Melen G., Borobia A.M., Jiménez-Yuste V., Vicente Á., Del Río

M., de Lucas R., Escámez M.J. Beneficial Effect of Systemic Allogeneic Adipose Derived Mesenchymal Cells on the Clinical, Inflammatory and Immunologic Status of a Patient With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Case Report // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7. – P. 576558. DOI 10.3389/fmed.2020.576558. PMID: 33324660; PMCID: PMC7726418.

42. Fujita Y., Nohara T., Takashima S., Natsuga K., Adachi M., Yoshida K., Shinkuma S., Takeichi T., Nakamura H., Wada O., Akiyama M., Ishiko A., Shimizu H. Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1/2 open-label study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2021. – Vol. 35. – № 8. – P. e528-e531. DOI 10.1111/jdv.17201. PMID: 33656198; PMCID: PMC8359848.

43. Niebergall-Roth E., Dieter K., Daniele C., Fluhr S., Khokhrina M., Silva I., Ganss C., Frank M.H., Kluth M.A. Kinetics of Wound Development and Healing Suggests a Skin-Stabilizing Effect of Allogeneic ABCB5+ Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *Cells*. – 2023. – Vol. 12. – № 11. – P. 1468. DOI 10.3390/cells12111468. PMID: 37296590; PMCID: PMC10252830.

44. Dieter K., Niebergall-Roth E., Daniele C., Fluhr S., Frank N.Y., Ganss C., Kiritsi D., McGrath J.A., Tolar J., Frank M.H., Kluth M.A. ABCB5+ mesenchymal stromal cells facilitate complete and durable wound closure in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Cytotherapy*. – 2023. – Vol. 25. – № 7. – P. 782-788. DOI 10.1016/j.jcyt.2023.01.015. PMID: 36868990; PMCID: PMC10257763.

45. Bonafont J., Mencía A., Chacón-Solano E., Sriba W., Vaidyanathan S., Romano R., García M., Hervás-Salcedo R., Ugalde L., Duarte B., Porteus M.H., Del Rio M., Larcher F., Murillas R. Correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by homology-directed repair-mediated genome editing // *Mol Ther*. – 2021. – Vol. 29. – № 6. – P. 2008-2018. DOI 10.1016/j.ymthe.2021.02.019. PMID: 33609734; PMCID: PMC8178438.

46. Rashidghamat E., Kadiyirire T., Ayis S., Petrof G., Liu L., Pullabhatla V., Ainali C., Guy A., Aristodemou S., McMillan J.R., Ozoemena L., Mee J., Pramanik R., Saxena A., Nuamah R., de Rinaldis E., Serrano S., Maurin C., Martinez-Queipo M., Lwin S.M., Ilic D., Martinez A., Dazzi F., Slaper-Cortenbach I., Westinga K., Zeddies S., van den Broek M., Onoufriadi A., Mellerio J.E., McGrath J.A. Phase I/II open-label trial of intravenous allogeneic mesenchymal stromal cell therapy in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *J Am Acad Dermatol*. – 2020. – Vol. 83. – № 2. – P. 447-454. DOI 10.1016/j.jaad.2019.11.038. PMID: 31786163.

47. Kühl T., Mezger M., Hausser I., Handgretinger R., Bruckner-Tuderman L., Nyström A. High Local Concentrations of Intradermal MSCs Restore Skin Integrity and Facilitate Wound Healing in Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *Mol Ther*. – 2015. – Vol. 23. – № 8. – P. 1368-1379. DOI 10.1038/mt.2015.58. PMID: 25858020; PMCID: PMC4817872.

48. Alexeev V., Donahue A., Uitto J., Igoucheva O. Analysis of chemotactic molecules in bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the skin: Ccl27-Ccr10 axis as

a basis for targeting to cutaneous tissues // *Cytotherapy*. – 2013. – Vol. 15. – № 2. – P. 171-184.e1. DOI 10.1016/j.jcyt.2012.11.006. PMID: 23321329; PMCID: PMC3551218.

49. Alexeev V., Uitto J., Igoucheva O. Gene expression signatures of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the cutaneous environment and therapeutic implications for blistering skin disorder // *Cytotherapy*. – 2011. – Vol. 13. – № 1. – P. 30-45. DOI 10.3109/14653249.2010.518609. PMID: 20854215.

