

# en-LISOS

Nº 6 / Octubre 2024

**AVANCES Y PERSPECTIVAS DE LA TERAPIA  
GÉNICA EN ENFERMEDADES MONOGÉNICAS  
ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDAD DE POMPE  
CONGRESO DEL IWGGD 2024  
TESTIMONIO DE LOS PACIENTES**

La revista en castellano de las enfermedades lisosomales



# ÍNDICE

---

## Nota editorial.

Ralf Köhler. *Investigador ARAID*

---

P. 3

## Revisión: Avances y Perspectivas de la Terapia Génica en Enfermedades Monogénicas.

Pilar Giraldo. *FEETEG. Zaragoza. España*

---

P. 4

## Revisión: Actualización en Enfermedad de Pompe.

Jordi Díaz Manera. *John Walton Muscular Dystrophy Research Center, Newcastle University. UK*

---

P. 11

## Comentarios al artículo: Tamizaje para Enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica en Argentina.

Martín Choua, Pablo Neumann, Pedro Quieto, Paula Rozenfeld. *Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP). Argentina*

---

P. 16

## Comentarios al artículo: Terapia génica fetal.

Comité de Redacción de *en-LISOS*. *Zaragoza. España*

---

P. 17

## Congresos: Perlas del 1er Congreso Iberoamericano de GM y MG.

M<sup>o</sup>Camila León-Sanabria, José Elías García Ortíz, Mariela Larrandaburu, Encarna Guillén, Juana Inés Navarrete, Ignacio Zarante

*Red Latinoamericana de Genética Humana (RELAGH). Colombia*

---

P. 18

## Congreso del IWGGD 2024: Lo mejor del 2º Congreso del IWGGD.

Maximiliano Ormazabal, Andrea Dardis

*Centro Regional de Enfermedades Raras Hospital Universitario "Santa María de la Misericordia" Udine. Italia*

---

P. 21

## Tesis Doctorales

Esther Valero Tena

*Dpto Medicina Interna. Hospital MAZ. Zaragoza. España*

---

P. 24

## Testimonios.

Dr. Raul Chertkoff

*Israel*

---

P. 28

## El punto de vista de los pacientes

Adrián Ferrer, Montse Castella

*España*

---

P. 29

La posibilidad de transferir una información genética correctora de un defecto heredado ha sido desde hace décadas el anhelo de investigadores y pacientes con defectos congénitos. Podemos decir que ese ensueño tras diversos intentos ha llegado. La terapia génica es una forma innovadora de corregir defectos genéticos mediante la introducción en el organismo a través de un vehículo, de genes funcionales que reviertan la carencia de actividad de determinadas proteínas. La terapia génica ha pasado la prueba de concepto con éxito en determinados modelos de enfermedades monogénicas, demostrando la viabilidad incluso en aplicaciones intraútero para modificar diversas afecciones hereditarias. Todavía existen desafíos técnicos y obstáculos derivados de la complejidad de determinadas enfermedades de baja frecuencia, pero la investigación en curso está avanzando con paso firme en el camino de dar soluciones para el tratamiento de trastornos genéticos raros.

La capacidad potencial de la terapia génica, para corregir con precisión variantes genéticas e introducir genes sanos en las células diana abre nuevas vías, para abordar enfermedades hereditarias de diversa índole y otros trastornos genéticos, revolucionando la forma de obtener mejores y persistentes resultados de atención médica.

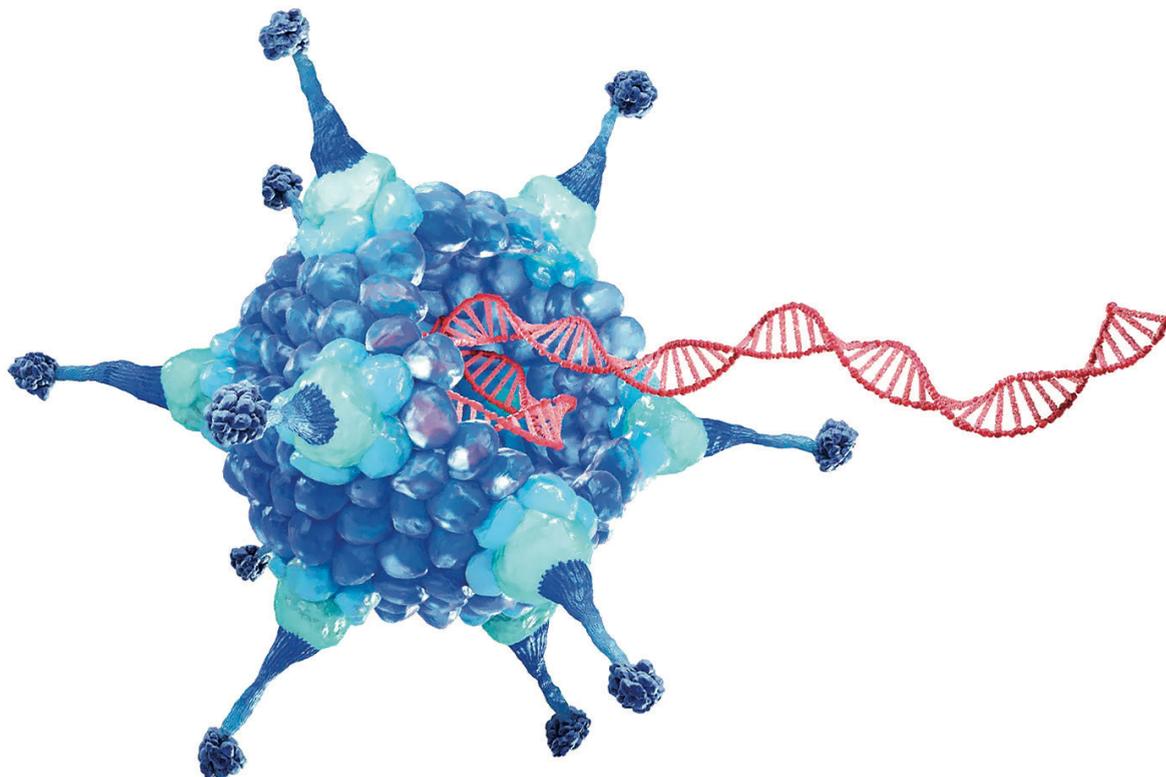
La aplicación de terapia génica en algunas enfermedades hematológicas como hemoglobinopatías, defectos de coagulación, enfermedades neurodegenerativas, retinianas y metabólicas lisosomales ya es una realidad gracias a la mejora en eficacia y seguridad de los vectores víricos utilizados, aunque persisten problemas por resolver para conseguir su aplicación generalizada, como el rechazo inmunológico, el rango de reconocimiento del RNA generado, la posibilidad de repetir el procedimiento y su elevado coste económico.

Sin embargo, los buenos resultados obtenidos en enfermedades dependientes de tratamientos crónicos o de la necesidad de recibir periódicamente componentes sanguíneos abre la puerta y las ventanas a conseguir una situación próxima a la curación y desde luego mantener la independencia de tratamientos biológicos, también muy costosos.

Una de las principales limitaciones del procedimiento en las terapias génicas "in vivo" es que actualmente hasta el 50% de los pacientes no pueden recibir este tipo de tratamiento debido a la inmunidad desarrollada por el potencial receptor contra los vehículos utilizados, es decir las cápsidas virales. Los avances tecnológicos están ayudando a superar esta barrera inmunológica y se está trabajando en el desarrollo de cápsidas modificadas de adenovirus asociados que evitan el ataque de los anticuerpos neutralizantes preexistentes. También los protocolos de inmunosupresión pueden proporcionar una técnica alternativa para evitar la inmunidad preexistente y detener la inmunidad adaptativa al vector, permitiendo volver a administrar nuevas dosis si fuera necesario. De forma más precisa la tecnología CRISPER puede superar estas barreras, pero todavía está en fase experimental para las enfermedades lisosomales.

Los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en estos momentos en diversas enfermedades monogénicas, exploran estos tratamientos y sus resultados tendrán un impacto significativo en el avance futuro de las terapias genéticas y celulares. Actualmente hay una importante investigación activa que se está realizando para desarrollar innovaciones revolucionarias para conseguir la corrección de mutaciones genéticas in vivo.

La terapia génica es un procedimiento apasionante ya en el presente y lo será aún más para las generaciones futuras. La capacidad de prevenir enfermedades genéticas o detener enfermedades que se transmiten de generación en generación utilizando técnicas avanzadas que permitan tratar al feto en el útero es un paso de gigante para llegar a la curación completa.



# AVANCES Y PERSPECTIVAS DE LA TERAPIA GÉNICA EN ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS

Pilar Giraldo Castellano

Presidenta de FEETEG, Presidenta del Grupo Español de Enfermedades de Depósito Lisosomal de la SEHH Zaragoza. España

giraldocastellano@gmail.com

## Resumen

La terapia génica es un enfoque moderno y eficaz para el tratamiento de enfermedades que se consideraban incurables con los métodos tradicionales. En las dos últimas décadas, este campo ha arrojado resultados clínicos prometedores, con muchos productos aprobados para el tratamiento de diversas enfermedades, como el cáncer y las enfermedades monogénicas, infecciosas y metabólicas. Los fármacos modernos de terapia génica son tratamientos eficaces para diversas enfermedades e incluyen moléculas de RNA de interferencia (siARN), nucleótidos antisentido, vectores víricos, plasmidos, y vacunas combinadas víricas y de ARNm. Cada grupo de fármacos tiene su propio mecanismo de acción en función del objetivo de la terapia. Se incluye información sobre algunos ensayos clínicos que se están desarrollando. Los avances actuales en las tecnologías de terapia génica son muy prometedores para el futuro de la medicina. A medida que se desarrollen y prueben más productos, seguirán aumentando las posibilidades de tratar afecciones antes intratables, lo que allanará el camino a opciones terapéuticas innovadoras.

**Palabras claves:** pequeño RNA de interferencia, oligodesoxirribonucleótidos antisentido, vectores genéticos, enfermedades lisosomales.

## Abstract

Gene therapy is a modern and effective approach to the treatment of diseases that were considered incurable by traditional methods. Over the past two decades, this field has yielded promising clinical results, with many products approved for the treatment of various diseases, including cancer, monogenic, infectious and metabolic diseases. Modern gene therapy drugs are effective treatments for various diseases and include RNA interference (siRNA) molecules, antisense nucleotides, viral vectors, plasmids, and combined viral and mRNA vaccines. Each group of drugs has its own mechanism of action depending on the target of therapy. Information on some clinical trials under development is included. Current advances in gene therapy technologies hold great promise for the future of medicine. As more products are developed and approved, the possibilities for treating previously untreatable conditions will continue to increase, paving the way for innovative therapeutic options.

**Key words:** small interfering RNA, antisense oligodeoxyribonucleotides, genetic vectors, lysosomal disorders.

## 1. Introducción

La terapia génica es una de las áreas más innovadoras y prometedoras en la medicina moderna. Busca la solución para abordar enfermedades genéticas, empleando diferentes estrategias que modifiquen la expresión genética en las células diana utilizando vehículos virales o de otro tipo (1).

A través de la manipulación de los genes, la terapia génica tiene el potencial de corregir mutaciones que causan enfermedades, regular genes mal expresados o incluso proporcionar nuevas funciones a las células (2).

## 2. Historia y Desarrollo de la Terapia Génica

La terapia génica tiene ya una historia, las primeras técnicas de manipulación genética se iniciaron en la década de 1970. El primer ensayo clínico con terapia génica se llevó a cabo en 1990 en un paciente con inmunodeficiencia combinada severa (ADA-SCID). A partir de los 2000 se producen los mayores avances y expansión utilizando vectores virales para introducir material genético en las células. Es el más utilizado para enfermedades hereditarias monogénicas. Otro abordaje son las técnicas CRISPR que implican agregar, eliminar o cambiar partes específicas del ADN del individuo. Esta tecnología aún se encuentra en una etapa temprana para garantizar la seguridad y eficacia de la edición del genoma para prevenir o tratar afecciones o enfermedades genéticas humanas (3).

El paso importante, se produjo en 2017 con la primera terapia génica que fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de US (FDA), para la amaurosis congénita de Leber tipo 2, un tipo de ceguera producido por distrofia retiniana (4). Otras líneas de actuación autorizadas utilizando RNA de interferencia como el silenciamiento de genes, se ha aplicado al tratamiento de la amiloidosis por transtiretina hereditaria (5). Y en la edición del genoma, otra estrategia que se facilita mediante tecnologías basadas en repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interesparadas

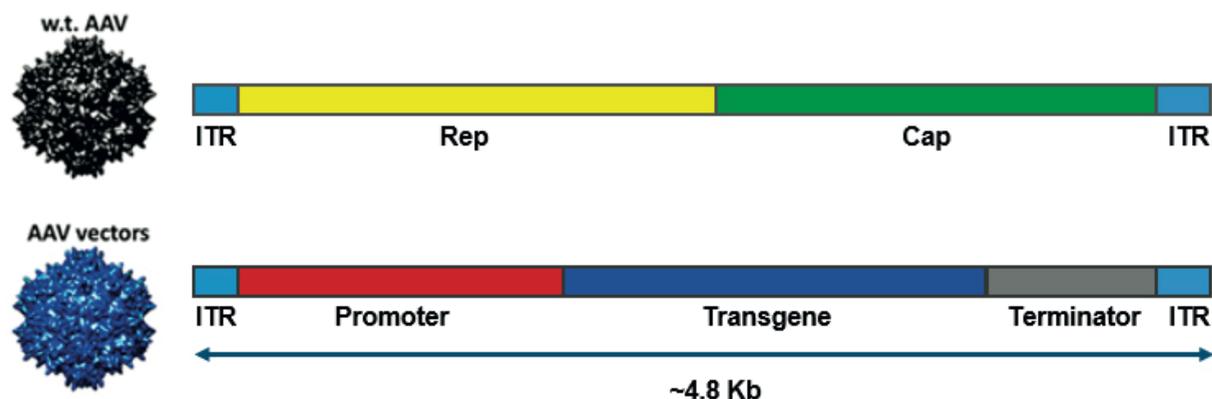
(CRISPR) para permitir modificaciones directas del genoma somático. Con esta tecnología tanto la FDA como la agencia europea han autorizado el tratamiento con Casgevy eficaz contra dos enfermedades potencialmente letales: la anemia de células falciformes y la beta talasemia (6).

## 3. ¿Cómo actúa la terapia génica?

La terapia génica ex vivo implica extraer células del paciente, modificarlas genéticamente y reintroducirlas una vez provocada la aplasia en los pacientes. Por el contrario, la terapia génica in vivo lleva directamente material genético a las células diana. Hasta la fecha, se han completado, están en curso o han sido aprobados 3.900 ensayos clínicos de terapia génica en todo el mundo (7).

Por el momento, un total de 14 terapias génicas ex vivo y 29 in vivo han obtenido la aprobación principalmente a través de la FDA, de estas terapias génicas aprobadas, 17 no utilizan virus como vectores, mientras que 26 sí lo hacen.

Son varios, los vectores víricos utilizados en terapia génica in vivo, incluidos adenovirus (Ad), retrovirus, lentivirus y el virus del herpes simple (HSV). Los vectores de virus adenoasociados (AAV) se han convertido en la opción preferida en los ensayos clínicos y las terapias aprobadas por la FDA, debido a su amplio tropismo tisular, su buen perfil de seguridad y su versátil proceso de fabricación (8). Son virus pequeños con ADN de cadena sencilla de 4.7 Kb y su genoma contiene dos genes: rep (replicación) y cap (cápside), en los extremos terminales se encuentran las secuencias terminales llamadas ITRs (Inverted Terminal Repeats) de 145 nucleótidos que forman una estructura de horquilla en forma de T debido a su naturaleza palindrómica (9). Los ITRs son los únicos elementos cis que se requieren para la replicación y empaquetamiento viral. Figura 1. Es importante destacar que su patogenicidad es mínima, rara vez se integran en el genoma del huésped y pueden mantener la expresión transgénica a largo plazo en diferentes tejidos. Además, los vectores basados en algunos serotipos de AAV son capaces de tener una entrada celular y una expresión transgénica eficientes, lo que mejora la eficacia de la transducción.



**Figura 1.** Representación esquemática de los componentes del vector viral AAV wild type y recombinante. Tomada de [www.discoverymedicine.com](http://www.discoverymedicine.com).

El AAV recombinante (rAAV) ha sido diseñado para mejorar la especificidad, los genes propios son eliminados, lo que aumenta su seguridad en aplicaciones clínicas y en su lugar se incorpora el gen promotor y el transgén. Los rVAA transducen células que se encuentran tanto en división como en reposo. Infectan varios tipos celulares, inclu-

yendo sistema nervioso, hígado, músculo esquelético, riñón, pulmón y ojos; inducen una limitada respuesta inmune humoral y celular por su incapacidad de transducir células dendríticas (10). Debido a su pequeño tamaño, naturaleza no patógena, tropismo tisular versátil, expresión transgénica episomal duradera, incompetencia en la replicación, cápsides modificables y adaptabilidad para la diversa entrega de carga útil, se han convertido en los más utilizados. Sie-

te productos de terapia génica basados en rAAV han recibido la aprobación regulatoria, sin embargo quedan aspectos a mejorar como la intensidad de la respuesta inmune, efectos adversos potenciales como genotoxicidad, hepatotoxicidad, microangiopatía trombótica y neurotoxicidad, lograr la especificidad del tejido y reducir la complejidad de fabricación.

**Tabla 1.** Algunos subtipos de AAV y su tropismo celular en humanos (11)

| Subtipo | Receptor celular | Tejido específico  |
|---------|------------------|--|
| AAV1    | N-ácido siálico  | Músculo esquelético, SNC, pulmón, corazón, retina, páncreas. |
| AAV2    | HSPG             | Corazón, retina, SNC, hígado, músculo esquelético, pulmón.   |
| AAV3    | HSPG             | Hígado.  |
| AAV4    | O-ácido siálico  | SNC, retina, corazón.  |
| AAV5    | N-ácido siálico  | Retina, SNC, pulmón, riñón, páncreas.                        |
| AAV6    | N-ácido siálico  | Corazón, hígado, músculo esquelético, retina.                |
| AAV7    | Desconocido      | Hígado.  |
| AAV8    | Desconocido      | Corazón, SNC, retina, hígado, músculo esquelético.           |
| AAV9    | Galactosa        | SNC, retina, corazón, pulmón, hígado, músculo esquelético.   |
| AAV10   | Desconocido      | Retina, SNC, pulmón, músculo esquelético.                    |
| AAV11   | Desconocido      | Músculo esquelético.   |
| AAV12   | Desconocido      | Glándulas salivares, músculo esquelético                     |

HSPG: polisacárido heparan-sulfato proteoglicano

El AAV9 se identificó por primera vez en tejido hepático humano, pero tiene un fuerte tropismo cerebral debido a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, lo que lo convierte en una opción común para la transducción al sistema nervioso central (SNC) (12).

AAV7 y AAV8 se aislaron en el corazón y los ganglios linfáticos de los macacos rhesus y mostraron tropismo por el músculo esquelético y el hígado (13).

Una barrera biológica limitante en la aplicación de los vectores de adenovirus asociados es que entre el 40% y el 80% de las personas tienen anticuerpos neutralizantes contra los serotipos conocidos (14). La búsqueda de variantes de AAV y vectores alternativos es prioritaria para eludir esta limitación.

### 3.1- Mecanismo de acción

Después de unirse a la superficie celular, el rAAV se internaliza mediante endocitosis

utilizando diferentes mecanismos, que pueden variar según el tipo de célula y los serotipos de rAAV. Las partículas de rAAV introducidas en los endosomas se someten a cambios de conformación dependientes del pH y son transportadas a través del retículo endoplásmico de Golgi y llegan al núcleo a través del complejo de poros nucleares (15). Figura 2.

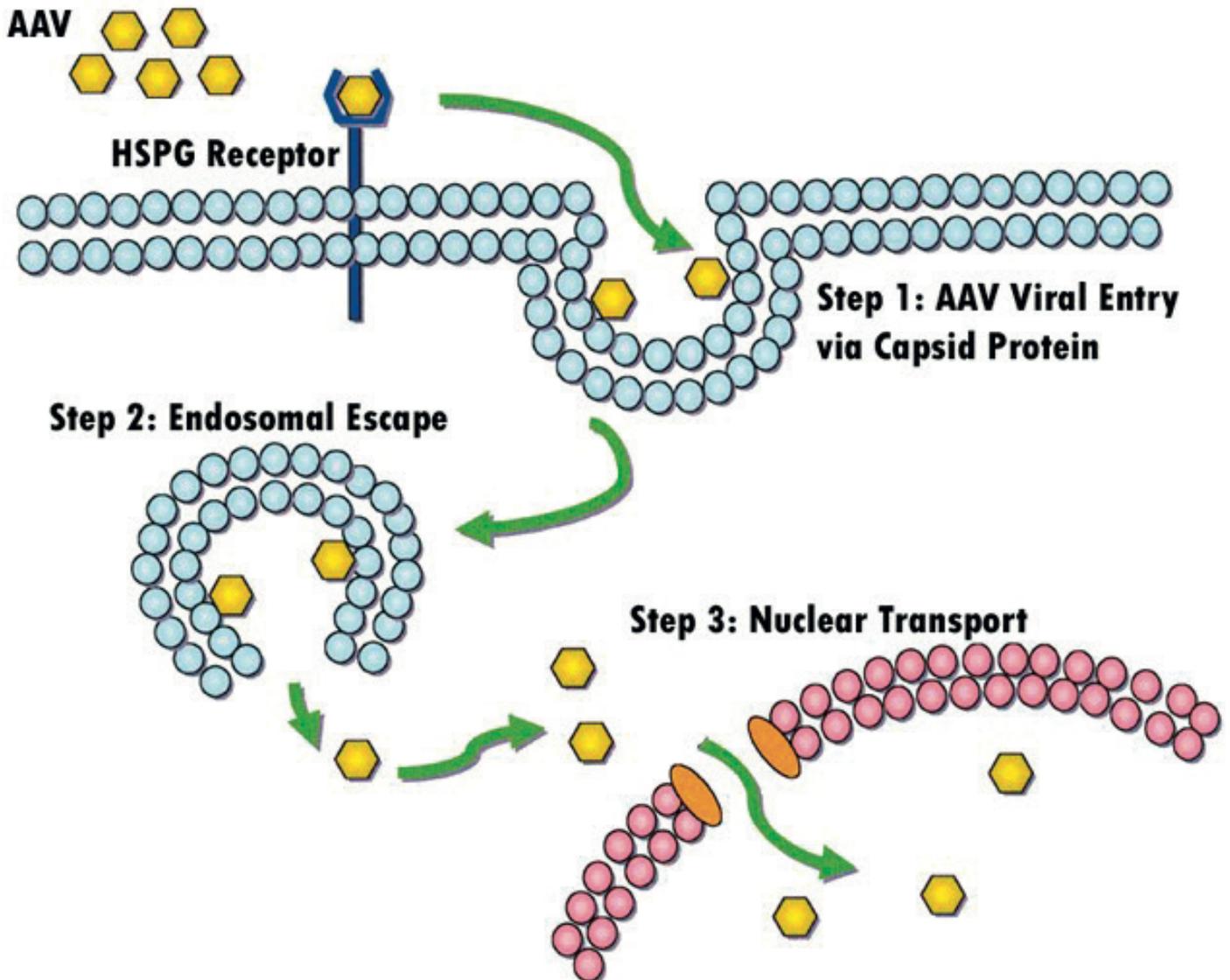


Figura 2. Mecanismo de infección de la célula diana a través del receptor HSPG. Tomado de [www.signagen.com](http://www.signagen.com)

Una vez que las partículas virales están dentro del núcleo, el genoma ssDNA se libera y se convierte en ADN bicatenario (dsDNA) mediante un proceso conocido como síntesis de segunda hebra. Luego se inicia la transcripción a partir de la ITR autocebada en el extremo 3' del genoma. Figura 3 El ge-

nomia puede convertirse en una estructura de ADNbc mutando un motivo ITR interno, lo que permite una replicación más rápida y una transducción mejorada en comparación con la ITR monocatenaria. Genoma de rAAV (ssAAV). Sin embargo, este diseño del genoma de AAV autocomplementario (scAAV)

reduce la capacidad de empaquetamiento a la mitad (16). El genoma de dsDNA posteriormente sufre circularización y concatemersación, estabilizando el genoma del vector para la persistencia episomal en células postmitóticas.

