

Italian Lay summary

Il 26 -28 Settembre 2025 si e' tenuto il 289esimo ENMC Workshop che ha riunito 38 rappresentanti di gruppi di sostegno, industria, esperti preclinici e clinici coinvolti nel campo neuromuscolare provenienti da Europa e Stati Uniti.

La terapia genica mediata da virus adeno-associati (AAV) è una tecnologia molto potente che ha il potenziale di migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti affetti da diverse patologie neuromuscolari. Diversi prodotti sono già stati approvati per la terapia genica in generale, mentre altri si trovano in diverse fasi di sviluppo clinico. Per quanto riguarda le patologie neuromuscolari, due prodotti hanno ricevuto l'approvazione per la commercializzazione: la terapia genica AAV9-SMN (onasemnogene abeparvovec, Zolgensma, approvata sia negli Stati Uniti e in Europa) per l'atrofia muscolare spinale (SMA), che è stata somministrata commercialmente a oltre 10.000 pazienti in tutto il mondo; e la terapia genica con microdistrofina AAV-Rh74 (delandistrogene moxeparvovec-rokl, Elevidys) per la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), che ha ricevuto l'approvazione negli Stati Uniti nel 2024. Diverse pubblicazioni hanno evidenziato i benefici di queste e di altre terapie emergenti nella gestione dei disturbi neuromuscolari, con chiari benefici nella SMA per Zolgensma, nei bambini con DMD in grado di camminare per Elevidys e nei bambini affetti da miopatia miotubulare trattati con il vettore AAV8 contenente il gene MTM1 mancante (Resamirigene resamirigene bilparvovec). Tuttavia, una serie di gravi eventi avversi è stata osservata negli studi clinici ed è emersa nell'uso reale di questi nuovi prodotti. Tra questi, diverse complicazioni a carico di cellule del sangue, del cuore e del fegato, alcune delle quali fatali, mentre altre si sono risolte senza complicazioni a lungo termine. Al fine di proseguire lo sviluppo di questi prodotti e migliorarne il profilo rischio/beneficio, quest workshop è stato dedicato a una revisione aperta e collaborativa delle recenti scoperte relative a questi gravi eventi avversi. La discussione ha incluso approfondimenti sul loro spettro di manifestazioni e sulla loro causalità, sulla ricerca focalizzata a comprendere il processo che causa questi severe effetti collaterali e sulla potenziale efficacia dei trattamenti esistenti che agiscono sul sistema immunitario nel prevenire o mitigare questi eventi avversi. Sono state inoltre segnalate nuove ed emergenti manifestazioni di tossicità correlate alla terapia genica con AAV nell'uomo ed e' stato discusso l'effetto di diverse modalità terapeutiche.

Quattro gruppi di lavoro dedicati hanno lavorato diligentemente negli ultimi 6 mesi precedenti l'incontro, con diverse teleconferenze per preparare il terreno per il workshop. Questi 4 gruppi di lavoro si sono concentrati su: 1. Eventi avversi anti-transgene; 2. Microangiopatia trombotica; 3. Eventi avversi correlati al fegato; 4. Eventi avversi correlati a patologie cardiache.

Le presentazioni e le discussioni durante l'incontro hanno seguito gli argomenti identificati dai 4 gruppi di lavoro, e in particolare:

1. Eventi avversi anti-transgene: aggiornamento su eventuali nuovi eventi avversi correlati agli anti-transgene, ovvero il rigetto della nuova proteina prodotta dal transgene da parte del sistema immunitario del ricevente, poiché talvolta l'organismo riconosce il prodotto transgenico, la proteina prodotta da questo nuovo gene, come estraneo. Questa sessione si è concentrata sugli esiti a lungo termine di eventi precedentemente segnalati, sul ruolo di diversi regimi immunosoppressivi e sulla possibilità teorica di forme di rigetto croniche di basso grado. Un'ampia discussione si è concentrata sulla necessità di caratterizzare in modo approfondito questi eventi utilizzando metodi di laboratorio dettagliati e avanzati per consentire di distinguere la reazione di rigetto dalla patologia di base in corso e per sviluppare strategie che aiutino il sistema immunitario a tollerare il gene terapeutico.