REFERENCES

1. Bergson S., Daniely D., Bomze D., Mohamad J., Malovitski K., Meijers O., Briskin V., Bihari O., Malchin N., Israeli S., Mashiah J., Falik-Zaccai T., Avitan-Hersh E., Eskin-Schwartz M., Allon-Shalev S., Sarig O., Sprecher E., Samuelov L. Clinical and molecular features in a cohort of Middle Eastern patients with epidermolysis bullosa // *Pediatr Dermatol*. – 2023. – Vol. 40. – №6. – P. 1021-1027. DOI 10.1111/pde.15440.

2. Fine J.-D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry // *JAMA Dermatol*. – 2016. – Vol. 152. – № 11. – P. 1231-1238. DOI 10.1001/jamadermatol.2016.2473.

3. Bruckner A.L., Losow M., Wisk J., Patel N., Reha A., Lagast H., Gault J., Gershkowitz J., Kopelan B., Hund M., Murrell D.F. The Challenges of Living with and Managing Epidermolysis Bullosa: Insights from Patients and Caregivers // *Orphanet J. Rare Dis*. – 2020. – Vol. 15. – № 1. – DOI 10.1186/s13023-019-1279-y. PMID: 31900176.

4. Han Y., Li X., Zhang Y., Han Y., Chang F., Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – № 8. – P. 886. DOI 10.3390/cells8080886. PMID: 31412678; PMCID: PMC6721852.

5. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // *Science*. – 1999. – Vol. 284. – № 5411. – P. 143-147. DOI 10.1126/science.284.5411.143. PMID: 10102814.

6. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz H.P., Hedrick M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng*. – 2001. – Vol. 7. – № 2. – P. 211-228. DOI 10.1089/107632701300062859. PMID: 11304456.

7. Greish S., Abogresha N., Abdel-Hady Z., Zakaria E., Ghaly M., Hefny M. Human umbilical cord mesenchymal stem cells as treatment of adjuvant rheumatoid arthritis in a rat model // *World J. Stem Cells*. – 2012. – Vol. 4. – № 10. – P. 101-109. DOI 10.4252/wjsc.v4.i10.101. PMID: 23189211; PMCID: PMC3506964.

8. De Miguel M.P., Fuentes-Julián S., Blázquez-Martínez A., Pascual C.Y., Aller M.A., Arias J., Arnalich-Montiel F. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications // *Curr. Mol. Med*. – 2012. – Vol. 12. – № 5. – P. 574-591. DOI 10.2174/156652412800619950. PMID: 22515979.