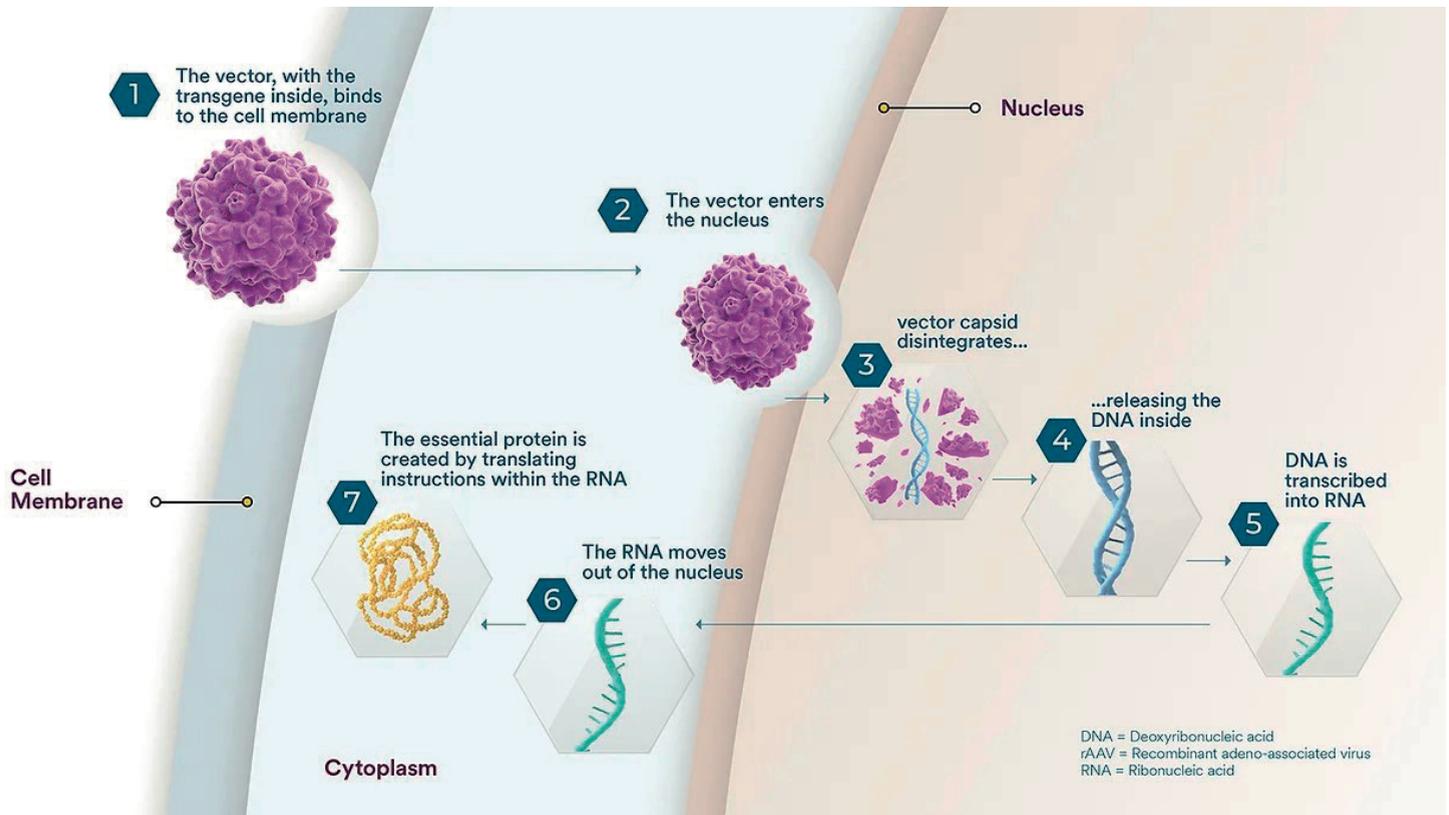


Figura 3. Proceso de síntesis intracelular de la proteína. Tomado de www.brown-tth.com

### 3.2 Tratamientos de Terapia Génica in vivo autorizados y comercializados (17,18)

Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma™) terapia génica con el vector AAV9 en indicación para la atrofia muscular espinal (SMA).

Inotersen (Tegsedi™) inhibidor oligonucleótido antisentido indicado en el tratamiento de adultos con amiloidosis familiar por transtiretina.

Patisirán sódico (Onpattro™) nanopartículas lipídicas para el tratamiento de adultos con amiloidosis familiar por transtiretina.

Vutrisirán (Amvuttra™) autorizado por la EMA para el tratamiento en adultos con amiloidosis familiar con polineuropatía estadio 1 o 2 por transtiretina.

Volanesorsén sódico (Waylivra™) oligonucleótido antisentido que está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemía familiar.

Golodirsén (Vyondis53®) oligonucleótido antisentido, aprobado por la FDA para el tratamiento de niños y adultos con Distrofia muscular de Duchenne.

Viltolarsén (Vitepsó®) oligonucleótido antisentido, aprobado por la FDA para pacientes con Distrofia muscular de Duchenne susceptibles de omisión del exón 53.

Casimersén (Amondys 45®) oligonucleótido antisentido, aprobado por la FDA para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne en pacientes susceptibles de omitir el exón 45

Delandistrogene moxeparvovec-rokl (Elevidys®) terapia génica con el vector rAAV

aprobado por la FDA para el tratamiento de niños mayores de 4 años con distrofia muscular de Duchenne

Givosirán (Givlaari™) ácido ribonucleico pequeño de interferencia que se utiliza para el tratamiento de la porfiria hepática aguda en adultos y adolescentes a partir de 12 años

Lumasirán sódico (Oxlumo™) ácido ribonucleico pequeño de interferencia que se utiliza para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (PH1) en niños y adultos.

Nedosirán (Rivfloza®) ácido ribonucleico pequeño de interferencia aprobado para el tratamiento de niños mayores de 9 años y adultos con hiperoxaluria primaria de tipo 1.

Inclisirán (Leqvio™) ácido ribonucleico pequeño de interferencia que actúa interfiriendo con el ARN y reduce los niveles de colesterol LDL.

Eladocagén exuparvovec. (Upstaza™) medicamento de terapia génica AAV2 indicado en el tratamiento de pacientes mayores de 18 meses con diagnóstico de deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa.

Beremagene geperpavec-svdt (Vyjuvek ®) terapia génica tópica con el vector del virus del herpes HSV1, aprobada por la FDA para el tratamiento de la epidermolísis bullosa distrofica

Etranacogén dezaparvovec (Hemgenyx™) terapia génica con el vector AAV5, se utiliza para el tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave.

Valoctocogén roxaparvovec (Roctavian™) terapia génica con el vector AAV5 para el tratamiento de la hemofilia A grave.

Nadofaragene firadenovec-vncg (Adstiladrin®) terapia génica basada en un vector adenoviral que administra el gen del interferón alfa-2b humano a las células de la pared de la vejiga.

Tofersen (Qalsody®) oligonucleótido antisentido aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica causada por el gen SOD1.

### 4. Terapia génica en enfermedades lisosomales

Las enfermedades lisosomales son un grupo de más de 70 trastornos hereditarios causados por la disfunción de los lisosomas, orgánulos responsables de la degradación y reciclaje de diversos componentes celulares. En su mayoría son provocadas por variantes en los genes que codifican las enzimas lisosomales específicas y el déficit de actividad de las mismas provoca la acumulación de sustratos no degradados en las células diana con la consecuente disfunción celular. La mayoría de estas entidades son monogénicas por lo cual la terapia génica constituye una opción atractiva para su reparación (19).

## 4.1 Mecanismos Fisiopatológicos de las Enfermedades Lisosomales (20)

Las enfermedades lisosomales más frecuentes dentro de la singularidad son: Enfermedad de Gaucher (deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida). Enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa A). Mucopolisacaridosis (deficiencia de diversas enzimas que degradan los

glucosaminoglicanos). ASMD (acumulación de esfingomielinina debido a la deficiencia de esfingomielinasa). Enfermedad de Pompe (deficiencia de alfa-glucosidasa ácida). Enfermedad por depósito de esteres de colesterol (deficiencia de Lipasa ácida lisosomal).

La acumulación de sustratos tóxicos en los lisosomas puede afectar a diversas estructuras orgánicas, especialmente el hígado, el bazo, el sistema nervioso, el corazón, los vasos sanguíneos, el riñón o el músculo esquelético.

## 4.2 Tratamientos Actuales: Limitaciones y Necesidad de Nuevas Estrategias (21)

Los tratamientos convencionales incluyen:

**4.2.1- Terapia de sustitución enzimática (ERT):** Se administra periódicamente la enzima recombinante por vía IV para degradar el material acumulado en los lisosomas. Limitaciones: La ERT no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que limita su efectividad en las manifestaciones neurológicas.

**4.2.2- Terapia por reducción del sustrato:** Bloquea la vía metabólica para disminuir la síntesis de sustratos tóxicos. Cómo ventajas son activas por vía oral.

**4.2.3- Chaperonas farmacológicas:** Ayudan al plegamiento correcto de la proteína disfuncional y evitan que sea eliminada por el mecanismo celular de degradación.

Estas terapias son paliativas, no curativas, no atraviesan barrera hematoencefálica y requieren su administración de por vida, lo que impulsa la necesidad de búsqueda de nuevas estrategias para corregir la causa subyacente.

La terapia génica ofrece la posibilidad de restaurar la función enzimática deficiente mediante la introducción de una copia funcional del gen mutado directamente en las células del paciente.

Los vectores virales ampliamente utilizados en estas entidades son los Adenoasociados (AAV) y los Lentivirus: Vectores de ARN utilizados para modificar células madre hematopoyéticas ex vivo, especialmente útiles en enfermedades con manifestaciones neurológicas. Otra opción de futuro es la edición génica mediante la técnica CRISPR que puede corregir directamente las mutaciones patogénicas sin necesidad de vectores virales.

## 4.3 Algunos ensayos clínicos en activo para Enfermedades Lisosomales (22).

La terapia génica ha demostrado un gran potencial en el tratamiento de las enfermedades lisosomales, y actualmente hay varios ensayos clínicos en marcha que buscan validar la seguridad y eficacia de estas terapias. A continuación, se describen algunos de los ensayos clínicos más destacados:

### 4.3.1- Enfermedad de Pompe (Deficiencia de GAA)

- Ensayo clínico: A Phase 1/2, Open-Label, Ascending-Dose Clinical Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of AT845, an AAV8-Delivered Gene Transfer Therapy in Patients With Late Onset Pompe Disease (FORTIS). ID: NCT04174105. Compañía patrocinadora: Astellas Gene Therapies.

- Descripción: Ensayo clínico de fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de un vector viral adenoasociado (AAV8) que contiene una copia del gen *GAA*, responsable de la producción de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA). El objetivo es restaurar la actividad enzimática en pacientes con enfermedad de Pompe para reducir la acumulación de glucógeno en las células.

- Resultados preliminares: En los primeros pacientes tratados, se ha observado una mejora significativa en la actividad de la enzima *GAA*, lo que sugiere un potencial para reducir la progresión de la enfermedad.

### 4.3.2. Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) - Síndrome de Hurler

- Ensayo clínico: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of OTL-203 in Subjects With MPS-IH Compared With Standard of Care With Allogeneic HSCT (HURCULES). ID: NCT06149403. Compañía patrocinadora: Orchard Therapeutics.

- Descripción: Ensayo clínico multicéntrico y randomizado se basa en la modificación ex vivo de células madre hematopoyéticas mediante un vector lentiviral que introduce el gen *IDUA* responsable del déficit de alfa-L-iduronidasa, la enzima deficiente en pacientes con MPS I. Una vez modificadas, estas células se reinfunden en el paciente, donde se espera que restauren la actividad enzimática tanto en el sistema nervioso central como en otros tejidos afectados. El estudio se compara con el tratamiento estándar de trasplante de precursores hematopoyéticos.

- Resultados preliminares: Los pacientes tratados han mostrado una restauración duradera de la actividad enzimática y una reducción de los niveles de glucosaminoglicanos (GAGs) acumulados.

### 4.3.3. Enfermedad de Fabry (Deficiencia de Alfa-galactosidasa A)

- Ensayo clínico: An Open-label, Phase 1/2 Trial of Gene Therapy 4D-310 in Adults With Fabry Disease. ID: NCT04519749. Compañía patrocinadora: 4D Molecular Therapeutics.

- Descripción: Estudio de fase I/II para evaluar un nuevo vector AAV que transporta el gen *GLA* de la alfa-galactosidasa A, la enzima deficitaria en pacientes con enfermedad de Fabry. El tratamiento está dirigido a restaurar la actividad enzimática y reducir la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) en los lisosomas.

- Resultados preliminares: Los primeros informes han mostrado una mejora significativa en la actividad enzimática plasmática, lo que ha llevado a una reducción en la acumulación de Gb3 en tejidos.

### 4.3.4 Mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) - Síndrome de Hunter

- Ensayo clínico: Ascending Dose Study of Genome Editing by the Zinc Finger Nuclease (ZFN) Therapeutic SB-913 in Subjects With MPS II. ID: NCT03041324. Compañía patrocinadora: Sangamo Therapeutics.

- Descripción: Ensayo clínico de fase I/II que utiliza la tecnología ZFN (nucleasas de dedo de zinc) para insertar una copia funcional del gen *IDS* de la iduronato-2-sulfatasa en el genoma del paciente. Este enfoque de edición genética in vivo tiene el potencial de proporcionar una corrección permanente de la deficiencia enzimática en los pacientes con síndrome de Hunter.

- Resultados preliminares: Los primeros pacientes han mostrado niveles aumentados de la enzima iduronato-2-sulfatasa en el plasma, lo que sugiere que la edición genética ha sido satisfactoria. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo y la seguridad de esta terapia.

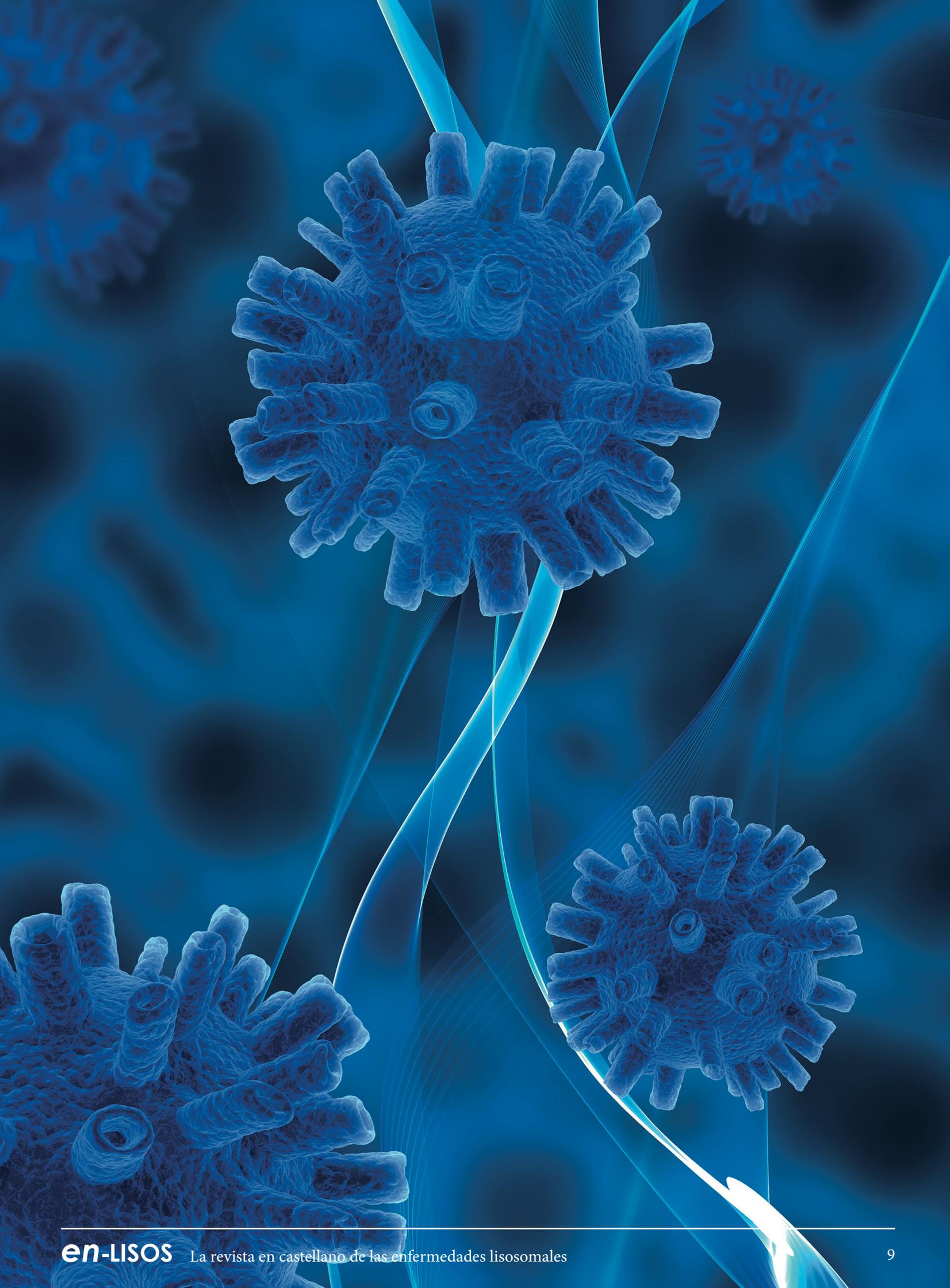
### 4.3.5. Enfermedad de Gaucher tipo I y III

- Ensayo clínico: Gene Therapy for Gaucher Disease Type 1 and 3 (PR001). ID: NCT04127578.

- Descripción: Ensayo clínico que se centra en el uso de un vector AAV9 que contiene una copia funcional del gen *GBA1* para tratar a pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I y III.

- Resultados preliminares: Los datos pre-clínicos sugieren que esta terapia tiene el potencial de restaurar la función enzimática, mejorar los síntomas y reducir el almacenamiento de lípidos en los tejidos afectados. Los ensayos clínicos están en curso para determinar la seguridad y la eficacia en humanos.

Estos estudios clínicos suponen un avance significativo en el tratamiento de las enfermedades lisosomales, intentando superar a las terapias paliativas. La terapia génica constituye una solución potencialmente curativa al abordar la causa genética subyacente de la enfermedad y brindar beneficios a largo plazo. En relación a efectos adversos, la toxicidad mediada por el sistema inmunitario sigue siendo un reto para el éxito de la transferencia de genes mediante vectores AAV, especialmente cuando se requieren dosis elevadas para corregir la enfermedad genética diana (23). La inmunosupresión, se ha utilizado con éxito para atenuar algunas de las respuestas inmunitarias inducidas por vectores AAV (24). Por tanto, el desafío principal seguirá siendo la mejora de la entrega génica, especialmente en los casos que afectan el sistema nervioso central, pero las innovaciones en vectores virales y la edición génica están avanzando rápidamente.



