

289º Taller Internacional ENMC

Ubicación: Hoofddorp, Países Bajos

Título: Evaluación y manejo de las toxicidades emergentes relacionadas con AAV después de terapia génica con AAV para trastornos neuromusculares

Fecha: 26–28 de septiembre de 2025

Organizadores: Prof. Carsten Bönnemann (Estados Unidos), Prof. Hildegard Büning (Alemania) y Prof. Francesco Muntoni (Reino Unido).

Investigadores en etapa temprana de la carrera: Dra. Rotem Orbach (Estados Unidos) y Dra. Rebeca Gil (Reino Unido)

Traducciones de este informe por:

- Alemán: Hildegard Büning
- Francés: Serge Braun
- Italiano: Francesco Muntoni
- Holandés: Elizabeth Vroom
- Español: Rebeca Gil
- Finlandés: Anna Kajaste-Rudnitski
- Hebreo: Rotem Orbach
- Árabe: Basel Assaf

Participantes:

Dr. Carsten Bönnemann (Estados Unidos); Dr. Hildegard Büning (Alemania); Dr. Basel Assaf (Estados Unidos); Sra. Katherine Beaverson (representante de pacientes, Estados Unidos); Dr. Serge Braun (Francia); Dr. Gabriel Brooks (Estados Unidos); Dr. Barry Byrne (Estados Unidos); Dra. Ana Buj-Bello (Francia); Dr. Jeff Chamberlain (Estados Unidos); Dr. Nas Dastgir (Estados Unidos); Dr. Anil Dhawan (Reino Unido); Dr. Kevin Flanigan (Estados Unidos); Sra. Pat Furlong (representante de pacientes, Estados Unidos); Dr. Amitava Ganguli (Reino Unido); Dra. Rebeca Gil (Reino Unido); Dr. Jan Kirschner (Alemania); Dr. Bradley Hamilton (Estados Unidos); Dra. Sharon Hesterlee (representante de pacientes, Estados Unidos); Dra. Juliette Hordeaux (Estados Unidos); Dra. Anna Kajaste-Rudnitski (Italia); Dr. Rohit Kohli (Estados Unidos); Dra. Genevieve Laforet (Estados Unidos); Dr. Dan Levy (Estados Unidos); Dr. Hugh McMillian (Canadá); Dr. Yanis Mimouni (Francia); Dr. Francesco Muntoni (Reino Unido); Dr. Alex Murphy (Suiza); Dr. Kanneboyina Nagaraju (Estados Unidos); Dr. Ros Quinlivan (Reino Unido); Dra. Rotem Orbach (Estados Unidos);

Dr. James Richardson (Estados Unidos); Dra. Isabelle Richard (Francia); Dr. Giuseppe Ronzitti (Francia); Dra. Ulrike Schara-Schmidt (Alemania); Dr. Jonathan Schwartz (Estados Unidos); Dr. Qi Shen (Estados Unidos); Sra. Elizabeth Vroom (representante de pacientes, Países Bajos); Dr. Karim Wahbi (Francia).

Resumen:

El 289º taller internacional del ENMC se celebró del 26 al 28 de septiembre del 2025 y reunió a 38 representantes de grupos de interés de pacientes, industria, y expertos preclínicos y clínicos en enfermedades neuromusculares de Europa y Estados Unidos.

La terapia génica mediada por virus adenoasociado (AAV) es una tecnología muy poderosa con el potencial de mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes afectados por una variedad de trastornos neuromusculares. Varios productos de terapia génica se han aprobado y otros se encuentran en diferentes etapas de desarrollo clínico. En cuanto a los trastornos neuromusculares, dos productos recibieron aprobación regulatoria: la terapia génica AAV9-SMN (onasemnogene abeparvovec, Zolgensma®) para la atrofia muscular espinal (AME), que ha sido administrada comercialmente a más de 10,000 pacientes en todo el mundo; y la terapia génica AAV-Rh74 microdistrofina (delandistrogene moxeparvovec-rokl, Elevidys) para la distrofia muscular de Duchenne (DMD), aprobada por la FDA en 2024 en Estados Unidos. Diversas publicaciones han destacado los beneficios de estas y otras terapias emergentes en el manejo de los trastornos neuromusculares, con beneficios claros en AME con Zolgensma, en pacientes con DMD con Elevidys, y en niños con miopatía miotubular tratados con el vector AAV8 que contiene el gen MTM1, ausente en dicha condición, (resamirigene bilparvovec). No obstante, se han observado un rango de eventos adversos graves causados por estos productos en pruebas clínicas y en el uso en el mercado, incluyendo complicaciones hematológicas, cardíacas y hepáticas, algunas fatales y otras resueltas sin secuelas a largo plazo. Con el fin de continuar el desarrollo de estos productos y mejorar su perfil de riesgo/beneficio, este taller se dedicó a revisar de forma abierta y colaborativa los hallazgos recientes relacionados con estos eventos adversos graves. Se abordaron los mecanismos de manifestación y causa, el papel de los modelos de investigación en la comprensión de estos procesos, y la posible eficacia de tratamientos inmunosupresores existentes para prevenir o mitigar dichos eventos. También se reportaron nuevas manifestaciones de toxicidad relacionadas con la terapia génica con AAV en humanos y se discutió el efecto de distintas modalidades terapéuticas.