9. Lee S.E., Lee S.-J., Kim S.-E., Kim K., Cho B., Roh K., Kim S.-C. Intravenous allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients // *JCI Insight*. – 2021. – Vol. 6. – № 2. – P. e143606. DOI 10.1172/jci.insight.143606. PMID: 33491668; PMCID: PMC7934866.
10. Kiritsi D., Dieter K., Niebergall-Roth E., Fluhr S., Daniele C., Esterlechner J., Sadeghi S., Ballikaya S., Erdinger L., Schauer F., Gewert S., Laimer M., Bauer J.W., Hovnanian A., Zambruno G., El Hachem M., Bourrat E., Papanikolaou M., Petrof G., Kitzmüller S., Ebens C.L., Frank M.H., Frank N.Y., Ganss C., Martinez A.E., McGrath J.A., Tolar J., Kluth M.A. Clinical trial of ABCB5+ mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight*. – 2021. – Vol. 6. – № 22. – P. e151922. DOI 10.1172/jci.insight.151922. PMID: 34665781; PMCID: PMC8663784.
11. McBride J.D., Rodriguez-Menocal L., Candanedo A., Guzman W., Garcia-Contreras M., Badiavas E.V. Dual mechanism of type VII collagen transfer by bone marrow mesenchymal stem cell extracellular vesicles to recessive dystrophic epidermolysis bullosa fibroblasts // *Biochimie*. – 2018. – Vol. 155. – P. 50-58. DOI 10.1016/j.biochi.2018.04.007. PMID: 29653141.
12. Webber B.R., Osborn M.J., McElroy A.N., Twaroski K., Lonetree C.L., DeFeo A.P., Xia L., Eide C., Lees C.J., McElmurry R.T., Riddle M.J., Kim C.J., Patel D.D., Blazar B.R., Tolar J. CRISPR/Cas9-based genetic correction for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *NPJ Regen. Med.* – 2016. – Vol. 1. – P. 16014. DOI 10.1038/npjregenmed.2016.14. PMID: 28250968; PMCID: PMC5328670.
13. 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., Murillas R. Correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by homology-directed repair-mediated genome editing // *Mol. Ther.* – 2021. – Vol. 29. – № 6. – P. 2008-2018. DOI 10.1016/j.ymthe.2021.02.019. PMID: 33609734; PMCID: PMC8178438.
14. Schosserer M., Reynoso R., Wally V., Jug B., Kantner V., Weilner S., Buric I., Grillari J., Bauer J.W., Grillari-Voglauer R. Urine is a novel source of autologous mesenchymal stem cells for patients with epidermolysis bullosa // *BMC Res Notes*. – 2015. – Vol. 8. – P. 767. DOI 10.1186/s13104-015-1686-7. PMID: 26654529; PMCID: PMC4676112.
15. Kikuchi Y., Tamakoshi T., Ishida R., Kobayashi R., Mori S., Ishida-Yamamoto A., Fujimoto M., Kaneda Y., Tamai K. Gene-Modified Blister Fluid-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Treating Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *J. Invest Dermatol.* – 2023. – Vol. 143. – № 12. – P. 2447-2455.e8. DOI 10.1016/j.jid.2023.05.021. PMID: 37302620.
16. Riedl J., Pickett-Leonard M., Eide C., Kluth M.A., Ganss C., Frank N.Y., Frank M.H., Ebens C.L., Tolar J. ABCB5+ dermal mesenchymal stromal cells with favorable skin homing and local immunomodulation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa treatment // *Stem Cells*. – 2021. – Vol. 39. – № 7. – P. 897-903. DOI 10.1002/stem.3356. PMID: 33609408; PMCID: PMC8278965.
17. Petrova A., Georgiadis C., Fleck R.A., Allison L., McGrath J.A., Dazzi F., Di W.L., Qasim W. Human Mesenchymal Stromal Cells Engineered to Express Collagen VII Can Restore Anchoring Fibrils in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Skin Graft Chimeras // *J. Invest Dermatol.* – 2020. – Vol. 140. – № 1. – P. 121-131.e6. DOI 10.1016/j.jid.2019.05.031. PMID: 31326396.
18. Perdoni C., McGrath J.A., Tolar J. Preconditioning of mesenchymal stem cells for improved transplantation efficacy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Stem Cell Res Ther.* – 2014. – Vol. 5. – № 6. – P. 121. DOI 10.1186/s12911. PMID: 25376815; PMCID: PMC4446116.
19. Nevala-Plagemann C., Lee C., Tolar J. Placenta-based therapies for the treatment of epidermolysis bullosa // *Cytotherapy*. – 2015. – Vol. 17. – № 6. – P. 786-795. DOI 10.1016/j.jcyt.2015.03.006. PMID: 25795271; PMCID: PMC4424102.
20. Niebergall-Roth E., Dieter K., Daniele C., Fluhr S., Khokhrina M., Silva I., Ganss C., Frank M.H., Kluth M.A. Kinetics of Wound Development and Healing Suggests a Skin-Stabilizing Effect of Allogeneic ABCB5+ Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *Cells*. – 2023. – Vol. 12. – № 11. – P. 1468. DOI 10.3390/cells12111468. PMID: 37296590; PMCID: PMC10252830.
21. Petrof G., Lwin S.M., Martinez-Queipo M., Abdul-Wahab A., Tso S., Mellerio J.E., Slaper-Cortenbach I., Boelens J.J., Tolar J., Veys P., Ofuya M., Peacock J.L., Martinez A.E., McGrath J.A. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135. – № 9. – P. 2319-2321. DOI 10.1038/jid.2015.158. PMID: 25905587; PMCID: PMC5696540.
22. Schatton T., Yang J., Kleffel S., Uehara M., Barthel S.R., Schlapbach C., Zhan Q., Dudeney S., Mueller H., Lee N., de Vries J.C., Meier B., Vander Beken S., Kluth M.A., Ganss C., Sharpe A.H., Waaga-Gasser A.M., Sayegh M.H., Abdi R., Scharffetter-Kochanek K., Murphy G.F., Kupper T.S., Frank N.Y., Frank M.H. ABCB5 Identifies Immunoregulatory Dermal Cells // *Cell Rep.* – 2015. – Vol. 12. – № 10. – P. 1564-1574. DOI 10.1016/j.celrep.2015.08.010. PMID: 26321644; PMCID: PMC4565759.
23. Beken S.V., de Vries J.C., Meier-Schiesser B., Meyer P., Jiang D., Sindrilaru A., Ferreira F.F., Hainzl A., Schatz S., Muschhammer J., et al. Newly Defined ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 5 Positive Dermal Mesenchymal Stem Cells Promote Healing of Chronic Iron-Overload Wounds via Secretion of Interleukin-1 Receptor Antagonist // *Stem Cells*. – 2019. – Vol. 37. – P. 1057-1074. DOI 10.1002/stem.3356.
24. Kiritsi D., Dieter K., Niebergall-Roth E., Fluhr S., Daniele C., Esterlechner J., Sadeghi S., Ballikaya S., Erdinger L., Schauer F., Gewert S., Laimer M., Bauer J.W., Hovnanian A., Zambruno G., El Hachem M., Bourrat E., Papanikolaou M., Petrof G., Kitzmüller S., Ebens C.L., Frank M.H., Frank N.Y., Ganss C., Martinez A.E., McGrath J.A., Tolar J., Kluth M.A. Clinical trial of ABCB5+ mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight*. – 2021. – Vol. 6. – № 22. – P. e151922. DOI 10.1172/jci.