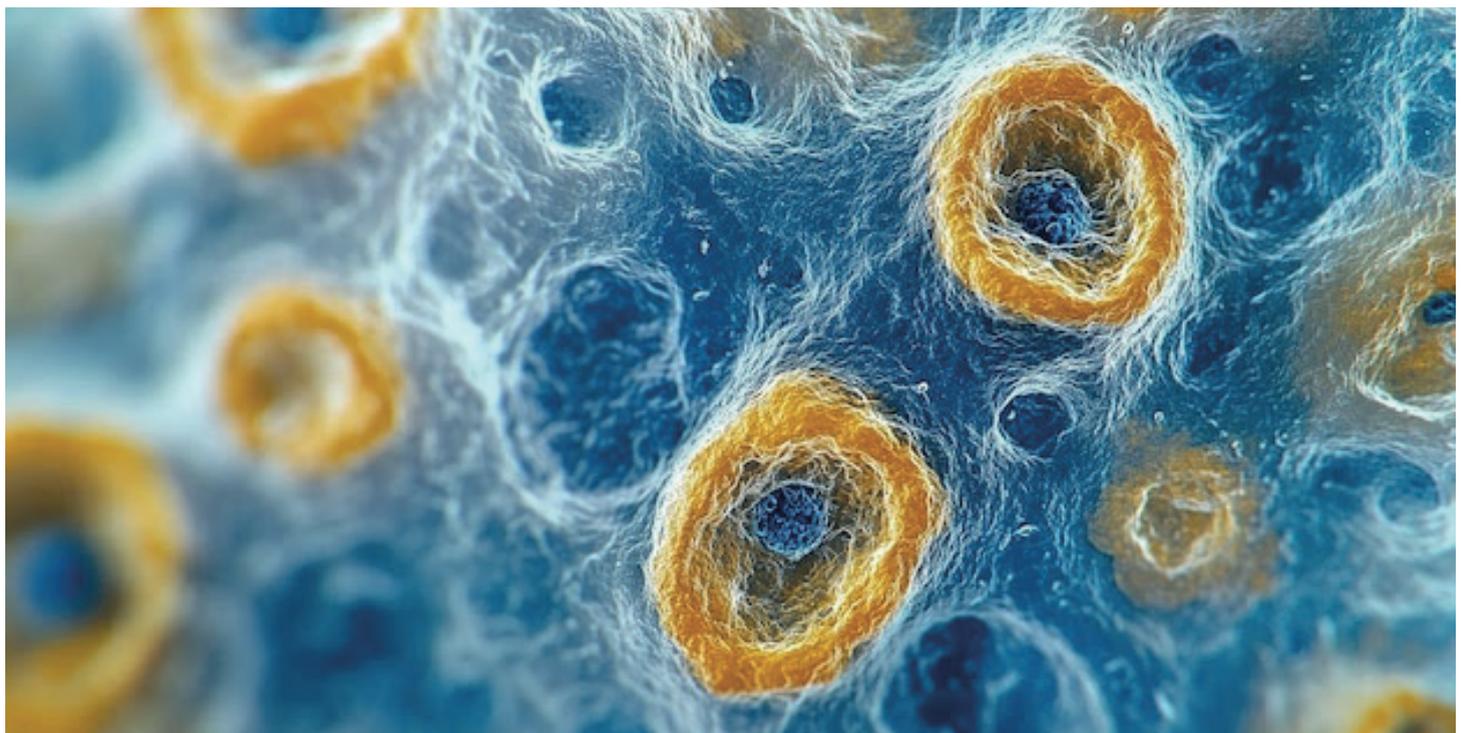
## Conclusiones

La terapia génica está en la cúspide de revolucionar la medicina, ofreciendo nuevas esperanzas para enfermedades que anteriormente eran intratables. Aunque quedan obstáculos importantes por superar, el progreso en el campo sugiere que la terapia génica se convertirá en una parte fundamental

de la medicina personalizada. Las vías de estudio en desarrollo son las terapias génicas de próxima generación con el uso de tecnologías como la edición de genes no virales. La utilización en enfermedades más complejas como la diabetes y trastornos psiquiátricos.

## Referencias

- 1.-Valerievna E, Ekaterina G, Kulikova A, Alexandrovich Y, Paveliev IA, Sergeevna O, et al. Modern gene therapy drugs. *Journal: Genes & Cells*, 2024, 19 (1) 21 DOI: 10.17816/gc601855
- 2.- Henderson ML, Zieba JK, Li X, Campbell DB, Williams MR, Vogt DL, et al. Gene Therapy for Genetic Syndromes: Understanding the Current State to Guide Future Care. *BioTech (Basel)*. 2024;13(1):1. doi: 10.3390/biotech1301000
- 3.-<https://www.asgct.org/education/different-approaches> accessed 16 SEP 2024
- 4.- Yang P, Pardon LP, Ho AC, Lauer AK, Yoon D, Boye SE et al. Safety and efficacy of ATSN-101 in patients with Leber congenital amaurosis caused by biallelic mutations in *GUCY2D*: a phase 1/2, multicentre, open-label, unilateral dose escalation study. *Lancet*. 2024;404(10456):962-970. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01447-8
- 5.-Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs*. 2023;37(2):127-142. doi: 10.1007/s40259-023-00577-7.
- 6.- Tariq H, Khurshid F, Khan MH, Dilshad A, Zain A, Rasool W, et al. CRISPR/Cas9 in the treatment of sickle cell disease (SCD) and its comparison with traditional treatment approaches: a review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86(10):5938-5946. doi: 10.1097/MS9.0000000000002478.
- 7.-Ginn SL, Mandwie M, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2023-an update. *J Gene Med*. 2024 Aug;26(8):e3721. doi: 10.1002/jgm.3721
- 8.- Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(5):358-78.
- 9.- <https://www.discoverymedicine.com>. accessed 16 SEP 2024
- 10.- Liu D, Li T, Liu L, Che X, Li X, Liu C, Wu G. Adeno-associated virus therapies: Pioneering solutions for human genetic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2024;S1359-6101(24)00078-9. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.09.003.
- 11.- Matsuzaka Y, Yashiro R. Therapeutic Application and Structural Features of Adeno-Associated Virus Vector. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(8):8464-8498. doi: 10.3390/cimb46080499.
- 12.- Gao G, Vandenberghe LH, Alvira MR, Lu Y, Calcedo R, Zhou X, Wilson JM. Clades of Adeno-associated viruses are widely disseminated in human tissues. *J Virol*. 2004;78(12):6381-8. doi: 10.1128/JVI.78.12.6381-6388.2004.
- 13.- Cabanes-Creus M, Navarro RG, Zhu E, Baltazar G, Liao SHY, Drouyer M, et al. Novel human liver-tropic AAV variants define transferable domains that markedly enhance the human tropism of AAV7 and AAV8. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;24:88-101. doi: 10.1016/j.omtm.2021.11.011.
- 14.- Fitzpatrick Z, Leborgne C, Barbon E, Masat E, Ronzitti G, van Wittenberghe L, et al. Influence of Pre-existing Anti-capsid Neutralizing and Binding Antibodies on AAV Vector Transduction. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;9:119-129. doi: 10.1016/j.omtm.2018.02.003
- 15.- <https://www.signagen.com>. accessed 16 SEP 2024
- 16.- <https://www.brown-tth.com>. accessed 16 SEP 2024
- 17.-Mohammadian Gol T, Zahedipour F, Trosien P, Ureña-Bailén G, Kim M, Antony JS, Mezger M. Gene therapy in pediatrics - Clinical studies and approved drugs (as of 2023). *Life Sci*. 2024;348:122685. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122685.
- 18.- <https://www.aemps.gob.es>. accessed 30 SEP 2024.
- 19.-Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- 20.- Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D., Childs, B., Kinzler, K. W., and Vogelstein, B. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th ed., McGraw-Hill, New-York, 2001, p. 7012
- 21.-Seregin SS, Amalfitano A. Gene therapy for lysosomal storage diseases: progress, challenges and future prospects. *Curr Pharm Des*. 2011;17(24):2558-74. doi: 10.2174/138161211797247578.
- 22.- <https://www.clinicaltrials.gov>. accessed 30 SEP 2024.
- 23.- Ertl HCJ. Mitigating Serious Adverse Events in Gene Therapy with AAV Vectors: Vector Dose and Immunosuppression. *Drugs*. 2023;83(4):287-298. doi: 10.1007/s40265-023-01836-1
- 24.- Kachanov A, Kostyusheva A, Brezgin S, Karandashov I, Ponomareva N, Tikhonov A, et al. The menace of severe adverse events and deaths associated with viral gene therapy and its potential solution. *Med Res Rev*. 2024;44(5):2112-2193. doi: 10.1002/med.22036



# ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDAD DE POMPE

Jordi Díaz Manera

John Walton Muscular Dystrophy Research Center, Newcastle University Translational and Clinical Research Institute. Newcastle University. UK

Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares, Institut de Recerca del Hospital de la Santa. Creu i Sant Pau Barcelona. España

Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER)

Jordi.Diaz-Manera@newcastle.ac.uk

## Resumen

En este artículo vamos a revisar las últimas novedades publicadas en relación a la enfermedad de Pompe. La enfermedad de Pompe se produce por mutaciones en el gen AAG que codifica para la enzima alfa-glucosidasa ácida (AAG) responsable del metabolismo del glucógeno en el interior de los lisosomas de las células [1]. Consecuentemente, la ausencia o disfunción del enzima lleva a la acumulación del glucógeno en el interior de las células del cuerpo. Existen dos fenotipos clínicos fundamentalmente, la forma de inicio de infantil (IOPD por sus siglas en inglés infantil onset Pompe disease) y la forma de inicio en el adulto (LOPD, late onset Pompe disease) [1].

**Palabras clave:** Enfermedad de Pompe, alfa-glucosidasa ácida, IOPD, LOPD

## Abstract

In this article we will review the latest published information regarding Pompe disease. Pompe disease is caused by mutations in the AAG gene that encodes the enzyme acid alpha-glucosidase (AAG) responsible for glycogen metabolism inside the lysosomes of cells [1]. Consequently, the absence or dysfunction of the enzyme leads to the accumulation of glycogen inside the body's cells. There are two clinical phenotypes, the infantile onset form (IOPD) and the adult onset form (LOPD) [1].

**Keywords:** Pompe disease, acid alpha-glucosidase, IOPD, LOPD

## A. Novedades en la fisiopatología de la enfermedad

Recientes investigaciones analizando el transcriptoma y el proteoma de biopsias musculares de pacientes con LOPD han permitido entender cuáles son las consecuencias moleculares de la reducción de actividad enzimática [2-4]. El bloqueo de la degradación de glucógeno tiene consecuencias directas e indirectas. En primer lugar, se activan vías alternativas del metabolismo, como son el metabolismo lipídico y proteico con el objetivo de obtener suficiente energía para el funcionamiento muscular normal [2, 4]. De forma indirecta se produce un acúmulo de lisosomas cargados de glucógeno en el interior celular, lo que impide la participación de los lisosomas en otras funciones necesarias para la homeostasis celular, especialmente en el proceso de autofagia [5]. A consecuencia de esta alteración se produce un acúmulo de vacuolas autofágicas que contienen proteínas y organelas

disfuncionales que no se eliminan de forma correcta. Este bloqueo del proceso autofágico lleva a la persistencia de organelas envejecidas y dañadas, como podrían ser las mitocondrias, lo que se asocia a una reducción en la producción de energía para la célula [2, 6]. La ausencia de producción de energía de forma eficiente lleva a la célula a entrar en un proceso catabólico y frenar la producción de nuevas proteínas, es decir en anabolismo celular lo que se asocia a una disminución en la transcripción génica, translación de mRNA y función ribosomal [2]. Dado que los lisosomas participan en la señalización intracelular, el acúmulo de lisosomas repletos de glucógeno lleva a la producción de señales inflamatorias por parte de las células y a la generación de radicales libres, perpetuando el daño celular y disparando proceso de atrofia celular y apoptosis [4].

Hay pocos datos sobre cómo cambian estas alteraciones en el músculo de pacientes que han recibido tratamiento con terapia enzimática. Los estudios publicados han mostrado que existe una modificación en el metabolismo celular, existiendo un aumento en el metabolismo del glucógeno, lo que lleva a una activación de la glicólisis asociado a una reducción del metabolismo lipídico y proteico [2, 4]. Así mismo, algunos estudios apuntan a una reducción de las vías de autofagia y a la producción de marcadores inflamatorios, si bien los datos no son concluyentes. Se ha descrito así mismo un aumento en la producción de moléculas relacionadas con la regeneración muscular. Estos estudios realizados en biopsias musculares de pacientes son fundamentales, ya que permiten entender no sólo las consecuencias directas del déficit de glucógeno, sino también la activación colateral de múltiples vías que llevan a la degeneración del músculo, abriendo nuevas vías de investigación terapéutica en la enfermedad. La figura 1 muestra un resumen gráfico de los cambios que se producen en la fisiología muscular.

## A. Novedades en los aspectos clínicos de la enfermedad

Las principales novedades en cuanto a los aspectos clínicos se han producido en la enfermedad de Pompe infantil. Los pacientes con esta forma de enfermedad debutan en los primeros meses tras el nacimiento con un cuadro clínico caracterizado por hipotonía y debilidad muscular generalizada, asociado a dificultad respiratoria, disfagia y frecuentemente macroglosia [7]. Los pacientes con IOPD clásica presentan de forma inva-

riable una cardiopatía hipertrófica que lleva a la muerte de los pacientes si éstos no reciben tratamiento con terapia enzimática recombinante (ERT)[8]. Existe un fenotipo conocido como IOPD no clásica, caracterizado por el inicio de los síntomas después de los dos años de vida y la ausencia de cardiopatía asociada. Estos pacientes pueden tener un cuadro clínico variable, con un rango que abarca la ausencia de adquisición de la marcha en las formas más graves a pacientes que son capaces de caminar de forma independiente en las formas menos graves [9].

La ERT ha cambiado la historia natural de la IOPD. Antes de la ERT los pacientes fallecían antes de los dos años de vida, mientras que actualmente los pacientes sobreviven a largo plazo, si bien pueden desarrollar una larga serie de complicaciones[10]. Datos recientes muestran que existe una variabilidad en la adquisición de habilidades motoras, teniendo la mayoría de los pacientes una debilidad muscular evidente en la exploración física que puede limitar la deambulación de forma completa a impedirle solo parcialmente [11]. Las complicaciones osteomusculares no son infrecuentes como un moderado grado de atrofia, presencia de contracturas en talones y la escoliosis, especialmente a medida que el paciente va creciendo y especialmente en aquellos pacientes en silla de ruedas. Las alteraciones digestivas no son infrecuentes y pueden cursar con disfagia, sensación de plenitud gástrica, digestiones pesadas, malabsorción, diarrea y estreñimiento [7]. Algunos pacientes requieren de una gastrostomía para alimentación. El hallazgo reciente más notorio ha sido la descripción de alteraciones neurológicas tardías en los pacientes IOPD, lo que se produce por el acúmulo de glucógeno en las neuronas del sistema nervioso central (SNC) [12]. Estos pacientes pueden desarrollar hipoacusia, disfunción cognitiva y retraso intelectual [13]. Se ha detectado que alrededor de la mitad de los pacientes presenta áreas de desmielinización en la resonancia cerebral y pueden detectarse niveles elevados de neurofilamentos en sangre periférica, sugestivos de una lesión neuronal continua [14]. Otro dato interesante es el desarrollo de nueva debilidad muscular, especialmente en el compartimento distal de las extremidades inferiores en pacientes que llevaban años tratados con ERT [15]. No se conocen las bases de esta nueva debilidad, si bien se cree que se debe a una disfunción primaria del músculo esquelético.

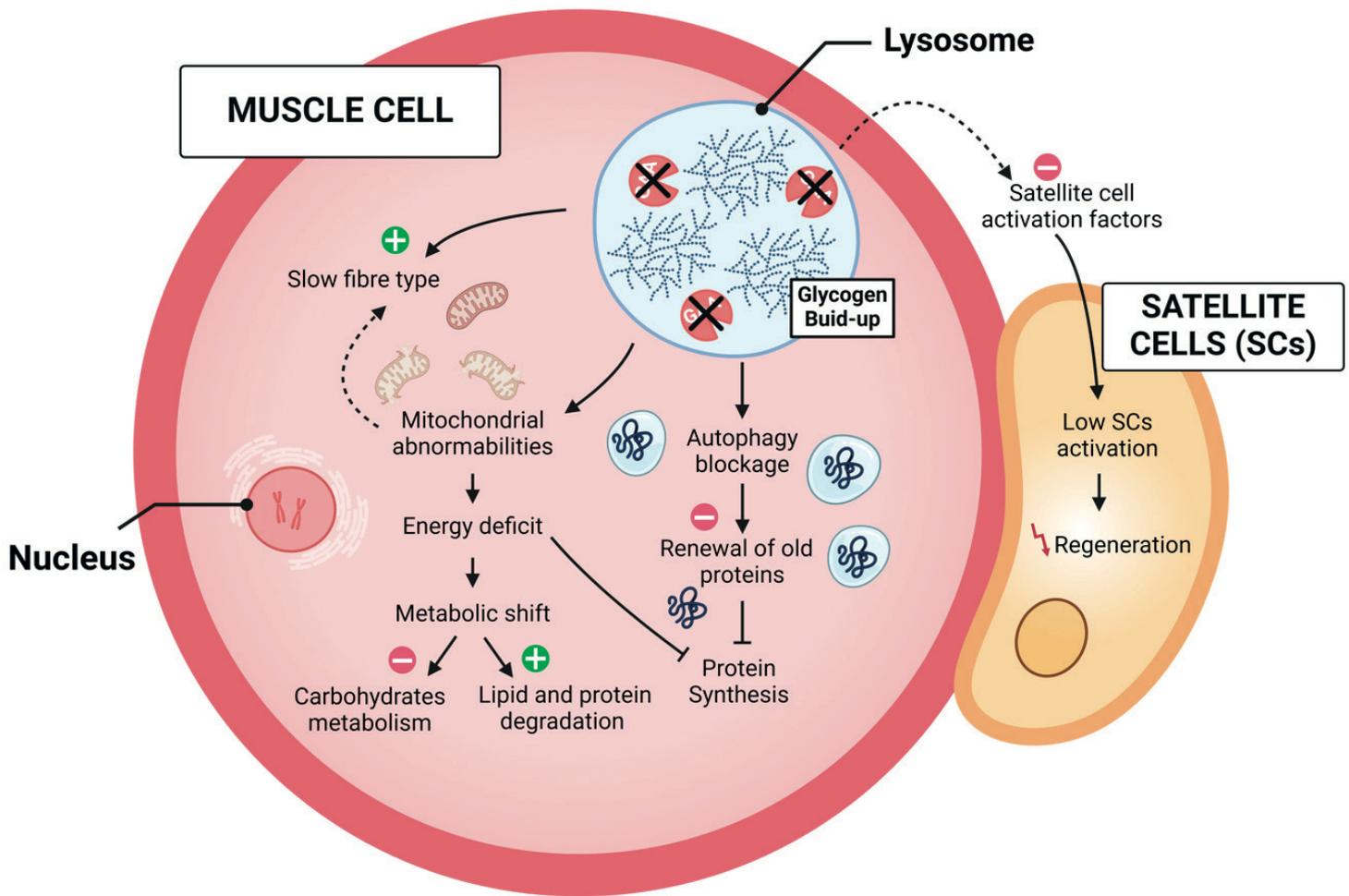


Figura 1: resumen de las alteraciones en el funcionamiento muscular que se producen en el músculo de los pacientes con enfermedad de Pompe.

En cuanto a las formas del adulto, los pacientes tienen tendencia a presentar una debilidad muscular que afecta a la musculatura proximal de las extremidades inferiores, especialmente el glúteo y el compartimento medial y posterior del muslo, y que progresa en el tiempo afectando a la musculatura proximal de las extremidades superiores, la musculatura axial y abdominal y los cuádriceps[16]. Es excepcional que los pacientes desarrollen debilidad distal. La afectación motora tiende a ser progresiva en la mayoría de los pacientes que están a riesgo de necesitar ayudas para la marcha, como bastones, muletas o incluso el uso de silla de ruedas[16]. La afectación respiratoria es una constante, y puede presentarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad con una disfunción diafrágica que lleva al paciente a la ortopnea y al desarrollo de un cuadro de hipoventilación nocturna[17]. Alrededor de la mitad de los pacientes van a requerir ventilación no invasiva en algún momento de la enfermedad, siendo una minoría los que requieren una ventilación invasiva[18]. No es extraño que la afectación respiratoria se presente desde fases iniciales de la enfermedad, incluso antes de que los pacientes desarrollen debilidad muscular.

Un grupo de pacientes puede ser diagnosticado en etapas tempranas, antes del inicio de los síntomas motores. En estos casos la mayoría de los pacientes se detectan por una hiperCKemia que generalmente es asintomática[19]. La inclusión de la enfermedad de Pompe en los programas de cribado neonatal en algunos países ha llevado a que se realice el diagnóstico temprano de un mayor número de pacientes[20, 21]. Existe controversia respecto a cómo debe realizarse el seguimiento y cuando debe iniciarse el tratamiento con ERT, especialmente en aquellos pacientes diagnosticados como formas del adulto[22]. Se cree que debe realizarse un seguimiento cercano de la función motora y respiratoria de estos pacientes, cada seis meses aproximadamente. Estudios recientes sugieren que los pacientes LOPD pueden desarrollar algunas alteraciones incluso cuando son bebés, como son alteraciones posturales, escápula alada, hipotonía o leve retraso en la adquisición de nuevos hitos motores[23]. No está claro si debe iniciarse tratamiento en estos casos, siendo este grupo de pacientes uno de los más interesantes en cuanto a la descripción de nuevos síntomas y el más necesitado de guías estandarizadas de cómo realizar el seguimiento de la enfermedad y cuando iniciar el tratamiento.

## B. Novedades en cuanto a la genética de la enfermedad

Se han establecido una serie de relaciones genotipo-fenotipo que permiten establecer de forma aproximada el tipo de enfermedad que va a desarrollar un paciente determinado analizando únicamente sus mutaciones. Así se conoce que los pacientes con dos mutaciones nonsense, o aquellos con una mutación nonsense y una mutación misense que lleve a una alteración del patrón de lectura y genere un codón stop de forma precoz, presentan un cuadro de IOPD clásico con fenotipo grave [24]. En general estos pacientes no expresan proteína alguna y se conocen como CRIM negativos (Cross Reaction Immune Material). Estos pacientes tienen riesgo algo de desarrollar una respuesta inmunológica grave cuando se les expone a la ERT, teniendo como consecuencia una falta de respuesta al tratamiento. En estos casos se recomienda la inmunosupresión temprana previa a la ERT, siendo el régimen más popular el que combina rituximab, metotrexate y un ciclo de inmunoglobulinas de forma previa a la ERT [25, 26]. Aquellos pacientes con mutaciones misense que no produzcan ningún cambio en el patrón de lectura acostumbran a ex-

presar proteína residual y van a tener un inicio más tardío, bien en formas de IOPD no clásica o bien en forma del adulto. Se han descrito más de 500 mutaciones en el gen AAG asociadas a esta enfermedad y existe una base de datos actualizada por el grupo de Rotterdam que incluye información sobre el fenotipo descrito asociado a la enfermedad [24]. Esta herramienta es especialmente útil en el momento actual en el que se está implantando el cribado neonatal de la enfermedad de Pompe, ya que permite a los clínicos pronosticar qué forma de enfermedad va a desarrollar el paciente.

