

**Lugar:** Reunión virtual

**Título:** 253 taller virtual de la ENMC sobre laminopatías del músculo esquelético - historia natural y preparación de ensayos clínicos

**Fecha:** De octubre de 2020 a junio de 2022

**Organizadores:** Dr. G. Bonne (Francia), Dr. L. Maggi (Italia), Prof. S. Quijano-Roy (Francia), Prof. C. Bönnemann (EE.UU.)

**Participantes:** Kate Adcock (Reino Unido), Lindsey Armstrong (Escocia), Danielle Beaumont (Países Bajos), Rabah Ben Yaou (Francia), Anne Bertrand (Francia), Sylvia Bonanno (Italia), Gisèle Bonne (Francia), Carsten Bönnemann (EE.UU. ), Cristina Cappelletti (Italia), Robert-Yves Carlier (Francia), Eleonora Cugudda (Italia), Adele D'Amico (Italia), Gustavo Dziewczapolski (EE.UU.), Reghan Foley (EE.UU.), Greta Gladney, David Gómez Andrés (España), Marta Gómez-García de la Banda (Francia), Uday Khire (EE. UU), Giovanna Lattanzi (Italia), Agnieszka Madej-Pilarczyk (Polonia), Lorenzo Maggi (Italia), Sebastián Maldonado (Argentina), Soledad Monges (Argentina), Andrés Nacimiento Osorio (España), Ignacio Pérez de Castro (España), Aty Piedra, Luisa Politano (Italia), Susana Quijano-Roy (Francia), Eric Schirmer (Reino Unido), Benedikt Schoser (Alemania), Anneke van der Kooi (NL), Karim Wahbi (Francia), Howard Worman (U. S.A.)

**Traducción de los informes:**

Al alemán por Rüdiger Schlagowski, Prof. Carsten Bönnemann

Al polaco por la Dra. Agnieszka Madej-Pilarczyk

Al italiano por la Dra. Silvia Bonanno

Al español por el Dr. Ignacio Pérez de Castro

Debido al contexto de la pandemia mundial de COVID-19 SARS2, el 253º taller internacional de la ENMC sobre Laminopatías del Músculo Estriado, programado inicialmente para marzo de este año, tuvo que ser pospuesto. Los organizadores (G Bonne, S Quijano-Roy, L Maggi, C Bönnemann) propusieron dividirlo en dos sesiones, una virtual durante el otoño de este mismo año y la segunda que se organizará a principios del próximo año en el lugar habitual de la ENMC si las condiciones lo permiten.

La primera conferencia virtual se celebró durante dos tardes los días 30 y 31 de octubre de 2020. Este evento reunió a 30 participantes de Europa y América, entre los que se encontraban profesionales sanitarios e investigadores de Argentina, Francia, Italia, Países Bajos, España, Reino Unido y Estados Unidos, así como pacientes y representantes de cuatro asociaciones de pacientes (Cure-CMD, Fundación Marcio Contra las laminopatías (FAM), Muscular Dystrophy UK (MD-UK), Associazione Italiana Distrofia Muscolare di Emery Dreifuss (AIMED)).

La reunión fue inaugurada por G Bonne (París, Francia), quien dio la bienvenida a los participantes y expuso los principales objetivos de la reunión: aumentar los conocimientos sobre estas enfermedades, mejorar su diagnóstico, gestión clínica y seguimiento, facilitar la identificación de biomarcadores y avanzar en posibles estrategias terapéuticas.

La primera sesión de la tarde se dedicó a reuniones paralelas de grupos de trabajo (GT) realizadas en varias salas virtuales: 1) el GT de ciencia básica y medidas de resultados, presidido por G. Bonne (París), se centró en los mecanismos patológicos de las laminopatías del músculo estriado tanto esquelético como cardiaco, dianas terapéuticas y estrategias

basadas en CRISPR y marcadores potenciales bioquímicos y basados en imagen; 2) el GT sobre corazón presidido por K. Wahbi (París) presentó estudios recientemente publicados sobre laminopatías musculares estriadas en adultos y los datos disponibles en pacientes pediátricos; 3) el GT clínico pediátrico (coordinado por S Quijano-Roy, Garches, Francia, y C Bönnemann, Bethesda, EE.UU.) permitió actualizar cohortes de pacientes seguidos por los diferentes equipos participantes y presentar los resultados de un reciente estudio retrospectivo internacional a nivel mundial con datos clínicos y genéticos de más de 150 pacientes pediátricos; y 4) el GT clínico de adultos (coordinado por L Maggi, Milán, Italia) presentó datos retrospectivos de los adultos afectados por laminopatías del músculo estriado y discutió las medidas y resultados más frecuentes identificados en varios estudios. En todos los GT clínicos los pacientes, las familias y los representantes de los grupos de pacientes tuvieron un tiempo para expresar sus dificultades, necesidades y expectativas. Tras estas sesiones de intercambio de ideas, todos los GT se volvieron a reunir en una única sala virtual y los líderes de los GT presentaron los datos y resultados más importantes, lo que permitió exponer, en el mejor de los casos, el estado de la cuestión.