insight.151922. PMID: 34665781; PMCID: PMC8663784.

25. Jayarajan V., Kounatidou E., Qasim W., Di W.L. Ex vivo gene modification therapy for genetic skin diseases—recent advances in gene modification technologies and delivery // *Exp Dermatol.* – 2021. – Vol. 30. – № 7. – P. 887-896. DOI 10.1111/exd.14314. PMID: 33657662; PMCID: PMC8432139.

26. Dellambra E., Pellegrini G., Guerra L., Ferrari G., Zambruno G., Mavilio F., De Luca M. Toward epidermal stem cell-mediated ex vivo gene therapy of junctional epidermolysis bullosa // *Hum Gene Ther.* – 2000. – Vol. 11. – № 16. – P. 2283-2287. DOI 10.1089/104303400750035825. PMID: 11084687.

27. Rheinwald J.G., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells // *Cell.* – 1975. – Vol. 6. – № 3. – P. 331-343. DOI 10.1016/s0092-8674(75)80001-8. PMID: 1052771.

28. Boyce S.T., Kagan R.J., Yakuboff K.P., Meyer N.A., Rieman M.T., Greenhalgh D.G., Warden G.D. Cultured Skin Substitutes Reduce Donor Skin Harvesting for Closure of Excised, Full-Thickness Burns // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235. – № 2. – P. 269-279. DOI 10.1097/00000658-200202000-00016. PMID: 11807368; PMCID: PMC1422424.

29. Mavilio F., Pellegrini G., Ferrari S., Di Nunzio F., Di Iorio E., Recchia A., Maruggi G., Ferrari G., Provasi E., Bonini C., Capurro S., Conti A., Magnoni C., Giannetti A., De Luca M. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells // *Nat Med.* – 2006. – Vol. 12. – № 12. – P. 1397-1402. DOI 10.1038/nm1504. PMID: 17115047.

30. De Rosa L., Enzo E., Zardi G., Bodemer C., Magnoni C., Schneider H., De Luca M. Hologene 5: A Phase II/III Clinical Trial of Combined Cell and Gene Therapy of Junctional Epidermolysis Bullosa // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12. – P. 705019. DOI 10.3389/fgene.2021.705019. PMID: 34539738; PMCID: PMC8440932.

31. Bauer J.W., Koller J., Murauer E.M., De Rosa L., Enzo E., Carulli S., Bondanza S., Recchia A., Muss W., Diem A., Mayr E., Schlager P., Gratz I.K., Pellegrini G., De Luca M. Closure of a Large Chronic Wound through Transplantation of Gene-Corrected Epidermal Stem Cells // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 137. – № 3. – P. 778-781. DOI 10.1016/j.jid.2016.10.038. PMID: 27840234.