Otro de los aspectos genéticos que se ha desarrollado recientemente ha sido la estandarización de la aproximación diagnóstica en aquellos casos en los que se detectaba una actividad enzimática reducida pero solamente existía una mutación o ni tan siquiera eso, en los estudios de secuenciación clásica realizada por Sanger. Estudios recientes han mostrado la utilidad de técnicas de MLPA para encontrar grandes deleciones en el gen o RNAseq en músculo o fibroblastos del paciente para encontrar mutaciones que lleven a la alteración del splicing. Si bien estas técnicas no están accesibles en los laboratorios clínicos convencionales, existen diversos grupos de investigación que las realizan[27]. Estos datos también llevan a la conclusión de la necesidad de establecer un diagnóstico enzimático correcto en los pacientes en los que no se encuentran mutaciones en el estudio de Sanger. En estos casos se recomienda realizar la actividad enzimática en al menos dos tejidos, siendo sangre periférica, fibroblastos de piel o músculo esquelético los generalmente recomendados[28]. Establecer un diagnóstico bioquímico de la enfermedad permite iniciar el tratamiento si es preciso, ganando tiempo para la realización de técnicas genéticas complementarias.

### C. Novedades en cuanto al seguimiento de la enfermedad

Cómo y cada cuánto deben seguirse los pacientes ha sido siempre un motivo de debate. En el caso de los pacientes infantiles se recomienda seguimiento clínico periódico de 3 a 6 meses, siendo importante valorar la adquisición de habilidades motoras y/o cognitivas básicas del desarrollo. No hay unanimidad en las escalas que deben realizarse incluyendo escalas como HINE, ALBERTA o incluso Hammersmith que se utilizan para otras enfermedades pediátricas. No hay una escala validada que recoja todas las alteraciones que los pacientes infantiles pueden presentar. Es fundamental el seguimiento cardiológico con ecografías repetidas y el respiratorio, que puede ser complejo dado que los pacientes infantiles no pueden colaborar en la realización de espirometrías.

En cuanto a los pacientes adultos se recomienda realizar seguimiento clínico cada 6-12 meses[28]. El seguimiento debe incluir una entrevista clínica extensa en la que se analicen las dificultades motrices y los síntomas respiratorios del paciente. Se recomienda el uso de tests o escalas para evaluar la función motora, como son el test de la marcha de los seis minutos o la escala North Star Assessment for Muscular Dystrophies (NSAD)[29]. La escala rPACT es una escala de actividades de la vida diaria que está validada en español y puede ser útil en el seguimiento del paciente[30]. Desde el punto de vista respiratorio es recomendable

que todos los pacientes sean visitados de forma periódica por neumólogos con experiencia en ventilación siendo recomendable la realización de espirometría que mida la capacidad vital forzada en sedestación y en supino y las presiones espiratorias e inspiratorias máximas. Los estudios del sueño se recomiendan de forma periódica en todos los pacientes, especialmente si existe disfunción en la espirometría o los pacientes presentan síntomas de hipoventilación nocturna[31].

En los últimos años se han descrito nuevos biomarcadores que pueden ser útiles para el seguimiento de la enfermedad. En este sentido cabe destacar el papel de la resonancia magnética muscular que permite detectar cambios en la fracción de grasa muscular[32, 33]. Estudios recientes muestran que esta técnica detecta un aumento en la fracción de grasa incluso en pacientes que reciben tratamiento, siendo el empeoramiento medio en los muslos de un 2% anual en el caso de la LOPD[33]. Actualmente se están investigando diversas técnicas radiológicas para cuantificar el glucógeno presente en músculo destacando la técnica de espectroscopía de carbono 13 o el CEST/NEST.

Asimismo, se ha investigado el rol del tetrasacárido de glucosa en orina como biomarcador indirecto de la acumulación de glucógeno en el músculo esquelético. Datos recientes sugieren que este marcador se eleva en orina cuando se inicia la acumulación de glucógeno muscular, reduciéndose en respuesta al tratamiento. Queda por aclarar si existe correlación entre los niveles de Hex4 y los cambios clínicos de los pacientes[34].

### D. Novedades en cuanto al tratamiento de la enfermedad.

El tratamiento de la enfermedad se ha basado en la terapia sustitutiva enzimática (ERT). En el año 2006 se aceptó el uso de Myozime como tratamiento de la enfermedad en formas infantiles, y posteriormente en 2010, en las formas adultas [8, 35]. El tratamiento ha modificado la historia natural de la enfermedad. El impacto es especialmente notorio en las formas infantiles con afectación cardíaca, ya que el tratamiento reduce el tamaño del corazón y mejora la fracción de eyección. La dosis a administrar en estos casos ha sido motivo de debate, pero parece claro que los pacientes responden mejor a una dosis semanal de 20 o de 40 mg/kg [36]. Desde un punto de vista motor, la respuesta de los pacientes IOPD es variable y depende de múltiples factores incluyendo el estado CRIM de los pacientes, la respuesta al tratamiento inmunosupresor, la edad a la que se inicia el tratamiento y la situación basal del paciente. Si bien podemos esperar una respuesta inicial positiva, no es infrecuente que los pacientes desarrollen complicaciones motoras tardías y neurológicas, siendo estas últimas debidas a la incapacidad del tratamiento de cruzar la barrera hematoencefálica.

En el caso de LOPD, la mayoría de los pacientes responde inicialmente al

tratamiento con una mejoría de la distancia recorrida en el 6MWT y con una estabilización de la CVF en la espirometría[16]. Sin embargo, los estudios a largo plazo muestran que tras unos dos años de estabilización alrededor del 50% de los pacientes ini-

cian un empeoramiento clínico tanto motor como respiratorio que puede llevar a una mayor discapacidad[37]. No se conocen los factores que se asocian a un mayor empeoramiento clínico.

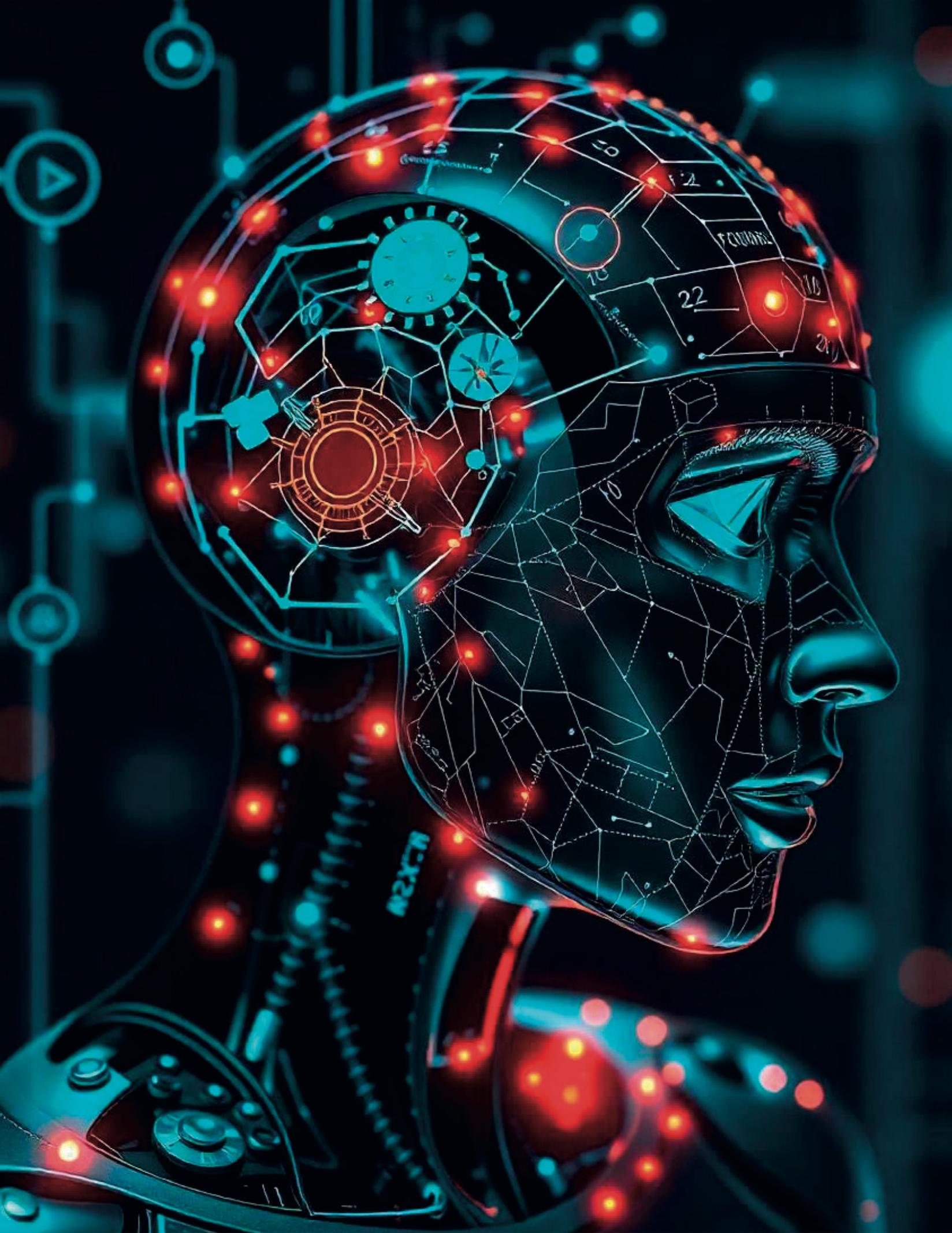
Frente a esta situación, diversas compañías llevan años investigando nuevas terapias, algunas de las cuales han sido probadas en ensayo clínico y aprobadas para su comercialización recientemente.

Cabe destacar las ERT de nueva generación para la que existen dos nuevas moléculas. En primer lugar avalglucosidasa alfa (Nexvyadime, de laboratorio Sanofi) es una enzima mejorada respecto a alfa-glucosidasa (Myozime) en su mayor número de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) en su superficie, lo que permite una mayor interacción con los receptores M6P de la superficie celular, siendo más fácilmente absorbida y transportada al lisosoma, reduciendo en los modelos preclínicos una mayor cantidad de glucógeno comparado con Myozime[38]. Los estudios han mostrado que los pacientes "naive" (aquellos no tratados jamás con ERT) mejoran su función motora y respiratoria sensiblemente con el tratamiento de forma temprana, si bien no existen diferencias significativas que muestren superioridad respecto a Myozime[38]. A largo plazo, el tratamiento parece estabilizar la función motora y respiratoria de los pacientes, si bien el periodo de seguimiento en los estudios abiertos de extensión del ensayo realizado en fase 3 es de tan solo dos años, siendo necesario confirmar estos datos en cohortes seguidas por un periodo más largo de tiempo[39].

El segundo de los enzimas probados es cipaglucosidasa, que necesita ser administrado junto a una chaperona oral para estabilizarlo en sangre periférica. El enzima ha mostrado que mejora la función motora y estabiliza la función respiratoria de los pacientes tratados, si bien los estudios en fase 3 tampoco mostraron superioridad de este enzima frente a Myozime. En el caso de los pacientes naive, no hubo diferencias entre ambos tratamientos, mientras que en el caso de los pacientes que ya habían recibido Myozime, se observó una mejoría motora y respiratoria a corto plazo, y una estabilización a largo plazo, siendo de nuevo el periodo de seguimiento de la fase de extensión demasiado corto para entender que podría ocurrir a los pacientes tratados por más de 5 años[40, 41].

No existen datos suficientes para poder recomendar uno u otro tratamiento en el momento actual, recomendando las guías clínicas recientemente publicadas que se cambie el tratamiento a un nuevo enzima en todo paciente que presente un empeoramiento motor o respiratorio de forma continuada o en aquellos que presenten reacciones alérgicas graves[28]. Cabe tener en cuenta que miglustat no puede darse en mujeres embarazadas, por lo que en esos casos, es necesario retirar Pombiliti.

El seguimiento de los pacientes que inician nuevas terapias debe hacerse de forma cercana, siendo recomendable visitas semestrales que incluyan escalas funcionales motoras y respiratorias. Una vez iniciada una nueva enzima, es recomendable mantener la misma por un periodo de 12 a 24 meses antes de indicar un nuevo cambio de tratamiento, a no ser que el paciente presente reacciones alérgicas graves[28].



Existen otras terapias en investigación destacando especialmente la terapia génica con adenovirus asociados (AAV) que pretende aportar una copia del gen GAA sano a las células deficitarias[42]. Existen dos estrategias diversas. En primer lugar, un grupo de laboratorios ha diseñado AAV con promotores musculares que pretenden que el enzima se exprese directamente en el músculo cardíaco y esquelético, mejorando de esta manera el metabolismo del glucógeno. Una segunda estrategia pretende que el enzima se exprese en las células hepáticas desde donde se libere a la circulación sanguínea y penetre en el interior de las fibras musculares donde tenga su efecto. Existen ensayos clínicos en desarrollo con ambas estrategias[43].

De cara al futuro, un reto terapéutico es el desarrollo de fármacos que puedan atravesar la barrera hematoencefálica y penetrar en el cerebro, llegando a las neuronas afectas, vistas las complicaciones que los pacientes IOPD están desarrollando.

## Referencias

- van der Ploeg, A.T. and A.J.J. Reuser, Lysosomal storage disease 2 - Pompe's disease. *Lancet*, 2008. 372(9646): p. 1342-1353.
- Monceau, A., et al., Decoding the muscle transcriptome of patients with late onset Pompe disease reveals markers of disease progression. *Brain*, 2024.
- Sidorina, A., et al., Combined proteomic and lipidomic studies in Pompe disease allow a better disease mechanism understanding. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2021. 44(3): p. 705-717.
- Kinton, S., et al., Transcriptomic characterization of clinical skeletal muscle biopsy from late-onset Pompe patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2023. 138(3).
- Meena, N.K. and N. Raben, Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. *Biomolecules*, 2020. 10(9).
- Lim, J.A., et al., Defects in calcium homeostasis and mitochondria can be reversed in Pompe disease. *Autophagy*, 2015. 11(2): p. 385-402.
- van Capelle, C.I., et al., Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2016. 11.
- Kishnani, P.S., et al., Recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase - Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*, 2007. 68(2): p. 99-109.
- Bembi, B., et al., Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*, 2008. 71(23): p. S4-S11.
- Chen, M., L.L. Zhang, and S.Y. Quan, Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(11).
- Kishnani, P.S., et al., Early Treatment With Alglucosidase Alfa Prolongs Long-Term Survival of Infants With Pompe Disease. *Pediatric Research*, 2009. 66(3): p. 329-335.
- Spiridigliozzi, G.A., et al., Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2017. 121(2): p. 127-137.
- Korlimarla, A., et al., Novel approaches to quantify CNS involvement in children with Pompe disease. *Neurology*, 2020. 95(6): p. E718-E732.
- Mackenbach, M.J., et al., Neurofilament Light and Its Association With CNS Involvement in Patients With Classic Infantile Pompe Disease. *Neurology*, 2023. 101(6): p. E594-E601.
- van den Dorpel, J.J.A., et al., Distal muscle weakness is a common and early feature in long-term enzyme-treated classic infantile Pompe patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2020. 15(1).
- Martinez-Marin, R.J., et al., Description of clinical and genetic features of 122 patients included in the Spanish Pompe registry. *Neuromuscular Disorders*, 2024. 34: p. 1-8.
- Wens, S.C.A., et al., Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *Bmc Pulmonary Medicine*, 2015. 15.
- Alonso-Pérez, J., et al., Spanish Pompe registry: Baseline characteristics of first 49 patients with adult onset of Pompe disease. *Medicina Clínica*, 2020. 154(3): p. 80-85.
- Gutiérrez-Rivas, E., et al., Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. *Neuromuscular Disorders*, 2015. 25(7): p. 548-553.
- Sawada, T., J. Kido, and K. Nakamura, Newborn Screening for Pompe Disease. *International Journal of Neonatal Screening*, 2020. 6(2).
- Lee, N.C., et al., Outcome of Later-Onset Pompe Disease Identified Through Newborn Screening. *Journal of Pediatrics*, 2022. 244: p. 139-+.
- Ames, E.G., et al., Current Practices for U.S. Newborn Screening of Pompe Disease and MPSI. *International Journal of Neonatal Screening*, 2020. 6(3).
- Desai, A.K., et al., An updated management approach of Pompe disease patients with high-sustained anti-rhGAA IgG antibody titers: experience with bortezomib-based immunomodulation. *Frontiers in Immunology*, 2024. 15.
- de Faria, D.O.S., et al., Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: Novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. *Human Mutation*, 2021. 42(2): p. 119-134.
- Poelman, E., et al., Effects of immunomodulation in classic infantile Pompe patients with high antibody titers. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2019. 14.
- Kazi, Z.B., et al., An immune tolerance approach using transient low-dose methotrexate in the ERT-naive setting of patients treated with a therapeutic protein: experience in infantile-onset Pompe disease. *Genetics in Medicine*, 2019. 21(4): p. 887-895.
- Bergsma, A.J., et al., A generic assay for the identification of splicing variants that induce nonsense-mediated decay in Pompe disease. *European Journal of Human Genetics*, 2021. 29(3): p. 422-433.
- Schoser, B., et al., Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. *European Journal of Neurology*, 2024. 31(9).
- James, M.K., et al., Validation of the North Star Assessment for Limb-Girdle Type Muscular Dystrophies. *Physical Therapy*, 2022. 102(10).
- van Kooten, H.A., et al., Improving outcome measures in late onset Pompe disease: Modified Rasch-Built Pompe-Specific Activity scale. *European Journal of Neurology*, 2024.
- El Haddad, L., et al., Monitoring and Management of Respiratory Function in Pompe Disease: Current Perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2023. 19: p. 713-729.
- Díaz-Manera, J., G. Walter, and V. Straub, Skeletal muscle magnetic resonance imaging in Pompe disease. *Muscle & Nerve*, 2021. 63(5): p. 640-650.
- Nuñez-Peralta, C., et al., Follow-up of late-onset Pompe disease patients with muscle magnetic resonance imaging reveals increase in fat replacement in skeletal muscles. *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*, 2020. 11(4): p. 1032-1046.
- An, Y., et al., Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2005. 85(4): p. 247-254.
- van der Ploeg, A.T., et al., A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2010. 362(15): p. 1396-1406.
- Ditters, I.A.M., et al., Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *Lancet Child & Adolescent Health*, 2022. 6(1): p. 28-37.
- Harlaar, L., et al., Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology*, 2019. 93(19): p. E1756-E1767.
- Díaz-Manera, J., et al., Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurology*, 2021. 20(12): p. 1012-1026.
- Kishnani, P.S., et al., Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Jama Neurology*, 2023. 80(6): p. 558-567.
- Schoser, B., et al., Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 2021. 20(12): p. 1027-1037.
- Schoser, B., M. Roberts, and B.J. Byrne, Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial (vol 20, pg 1027, 2021). *Lancet Neurology*, 2023. 22(10): p. E11-E11.
- Unnisa, Z., et al., Gene Therapy Developments for Pompe Disease. *Biomedicines*, 2022. 10(2).
- Bolano-Díaz, C. and J. Díaz-Manera, Therapeutic Options for the Management of Pompe Disease: Current Challenges and Clinical Evidence in Therapeutics and Clinical Risk Management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2022. 18: p. 1099-1115.

# TAMIZAJE PARA ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ARGENTINA

## COMENTARIOS AL ARTÍCULO:

### “Screening for Fabry disease in Argentina in male patients with chronic kidney disease at all stages”

*Martín Choua, Pablo Neumann, Pedro Quieto, Paula Rozenfeld*

On behalf of the Argentine renal group on Fabry disease

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP). UNLP. CONICET. asociado CIC PBA. Facultad de Ciencias Exactas

La Plata. Argentina

paularozenfeld@gmail.com

#### Resumen

El artículo sobre el cual se expone este comentario se ha publicado recientemente en la prestigiosa revista *Journal of Nephrology* (<https://doi.org/10.1007/s40620-022-01405-x>).

El estudio se realizó con el fin de realizar un tamizaje en población de riesgo para poder detectar pacientes Fabry en individuos con alteraciones renales sin diagnóstico etiológico. Existen varios estudios en la bibliografía relacionados a este tema, en diferentes países y en distintas situaciones pero en todos los casos se incluyeron pacientes en hemodiálisis, estadio final de enfermedad renal crónica (ERC). Lo original y novedoso de este estudio argentino es que se incluyeron pacientes con alteración renal de cualquier estadio 1 a 5.

La enfermedad de Fabry (EF, OMIM 301,500) es un desorden genético ligado al cromosoma X, causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa galactosidasa A (GLA, EC 3.2.1.22), debido a la presencia de variantes patogénicas en el gen *GLA*, produciendo acumulación del sustrato globotriaosilceramida y su derivado globotriaosilfosfingosina (LysoGb3).

El diagnóstico de pacientes Fabry sigue siendo un desafío, resultando en subdiagnóstico, errores de diagnóstico y considerable retraso del mismo. Las barreras que se producen incluyen poco conocimiento en la comunidad médica y general de esta patología poco frecuente, la heterogeneidad clínica y la falta de manifestaciones clínicas específicas. La necesidad de laboratorios especializados que realicen los tests de laboratorio también implica una barrera para varias regiones del mundo.

En este estudio se incluyeron pacientes varones que asistían a centros de nefrología de Argentina, que padecían enfermedad renal crónica de cualquier estadio sin diagnóstico etiológico. Se colectaron datos clínicos, y se realizó un primer tamizaje de dosaje enzimático en gotas de sangre seca en papel de filtro de 1740 varones.

Los pacientes que mostraron actividad deficiente se confirmaron mediante análisis enzimático en leucocitos y estudio genético por secuenciación mediante Sanger del gen *GLA*.

Como resultado, se logró detectar 3 nuevos pacientes Fabry, con el fenotipo de variante tardía. Uno de ellos en estadio 1 de ERC, solo presentando proteinuria. La posibilidad de detectar pacientes en estadio temprano es deseable porque se asocia a un mejor pronóstico si se instaura el tratamiento específico en forma temprana. La frecuencia resultó ser de 0,17% en pacientes con ERC. Surge como mensaje valioso para médicos nefrólogos el de sospechar Fabry en pacientes con microalbuminuria o proteinuria aislada únicamente.