Cuatro grupos de trabajo se dedicaron diligentemente durante los seis meses previos al encuentro a preparar las bases del taller, mediante varias teleconferencias. Los grupos se enfocaron en:

1. Eventos adversos causados por el transgén
2. Microangiopatía trombótica
3. Eventos adversos hepáticos
4. Eventos adversos cardíacos

Las presentaciones y discusiones del taller siguieron los temas identificados por los 4 grupos de trabajo, y en particular:

1. **Eventos adversos causados por el transgén:** actualización sobre nuevos eventos adversos relacionados con el rechazo del transgén por el sistema inmune del receptor, ya que a veces el cuerpo reconoce la proteína producida por el transgén como no nativa. Se revisaron los resultados a largo plazo de eventos previamente reportados, los distintos regímenes inmunosupresores y la posibilidad teórica de moderar formas leves de rechazo. Se enfatizó la importancia de caracterizar estos eventos mediante métodos avanzados de laboratorio como histología, histoquímica e inmunohistoquímica, para distinguir la reacción inmunitaria de la patología basal y desarrollar estrategias que promuevan la tolerancia al gen terapéutico por el sistema inmune.
2. **Microangiopatía trombótica:** las manifestaciones clínicas de la microangiopatía trombótica afectan la sangre, los vasos y la coagulación, en varios órganos. Se hizo énfasis en la inmunidad innata, que es una respuesta inmune no específica contra agentes externos que entran al cuerpo, como los vectores de AAV. Factores que pueden desencadenar estos eventos adversos incluyen el tipo de cápside de AAV, la dosis y la posible contaminación por otros ácidos nucleicos en el tratamiento. La discusión incluyó la revisión de tratamientos inmunosupresores actuales o potenciales, para prevenir o manejar estas complicaciones.
3. **Eventos adversos hepáticos:** el AAV administrado sistémicamente vía intravenosa a dosis altas entra primero en contacto con el hígado, lo que puede activar respuestas inmunes innatas o más tarde adaptativas hacia la cápside del AAV aun presente en el hígado. Se prestó especial atención a la respuesta inmune adaptativa potencialmente extremadamente grave que recientemente llevó al fallecimiento de pacientes con trastornos

neuromusculares. La discusión se centró en cómo identificar y estratificar el riesgo de los pacientes antes de la terapia génica con AAV; y en los regímenes inmunosupresores que podrían considerarse en estas emergencias médicas de rápida evolución. Se recalcó en múltiples ocasiones que existe una comprensión incompleta de la dinámica de estos eventos y que debería adquirirse más conocimiento mediante la realización de biopsias hepáticas en pacientes en los que se observe una afectación hepática grave o que estén en alto riesgo.

4. **Eventos adversos cardíacos:** la discusión se centró específicamente en dos casos de pacientes con DMD que fallecieron en la primera semana tras la administración de terapia génica, recalcando que pueden existir interacciones complejas causando una respuesta inmune innata abrumadora y enfermedad pulmonar intersticial. En uno de los casos, la autopsia ayudó a comprender mejor esta complicación.

En una sesión separada se abordaron complicaciones clínicas emergentes o que se han detectado después de terapia génica con AAV, incluyendo una condición multisistema potencialmente severa referida como síndrome de fuga capilar. Se destacó cómo la inflamación basal o el daño vascular preexistente podrían agravar o desencadenar estos efectos secundarios. También se discutieron nuevos métodos de laboratorio para evaluar el sistema inmunitario antes de la terapia génica y predecir como podría responder después de la terapia.

Finalmente, se enfatizó la necesidad de revisar y compartir procedimientos operativos estándar y guías clínicas para recopilar datos sobre estos eventos. Estos esfuerzos permitirán evaluar mejor si cada individuo es un buen candidato para la terapia con AAV y su nivel personal de riesgo antes de recibir la terapia. Se reconoció el valor de compartir datos de estos retos emergentes, asociados con terapias génicas con AAV, abiertamente a nivel precompetitivo y se discutieron estrategias para la recolección y el intercambio efectivo de información.

Se acordaron múltiples iniciativas de colaboración futura, incluyendo registros de pacientes tratados, futuros grupos de trabajo y reuniones para seguir mejorando los protocolos de monitoreo y manejo de los eventos adversos más comunes. Una de las principales conclusiones de las sesiones fue el establecimiento de un marco colaborativo para comprender a detalle las implicaciones del uso de AAV como vector terapéutico en humanos y desarrollar estrategias racionales para abordar sus desafíos y toxicidades de manera proactiva y centrada en el

paciente, de modo que los potenciales beneficios de esta temprana pero revolucionaria tecnología puedan alcanzarse plenamente.

Un informe completo de la conferencia está actualmente en preparación y será publicado en *Neuromuscular Disorders*.