La segunda sesión de la tarde fue importante para estructurar y discutir todos los datos presentados. Las terapias innovadoras parecen estar ahora más cerca y la preparación clínica es cada vez más importante. Diferentes equipos enumeraron las medidas de resultado clínicas y complementarias, motoras, respiratorias y cardíacas, para intentar llegar a un consenso. Se describieron los posibles biomarcadores, incluidas las técnicas bioquímicas y de imagen. Los resultados del estudio pediátrico mundial retrospectivo y otros datos en laminopatías de adultos proporcionaron un punto de partida útil para diseñar estudios clínicos prospectivos con vistas a futuros ensayos terapéuticos.

La reunión finalizó con una intervención de los representantes de los grupos de pacientes, en la que éstos y sus familiares pudieron compartir sus experiencias en la vida diaria y destacaron sus dificultades, necesidades no cubiertas y expectativas.

Aunque era la primera vez que este taller de la ENMC se realizaba en línea, los participantes lo consideraron una experiencia satisfactoria que permitió a los expertos en investigación clínica y básica, y a los pacientes y representantes de las asociaciones, revisar datos actualizados, interactuar en tiempo real e identificar prioridades y afrontar perspectivas de futuro.

Esta reunión virtual ha sido una excelente oportunidad para actualizar y profundizar en el conocimiento de la historia natural de las laminopatías, fomentando la investigación internacional y los estudios colaborativos para caracterizar y seguir mejor a nuestros pacientes, mientras esperamos poder reunirnos de nuevo en la reunión presencial de 2021.

#### **Fecha: 19 - 20 de febrero de 2021, segunda reunión**

Debido al contexto de la pandemia mundial COVID-19 SARS2, el 253º taller internacional de la ENMC sobre las Laminopatías del Músculo Estriado (LME), previsto inicialmente para marzo de 2020, fue aplazado.

Tras una primera conferencia virtual celebrada durante dos tardes los días 30 y 31 de octubre de 2020, los organizadores (G Bonne, S Quijano-Roy, L Maggi, C Bönnemann) propusieron celebrar una segunda ronda de sesiones virtuales los días 19 y 20 de febrero de 2021 con el fin de avanzar en los trabajos preparatorios necesarios para alcanzar los objetivos iniciales del

taller, que son: 1) compartir entre los expertos los datos disponibles sobre la historia natural de las LME adultas y pediátricas y 2) crear grupos de trabajo centrados en la identificación de medidas de resultados clínicos y biomarcadores bioquímicos, moleculares y de imagen útiles para los estudios de historia natural y los futuros ensayos clínicos.

Antes de este segundo evento, se distribuyó una encuesta entre todos los participantes del taller para recoger el estado actual de la investigación científica básica, así como los datos y conocimientos disponibles relacionados con el manejo clínico de los pacientes con LME.

Esta segunda sesión virtual reunió a 30 participantes de Europa y América, entre los que se encontraban profesionales sanitarios e investigadores de Argentina, Francia, Italia, Países Bajos, España, Reino Unido y Estados Unidos, así como pacientes y representantes de cuatro asociaciones de pacientes (Cure-CMD, Fundación Marcio Contra las laminopatías (FAM), Muscular Dystrophy UK (MD-UK), Associazione Italiana Distrofia Muscolare di Emery Dreifuss (AIMED)).

La reunión fue inaugurada por G. Bonne (París, Francia), quien dio la bienvenida a los participantes y expuso los principales objetivos de esta segunda sesión, organizada en tres grupos de trabajo separados con el fin de sintetizar las respuestas de la encuesta. Se abordaron tres temas principales:

- 1) Aspectos clínicos: clasificación/fenotipo detallado, estándares de cuidados y preparación de ensayos clínicos.
- 2) Ejes de biomarcadores y ciencias básicas: cuestiones de fisiopatología (dianas) que deben abordarse, enfoques terapéuticos en desarrollo, biomarcadores para la historia natural y el seguimiento de la terapia, aspectos logísticos de los proyectos de colaboración: biobancos, experiencia/tecnologías compartidas, organización de proyectos de colaboración/complementarios.
- 3) Perspectivas de los pacientes y de sus representantes: empoderamiento de los pacientes, cómo compartir la información (atención/investigación) a través de los medios sociales (FB, sitios web ....) y cómo "utilizar" mejor los "recursos" de los pacientes.