No solamente es importante esta detección precoz mediante tamizaje sino que es remarkable la realización ampliada del estudio al entorno familiar ante cada nuevo paciente detectado. En este estudio se identificaron 32 pacientes Fabry más a partir de dos de los casos índice.

#### Conclusión

En conclusión, el enfoque de realizar tamizajes dirigidos, por población de riesgo y estudio familiar, resulta de gran utilidad para la mejora en el diagnóstico de la EF.

#### Referencia

1.- Martín C, Pablo N, Pedro Q, Paula R; Argentine renal group on Fabry disease. Screening for Fabry disease in Argentina in male patients with chronic kidney disease at all stages. *J Nephrol*. 2022 Dec;35(9):2437-2440. doi: 10.1007/s40620-022-01405-x.



# TERAPIA GÉNICA PRENATAL

## COMENTARIOS AL ARTÍCULO: “Fetal gene therapy”

Comité de Redacción FEETEG. Zaragoza. España

feeteg@fehha.org

La publicación de Waddington SN et al(1), aparece como una revisión de lo que en el pasado parecía un sueño imposible y que en la actualidad se está convirtiendo en una acción terapéutica real.

Se trata de una revisión minuciosa y extensa que abarca desde los hechos históricos del desarrollo de la terapia génica y su aplicación en la vida fetal. Se destacan los avances producidos en la tecnología de las terapias celulares desde 2010 en que se publicaron los primeros reportes de terapia celular utilizando células T receptoras de antígenos quiméricos para tratar síndromes linfoproliferativos. Seguidamente la corrección parcial en pacientes con hemofilia B después de la inyección intravenosa de AAV8 que transportaba el factor IX humano a los hepatocitos, marcó el verdadero inicio de los ensayos de terapia génica aplicada a diversas entidades monogénicas como la leucodistrofia metacromática, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el déficit de L-aminoácido aromático descarboxilasa. Lo que ha permitido establecer la seguridad potencial de la terapia génica y la consideración de su aplicación in útero.

En el artículo se revisan los diferentes vectores utilizados para introducir la información genética, centrándose en los lentivirus y los adenovirus asociados (AAV) que se han convertido en los protagonistas del tratamiento de enfermedades genéticas hereditarias. Y adelantan información sobre tecnologías no virales que han demostrado valor en la introducción de RNAm como la inyección de nanopartículas lipídicas conteniendo RNAm.

Los autores analizan las ventajas y riesgos potenciales de la aplicación de terapia génica en la época fetal, y los resultados de la investigación y su aplicación en las últimas dos décadas y que incluyen: la prevención de enfermedades antes de que se produzcan cambios patológicos irreversibles, disponer de la ventaja de la tolerancia del sistema inmunológico fetal, llegada más eficiente del material genético a compartimentos biológicos que pueden ser menos accesibles postnatalmente, accesibilidad a células madre que son más abundantes en el feto, y utilizar menos cantidad de vector ya que la masa corporal fetal es baja. La terapia génica está restringida, legalmente, a las células somáticas; la modificación genética de la línea germinal está prohibida y no es el objetivo de la terapia génica fetal.

Se describen las experiencias preclínicas de transferencia génica en defectos relacionados con enfermedades metabólicas hereditarias. Además de la pionera que fue la inmunodeficiencia ADA, existe abundante experiencia preclínica en: Gangliosidosis GM2 y esfingolipidosis causadas por mutaciones en la hexosaminidasa A (Tay-Sachs). Citrulinemia tipo 1, las lisosomales: Mucopolisacaridosis tipo VII (Sly), el déficit de  $\alpha$ -glucosidasa ácida (Pompe), déficit de  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida (Gaucher), Mucopolisacaridosis tipo I, otras enfermedades metabólicas como Crigler-Najjar tipo 1, el déficit de Piruvato-kinasa, la Hipofosfatasa, o la Tirosinemia tipo1.

Se precisan unos requerimientos imprescindibles para trasladar la terapia génica fetal a la clínica, que se deben cumplir de forma

obligatoria: Debe ser técnicamente factible, debe haber un diagnóstico prenatal sólido y preciso y debe haber un beneficio claro sobre la intervención posnatal.

Otro aspecto importante por considerar en este tipo de terapia es el materno, se hace referencia al posicionamiento de la Sociedad Internacional de Inmunología y Trasplante Fetal en este tema ya que las complicaciones de los tratamientos practicados en la etapa fetal pueden incluir la necesidad de una cesárea de emergencia debido a hemorragia fetal, bradicardia fetal, rotura prematura de las membranas, infección y parto prematuro. Específico de la terapia génica es el riesgo de que el vector pueda cruzar la barrera placentaria hacia la circulación materna, lo que conduciría a una respuesta inmunológica materna hacia el vector o la proteína transgénica que puede comprometer la transferencia de genes y la salud materna.

La terapia génica ya es una realidad en varias entidades, desde febrero 2023, se han aprobado y comercializado para ocho indicaciones: Libmeldy® (atidarsagén autotémcel), y Skysona™ (Elivaldogén autotémcel) que son terapias con lentivirus ex vivo para la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia, respectivamente. Hemgenix® (Etranacogén dezaparvovec-drlb), Luxterna® (Voretigén neparvovec), Roctavian® (valoctocogén roxaparvovec), Ups-taza® (Eladocagén euparvovec) y Zolgensma® (Onasemnogén abeparvovec) son terapias AAV in vivo para la hemofilia B, la amaurosis congénita de Leber, la hemofilia A, el déficit de L-aminoácido aromático descarboxilasa y la atrofia muscular espinal. Muchos ensayos clínicos para otras entidades están desarrollándose.

En conclusión, hay evidencia del beneficio clínico de la intervención fetal versus posnatal. También hay evidencia de que la terapia génica, puede ser más eficaz cuanto más temprano se administra en la vida. La evolución de la tecnología para el diagnóstico genético preciso junto con las técnicas de imagen y la ayuda de biomarcadores permite realizar diagnóstico prenatal de certeza y plantear la opción de terapia génica antes de que se desarrollen daños orgánicos irreversibles.

Animamos a los interesados en la lectura completa del artículo que es de libre acceso en Pub-Med.

1.- Waddington SN, Peranteau WH, Rahim AA, Bogle AK, Kurian MA, Gissen P, Chan JKY, David AL. Fetal gene therapy. *J Inher Metab Dis*. 2024 Jan;47(1):192-210. doi: 10.1002/jimd.12659.



# PERLAS DEL PRIMER CONGRESO IBEROAMERICANO DE GENÉTICA MÉDICA Y MEDICINA GENÓMICA

<sup>1</sup>María Camila León-Sanabria, <sup>2</sup>José Elías García Ortiz, <sup>3</sup>Mariela Larrandaburu, <sup>4</sup>Encarna Guillén, <sup>5</sup>Juana Inés Navarrete, <sup>1</sup>Ignacio Zarante

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen). <sup>2</sup>Red Latinoamericana de Genética Humana (RELAGH). <sup>3</sup>Federación Internacional de Sociedades de Genética Humana (IFHGS) <sup>4</sup>Asociación Española de Genética Humana (AEGH). <sup>5</sup>Asociación Mexicana de Genética Humana (AMGH)

leonmaria@javeriana.edu.co / enlacemedico@acmgen.org

## Resumen

El Primer Congreso Iberoamericano de Genética Médica y Medicina Genómica se celebró desde el 11 al 15 de septiembre del 2023 en la ciudad de Cartagena de Indias en Colombia. Representa un hito significativo en la historia de la genética médica y humana en la región iberoamericana. Por primera vez, la Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen), la Asociación Mexicana de Genética Humana (AMGH), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y la Red Latinoamericana de Genética Humana (RELAGH) realizaron una asociación temporal para la organización de un evento científico de modalidad híbrida que tuviera como objetivo la unión de estas asociaciones para la divulgación científica y colaboraciones estratégicas. Participaron asistentes de manera virtual y presencial de más de 25 países en todo el mundo, obtuvimos la participación de 436 asistentes presenciales, 498 asistentes virtuales y 65 conferencistas nacionales e internacionales.

En conclusión, el objetivo de este congreso iberoamericano es convertirse en una plataforma fundamental para el avance de la medicina de la genética médica y medicina genómica a través de la colaboración entre asociaciones gremiales.

**Palabras clave:** Congreso Iberoamericano, Genética Médica, Medicina Genómica.

## Abstract

The First Ibero-American Congress of Medical Genetics and Genomic Medicine was held from September 11 to 15, 2023, in Cartagena de Indias, Colombia. It represents a significant milestone in the history of medical and human genetics in the Ibero-American region. For the first time, the Colombian Association of Medical Geneticists and Genomic Medicine (ACMGen), the Mexican Association of Human Genetics (AMGH), the Spanish Association of Human Genetics (AEGH), and the Latin American Network of Human Genetics (RELAGH) formed a temporary partnership to organize a hybrid scientific event aimed at uniting these associations for scientific dissemination and strategic collaborations. Participants from over 25 countries worldwide attended both virtually and in person, with 436 in-person attendees, 498 virtual attendees, and 65 national and international speakers. In conclusion, the goal of this Ibero-American Congress is to become a fundamental platform for advancing medical genetics and genomic medicine through collaboration between professional associations.

**Keywords:** Ibero-American Congress, Medical Genetics, Genomic Medicine.

## Introducción

El Primer Congreso Iberoamericano de Genética Médica y Medicina Genómica se celebró desde el 11 al 15 de septiembre del 2023 en la ciudad de Cartagena de Indias en Colombia. Representa un hito significativo en la historia de la genética médica y humana en la región iberoamericana. Por primera vez, la Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen) (1), la Asociación Mexicana de Genética Humana (AMGH) (2), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) (3) y la Red Latinoamericana de Genética Humana (RELAGH) (4) realizaron una asociación temporal para la organización de un evento científico de modalidad híbrida que tuviera como objetivo la unión de estas asociaciones para la divulgación científica y colaboraciones estratégicas. Destacamos que las alianzas entre las sociedades científicas son claves para el avance y desarrollo de la investigación y el mejoramiento de la Salud Humana.

Este evento reunió a expertos, investigadores, profesionales de la salud y académicos



de diversos países con el objetivo de compartir conocimientos, avances y experiencias en el campo de la genética médica y la medicina genómica. El congreso buscaba fomentar la colaboración internacional, promover el intercambio de ideas innovadoras y establecer redes de cooperación que impulsen el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en el entendimiento de la genética médica y el genoma humano. Se obtuvo la colaboración y participación de 23 patrocinadores de la industria farmacéutica y diagnóstica.

Las conferencias del evento estaban organizadas en plenarias o módulos temáticos. Las charlas plenarias eran conferencias de interés general que se transmitían en los dos salones del centro de convenciones. Por otro lado, las charlas en módulo eran conferencias agrupadas en módulos temáticos específicos, simultáneas con otro módulo temático dirigido a otro interés.

### Temario Académico

Se realizaron 17 sesiones plenarias, las cuales incluyeron los temas: Genomics England: 10 años de medicina genómica, Las DHR sindrómicas. Síndromes de Usher, ciliopatías y otros síndromes, Diagnóstico prenatal multidisciplinario, Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: Espectro clínico, la clave en el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, Actualización en terapias orientadas a enfermedades de depósito lisosomal, Medicina Metabólica de Precisión: diagnóstico genético y terapia dirigida para los errores innatos del metabolismo, Fibrosis Quística, Diversidad sexual: Arcoíris de la evolución, Distrofias Hereditarias de la Retina: ¿Una luz al final del túnel?, Discapacidad, Genómica y Medicina Predictiva: ¿Promesa y Desafíos?, Genómica 3D. Enfoque de las pruebas moleculares para el diagnóstico de enfermedades raras, La utilidad clínica potencial de la secuenciación de amplicones y nanoporos dirigidos para el diagnóstico de enfermedades raras. Diagnóstico Muscular de Duchenne, Programa IMPaCT GENÓMICA, Visión de la OPS en la

implementación de la Genómica Humana y Médica en las Américas y estrategias de colaboración y Genómica del Envejecimiento.

Por otro lado, se abordaron temas cruciales en los siguientes módulos temáticos: ¿Qué hay del manejo de enfermedades genéticas del adulto?, Farmacogenética y

farmacogenómica, Diagnóstico prenatal, Oftalmogenética, Enfermedades Metabólicas, Errores Innatos del Metabolismo, Bioinformática, Novedades en tamizaje neonatal, Actualización de diagnóstico y tratamiento en enfermedades metabólicas, Genómica para la Salud Global, Vigilancia de Defectos Congénitos y Enfermedades Huérfanas (OPS), Aplicaciones de la Genómica en la Genética Médica, Enfermedades osteomusculares, Neuropediatría, Centros de referencia y futuro de las enfermedades huérfanas, Enfermedades de Depósito Lisosomal: Enfoque práctico clínico, Diagnóstico Genómico, Inclusión de grupos minoritarios en estudios genómicos, Medicina de Precisión en Oncología, Terapias avanzadas y Oncogenética.

Adicionalmente, se tuvo participación de la OPS/OMS al realizar por primera vez

“Reunión con Expertos - Consolidación y propuesta de trabajo regional para el

fortalecimiento de la Vigilancia integrada de defectos congénitos y enfermedades poco frecuentes CLAP/SMR OPS-OMS”. Y se realizaron dos consensos de expertos, enfocados en tamizaje neonatal dirigido por el Dr. Juan Carlos Prieto y Bases de datos de genómica en Colombia dirigido por la Dra. Natalia García.

Por último, se realizó una convocatoria internacional para la postulación de trabajos de investigación en modalidad de póster y de presentación oral.

### Asistencia y participación

El congreso inició el 11 de septiembre con los pre-congresos: Taller de cáncer hereditario a cargo del Instituto Nacional de Medi-

cina Genómica de México, Diagnóstico Prenatal de la International Society for Prenatal Diagnosis y ABC de Medicina Genómica. Tuvimos una participación de 110 asistentes en esta primera etapa.

En el evento se tuvo la participación de asistentes de más de 25 países representados en la Figura 1 (Alemania, Argentina, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, España, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Reino Unido, República Dominicana, Suiza, Uruguay y Venezuela). La mayor cantidad de asistentes provinieron de Colombia, México, Cuba, España, Chile y Uruguay. Contando con la participación de 436 asistentes presenciales, 498 asistentes virtuales y 65 conferencistas nacionales e internacionales.

Al realizar el análisis de asistentes por profesión la mayoría fueron médicos con 448 asistentes, seguido de estudiantes (n:185), profesionales de laboratorio clínico (n: 68), representantes de la industria farmacéutica (n: 49), entre otros. En la tabla 1 se incluyen los asistentes por especialidad. Al analizarlo de esta manera, 263 asistentes eran especialistas en genética médica y 156 en genética humana, hubo participación de otras especialidades como: administración en salud, pediatría, neurología, inmunología, salud pública, ginecología, medicina física, medicina interna, oftalmología, entre otros. De los eventos destacados en el evento fue la participación de la OPS/OMS al realizar la “Reunión con Expertos - Consolidación y propuesta de trabajo regional para el fortalecimiento de la Vigilancia integrada de defectos congénitos y enfermedades poco frecuentes CLAP/SMR OPS-OMS” con representantes de 14 países latinoamericanos: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, Ecuador, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú y Uruguay, en el marco de este evento. En la cual la Dra. Suzanne Jacob Serruya, directora del Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva, y el Dr. Pablo Durán, Asesor Regional en Salud

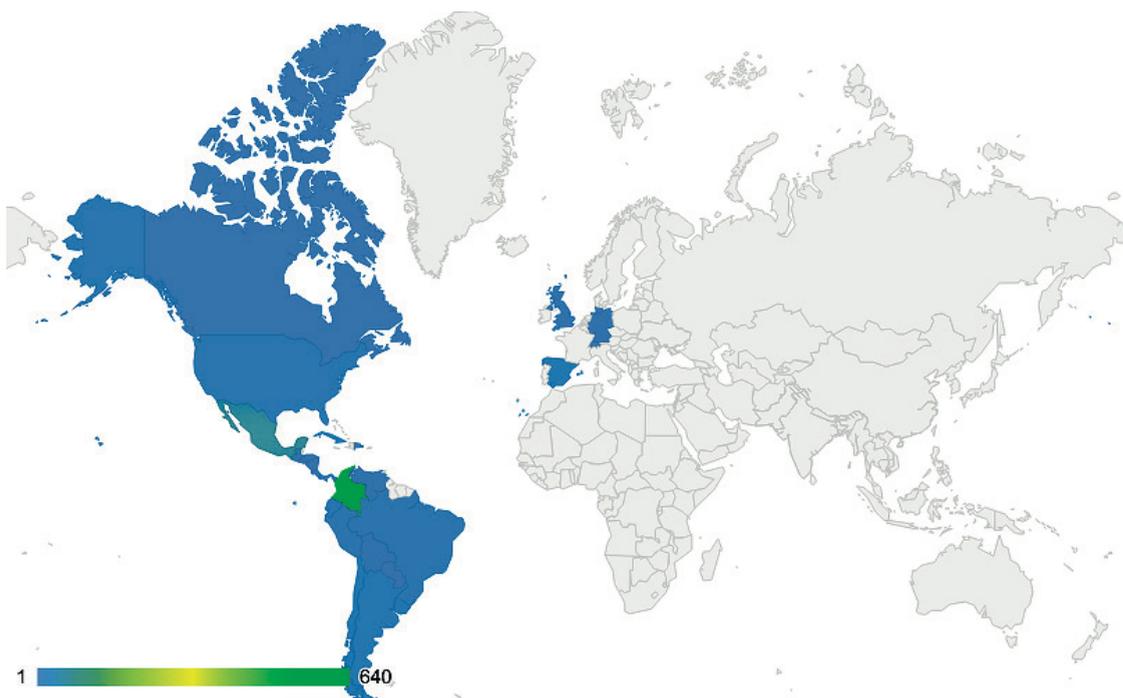


Figura 1. Mapa geográfico con la distribución de asistentes por países.

Perinatal de la OPS-OMS, fueron los coordinadores de la reunión. Por otro lado, se realizaron las asambleas de la ACMGen y de la RELAGH. En la asamblea de la RELAGH se realizó la elección de la mesa directiva con 13 países presentes de manera presencial, entre ellos, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Perú, Venezuela y Uruguay.

Se recibieron más de 90 trabajos de investigación, de los cuales se escogieron 18 para presentación oral y 70 trabajos para modalidad de póster. Se obtuvieron resultados positivos en la evaluación del evento con una calificación de 4.7/5.0 obtenida a través de una encuesta a los asistentes virtuales y presenciales.

**Tabla 1. Asistentes por especialidad médica.**

| Especialidad Médica     | Asistentes (n) | Porcentaje (%) |
|-------------------------|----------------|----------------|
| Genética médica         | 263            | 26,8           |
| Genética humana         | 156            | 15,9           |
| Administración en salud | 30             | 3,1            |
| Pediatría               | 16             | 1,6            |
| Neurología              | 14             | 1,4            |
| Inmunología             | 9              | 0,9            |
| Salud Pública           | 8              | 0,8            |
| Ginecología             | 8              | 0,8            |
| Farmacología            | 6              | 0,6            |
| Medicina Física         | 6              | 0,6            |
| Oftalmología            | 5              | 0,5            |
| Medicina Interna        | 5              | 0,5            |
| Hematología             | 5              | 0,5            |
| Medicina Familiar       | 5              | 0,5            |
| Neonatología            | 5              | 0,5            |
| Urología                | 3              | 0,3            |
| Cardiología             | 3              | 0,3            |
| Ortopedia               | 3              | 0,3            |
| Dermatología            | 3              | 0,3            |
| Psicología              | 3              | 0,3            |
| Endocrinología          | 3              | 0,3            |
| Nefrología              | 2              | 0,2            |
| Cirugía                 | 2              | 0,2            |
| Oncología               | 2              | 0,2            |
| Maxilo-facial           | 1              | 0,1            |
| Neumología              | 1              | 0,1            |
| Sexología               | 1              | 0,1            |
| Hepatología             | 1              | 0,1            |
| Emergencias             | 1              | 0,1            |
| Otra profesión          | 411            | 41,9           |

## Conclusiones

El Primer Congreso Iberoamericano de Genética Médica y Medicina Genómica no solo buscaba enriquecer el conocimiento científico, sino también contribuir al mejoramiento de la salud pública en Iberoamérica a través de la aplicación práctica de la genética y la genómica de manera multidisciplinar. Este evento fue el inicio de una asociación temporal en la cual se celebrará un congreso iberoamericano bienal que une a las asociaciones mencionadas previamente. Con el objetivo de convertirse en una plataforma fundamental para el avance de la medicina de precisión en la región, ofreciendo a los participantes la oportunidad de estar a la vanguardia de la genética médica y medicina genómica (Conozca más en: <https://acmgen.org>).

## Referencias

1. Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen) [Internet]. Disponible en: <https://acmgen.org>
2. Asociación Mexicana de Genética Humana (AMGH) [Internet]. Disponible en: <https://www.amgh.org.mx>
3. Asociación Española de Genética Humana (AEGH) [Internet]. Disponible en: <https://aegh.org>
4. Red Latinoamericana de Genética Humana (RELAGH) [Internet]. Disponible en: <https://www.relagh.org>

## Agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de interés (o su inexistencia):

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Comité Académico y Organizador del Primer Congreso Iberoamericano de Genética Médica y Medicina Genómica, así como a los patrocinadores que hicieron posible el evento. Agradecemos también a los asistentes, tanto virtuales como presenciales, cuya participación y presencia enriquecieron significativamente esta experiencia. Declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.



# SEGUNDO SIMPOSIO DEL “INTERNATIONAL WORKING GROUP ON GAUCHER DISEASE-IWGGD”

Maximiliano Ormazabal / Andrea Dardis, Vice-Chair IWGGD

Centro Regional de Enfermedades Raras Hospital Universitario “Santa María de la Misericordia”. Udine. Italia

andrea.dardis@asufc.sanita.fvg.i

Del 19 al 22 de mayo de 2024, la ciudad de Belgrado (Serbia) se convirtió en el epicentro de la comunidad científica, médica y de pacientes; para la Enfermedad de Gaucher, al acoger el 2º Simposio del Grupo Internacional sobre la Enfermedad de Gaucher (IWGGD). Este evento reunió a expertos de todo el mundo para compartir los últimos avances en investigación y tratamiento, destacando la importancia de la colaboración global para mejorar la vida de quienes viven con esta rara enfermedad lisosomal.