32. Hirsch T., Rothoefl T., Teig N., Bauer J.W., Pellegrini G., De Rosa L., Scaglione D., Reichelt J., Klausegger A., Kneisz D., Romano O., Secone Seconetti A., Contin R., Enzo E., Jurman I., Carulli S., Jacobsen F., Luecke T., Lehnhardt M., Fischer M., Kueckelhaus M., Quaglino D., Morgante M., Bicciato S., Bondanza S., De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells // *Nature.* – 2017. – Vol. 551. – № 7680. – P. 327-332. DOI 10.1038/nature24487. PMID: 29144448; PMCID: PMC6283270.

33. Marinkovich M.P., Tang J.Y. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa // *J Invest Dermatol.* – 2019. – Vol. 139. – № 6. – P. 1221-1226. DOI 10.1016/j.jid.2018.11.036. PMID: 31068252.

34. Welponer T., Prodinger C., Pinon-Hofbauer J., Hintersteiner A., Breitenbach-Koller H., Bauer J.W.,

Laimer M. Clinical Perspectives of Gene-Targeted Therapies for Epidermolysis Bullosa // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 1175-1197. DOI 10.1007/s13555-021-00561-5. PMID: 34110606; PMCID: PMC8322229.

35. Sibrashvili Z., Nguyen N.T., Gorell E.S., Loutit K., Khuu P., Furukawa L.K., Lorenz H.P., Leung T.H., Keene D.R., Rieger K.E., Khavari P., Lane A.T., Tang J.Y., Marinkovich M.P. Safety and Wound Outcomes Following Genetically Corrected Autologous Epidermal Grafts in Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316. – № 17. – P. 1808-1817. DOI 10.1001/jama.2016.15588. PMID: 27802546.

36. So J.Y., Nazarov J., Iwummadu C.V., Harris N., Gorell E.S., Fulchand S., Bailey I., McCarthy D., Sibrashvili Z., Marinkovich M.P., Tang J.Y., Chiou A.S. Long-term safety and efficacy of gene-corrected autologous keratinocyte grafts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Orphanet J Rare Dis.* – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 377. DOI 10.1186/s13023-022-02546-9. PMID: 36253825; PMCID: PMC9574807.

37. Eichstadt S., Barriga M., Ponakala A., Teng C., Nguyen N.T., Sibrashvili Z., Nazarov J., Gorell E.S., Chiou A.S., Taylor L., Khuu P., Keene D.R., Rieger K., Khosla R.K., Furukawa L.K., Lorenz H.P., Marinkovich M.P., Tang J.Y. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4. – № 19. – P. e130554. DOI 10.1172/jci.insight.130554. PMID: 31578311; PMCID: PMC6795403.

38. Lwin S.M., Syed F., Di W.L., Kadiyirire T., Liu L., Guy A., Petrova A., Abdul-Wahab A., Reid F., Phillips R., Elstad M., Georgiadis C., Aristodemou S., Lovell P.A., McMillan J.R., Mee J., Miskinyte S., Titeux M., Ozoemena L., Pramanik R., Serrano S., Rowles R., Maurin C., Orrin E., Martinez-Queipo M., Rashidghamat E., Tziotzios C., Onoufriadias A., Chen M., Chan L., Farzaneh F., Del Rio M., Tolar J., Bauer J.W., Larcher F., Antoniou M.N., Hovnanian A., Thrasher A.J., Mellerio J.E., Qasim W., McGrath J.A. Safety and early efficacy outcomes for lentiviral fibroblast gene therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4. – № 11. – P. e126243. DOI 10.1172/jci.insight.126243. PMID: 31167965; PMCID: PMC6629162.

39. Marinkovich M., Lane A., Sridhar K., Keene D.R., Malyala A., Maslowski J. A phase 1/2 study of genetically-corrected, collagen VII expressing autologous human dermal fibroblasts injected into the skin of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) // *J Invest Dermatol.* – 2018. – Vol. 138. – № 5. – P. S100. DOI 10.1016/j.jid.2018.03.599.

40. Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A.E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects // *An Bras Dermatol.* – 2020. – Vol. 95. – № 5. – P. 551-569. DOI 10.1016/j.abd.2020.05.001. PMID: 32732072; PMCID: PMC7563003.

41. Maseda R., Martínez-Santamaría L., Sacedón R., Butta N., de Arriba M.D.C., García-Barcenilla S., García M., Illera N., Pérez-Conde I., Carretero M., Jiménez E., Melen G., Borobia A.M., Jiménez-Yuste V., Vicente Á., Del Río M., de Lucas R., Escámez M.J. Beneficial Effect of Systemic

Allogeneic Adipose Derived Mesenchymal Cells on the Clinical, Inflammatory and Immunologic Status of a Patient With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Case Report // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7. – P. 576558. DOI 10.3389/fmed.2020.576558. PMID: 33324660; PMCID: PMC7726418.

42. Fujita Y., Nohara T., Takashima S., Natsuga K., Adachi M., Yoshida K., Shinkuma S., Takeichi T., Nakamura H., Wada O., Akiyama M., Ishiko A., Shimizu H. Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1/2 open-label study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2021. – Vol. 35. – № 8. – P. e528-e531. DOI 10.1111/jdv.17201. PMID: 33656198; PMCID: PMC8359848.

43. Niebergall-Roth E., Dieter K., Daniele C., Fluhr S., Khokhrina M., Silva I., Ganss C., Frank M.H., Kluth M.A. Kinetics of Wound Development and Healing Suggests a Skin-Stabilizing Effect of Allogeneic ABCB5+ Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *Cells*. – 2023. – Vol. 12. – № 11. – P. 1468. DOI 10.3390/cells12111468. PMID: 37296590; PMCID: PMC10252830.

44. Dieter K., Niebergall-Roth E., Daniele C., Fluhr S., Frank N.Y., Ganss C., Kiritsi D., McGrath J.A., Tolar J., Frank M.H., Kluth M.A. ABCB5+ mesenchymal stromal cells facilitate complete and durable wound closure in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Cytotherapy*. – 2023. – Vol. 25. – № 7. – P. 782-788. DOI 10.1016/j.jcyt.2023.01.015. PMID: 36868990; PMCID: PMC10257763.

45. Bonafont J., Mencía A., Chacón-Solano E., Sriba W., Vaidyanathan S., Romano R., Garcia M., Hervás-Salcedo R., Ugalde L., Duarte B., Porteus M.H., Del Rio M., Larcher F., Murillas R. Correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by homology-directed repair-mediated genome editing // *Mol Ther*. – 2021. – Vol. 29. – № 6. – P. 2008-2018. DOI 10.1016/j.ymthe.2021.02.019. PMID: 33609734; PMCID: PMC8178438.

46. Rashidghamat E., Kadiyirire T., Ayis S., Petrof G., Liu L., Pullabhatla V., Ainali C., Guy A., Aristodemou S., McMillan J.R., Ozoemena L., Mee J., Pramanik R., Saxena A., Nuamah R., de Rinaldis E., Serrano S., Maurin C., Martinez-Queipo M., Lwin S.M., Ilic D., Martinez A., Dazzi F., Slaper-Cortenbach I., Westinga K., Zeddies S., van den Broek M., Onoufriadis A., Mellerio J.E., McGrath J.A. Phase I/II open-label trial of intravenous allogeneic mesenchymal stromal cell therapy in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *J Am Acad Dermatol*. – 2020. – Vol. 83. – № 2. – P. 447-454. DOI 10.1016/j.jaad.2019.11.038. PMID: 31786163.

47. Kühl T., Mezger M., Hausser I., Handgretinger R., Bruckner-Tuderman L., Nyström A. High Local Concentrations of Intradermal MSCs Restore Skin Integrity and Facilitate Wound Healing in Dystrophic Epidermolysis Bullosa // *Mol Ther*. – 2015. – Vol. 23. – № 8. – P. 1368-1379. DOI 10.1038/mt.2015.58. PMID: 25858020; PMCID: PMC4817872.

48. Alexeev V., Donahue A., Uitto J., Igoucheva O. Analysis of chemotactic molecules in bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the skin: Ccl27-Ccr10 axis as a basis for targeting to cutaneous tissues // *Cytotherapy*. – 2013. – Vol. 15. – № 2. – P. 171-184.e1. DOI 10.1016/j.jcyt.2012.11.006. PMID: 23321329; PMCID: PMC3551218.