La reunión finalizó con la propuesta de celebrar sesiones virtuales breves de 1h30 cada dos meses para que cada grupo de trabajo pueda seguir intercambiando y avanzando en el trabajo preparatorio sobre temas específicos que se presentarán en la reunión presencial prevista para el 10-12 de diciembre de 2021.

Se celebró una ronda de sesiones virtuales los días 16 de abril, 18 de junio, 3 de septiembre y 22 de octubre de 2021.

Tal y como se acordó en febrero de 2021, se celebró una ronda de sesiones virtuales breves los días 16 de abril, 18 de junio, 3 de septiembre y 22 de octubre con sesiones de grupos de trabajo dedicadas a (i) los aspectos clínicos y (ii) a la ciencia básica y los biomarcadores. El grupo de trabajo clínico intercambió sobre: i) la clasificación fenotípica de las LME, ii) las normas de cuidados relacionadas con la afectación cardíaca, de los accidentes cerebrovasculares, de la columna vertebral y respiratoria, los defectos motores y las contracturas, los problemas gastrointestinales, nutricionales y del metabolismo, iii) el impacto psicológico y cognitivo de las LME, iv) el interés potencial de utilizar corticoides y v) la preparación de los ensayos. El grupo de trabajo de ciencia básica y biomarcadores había explorado los siguientes temas: i) cómo identificar y validar biomarcadores bioquímicos,

moleculares y de imagen para el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de los resultados de los ensayos clínicos, ii) los mecanismos fisiopatológicos de la fibrosis y las contracturas, iii) las células madre y el crecimiento y la regeneración muscular y iv) el papel de las variantes modificadoras en la variabilidad clínica de las LME.

**Fecha: 10 de diciembre de 2021, tercera reunión**

El 10 de diciembre de 2021, una vez más, el contexto de la pandemia mundial de COVID-19 no permitió reunirse en persona como estaba previsto. Por lo tanto, una vez más el 253º taller internacional de la ENMC se convirtió en una sesión virtual el 10 de diciembre de 2021 y la reunión presencial se reprogramó de nuevo para el 24-26 de junio de 2022.

La sesión virtual de diciembre se dedicó a las perspectivas de los pacientes, con informes de los representantes de los pacientes sobre las expectativas y necesidades de los mismos y un tiempo de intercambios entre los médicos, los investigadores y los representantes de los pacientes que pone de manifiesto las dificultades a las que se enfrentan los pacientes y sus familias para obtener un diagnóstico correcto y una atención adaptada una vez diagnosticados. Estos debates pusieron de manifiesto las necesidades de los pacientes y ayudaron a priorizar las cuestiones científicas y clínicas que deben abordarse en relación con las LME. También se debatió sobre los biomarcadores no clínicos, centrándose en cómo definirlos, seleccionarlos y validarlos.

Después de casi 2 años en el contexto de la pandemia mundial de COVID-19 SARS2, todos los participantes han aprendido a utilizar y contribuir virtualmente, y se ha avanzado en la consecución de los objetivos iniciales de este 253º taller internacional de ENMC. Para los participantes ha sido una experiencia exitosa que ha permitido a los expertos en investigación clínica y básica, y a los pacientes y representantes de las asociaciones, revisar datos actualizados, interactuar en tiempo real e identificar prioridades y afrontar perspectivas de futuro.

Todas estas reuniones virtuales han sido una excelente oportunidad para actualizar y profundizar nuestros conocimientos sobre la historia natural de las laminopatías, promoviendo la investigación internacional y los estudios colaborativos para caracterizar y seguir mejor a nuestros pacientes, mientras que todos esperamos volver a reunirnos en persona del 24 al 26 de junio de 2022.

**Fecha: Del 24 al 26 de junio de 2022, cuarta reunión híbrida**

Después de dos aplazamientos sucesivos debido a la pandemia mundial de COVID-19, el 253º taller internacional de la ENMC sobre Laminopatías del Músculo Estriado, programado inicialmente en marzo de 2020, se celebrará finalmente del 24 al 26 de junio de 2022 en Hoofddorp, Países Bajos.

Entre marzo de 2020 y junio de 2022, el Consorcio de Laminopatías Musculares Estriadas (LMS) ha estado muy activo con numerosas actividades para avanzar en el trabajo preparatorio necesario para alcanzar los objetivos iniciales del taller, que son: 1) compartir entre los expertos los datos disponibles sobre la historia natural de las LMS adultas y pediátricas y 2) crear grupos de trabajo centrados en la identificación de medidas de resultados clínicos y biomarcadores bioquímicos, moleculares y de imagen útiles para los estudios de historia natural y los futuros ensayos clínicos. Se celebraron tres conferencias virtuales el 30-31 de

octubre de 2020, el 19-20 de febrero de 2021 y el 12 de diciembre de 2021; se distribuyeron encuestas y se organizaron una serie de sesiones virtuales breves cada dos meses a lo largo de 2021 en pequeños grupos de trabajo (véanse los resúmenes anteriores de diciembre de 2021 y octubre de 2020).