Durante el desarrollo del Simposio se presentaron 30 comunicaciones orales, 40 posters y 8 conferencias plenarias, divididas en diferentes sesiones con temáticas particulares a lo largo de los días del encuentro.

En primer lugar, como novedad en este simposio, se llevó a cabo un “Pre-meeting” donde los diferentes Grupos de trabajo del IWGGD de manera simultánea, se reunieron para discutir temas específicos relacionados con los proyectos en curso y las perspectivas de futuro. Cabe destacar que en el IWGGD existen actualmente 6 grupos de trabajos: Diagnóstico, Laboratorio, Manejo y Monitorización, Morbilidades Asociadas, Cuidados de Apoyo y Ética.

A continuación, se llevó a cabo una Sesión Educativa, donde se abordaron temas fundamentales sobre la enfermedad y su manejo, dirigida tanto a expertos como a los nuevos participantes del grupo.

La sesión de apertura del simposio estuvo a cargo de los médicos e investigadores locales: la Dra. Nada Suvajdzic-Vukovic, la Dra. Maja Djordjevic Milosevic y el Dr. Predrag Rodic. Los mismos ofrecieron una perspectiva histórica y actual del manejo y tratamiento de la enfermedad de Gaucher en Serbia; además profundizaron en el tratamiento de pacientes con la variante neuropática de la enfermedad, discutiendo los diferentes desafíos específicos en el tratamiento de este fenotipo clínico; y por último el investigador Rodic presentó los resultados del análisis del reordenamiento del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina en pacientes con enfermedad de Gaucher, y las posibles implicaciones genéticas y moleculares del mismo.

El simposio se desarrolló dividido en 7 sesiones con temáticas particulares:

- La primera sesión se centró sobre la [Perspectiva de los pacientes sobre como vivir con la enfermedad de Gaucher.](#)

Durante esta sesión estuvieron como oradores invitados Tanya Collin-Histed y Biljana

Jovanovic, representantes de IGA (International Gaucher Alliance), una organización internacional formada por representantes de pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher. En sus exposiciones se se discutió acerca del Registro Global Activo para la Enfermedad de Gaucher Neuronopática (nGD): GARDIAN. Este registro de pacientes se centró específicamente en recopilar y analizar datos relacionados con las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher, que incluyen los tipos 2 y 3; buscando mejorar la comprensión y el tratamiento de la nGD mediante la recopilación de datos del mundo real de pacientes y cuidadores. Además, se discutieron los desafíos de manejar, gestionar y liderar una red internacional para enfermedades raras, subrayando la importancia de la colaboración a nivel global.

Por otra parte, la Dra. Carla Hollak, Profesora de Enfermedades Metabólicas en la Universidad de Amsterdam y actualmente miembro electo de la Real Academia de Arte y Ciencias de Holanda, expuso su experiencia acerca del acceso a medicamentos huérfanos, tal y como sucede en los Países Bajos, considerando las dificultades para acceder a terapias especializadas, un tema crítico para enfermedades de baja frecuencia como la de Gaucher.

En cuanto a las presentaciones orales seleccionadas para la primera sesión, la primera presentación estuvo a cargo del Dr. Michael Becker-Cohen, del Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem. Israel, que expuso la experiencia en Israel sobre la posibilidad de reducir el tiempo de infusión de la terapia de reemplazo enzimático (ERT) a solo 10 minutos. Los resultados han sido prometedores, mostrando una alta satisfacción por parte de los pacientes y sin producirse efectos adversos durante y postinfusión. La Dra. Gheona Altarescu del mismo centro médico, hizo una presentación sobre el uso de pruebas genéticas preimplantacionales (PGT) dirigidas a prevenir el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, ya que los individuos portadores de ciertas variantes de riesgo en el gen GBA1 presentan una predisposición aumentada para el desarrollo de esta complicación, abriendo la discusión a temas éticos asociados a estos tipos de test. Por otra parte, la Dra. Elin Haf Davies, CEO de Metabolic Support, en el Centre for Health Economics & Medicines Evaluation at Bangor University, UK que presentó un estudio abordando el uso de tecnología de video a través de smartphones para evaluar las habilidades de alimentación en niños con Enfermedad de Gaucher neuropática (nGD), proponiendo una metodo-

logía menos invasiva y más accesible, para los padres y/o cuidadores. La última presentación de este bloque fue desarrollada por la Dra. Christine Serratrice del Hospital Universitario de Ginebra. Suiza, que mostró un estudio de seguimiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, los cuales pueden mantenerse estables clínicamente durante largos periodos sin necesidad de tratamiento, lo cual desafía la noción de que todos los pacientes deben recibir tratamiento de inmediato.

- La segunda sesión, [Laboratorio: Genética y Bioquímica](#), inició con la exposición del invitado especial, Dr. Gregory Grabowski Profesor Emérito del Departamento de Pediatría de la Universidad Cincinnati (US), dedicó su lección magistral a las proteínas activadas y los mecanismos subyacentes en la Enfermedad de Gaucher. Explicó cómo mutaciones en el gen GBA1, llevan a la acumulación de glucosilceramida en las células, desencadenando una cascada de activaciones proteicas que afectan diversas funciones celulares. Mencionando la participación de la Saposina C; la interacción de la Prosaposina con la Progranulina, y la respuesta inflamatoria, entre otros aspectos.

A continuación, prosiguieron las presentaciones orales seleccionadas: en primer lugar, la Dra. Irene Serrano-Gonzalo investigadora de la FEETEG, Zaragoza. España y miembro del grupo de trabajo del Laboratorio en el IWGGD presentó un estudio multicéntrico del grupo sobre Biomarcadores y Biomateriales, en el cual se evaluó la variabilidad interlaboratorial en la medición del biomarcador CCL18/PARC, un biomarcador clave en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher. Por su parte la Dra. Amber Van Baelen investigadora en Inmunología e Inflamación en la Universidad de Amberes. Bélgica presentó un método innovador para la detección simultánea de 3 esfingolípidos: GlcSph, Lyso-Gb3 y LSM, en muestras de sangre seca (DBS), lo que facilita el diagnóstico precoz de la enfermedad. Nuevamente la Dra. Irene Serrano-Gonzalo presentó una investigación sobre la expresión de miRNA en pacientes con enfermedad de Gaucher para identificar perfiles asociados con la gravedad de las complicaciones óseas y su posible empleo como biomarcadores de afectación ósea. Por último, la Dra. Ozlem Goker-Alpan, directora del Lysosomal and Rare Disorders Research and Treatment Center (LDRTC) en Virginia . US. presentó los resultados acerca del impacto de la GlcSph como marcador de progresión en la enfermedad de Gaucher neuropática, demostrando que este bio-

marcador no solo refleja la progresión de la enfermedad, sino que también promueve la muerte celular.

• La tercera sesión estuvo dedicada al Espectro clínico de la enfermedad de Gaucher. La apertura de esta sesión, fue a cargo de la oradora invitada, la Dra. Shoshana Revel-Vilk del Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem. Israel quien presentó una ponencia sobre el papel de la inteligencia artificial como herramienta digital en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Gaucher. La charla destacó cómo las tecnologías digitales están transformando la manera en que se diagnostican y tratan las enfermedades raras entre ellas, la enfermedad de Gaucher. Además, abordó el uso de herramientas digitales, como aplicaciones móviles, plataformas de telemedicina y algoritmos de inteligencia artificial, para mejorar la precisión del diagnóstico, personalizar el tratamiento y monitorizar la evolución de los pacientes.

Continuaron las presentaciones orales seleccionadas: la Dra. Aimee Donald, neuropediatra en la Universidad de Manchester. UK presentó un estudio centrado en la necesidad de redefinir el espectro fenotípico de la enfermedad de Gaucher tipo 2 (GD2), basada en el modo de presentación de la enfermedad y la edad de aparición de los síntomas; la Dra. Nadia Belmatoug especialista en Reumatología en los Hospitales Públicos de Paris. Francia presentó un estudio sobre la evolución de la enfermedad de Gaucher (GD) en Francia a través del análisis del registro francés de pacientes con GD (el registro incluye 688 pacientes); la Dra. Magy Abdelwahab Profesora de Pediatría y Hematóloga pediatra en la Universidad del Cairo. Egipto presentó y discutió el concepto de considerar la enfermedad de Gaucher en niños como un continuo fenotípico. Por último, la Dra. Huma Arshad Cheema Pediatra gastroenteróloga en el Hospital Lahore Pakistan presentó los resultados de su investigación en Pakistán acerca del espectro fenotípico de la enfermedad de Gaucher tipo 3 (GD3) en niños y la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático (ERT).

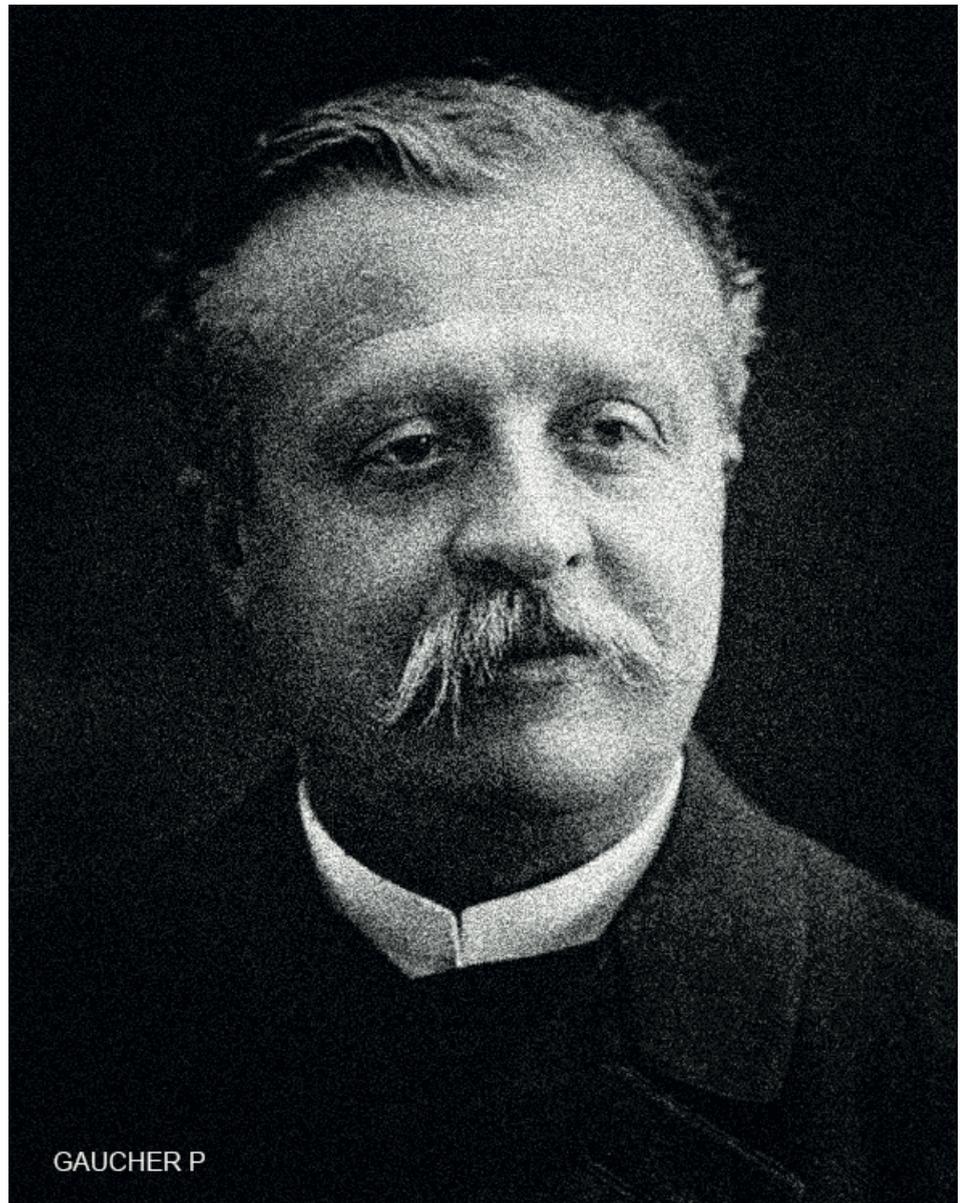
• La cuarta sesión, Nuevos Desarrollos y Jóvenes Investigadores, contó con el Prof. Johannes Aerts Profesor de Bioquímica Médica en la Universidad de Leiden. Holanda, fundador del IWGGD y anteriormente EWGGD (European Working Group on Gaucher Disease), como orador invitado. Durante esta ponencia, el Prof Aerts, abordó los últimos avances en ciencias básicas con una selección de temas destacados de especial relevancia en el campo, destacando cómo estos avances pueden influir en la comprensión de las enfermedades a nivel molecular y en la implementación de nuevas estrategias terapéuticas.

En cuanto a las presentaciones orales la Dra. Eleonora Pavan investigadora en el Centro Regional para enfermedades Raras del Hospital Universitario de Udine, Italia, presentó un estudio sobre los cambios transcripcionales en osteoblastos *GBA1* Knock out, observando una alteración en genes involucrados en los procesos normales de formación ósea. A su vez, presentó un segundo trabajo en donde se estudiaron como las deficiencias de PSAP y LIMP-2, afectan la actividad de la glucocerebrosidasa (GCCase). La Dra. Shiny Nair investigadora en mecanismos inmunes ligados a enfermedades lisosomales en la Universidad de Yale. New

Haven. US, presentó su investigación donde explora las respuestas celulares del cerebro a la deficiencia de *GBA1* en la Enfermedad de Gaucher neuronopática (nGD) utilizando transcriptómica espacial avanzada. Continuó la Dra. Irene Serrano-Gonzalo, investigadora en la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG) en Zaragoza. España. con su estudio de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) asociadas con eventos vasculares e inflamatorios. Por su parte, el estudiante de doctorado Mats Bulterman en Departamento de Bioquímica de la Universidad de Leiden. Holanda, presentó un análisis comparativo entre la enzima glucocerebrosidasa humana (hGCCase) con la del pez cebra (zfGCCase), revelando tanto similitudes como diferencias estructurales y funcionales. Continuó la Dra. Leah Svarny Médico Asistente en el LDRTC en Fairfax. US, con un estudio de la correlación entre los niveles del biomarcador LysoGb1 y los fenotipos clínicos en niños con Enfermedad de Gaucher (GD), y su uso junto con la quitotriosidasa (CHITO) en el screening neonatal (NBS). Finalmente, el Dr. Patrick Deegan del departamento de Medicina de la Universidad de Cambridge. UK, presentó un enfoque basado en el uso de imágenes

de resonancia magnética (MRI) para cuantificar la osteonecrosis y construir modelos digitales.

• La quinta sesión: Deficiencia de *GBA* más allá de la enfermedad de Gaucher: Comorbilidades, comenzó con la ponencia de la Lic. Vera Serebryany investigadora en el Departamento de Biología de la Universidad de Tel Aviv. Israel, quien mediante el estudio del modelo Gaucher en *Drosophila*, identificó un efecto protector por parte de mutaciones en el gen *LRRK2* en la progresión de los síntomas de Parkinson asociados a variantes del gen *GBA1*. Mas adelante, el Dr. Nikola Kresojević neurólogo del Instituto de Neurología de Belgrado. Serbia, presentó la evaluación de las variantes del gen *GBA1* asociadas a pacientes con enfermedad de Parkinson en Serbia. A continuación, la Dra. Ida Schwartz Profesor Asociado del departamento de Genética en la Universidad Federal do Rio Grande do Sul en Porto Alegre. Brasil, mostró los resultados de evaluar la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 utilizando elastografía Fibroscan. La Dra. Majdolen Istaiti analizó el riesgo de cáncer en una cohorte de pacientes con enfermedad de Gaucher del Centro Médico Shaare Zedek. Jerusalem. Israel, durante más de 30 años, y por su par-



te la Dra. Shoshana Revel-Vilk del mismo centro utilizando registros de salud electrónicos, comparó la incidencia de cáncer en 264 pacientes con enfermedad de Gaucher con 3440 controles, y aunque los resultados mostraron una mayor incidencia, podría ser debido a una vigilancia más rigurosa en esta población de pacientes.

• La sexta sesión, Terapias y clínica: presente y futuro, contó con la Dra. Andrea Dardis, directora del programa de errores innatos del metabolismo en el Centro Regional para enfermedades Raras del Hospital Universitario de Udine, Italia, como oradora invitada, quien abordó el uso innovador de moléculas de ARN en tratamientos terapéuticos, destacando su potencial para modificar la expresión génica y tratar enfermedades genéticas como podría ser la enfermedad de Gaucher. Explicó cómo estas moléculas pueden ser diseñadas para interferir con la producción de proteínas defectuosas o para corregir mutaciones genéticas a nivel molecular, abriendo nuevas vías en la terapia génica y personalizada.

Luego prosiguieron los resúmenes seleccionados: el Prof. Ari Zimran del Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem. Israel, presentó los avances en el uso de altas dosis de Ambroxol en pacientes con nGD y su relación con las variantes en el gen *GBA1*, asociadas con la enfermedad de Parkinson; el Dr. Pramod Mistry Profesor de Fisiología molecular y celular y Director del Centro de enfermedades lisosomales en la Universidad de Yale. New Haven. US, en su estudio examinó la seguridad y eficacia de Eliglustat en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 con problemas cardíacos, además reportó los resultados del estudio en pacientes pediátricos donde Eliglustat mostró un perfil de seguridad favorable y mejoras clínicas significativas en estos niños; por su parte el Dr. Ehud Lebel del Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem. Israel abordó los desafíos persistentes en las manifestaciones esqueléticas a pesar del tratamiento enzimático sustitutivo, destacando los avances en las intervenciones ortopédicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes; por último, la Dra. Shiny Nair de la Universidad de Yale. New Haven. US, presentó un estudio en modelos murinos donde mostró que la combinación de ERT y SRT, no solo mejora las condiciones en el cerebro, sino que la ERT puede atravesar la barrera hematoencefálica en condiciones de neuroinflamación.

• La séptima sesión, Terapias y clínica: futuro, estuvo dedicada a la terapia génica. La Dra. Sarah Neuhaus, directora médica en Prevail Therapeutics presentó el estudio de fase 1/2 que investiga la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de una única administración intravenosa de LY3884961, una terapia génica con el vector AAV9; aplicada tanto a pacientes con manifestaciones periféricas como en niños con enfermedad de Gaucher tipo 2 (GD2). Por su parte, la Dra. Derralyn Hughes profesor Royal Free London NHS Foundation Trust. UK y presidenta actual del IWGGD, presentó los resultados del estudio GALILEO-1, estudio de fase 1 del FLT201, una nueva terapia génica utilizando como vector AAV3, y aplicada en adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1; los cuales mostraron una buena tolerancia al tratamiento, sin reacciones adversas y con una expresión robusta y duradera de la actividad glucocerebrosidasa.

Para culminar con el simposio, el Prof. Timothy Cox, profesor emérito de Medicina y Di-

rector del Grupo de Investigación en errores innatos del Metabolismo en la Universidad de Cambridge.UK, realizó una presentación con reflexiones filosóficas sobre la intersección entre la naturaleza humana y la medicina moderna. Habló sobre la evolución de las terapias y cómo nuestra comprensión de la biología humana está cambiando la manera en que abordamos el tratamiento de enfermedades complejas como la enfermedad de Gaucher; también exploró los desafíos éticos y filosóficos que acompañan el desarrollo de nuevas tecnologías médicas, y ofreció una perspectiva amplia sobre el futuro de la medicina y el papel que jugarán las terapias innovadoras en la mejora de la calidad de vida.

Cabe destacar que en este segundo simposio también se premiaron las mejores presentaciones orales, y los ganadores fueron: Irene Serrano-Gonzalo (España), Eleonora Pavan (Italia), Majdolen Istiti (Israel), Mats Bulterman (Países Bajos) y Vera Serebrany (Israel). Por último se confirmó que el próximo simposio del IWGGD se desarrollará en Italia en el 2026.



## The 2nd IWGGD Scientific Symposium

# ESTUDIO PRELIMINAR PARA EL DISEÑO DE UNA HERRAMIENTA DE ANÁLISIS DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LA EVALUACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA EN ENFERMEDAD DE GAUCHER

Esther Valero Tena

Departamento Medicina Interna. Hospital MAZ. Zaragoza. España

esthervalero@gmail.com

**Resumen de la tesis Doctoral presentada el día 2 de octubre 2024 en la Universidad de Zaragoza, para obtener el grado de Doctor. Calificación: Sobresaliente cum Laude.**

La enfermedad de Gaucher (EG) es la esfingolipidosis más común entre las enfermedades lisosomales de depósito, de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida (GluCer) debido a variantes en el gen *GBA1*(1). Aunque se considera una enfermedad rara en la población general, es la más prevalente entre las enfermedades lisosomales, con una incidencia que varía entre 1:70.000 y 1:100.000 habitantes. La población judía Ashkenazi tiene un riesgo significativamente mayor, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 350-450 individuos sin considerarse en esta población como enfermedad rara (2). El gen *GBA1*, está ubicado en el cromosoma 1q21-31 y tiene una longitud de 6,78 kilobases, comprende 11 exones que codifican una proteína de 563 aminoácidos y 10 intrones. En 1989, Horowitz et al describieron la secuencia completa del gen y su pseudogen, que se encuentra a 16 kb del extremo 3' del gen *GBA1* con el que comparte una homología del 96% (3). Se han identificado más de 400 variantes en *GBA1* que afectan la actividad catalítica de la GluCer, contribuyendo a la patogénesis de la EG. En algunos casos, variantes en el gen de la saposina, que codifica la proteína saposina C (Sap C), se han asociado con las formas graves de la EG al eliminar completamente la actividad enzimática (4).