2. Microangiopatia trombotica: le manifestazioni cliniche della microangiopatia trombotica colpiscono il sangue, i vasi sanguigni e i sistemi di coagulazione in vari organi. L'attenzione è stata posta sulla prima linea di difesa dell'organismo, nota come immunità innata, che è una risposta immunitaria aspecifica agli agenti estranei che penetrano nell'organismo, e che riguardano il vettore AAV. I fattori che possono scatenare questo evento avverso includono il capsido del vettore AAV utilizzato, il dosaggio e la presenza di altri acidi nucleici che potrebbero potenzialmente contaminare il processo di produzione. La discussione ha incluso anche vari trattamenti immunosoppressori che sono stati, o potrebbero essere, utilizzati per prevenire o gestire queste complicanze.

3. Eventi avversi correlati al fegato: l'AAV somministrato per via endovenosa ad alte dosi incontrerà prima il fegato, con la attivazione di una risposta immunitaria innata precoce, o successivamente una risposta immunitaria mirata ("adattativa") contro il capsido dell'AAV ancora presente nel fegato. Particolare attenzione è stata posta sulla risposta immunitaria adattativa potenzialmente estremamente grave che ha recentemente portato alla morte di 3 pazienti con diverse forme di distrofie muscolari (Duchenne e distrofia dei cingoli). La discussione si è concentrata su come identificare e stratificare i pazienti in base al rischio prima della terapia genica con AAV; e sui regimi immunosoppressivi che potrebbero essere presi in considerazione in queste emergenze mediche in cui la evoluzione è estremamente rapida. È stato sottolineato più volte che vi è una comprensione incompleta delle dinamiche di questi eventi e che ulteriori conoscenze dovrebbero essere acquisite prendendo in considerazione biopsie epatiche per i pazienti in cui si osserva un grave coinvolgimento epatico o sono ad alto rischio.

4. Eventi avversi cardiaci: la discussione si è concentrata specificamente sull'esperienza di due individui affetti da DMD, deceduti entro la prima settimana di somministrazione della terapia genica, evidenziando il possibile ruolo di una risposta

immunitaria innata precoce, che può portare anche a malattia polmonare interstiziale. In un caso, l'autopsia ha contribuito a spiegare questa complicità poco compresa che può verificarsi dopo la terapia genica con AAV.

In una sessione separata, diverse presentazioni si sono concentrate sulla crescente comprensione di specifiche complicanze cliniche che stanno emergendo o vengono riconosciute solo ora dopo la terapia genica con AAV, tra cui una condizione multisistemica potenzialmente grave nota come “sindrome da danno capillare” in cui i vasi sanguigni perdono la loro funzionalità con successivo rilascio di componenti del sangue nei tessuti. In questo caso, era importante comprendere come i cambiamenti esistenti correlati alla malattia, come l'infiammazione basale o il danno ai vasi sanguigni possano causare questi effetti collaterali. La discussione ha anche preso in considerazione nuovi metodi di laboratorio per valutare il sistema immunitario dei pazienti prima della terapia genica, per cercare di prevedere come il sistema immunitario risponderà in seguito alla terapia.

L'ultima parte dell'incontro ha affrontato la necessità di rivedere e condividere le procedure operative standard e le linee guida cliniche per la raccolta dei dati relativi a questi eventi. Questi sforzi consentiranno di valutare meglio se ogni individuo sia un buon candidato per il trattamento con AAV e il suo livello di rischio personale prima di ricevere una terapia genica con AAV. Soprattutto, è stato riconosciuto il valore della condivisione e del confronto aperto dei dati su queste sfide emergenti associate alla terapia genica mediata da AAV a livello pre-competitivo e sono state discusse strategie per una raccolta e una condivisione efficaci dei dati.

Sono state concordate diverse opzioni di collaborazione future, che vanno dai registri dei pazienti trattati con queste terapie a futuri gruppi di lavoro e riunioni per continuare a perfezionare i protocolli per il monitoraggio e la gestione degli eventi avversi più comuni. Uno dei principali risultati dell'incontro è stato il consolidamento di una collaborazione per comprendere a fondo le implicazioni dell'utilizzo di AAV come vettore terapeutico e per sviluppare approcci razionali per affrontare le sfide e le tossicità intrinseche in modo proattivo e incentrato sul singolo paziente, in modo che i potenziali benefici di queste nuove terapie possano essere pienamente realizzati.

Un rapporto completo della conferenza è attualmente in fase di preparazione e sarà pubblicato su Neuromuscular Disorders.