Así, el Consorcio de Laminopatías del Músculo Estriado se sintió muy feliz de reunirse finalmente en junio de 2022 en un modo híbrido, reuniendo a 31 participantes, 21 en persona y 10 conectados a distancia, de Europa y América, incluyendo proveedores de atención sanitaria e investigadores de Argentina, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Reino Unido y Estados Unidos, así como pacientes y representantes de cuatro asociaciones de pacientes (Cure-CMD, Muscular Dystrophy UK (MD-UK), Associazione Italiana Distrofia Muscolare di Emery Dreifuss (AIMED) y LMNACardiac. Org). También contamos con dos participantes invitados de la industria, a saber, Sanofi y Nuevocore.

El taller fue inaugurado por la Dra. Kate Adcock, miembro del Comité Ejecutivo de la ENMC, que dio la bienvenida a todos los participantes y presentó los compromisos y objetivos de la ENMC. A continuación, G. Bonne (París, Francia) y Lorenzo Maggi (Milán, Italia) ofrecieron una visión general de los logros anteriores desde marzo de 2020, así como de los principales objetivos del taller.

El taller se organizó en 8 sesiones centradas en:

- 1) Estado actual de la investigación y cómo llenar los vacíos de conocimiento utilizando varios modelos preclínicos.
- 2) Perspectivas y necesidades de los pacientes.
- 3) Recomendaciones clínicas y estándares de atención para la afectación cardíaca y el infarto.
- 4) Recomendaciones clínicas y estándares de atención para la afectación del músculo esquelético.
- 5) Estado actual y futuro de los registros de pacientes.
- 6) Investigación traslacional centrada en los biomarcadores no clínicos y de imagen, así como en la identificación de medidas de resultados significativas y el e-CRF.
- 7) Desarrollo en curso de nuevas terapias.
- 8) Preparación de ensayos clínicos en laminopatías del músculo estriado.

El taller permitió debates sustanciales y productivos y terminó con propuestas tanto para un mayor desarrollo de la investigación preclínica, incluyendo una comprensión más profunda de los mecanismos patológicos en juego y el desarrollo de enfoques terapéuticos, así como el inicio de estudios prospectivos de la historia natural, siendo todo ello necesario para la preparación completa de ensayos clínicos para las laminopatías del músculo estriado.

De acuerdo con las necesidades expuestas por los pacientes, se acordó:

- 1) Elaborar Guías de Atención con el apoyo de la Red Europea de Referencia Euro-NMD para la afectación cardíaca en pacientes con laminopatías musculares estriadas.
- 2) Producir un Consenso para el manejo de las características no cardíacas de las laminopatías musculares estriadas para pacientes adultos y pediátricos.

- 3) Elaborar recomendaciones/directrices dirigidas a las familias.
- 4) Establecer, con la ayuda de los representantes de las asociaciones de pacientes, una plataforma internacional compartida que reúna información actualizada de fácil acceso para todos los pacientes y familias.
- 5) Actualizar el registro de pacientes francés denominado OPALE para convertirlo en un registro de pacientes europeo/internacional.

Para seguir avanzando hacia la preparación clínica, se acordó:

- 1) Recoger prospectivamente datos clínicos y de imagen, así como material biológico (por ejemplo, suero sanguíneo) a lo largo del seguimiento rutinario de los pacientes.
- 2) Revisar retrospectivamente los datos clínicos disponibles para aclarar la historia natural de la enfermedad, centrándose específicamente en el fenotipo detallado, las contracturas, los accidentes cerebrovasculares, la afectación respiratoria, espinal y gastrointestinal.
- 3) Compartir entre los centros clínicos el eCRF y los protocolos estándar para explorar los datos de imagen y para recoger y almacenar el suero sanguíneo.
- 4) Organizar propuestas de subvención teniendo en cuenta la complementariedad de los conocimientos de los diferentes equipos de investigación para seguir desarrollando la investigación preclínica, incluyendo la identificación y validación de biomarcadores y el desarrollo de enfoques terapéuticos.
- 5) Redactar revisiones del estado actual del conocimiento de los mecanismos patológicos de la LMS.

Reunidos finalmente tras un retraso de dos años, el trabajo preparatorio realizado entretanto y, finalmente, el propio taller han proporcionado excelentes oportunidades para actualizar y profundizar nuestros conocimientos sobre la historia natural de las laminopatías, promoviendo la investigación internacional y los estudios de colaboración para caracterizar, seguir y atender mejor a los pacientes con LME.