Las variantes en el gen *GBA1* se pueden clasificar en dos grupos: aquellas originadas por eventos de recombinación genética con su pseudogen (presentes en pacientes con EG y alelos recombinantes) y las derivadas de cambios puntuales como transiciones, transversiones, deleciones o inserciones. Las mutaciones que causan deleciones, inserciones o cambios de codón de aminoácidos producen una gran disminución de la actividad GluCer y en alguna de ellas actividad nula. En algunos casos, la sustitución de un aminoácido activa anormalmente la saposina C o los fosfolípidos, como en la variante c.1226A>G (N370S). Las cuatro mutaciones más frecuentes en el gen *GBA1* asociadas a EG en todas las

poblaciones estudiadas son: c.1226A>G (N370S), c.1448 T > G (L444P), 854GG y c.115 + 1 G > A(IVS2+1G>A) en los pacientes de origen Ashkenazi, las mutaciones c.1226A>G (N370S) y 84GG representan el 73% y el 11% respectivamente de los alelos mutados. En España, c.1226A>G (N370S) es la más común (aproximadamente 45%), seguida por c.1448T>G (L444P) (23%). El genotipo c.1226A>G(N370S)/c.1448 T>G (L444P) constituye el 0,9% de las frecuencias alélicas en la población española (5).

La EG presenta tres subtipos clínicos: la EG tipo I (OMIM#230800), ó forma no neuropática; la EG tipo II (OMIM#230900), forma neuropática infantil que es la forma más grave y rara de la enfermedad y que causa la muerte en los primeros años de vida; y la EG tipo III (OMIM# 231000), que es la forma neuropática crónica que afecta a menos del 10% de los pacientes.

El tipo I es el más frecuente y se caracteriza por manifestaciones viscerales, hematológicas y esqueléticas. Los síntomas más frecuentes son el cansancio, el dolor óseo y el sangrado, así como hepatoesplenomegalia, citopenias especialmente trombocitopenia. La médula ósea, lugar de producción de la célula "diana" el monocito-macrófago es la segunda estructura más afectada, aunque la razón por la cual la intensidad de la afectación es variable en los pacientes no es totalmente conocida. Las células de Gaucher infiltran la médula ósea en grupos irregularmente distribuidos, con fibrosis pericelular en forma de fibras de reticulina, lo que contribuye y condiciona el desplazamiento del tejido hematopoyético provocando citopenias periféricas, como anemia, trombocitopenia y en menor proporción leucopenia. Este acúmulo celular en la médula ósea en la época de crecimiento, provoca remodelación en la estructura ósea con deformidades como el matraz de Erlenmeyer en epífisis de huesos largos y complicaciones intraesponjosas vasculares graves.

La enfermedad tiene disponibilidad de biomarcadores útiles, tales como la actividad Quitotriosidasa, la citoquina CCL18/PARC que además son marcadores de inflamación y la forma acetilada del producto que se acumula, la Glucosilesfingosina, estos marcadores se pueden utilizar tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento de la respuesta al tratamiento (6). Sin embargo, no son herramientas sensibles en todos los aspectos de la enfermedad, ya que no dis-

tinguen los diferentes tipos, no indican daño neurológico ni predicen complicaciones esqueléticas.

El estudio que se presenta se ha centrado en las manifestaciones esqueléticas de la EG, que son a menudo los primeros síntomas de la enfermedad. Estas pueden limitarse a un fallo en el remodelado óseo (deformidad en forma de matraz Erlenmeyer), pero también pueden manifestarse como dolor intenso localizado (crisis óseas) o complicaciones como infartos medulares, fracturas vertebrales, osteonecrosis de las cabezas femoral y humeral ó en otros huesos. La enfermedad ósea es compleja, se puede manifestar como dolor óseo crónico, pérdida de densidad mineral como osteopenia, osteoporosis, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas y retraso en el crecimiento en niños. La patología ósea es la responsable de las complicaciones más debilitantes y potencialmente irreversibles, afectando claramente a la calidad de vida de estos pacientes (7).

La complejidad de la fisiopatología de la enfermedad ósea se debe a la combinación de varios factores. 1.- Los factores derivados del acúmulo intramedular de las células de Gaucher, que producen una disminución de la producción celular hematopoyética. 2.- La situación de inflamación crónica que provoca la enfermedad, induce el desequilibrio de las citocinas que remodelan el hueso y que son mediadores en la inflamación, a la vez que provocan cambios en la resorción ósea. El incremento de las interleucinas (IL) 1, 6, 7, 11 y 17 y el factor de necrosis tumoral (TNF) como estimulantes de la actividad osteoclástica, y las IL 4 y 10, así como el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), como inhibidores de esta, son factores a tener en cuenta en la génesis de la fragilidad ósea. 3.- Los factores derivados de fenómenos vasculares debido al compromiso de la microcirculación intraósea y a la liberación de sustancias vasopresoras locales, producen cuadros dolorosos agudos (crisis óseas), osteonecrosis o necrosis avascular.

La radiología simple permite evaluar la deformidad ósea y las fracturas, pero los métodos más adecuados para evaluar la enfermedad ósea, son la Resonancia Magnética (RM) y la Densitometría (DXA). La RM puede detectar diferentes patrones de alteraciones de señal en la médula ósea, de carácter difuso o focal. Los cambios a nivel medular los podemos clasificar en: Reconversión,

donde aparece infiltración de la médula ósea por células hematopoyéticas normales, situación inversa a la que se ve en el esqueleto fisiológicamente normal en maduración. Edema, que es el aumento del agua intersticial en la médula grasa o hematopoyética. Isquemia, que produce muerte celular, ósea y medular. Depleción, aparece una reducción de células hematopoyéticas en la médula roja por infiltración.

Para establecer la extensión y gravedad de las lesiones óseas los métodos de valoración semicuantitativos, se basan en escalas de puntuación elaboradas a partir del análisis de las alteraciones de señal en la RM. Estas escalas nos permiten definir el estado de la enfermedad, su gravedad la presencia de complicaciones y valorar la respuesta al tratamiento. El S-MRI es una escala validada que define una puntuación según el patrón de infiltración observado por RM en cada localización (cuerpos vertebrales, pelvis y fémures) y la existencia o no de complicaciones asociadas (necrosis, infartos, crisis óseas y aplastamientos vertebrales) es sensible y específica para definir el pronóstico de la enfermedad ósea y clasificarla en los diferentes estadios (8).

Por último, la inteligencia artificial (IA) está desempeñando un papel fundamental en la atención médica moderna y ofrece un potencial significativo para abordar los problemas de las enfermedades minoritarias. Mediante los rápidos avances tecnológicos, los algoritmos de IA pueden analizar extensos conjuntos de datos clínicos, genéticos e imágenes para identificar patrones que sugieran la presencia de enfermedades. La capacidad de procesamiento rápido de la IA puede llevar a diagnósticos más tempranos, especialmente crucial en el caso de enfermedades de baja frecuencia donde la detección precoz mejora los resultados. Los modelos de IA también pueden prever la progresión de estas enfermedades utilizando datos evolutivos a lo largo del tiempo, lo que facilita la personalización del tratamiento y la anticipación de posibles complicaciones. La identificación de factores de riesgo específicos para cada paciente mediante IA puede contribuir a estrategias de prevención y gestión más efectivas (9).

## Hipótesis

Los métodos de inteligencia artificial permiten integrar análisis de imágenes junto con parámetros biológicos, clínicos, genéticos y moleculares, para crear modelos que mejoren la percepción y valoración del grado de afectación del paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1.

En este estudio se pretende establecer las bases preliminares que permitan el desarrollo de una herramienta innovadora basada en métodos de radiómica, para la valoración de la médula ósea por resonancia magnética en pacientes incluidos en el Registro Español de la Enfermedad de Gaucher (REEG).

## Objetivos

- Objetivo 1: Analizar en una cohorte de pacientes españoles diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 1, las manifestaciones clínico-analíticas, genéticas, biomarcadores y otras pruebas diagnósticas relacionadas con la afectación de la médula ósea.
- Objetivo 2: Determinar la correlación entre los marcadores clínico-biológicos y las técnicas de imagen en la valoración de la enfermedad ósea.
- Objetivo 3: Analizar la distribución de los diferentes patrones de infiltración medular, según localización anatómica, sexo y respuesta al tratamiento.
- Objetivo 4: Elaborar distintos modelos predictivos en función de los hallazgos obtenidos para el aprendizaje de la herramienta de inteligencia artificial, para facilitar el desarrollo de una aplicación basada en la radiómica.

## Pacientes y métodos

Para alcanzar estos objetivos, el trabajo se desarrolló en diferentes fases: Fase 1.- El conjunto de datos para este análisis consideró a todos los pacientes con EG incluidos en el REEG, activo desde 1993 hasta la actualidad. El REEG contiene un total de 436 pacientes registrados. Para realizar esta primera fase del estudio se consideraron un total de 358 que disponían de datos comple-

tos, excluyendo a los pacientes con el tipo 2 de la enfermedad. Se registraron las características demográficas, clínica, analíticas y de imagen en el momento del diagnóstico y recogidos durante un periodo de seguimiento de 5 a 25 años.

Se realizó un análisis de correlaciones entre variables numéricas, entre variables categóricas y entre ambas para obtener los posibles factores relacionados y analizar el carácter predictivo de los mismos mediante árboles de decisión (10). Figura 1.

Después de completar este análisis, nos propusimos profundizar en la evaluación del grado de afectación ósea, considerando las variables que mostraron una mayor relación con dicho grado y sus complicaciones. Con este fin, fue necesario unificar el contenido de los informes de las imágenes de resonancia magnética de médula ósea, utilizando el diseño previamente elaborado como un informe estructurado (11). Este enfoque proporciona un modelo organizado y coherente que facilita la valoración detallada de la afectación ósea y sus implicaciones.

En una segunda fase del estudio, se revisaron las imágenes almacenadas de un total 441 exploraciones de RM de médula ósea realizadas desde abril de 1995 hasta mayo de 2022, correspondientes a 131 pacientes diagnosticados de EG. Se siguió el protocolo del Grupo Español de Enfermedad de Gaucher y aplicando el informe estructurado. Para evaluar la evolución de la afectación ósea a lo largo del tiempo, los estudios se dividieron en cuatro grupos. En el primer grupo (grupo A) se incluyeron los estudios realizados en el momento del diagnóstico o antes de iniciar el tratamiento (basal). En el segundo grupo se incluyeron los estudios realizados entre 1 y 4 años de seguimiento (grupo B). El tercer grupo incluyó estudios realizados entre 5 y 9 años de seguimiento (grupo C), y el cuarto grupo incluyó estudios realizados después de 10 años o más de seguimiento (grupo D). Trás preparar la base de datos, se aplicaron técnicas de inteligencia artificial. Entre los múltiples modelos de prueba de random forest, se seleccionaron y aplicaron tres de ellos para identificar las características predictoras del riesgo de complicaciones óseas. Las complicaciones óseas se definieron por la presencia de eventos isquémicos intraóseos, como crisis

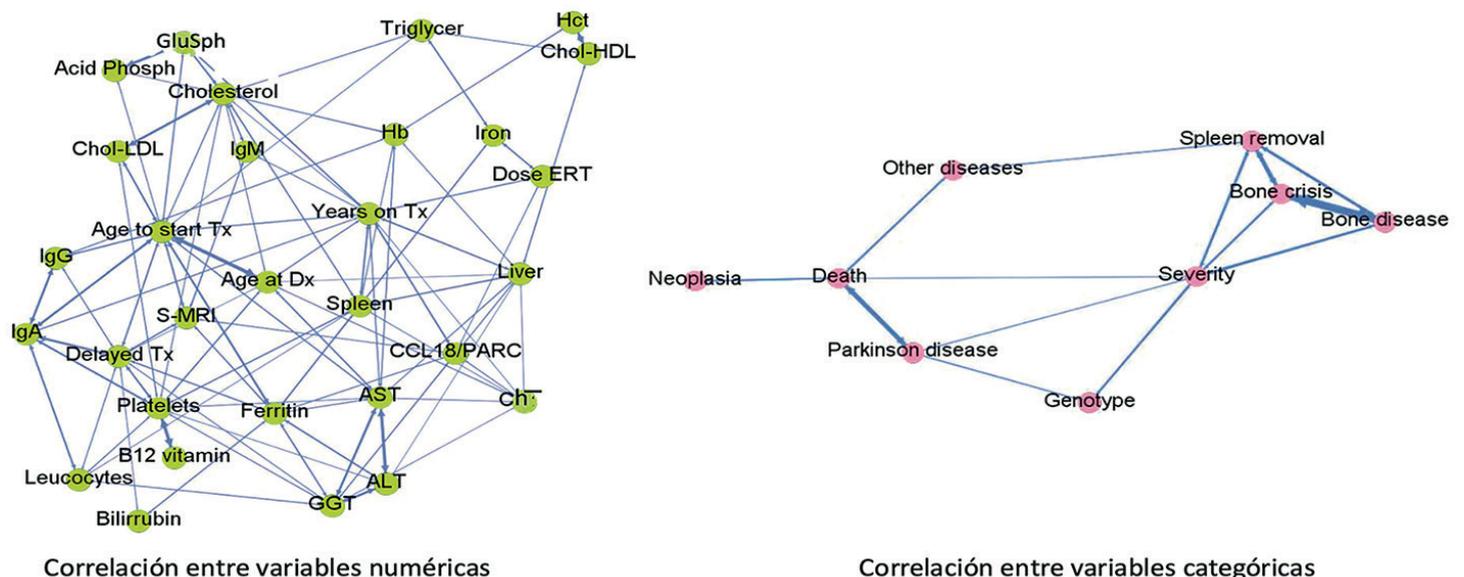


Figura 1. Correlación entre variables. Tomada de Andrade-Campos MM et al (10)

óseas, infartos, necrosis avascular y fracturas, durante el seguimiento. El modelo A incluyó todas las variables previamente identificadas como significativas en el estudio anterior con la misma población, el modelo B consideró la aplicación del tratamiento, y el modelo C no tuvo en cuenta la puntuación obtenida en el estudio de RM (12).

## Resultados y Discusión

En la primera fase del estudio, se incluyeron un total de 358 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que disponían de datos completos. Edad media 48,2 años (35;62), 168 mujeres y 190 varones. La edad media al diagnóstico era 27,1 años (10;41). Solamente 3 pacientes tenían historia familiar de consanguinidad. 38 pacientes habían fallecido en el momento del estudio. La mediana de supervivencia global era de 59,4 años, siendo de 63,7 años en mujeres y 55,9 en varones. Los estudios de correlación entre variables cuantitativas y cualitativas realizados en esta fase en relación con la gravedad de la enfermedad ósea tanto al diagnóstico como en el seguimiento revelaron que la progresión de la afectación ósea y sus complicaciones correlacionaba significativamente con el valor del score S-MRI, la concentración de IgA y la edad de comienzo del tratamiento enzimático sustitutivo. En el análisis durante el seguimiento también se encuentra significación estadística con la puntuación S-MRI, la concentración de IgA y la edad de comienzo tratamiento enzimático sustitutivo y presencia de nuevas crisis óseas. Correlación significativa entre variables numéricas y el desarrollo de neoplasia o enfermedad de Parkinson: correlación entre el desarrollo de neoplasia y las variables de incremento de concentración de la inmunoglobulina IgG, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el comienzo del tratamiento enzimático sustitutivo. Correlación significativa entre el desarrollo de enfermedad de Parkinson y las variables concentración de ferritina y edad al diagnóstico de EG. Con los datos obtenidos se aplicaron algoritmos de random forest eligiendo el relacionado con el desarrollo de enfermedad ósea, el modelo demostró para la predicción de complicaciones óseas, que una infiltración de médula ósea superior a 2,5 puntos en el score (S-MRI) junto con el retraso en el inicio del tratamiento enzimático sustitutivo por encima de 9,5 años de edad eran las dos características que marcaban el desarrollo de enfermedad ósea. En la segunda fase del estudio la evaluación retrospectiva de todos los estudios de RM realizados en el momento del diagnóstico o previos al tratamiento y en el curso del seguimiento desde abril de 1995 hasta mayo de 2022. La evaluación se realizó aplicando el informe estructurado de médula ósea de

forma ciega por un mismo experto radiólogo cuantificando la infiltración en columna lumbar, pelvis y fémures, según la intensidad de señal en secuencias T1 y T2 WI.

Se incluyeron un total de 441 exploraciones de RM de médula ósea en 131 pacientes (62 mujeres y 69 varones) diagnosticados de EG. En el momento de la primera RM, la mediana global de S-MRI era de 8,4 puntos, siendo significativamente superior ( $p < 0,001$ ) en los pacientes varones [9,10 (IC del 95%: 0-25)] que en las mujeres [7,71 (IC del 95%: 0-24)], en el seguimiento la reducción de la infiltración fue del 20,8 % en los varones tras 10 años de tratamiento, mientras que en las mujeres se alcanzaba una reducción del 39,0 % y más rápidamente, el máximo se alcanzaba entre los 5-9 años. Globalmente la reducción máxima de la infiltración en médula ósea se produce entre los 5 y 9 años de tratamiento, los estudios posteriores mostraron estabilidad, lo que coincide con las observaciones de otros grupos (13). Figura 2. En nuestro estudio el grado de infiltración de la medula y las complicaciones óseas en relación con el genotipo muestra diferencias significativas en los pacientes heterocigotos para c.1226A>G con otra variante diferente de c.1448T>C y con otros diferentes genotipos con respecto a los homocigotos c.1226A>G (N370S/N370S) o heterocigotos c.1226A>G /c.1448T>C (N370S/L444P), ( $p = 0,017$ ). También en relación a la pérdida de densidad mineral ósea los pacientes homocigotos para c.1226A>G (N370S) tenían grado significativamente menor de pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en comparación con el resto de subgrupos genéticos ( $p = 0,003$ ). La aplicación de los modelos de bosque aleatorio, volvían a poner de manifiesto lo observado en el estudio inicial las características más importantes en el modelo A, que incluía todas las variables fueron el S-MRI, la edad en el momento del primer tratamiento y el tratamiento utilizado, así como la intensidad de la infiltración en columna vertebral. Identificamos que la infiltración en fémur y el patrón homogéneo al diagnóstico son factores predictores de la intensidad de la afectación ósea. Figura 3.

En resumen, la formación consistente en la interpretación de imágenes y la uniformidad en la descripción por parte de los radiólogos son fundamentales para una evaluación precisa de procesos que afectan a la médula ósea. En este contexto, la ayuda de herramientas de inteligencia artificial puede mitigar la variabilidad inter observadores, siendo un objetivo alcanzable mediante la aplicación de plantillas de informe estructurado en los estudios de resonancia magnética de médula ósea. En nuestro estudio, esta medida simple mejoró la estandariza-

ción y calidad de los informes radiológicos, facilitando la comparación, y abogamos por la integración de estos datos en sistemas de aprendizaje automático.

En este sentido, queremos focalizar todos nuestros esfuerzos en la integración de factores que contribuyan a comprender y identificar los mecanismos subyacentes que confieren mayor gravedad en la enfermedad de Gaucher, permitiendo así un seguimiento y tratamiento más individualizado.

Para ello hemos trabajado y dedicado los esfuerzos en la preparación, organización y dirección de todos los datos y conocimientos con el objetivo de desarrollar una herramienta de inteligencia artificial, que, con el entrenamiento adecuado, permita definir tipos de afectación e integrar los diversos factores ómicos, facilitando a los médicos la identificación de señales de alarma y, en última instancia, brindar a los pacientes la mejor atención y calidad de vida posibles.

## Referencias

- 1.- Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9645):1263-71.
- 2.- Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematol Amst Neth.* 2017;22(2):65-73.
- 3.- Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics.* 1989;4(1):87-96.
- 4.- Levy H, Or A, Eyal N, Wilder S, Widgersson M, Kolodny EH, Zimran A, Horowitz M. Molecular aspects of Gaucher disease. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):352-62.
- 5.- Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:17.
- 6.- Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7159.
- 7.- Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2019;34(6):996-1013.
- 8.- Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol.* 2002;75 Suppl 1:A2-12.
- 9.- Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(10):719-731.
- 10.- Andrade-Campos MM, de Frutos LL, Cebolla JJ, Serrano-Gonzalo I, Medrano-Engay B, Roca-Espiau M, Gomez-Barrera B, Pérez-Heredia J, Iniguez D, Giraldo P. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):256.
- 11.- Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereño-Ealo MJ, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;12(7):3717-3724.
- 12.- Valero-Tena E, Roca-Espiau M, Verdú-Díaz J, Díaz-Manera J, Andrade-Campos M, Giraldo P. Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher's disease. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1098472.
- 13.- Paskulin LD, Starosta RT, Bertholdo D, Vairo FP, Vedolin L, Schwartz IVD. Bone marrow burden score is not useful as a follow-up parameter in stable patients with type 1 Gaucher disease after 5 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;90:102591



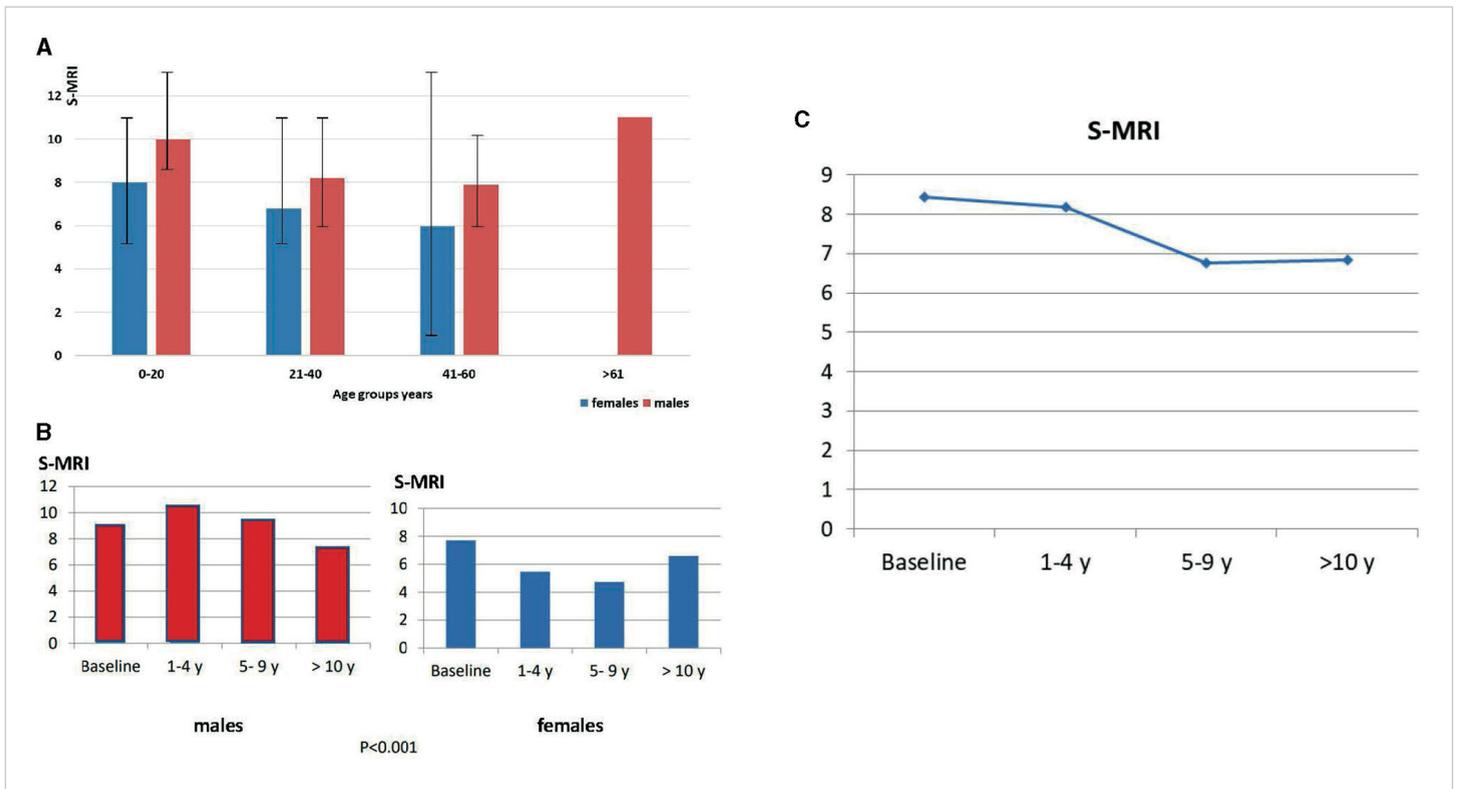


Figura 2. Reducción de la infiltración en médula ósea tras el tratamiento. Tomada de Valero-Tena E et al (12).

