

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE E SEGURANÇA DA EXPRESSÃO A LONGO PRAZO DE HEMOPEXINA USANDO UM VETOR VIRAL (AAV8) EM UM MODELO ANIMAL DE ANEMIA FALCIFORME

F Lima, CRP Moraes, IT Borba-Junior, FF Costa, EV Paula

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: O heme extracelular medeia o dano tecidual e a ativação da coagulação na anemia falciforme (AF). A hemopexina (HPX) é uma proteína responsável por remover o excesso de heme da circulação. No entanto, estudos anteriores mostraram que os níveis de HPX estão esgotados na SCA devido à sobrecarga de heme livre. O uso de vetores virais baseados em vírus adeno-associado para expressar proteínas ausentes ou disfuncionais tem se tornado uma estratégia atraente para o tratamento de diversas doenças. Nosso objetivo foi explorar a viabilidade e segurança do uso de um vetor viral (AAV8) para obter a expressão de longo prazo de HPX em um modelo de camundongo de AF. **Material e métodos:** Foram utilizados dois vetores virais baseados em um vírus adeno-associado sorotipo 8 (AAV8) expressando HPX humano (hHPX) ou murino (mHPX). A expressão sustentada de hHPX usando o primeiro vetor foi relatada anteriormente. Camundongos C57BL/6j ou Townes foram injetados por via intravenosa com um desses vetores ou com um controle (Empty). A expressão de HPX foi avaliada por qPCR, western blot ou Elisa. A segurança foi avaliada por parâmetros clínicos e hematológicos. **Resultados:** A expressão de hHPX foi confirmada em camundongos Townes em amostras de fígado após 28 semanas por PCR em tempo real e western blot transduzidos com 2×10^{13} vg/kg. No entanto, o hHPX circulante pode ser detectado em apenas 1/10 camundongos transduzidos (nível de HPX: 0,033 mg/mL). Para otimizar a expressão, mudamos para um vetor expressando mHPX, que aumentou os níveis plasmáticos de mHPX em até 3 vezes, de maneira dose-dependente, em camundongos C57BL/6j. Camundongos Townes foram então tratados com a dose de vetor mais alta (1×10^{14} vg/kg) e observados por 28 semanas. Apesar de não serem observados diferenças nos níveis plasmáticos de mHPX entre os dois grupos (vetor e Empty), houve um aumento a nível transcricional na expressão de mHPX no grupo tratado com o vetor, sugerindo que o aumento que não vemos nos níveis plasmáticos pode indicar que essa HPX está sendo consumida. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos não apresentaram diferenças entre os grupos. Como um dos parâmetros de segurança, que no caso do modelo Townes também pode ser considerado um parâmetro de eficácia, analisamos também o ganho de peso dos camundongos. Os animais foram acompanhados e pesados periodicamente. Na 8ª e 18ª semana observamos uma diferença significativa no ganho de peso nos animais tratados com o vetor ($p = 0.001$ e $p = 0.04$, respectivamente). **Discussão e conclusão:** Embora a transferência de genes de HPX a longo prazo seja viável em camundongos C57BL/6, a obtenção de níveis terapêuticos de

HPX em um modelo animal de AF é desafiadora, possivelmente devido ao consumo de HPX. O padrão de ganho de peso observado em camundongos Townes que receberam o vetor rAAV8-mHPX sugere que a transferência gênica de HPX murina é um método capaz de modificar o fenótipo da AF observado nesta linhagem.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.839>

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DA COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

A SIMULATION STUDY TO PROVIDE GUIDANCE FOR INDIVIDUALS TRANSITIONING FROM EMICIZUMAB TO VALOCTOCOGENE ROXAPARVOVEC

W Kuwabara^a, D Osmond^b, J Henshaw^b, S Agarwal^b, V Newman^b, C Hermans^c, W Miesbach^d, S Pipe^e, RS Jr^f, F Peyvandi^{g,h}

^a BioMarin Farmacêutica do Brasil Ltda., São Paulo, Brazil

^b BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, United States

^c Division of Adult Haematology, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium

^d Medical Clinic 2, University Hospital, Frankfurt, Germany

^e Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, United States

^f Hemostasis and Thrombosis at Children's Healthcare of Atlanta, Emory University, Atlanta, United States

^g Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center and Fondazione Luigi Villa, Milan, Italy

^h Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy

Aim: Valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ) is a gene therapy evaluated in the phase 3 GENER8-1 trial that provides endogenous factor VIII (FVIII) production to prevent bleeding in people with severe hemophilia A and represents an alternative to emicizumab, a recombinant antibody mimicking the function of FVIII. Individuals receiving emicizumab were excluded from GENER8-1 enrollment since emicizumab was then an investigational therapy. This study aimed to utilize pharmacokinetic simulations to provide guidance on maintaining hemostatic control while transitioning patients from emicizumab to valoctocogene roxaparvovec gene therapy. **Methods:** A published emicizumab pharmacokinetic model, based on data from the HAVEN clinical trials, was used to simulate in vivo emicizumab concentrations and merged with FVIII activity time-course data for 134 GENER8-1 participants to estimate bleeding risk at weekly intervals post-infusion with valoctocogene roxaparvovec. The analysis examined 3 approved emicizumab dosing regimens for 2 transition scenarios; first, the last emicizumab dose given the