49. Alexeev V., Uitto J., Igoucheva O. Gene expression signatures of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the cutaneous environment and therapeutic implications for blistering skin disorder // *Cytotherapy*. – 2011. – Vol. 13. – № 1. – P. 30-45. DOI 10.3109/14653249.2010.518609. PMID: 20854215.

UDC 606:615.07

PROSPECTS FOR THE USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA

Rysuly M.R.¹, Ogay V.B.², Ospanova S.A.¹, Nurkina A.K.², Taubaeva A.A.¹, Islamov E.N.³, Idrisova A.S.¹, Pavlova V.V.³

¹RSE "Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases", Almaty, Kazakhstan

²LLP "National Center of Biotechnology", Astana, Kazakhstan

³PSE «Dermatovenerologic dispensary» of the Almaty Health Center, Almaty, Kazakhstan

*resulymustafa572@gmail.com

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa (EB) is a hereditary orphan pathology caused by mutations in genes encoding structural cellular proteins necessary for the integrity of the skin and mucous membranes. As a result of minor mechanical stress, blisters with serous and/or hemorrhagic contents, long-term non-healing wounds and scars form on the skin. Such injuries have a high risk of infectious complications and often lead to disability of the patient. Current treatment methods are primarily palliative in nature and aimed at preventing complications, which emphasizes the relevance in new therapeutic strategies.

Mesenchymal stem cells (MSCs) offer a promising therapeutic approach. MSCs are known for their multipotency, immunomodulatory properties, and ability to promote tissue repair, a potential treatment for epidermolysis bullosa. This literature review evaluates the therapeutic potential of MSCs in the treatment of VEB, highlighting key findings from recent studies.

Key words: epidermolysis bullosa congenital, complications, mesenchymal stem cells, cell therapy, mutations, genome editing

ӘОЖ 606:615.07

ТУА БІТКЕН ЭПИДЕРМОЛИЗ БУЛЛОЗАСЫН ЕМДЕУДЕ МЕЗЕНХИМАЛЫҚ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРЫН ҚОЛДАНУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Рысұлы М.Р.¹, Огай В.Б.², Оспанова С.А.¹, Нуркина А.К.², Таубаева А.А.¹, Исламов Е.Н.³, Ыдырысова А.С.¹, Павлова В.В.³

¹«Қазақ тері және жұқпалы аурулар ғылыми орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан

²«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС, Астана, Қазақстан

³Алматы қалалық денсаулық сақтау орталығының «Тері-венерологиялық диспансері» КМК, Алматы, Қазақстан

*resulymustafa572@gmail.com

ТҮЙІН

Эпидермолиз буллоза (ЭБ) – тері мен шырышты қабаттардың тұтастығына қажетті құрылымдық жасушалық ақуыздарды кодтайтын гендер мутациясынан туындаған тұқым қуалайтын жетім патология. Кішігірім механикалық жүктеме нәтижесінде теріде серозды және/немесе геморрагиялық құрамы бар көпіршіктер, ұзақ жазылмайтын жаралар мен тыртықтар пайда болады. Мұндай жарақаттар инфекциялық асқинулардың жоғары қаупіне ие және жиі науқастың мүгедектігіне әкеледі. Қазіргі емдеу әдістері ең алдымен паллиативтік сипатта және асқинулардың алдын алуға бағытталған, бұл жаңа терапиялық стратегиялардың өзектілігін көрсетеді.

Мезенхималық бағаналы жасушалары (МБЖ) перспективті терапиялық әдісті ұсынады. МБЖ олардың мультипотенттілігімен, иммуномодуляциялық қасиеттерімен және тіндердің қалпына келуіне ықпал ету қабілетімен танымал, эпидермолиз буллозасының ықтимал емі. Бұл әдебиеттік шолу соңғы зерттеулердің негізгі нәтижелерін көрсете отырып, ТБЭБ емдеудегі МБЖ терапевтік әлеуетін бағалайды.

Түйінді сөздер: туа біткен буллезды эпидермолиз, асқинулар, мезенхималық бағаналы жасушалары, жасушалық терапия, мутациялар, геномды редакциялау