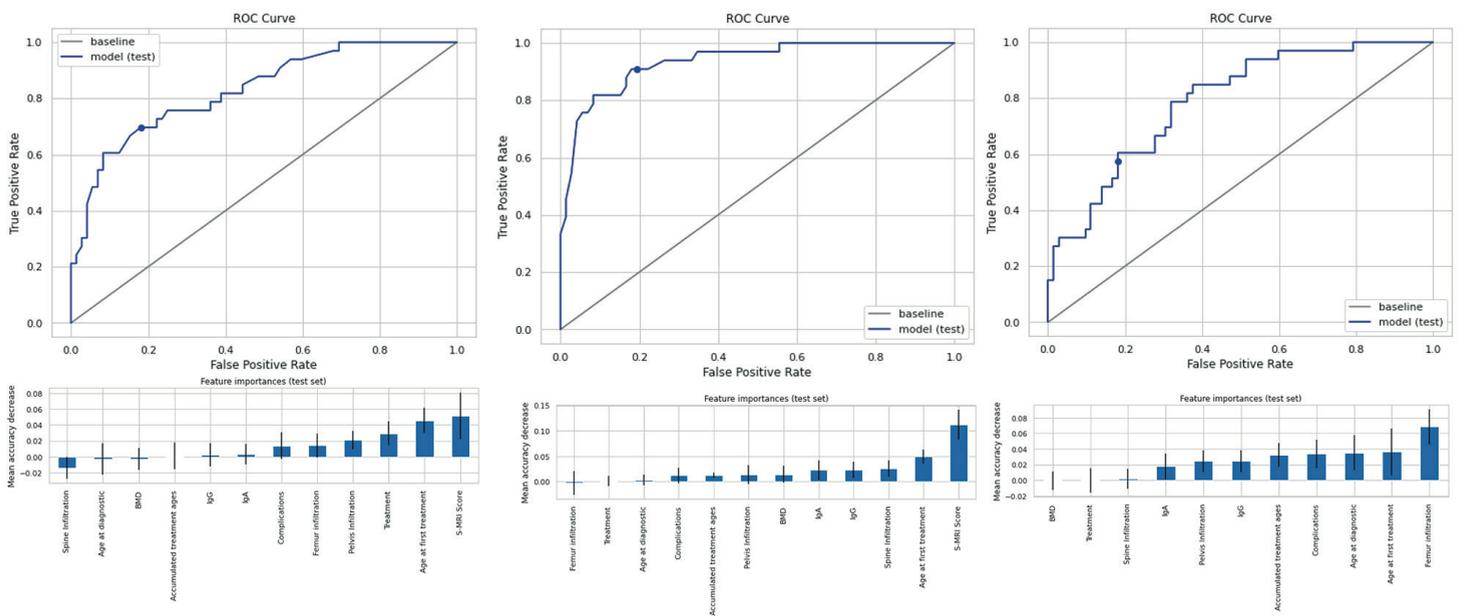


Figura 3. Modelos de bosque aleatorio aplicados para identificar el carácter predictivo de las variables relacionadas con la enfermedad ósea. Tomada de Valero-Tena E et al (12).

# UNA TRAVESÍA DE MÁS DE TREINTA AÑOS

Dr Raul Chertkoff

raul.chertkoff@gmail.com

Todo comienza en 1992 cuando mi hijo mayor de 11 años es diagnosticado con la enfermedad de Gaucher y el médico me comenta que hay un tratamiento nuevo, tratamiento enzimático sustitutivo, que se acaba de aprobar en los Estados Unidos, pero no está cubierto por el sistema de salud nacional israelí y es muy costoso.

Soy médico de familia, y como tal las cosas se ven diferentes. En el camino del hospital en Jerusalén a casa pensaba como consigo ese tratamiento y no encontraba solución.

Esta situación cambia la vida de mi familia, pero sobre todo cambia mi vida personal y profesional. En esa época la mayoría de los enfermos de Gaucher en el mundo no podían recibir tratamiento por su alto costo. Lo primero que hice es proponer mi ayuda a la Asociación de pacientes de Gaucher en Israel que recién se había creado y que luchaba por difundir entre los pacientes y médicos más información sobre la enfermedad y también por incluir la enfermedad de Gaucher en una ley nacional de servicios de salud en la que se estaba trabajando en el gobierno.

No fue fácil, pero en 1995 la Ley de Salud Nacional incluyó a la enfermedad de Gaucher con cobertura completa de tratamiento, eso fue un suceso increíble.

Ese mismo año me proponen ser el presidente de la asociación de pacientes y así lo hice por 10 años. Es difícil de describir en pocas palabras el trabajo en esos diez años: mantener informados a los pacientes mediante un periódico que se publicaba cada seis meses y una reunión de pacientes anual, trabajar junto con los centros especialistas en Gaucher para ayudar a pacientes, fundar el primer grupo de apoyo de pacientes y familiares, ayudar a los investigadores en encontrar nuevos tratamientos para la enfermedad, apoyar a los pacientes que por razones de burocracia no consiguen el tratamiento, mantener por cerca de cinco años tratamiento a domicilio y cuidar que los derechos de los pacientes sean respetados.

En paralelo, tuve el honor de ser parte del Grupo Europeo de Asociaciones de Gaucher (EGA) y juntos trabajamos para adelantar el tratamiento de los pacientes en Europa, pero también en muchos otros países.

En el 2004 una compañía israelí decide tratar de producir la enzima para el tratamiento de Gaucher en una tecnología nueva que se basa en biorreactores de células vegetales. En 2006 me proponen ser el director médico de la compañía y trabajar en los ensayos clínicos en el desarrollo de Eleyso, enzima que se produce en células vegetales y es aprobada por la FDA en el 2012. Para mi este trayecto fue muy interesante e increíble, poder aprobar un tratamiento para la enfermedad de mi hijo. Además de conocer muchos médicos e investigadores que tratan la enfermedad tuve el honor y suerte conocer a personas que se ocupan de ayudar y tratar a los enfermos de Gaucher.

Después de aprobar el tratamiento para Gaucher comenzamos a trabajar en una enfermedad parecida, la enfermedad de Fabry (o Anderson-Fabry) que también se trata con terapia enzimática sustitutiva. Fue un trabajo muy interesante y desafiante pero la enzima que también es producida en células vegetales fue aprobada por la FDA y EMA en 2023.

Hoy ya retirado de mi trabajo en la compañía farmacéutica, fui invitado por la asociación de pacientes de Gaucher a retomar el mando de la asociación. Me encuentro con una realidad muy diferente a la que conocía al principio. Se cree que en Israel hay alrededor de 1000 pacientes de Gaucher diagnosticados. Los pacientes tienen cuatro opciones de tratamiento cubierta por la ley nacional de salud; tres enzimas y un tratamiento oral. Tres compañías farmacéuticas que se ocupan de la enfermedad de Gaucher. La mayoría de los pacientes tratados con enzima reciben el tratamiento a domicilio. Cinco centros médicos expertos en Gaucher. Mi primera tarea es entender cuáles son los desafíos para los pacientes y que se puede hacer para ayudar.

Pasaron más de 30 años, hubo mucho adelanto, pero parece que hay un lugar para la Asociación de Pacientes de Gaucher.

# UN CAMINO DE RESILIENCIA Y SUPERACIÓN

Adrián Ferrer Castella / Montserrat Castella

adriferrerbnf@gmail.com

Mi nombre es Adrián Ferrer, tengo 28 años y desde mi nacimiento he tenido que convivir con constantes atenciones médicas. De pequeño, sufría problemas respiratorios de tipo asmático que me llevaban al hospital de Barbastro con frecuencia.

A los 18 meses, durante una revisión pediátrica, detectaron inflamación en mi hígado y bazo. Tras una semana de pruebas, me trasladaron al Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza, donde me diagnosticaron con la Enfermedad de Gaucher, una condición rara que afecta varios órganos y, en mi caso, también la parte neurológica. Desde entonces, mis padres y yo hemos estado bajo el cuidado de la Dra. Pilar Giraldo.

Afortunadamente, existía un tratamiento paliativo que consistía en infusiones hospitalarias intravenosas quincenales. Así que mi niñez y adolescencia transcurrieron entre hospitales, algo a lo que me acostumbré. Mis padres me explicaban que el tratamiento era como una "escoba" que mantenía limpio mi cuerpo por dentro, aunque yo no comprendía del todo por qué tenía que pasar por eso cada quince días.

A los ocho años, comencé a tener dificultades con los números, algo pasaba que no era capaz de realizar operaciones matemáticas que sí sabía hacer. Nos pusimos en contacto con la Dra. Giraldo quien tras una revisión nos comentó que estaban apareciendo manifestaciones neurológicas por la enfermedad. También nos comentó la posibilidad de participar en un ensayo clínico en Washington DC, donde se iba a estudiar una medicación que podía detener ese deterioro cerebral. Así que ni nos lo pensamos. ¡Había una posibilidad para mejorar y había que aprovecharla! Recuerdo estar nervioso, emocionado y vivir los preparativos con ilusión.

En el primer viaje, ella nos acompañó, ayudándonos a adaptarnos. Nos hospedamos en el mismo recinto hospitalario, en medio de un bosque, en un lugar llamado Children's Inn, creado para acoger a niños y jóvenes de diversas nacionalidades y patologías. La medicación de este ensayo era oral, así que allí me enseñaron a cómo tomarla.

Fue una experiencia muy enriquecedora, una gran oportunidad de viajar en avión, conocer a diferentes personas y de visitar parte del mundo. Pensándolo ahora y desde mi punto de vista, quizá no la habría vivido de no padecer una enfermedad denominada rara.

Durante dos años, viajábamos cada tres meses, hasta que el ensayo fue suspendido por no alcanzar los resultados esperados. No recuerdo muy bien si entonces entendí que significaba aquello. Para mí tan solo se habían acabado los viajes y la aventura. Me encontraba bien, de hecho, mis revisiones mostraban estabilidad y por eso, continué tomando, junto con el tratamiento intravenoso, esas pastillas durante algunos años más.

Cuatro años después, y siguiendo en el camino de encontrar mejoras importantes con respecto a la relación de mi vida con Gaucher, surgió la oportunidad de un trasplante de médula ósea, con mi hermano Miguel como donante compatible al 100%.

Mi experiencia en este paso del trasplante, fue dispar, es decir, hubo días de bajón por no poder tocar ni abrazar a mis familiares; solo nos podíamos ver a través de un cristal, pero en cambio, pase buenos momentos, como el día que jugue a un videojuego de coches con uno de los enfermeros o el día

que al despertarme tras una larga noche, observe que la cama estaba llena de pelos que caían de mi cabeza por el efecto de la quimio. La moda de aquel año, era dejarse "coleta/mechón" detrás de la cabeza, ese día los enfermeros de turno me raparon la cabeza pero yo les pedí que me guardaran "mi coleta/mechón" como recuerdo. Hace poco me deshice de ella. ¡Liberando equipaje!

Aunque inicialmente todo iba bien, un año después se descubrió que la médula había sido rechazada. A pesar de este revés,



siempre tendré la certeza de que en casa tengo un tesoro dispuesto a ayudarme. Esta vez sí, sabía lo que eso significaba y me costó aceptar que después de tanto como se tiene que poner para atravesar un trasplante, todo eso no había valido para mejorar. Claro que si lo pienso mejor..., no sé cómo habría estado hasta ahora sin haber pasado por ello. Es algo que nunca sabré.

Había que seguir recibiendo la combinación de tratamientos. Unos años más tarde, y por diferentes circunstancias, las pastillas desaparecieron de mi vida, así que solo me quedé con el tratamiento intravenoso. Con el tiempo, comenzaron a aparecer problemas neurológicos más molestos, como temblores en las manos. Empecé a controlarlos con medicación antiepiléptica. Aunque la medicación paliativa no garantiza detener mi deterioro neurológico, afortunadamente, su progresión es muy lenta.

Confieso que nunca me he dado por vencido ante las circunstancias u obstáculos que he ido encontrando o que la vida me ha puesto por el camino.

Durante mis estudios, siempre necesité una adaptación curricular, lo que dificultó seguir mi pasión por la fotografía y el mundo audiovisual. Sin embargo, gracias al reconocimiento de mi discapacidad, pude ingresar en el centro del CRMF de Lardero (Logroño), donde realicé cursos de Autoedición y Diseño Gráfico, Imagen y Sonido, y Confección y Publicación de Páginas Web. Compartí estos años con personas unidas por una misma palabra en común.

## SUPERACIÓN

Durante este periodo en Logroño, viajaba quincenalmente a mi hospital de referencia para recibir mi tratamiento, recorriendo muchas horas en transporte público, pero mi salud así lo requiere. Con más o menos disposición acabas por aceptar las limitaciones que presenta tener esta enfermedad. Aunque el viaje era agotador, también me permitiría visitar a mi familia y participar en eventos culturales o deportivos, siempre con mi cámara lista.

Ahora estoy en un nuevo ensayo clínico cuyo objetivo es: Que mi cuerpo produzca la enzima naturalmente y así evitar tener que ir al hospital cada quince días. Ya llevo unos meses en él y los resultados son tan positivos que ya me han comunicado que puedo dejar de recibir el tratamiento intravenoso. Atrás queda una etapa de mi vida, tras 26 años y medio, de ir al hospital quincenalmente. Mis venas lo agradecerán y yo podré dejar de mirar el calendario a la hora de planificar cualquier viaje, evento o actividad que quiera realizar.

Actualmente, he decidido dar un giro a mi vida y me he trasladado a El Campello (Alicante), junto al mar, dispuesto a integrarme en el mundo laboral, sentirme realizado y cumplir uno de mis sueños: Dedicarme al campo audiovisual y capturar instantáneas a través de la lente de una cámara.

No sé qué me deparará el futuro, porque en la vida nos suceden cosas, pero siempre está en nuestras manos decidir qué hacer con ellas. De momento, estoy dispuesto a disfrutar de esta sensación de libertad que me parecía impensable y de esta nueva etapa que se me presenta.



Fotografías reproducidas con el consentimiento del autor.

# INFORMACIÓN E INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista **en-LISOS** es una publicación en versión electrónica que edita dos números por año y acepta manuscritos en español dedicados a las enfermedades lisosomales. Cuenta con un Comité Editorial compuesto por expertos nacionales e internacionales.

Admite artículos originales, artículos de revisión, casos clínicos, cartas al editor y editoriales sobre cualquier aspecto relacionado con las enfermedades lisosomales. Los trabajos deben ser inéditos, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas ni estar aceptados para su publicación. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial ó como resumen, deberá indicarse en el manuscrito.

Dirección de correo electrónico para el envío de artículos: [feeteg@fehha.org](mailto:feeteg@fehha.org)

## PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

El manuscrito constará de tres partes:

1. título del trabajo, nombre y apellidos de cada autor, nombre del departamento/s e institución/es donde se ha realizado el trabajo, nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia (incluyendo correo electrónico de contacto), agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de interés (o su inexistencia).

2. el cuerpo del artículo, que se dividirá en los apartados:

a) Originales: Resumen de 250 palabras máximo, Resumen en inglés. Palabras clave, Introducción: Debe exponer claramente los antecedentes y el objetivo del trabajo, así como resumir las razones que han motivado su realización. Materiales y métodos: Debe describir claramente los criterios de selección del material del estudio, sujetos y diseño del mismo. Deben señalarse claramente los métodos de evaluación estadística. Los autores deben detallar en este apartado los procedimientos éticos que han seguido, necesarios para experimentos con animales, pacientes, manejo de datos confidenciales, consentimiento informado y que cuentan con la autorización del comité de ética de su institución.

Resultados: Deben describirse únicamente los datos más relevantes y no repetirlos en el texto si ya se han mostrado mediante tablas o figuras.

Discusión: Deben de contrastarse los resultados con lo referido en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el estudio. Al final de este apartado se incluirán las conclusiones.

b) Revisiones: Resumen estructurado, Palabras clave, Introducción, Desarrollo (con los subtítulos que el autor crea conveniente) y Conclusiones.

c) Correspondencia y notas clínicas: Introducción, Caso/s clínico/s descritos detalladamente. Las referencias a fármacos deben realizarse a través del nombre genérico. Las unidades de parámetros biológicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales, Discusión

Bibliografía: Las referencias se identificarán en el texto mediante números arábigos entre corchetes, alineados con la escritura [1-3,6]. Se enumerarán correlativamente por orden de aparición en el texto y se describirán en la hoja correspondiente según el formato de referencia adoptado por el Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>). En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al. En el caso de 6 o menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos.

3. Tablas y pies de figuras, cada una de ellas separadas por un salto de página. Cada tabla irá encabezada por su título, deberán presentarse a doble espacio, numerados en forma consecutiva en el orden citado dentro del texto, y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Los pies de figura se incluirán a doble espacio y contendrán la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto. Deben referenciarse en el texto por orden.

Las figuras se presentarán de forma individual, cada una en un archivo pdf o jpg. Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

Los textos deberán estar procesados en Word a doble espacio en fuente tipográfica Arial de 11 puntos y comenzando en página nueva cada una de las secciones:

Se recomienda incluir 3 a 6 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Y emplear los términos del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Abreviaturas: Deben usarse solamente abreviaturas estándares. Debe evitarse el uso de abreviaturas en el título del trabajo y minimizar al máximo su aparición en el resumen. Las abreviaturas utilizadas por el autor deben definirse y describirse en el texto la primera vez que se mencionen.

## ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284:3043-5, así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud el 26 de enero de 1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la Institución donde se efectuó un trabajo original. Los estudios en animales deben seguir la normativa específica (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC. National Academy Press. 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información, siguiendo la normativa del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679).

Conflicto de intereses: Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que tengan con otras personas u organizaciones y que pudieran dar lugar a conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

# en-LISOS

Propiedad & publicación de la Fundación FEETEG

## EDITORES

Pilar Giraldo Castellano. Presidenta de FEETEG  
Mercedes Roca Espiau. Radiodiagnóstico. FEETEG

## EDITORES ASOCIADOS

José Elías García Ortiz. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Guadalajara. México  
Paula Rozenfeld. Investigadora Independiente CONICET. La Plata. Argentina  
Feliciano Ramos Fuentes. Dpto. Pediatría. Universidad de Zaragoza  
Laura López de Frutos. Bióloga. Genetista. Zaragoza  
Jorge Cebolla Sanz. Bioquímico. Veterinario. Zaragoza  
Marcio Andrade Campos. Hematólogo. Barcelona  
Ignacio de Blas Giral. Dpto. Patología Animal. Universidad de Zaragoza  
Esther Franco García. Hematóloga. Zaragoza  
Domingo González Lamuño. Presidente de AECOM  
Jesús Villarrubia Espinosa. Hematólogo. H. Ramón y Cajal. Madrid  
Eduardo López Santamaría. Presidente Asociación AELALD  
Teresa Pérez Valero. Presidenta de ASPHER  
Soledad Prieto Rodríguez. Presidenta de AEEFEG

## CONSEJO EDITORIAL

Francesc Palau Martínez. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona  
Ralf Koehler. Investigador ARAID. Universidad de Zaragoza

## DISEÑO

Andrés Ferrer

## SECRETARÍA GENERAL

Concepción Pérez Valero



sanofi



**en-LISOS** ha sido creada para facilitar la comunicación en lengua española entre los miembros de la gran comunidad de hispanoparlantes dedicados al estudio y manejo de las enfermedades de depósito lisosomal (EDL).

Pretende mejorar la comunicación y ofrecer información actual con respecto a los avances importantes en diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las EDL proporcionando resúmenes concisos y fáciles de leer de hallazgos recientes importantes en investigación básica, clínica y traslacional. La información presentada en no representa necesariamente las opiniones, creencias o posiciones de la Revista. **en-LISOS** no se responsabiliza de ningún error u omisión en los contenidos; la confianza en cualquier información presentada corre por cuenta y riesgo del usuario.

El contenido de la publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright. Los manuscritos se aceptan en forma de resumen en el caso de que hayan sido publicados previamente con el consentimiento expreso de los editores de la revista.

El contenido de la Revista está protegido por el copyright © 2022 FEETEG. Reservados todos los derechos.

ISSN 2794-0357