

Riassunto dell'incontro di lavoro 241

Località: Hoofddorp, The Netherlands

Titolo: Verso un laboratorio europeo unificato per la malattia di Kennedy

Date: 15-17 febbraio 2019

Organizzatori: Dr M. Pennuto (Italia), Prof. L. Greensmith (Regno Unito), Dr G. Sorarù (Italia), Dr JP.F. Pradat (Francia).

Partecipanti: Dr. A. Baniahmad (Germania), Dr M. Basso (Italia), Mr. M. Bertolotti (Italia), Dr A. Caricascole (Italia), Mr. G. Fabris (Italia), Dr K. Fischbeck (Stati Uniti D'America), Dr P. Fratta (Regno Unito), Prof. I. Gozes (Israele), Prof. L. Greensmith (Regno Unito), Dr B. Malik (Regno Unito), Dr E. Meyertholen (Stati Uniti D'America), Dr D. Pareyson (Italia), Prof. M. Pennuto (Italia), Prof. A. Poletti (Italia), Dr P.F. Pradat (Francia), Dr G. Querin (Francia), Dr C. Rinaldi (Regno Unito), Dr G. Ronzitti (Francia), Dr P. Rusmini (Italia), Dr X. Salvatella (Spagna), Dr G. Soraru (Italia), Prof. J. Vissing (Danimarca), Dr L. Zampedri (Regno Unito)

Ventiquattro scienziati che lavorano in università, ospedali e industrie di 8 paesi diversi (Danimarca, Francia, Germania, Israele, Italia, Spagna, Regno Unito, Stati Uniti D'America) insieme a tre rappresentanti di pazienti (uno che era anche un rappresentante dell'Associazione americana Kennedy's Disease Association), si è incontrato nei Paesi Bassi nel fine settimana del 15-17 febbraio 2019. I ricercatori, clinici e pazienti hanno discusso i recenti sviluppi della ricerca e condiviso le più recenti osservazioni cliniche nell'atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA). Il seminario è stato condotto sotto la guida di Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith e Pierre-Francois Pradat.

Background e obiettivi del workshop

La SBMA, nota anche come malattia di Kennedy, è una rara malattia neuromuscolare ad esordio nell'adulto, causata da una mutazione nel gene codificante per la proteina che lega l'ormone androgeno maschile. Questa proteina è chiamata Recettore degli Androgeni (AR). La mutazione è riportata sul cromosoma X e poiché gli effetti della mutazione dipendono dalla presenza dell'ormone maschile androgeno, la malattia colpisce solo i maschi. Tuttavia, le femmine possono essere portatrici della mutazione e se mostrano sintomi, questi tendono ad essere lievi.

Il recettore degli androgeni ha un ruolo essenziale nel mediare gli effetti dell'ormone maschile, il testosterone, e, quando mutato, porta a fatica muscolare, debolezza e atrofia dei muscoli delle braccia e delle gambe, insieme a problemi di linguaggio, difficoltà a masticare e deglutire. Possono anche verificarsi contrazioni o crampi muscolari.

Negli ultimi anni sono stati apportati miglioramenti significativi sia nella nostra comprensione dei meccanismi patologici alla base della malattia, sia in un maggiore riconoscimento delle varie manifestazioni cliniche della SBMA e nello sviluppo di strumenti di valutazione clinica che insieme sono essenziali per disegnare una terapia efficace.

Lo scopo di questo workshop era quello di riunire i principali scienziati clinici e di base che lavorano nel campo della SBMA per discutere l'attuale comprensione dei meccanismi di base della malattia e condividere e aggiornare i più recenti sviluppi nella valutazione clinica dei pazienti, con l'obiettivo di aumentare le prospettive di sviluppo e sperimentazione di nuovi trattamenti che potrebbero rallentare efficacemente la progressione della malattia nei pazienti SBMA.

Ricerca preclinica

Nuovi tessuti target per SBMA

Sebbene tradizionalmente considerata una malattia dei motoneuroni, studi recenti su modelli animali suggeriscono fortemente che oltre ai motoneuroni, anche altri tessuti sono colpiti dalla SBMA. Infatti, SBMA è ora considerata un disturbo neuromuscolare e non una malattia del motoneurone puro, dal momento che il muscolo scheletrico può essere un sito primario e precoce di patologia. Gli scienziati hanno presentato risultati che indicano che il muscolo scheletrico rappresenta un buon bersaglio per l'intervento terapeutico in quanto non solo è colpito molto presto nella malattia, ma anche perché potrebbe essere più accessibile al trattamento rispetto ai neuroni motori che risiedono nel sistema nervoso centrale. SBMA è quindi un disordine multisistemico e una maggiore comprensione dei tessuti non neuronali colpiti nella SBMA è un'area prioritaria per la ricerca. Gli studi futuri saranno pertanto incentrati sulla scoperta dei meccanismi di tossicità dell'AR mutante nei tessuti periferici e aumentando la nostra comprensione delle funzioni specifiche dell'AR nei diversi tessuti.

Nuovi bersagli terapeutici per la SBMA

L'approccio terapeutico ottimale per il trattamento della SBMA rimane incerto. Con i recenti sviluppi nella terapia genica, un approccio particolare che è stato proposto è quello di ridurre l'espressione dell'AR; tuttavia non è chiaro se questa sia la migliore strategia per trattare la malattia. Sebbene questo approccio possa ridurre gli effetti tossici del mutante AR (effetti di guadagno di funzione), allo stesso tempo ridurrà anche gli effetti protettivi e positivi esercitati dall'AR (effetti della perdita di funzione), ad esempio nel muscolo. La modulazione dell'attività di AR tramite processi che ne bloccano la sintesi, alterano la struttura, aumentano le modifiche post-traduzionali protettive e diminuiscono quelle tossiche o potenziano la degradazione dell'AR mutato, può essere un approccio promettente per la malattia.

Creazione di una bio-banca

Per aumentare l'impatto della ricerca sulla SBMA, gli scienziati partecipanti al Workshop hanno proposto che una bio-banca europea di tessuti provenienti da modelli animali, nonché una bio-banca dei pazienti SBMA sarebbero risorse preziose per la ricerca e per la clinica nell'ambito SBMA. Inoltre, i partecipanti a questo Workshop hanno concordato che le risorse generate all'interno dei singoli laboratori che studiano la SBMA (ad esempio plasmidi, linee cellulari) dovrebbero essere messe a disposizione dei centri di ricerca che fanno parte della rete SBMA. Gli scienziati ritengono che rendere le risorse prontamente accessibili a questo gruppo possa garantire un progresso più rapido ed efficiente della ricerca su SBMA. Tuttavia, per stabilire le bio-banche di tessuti animali e pazienti è necessario trovare finanziamenti adeguati presso le agenzie di finanziamento europee.

Ricerca clinica

Identificazione di biomarcatori efficaci

Da un punto di vista clinico, i partecipanti al workshop hanno riconosciuto l'urgente necessità di biomarcatori più accurati e affidabili della progressione della malattia al fine di consentire la stratificazione del paziente e la valutazione della progressione della malattia, entrambi essenziali per valutare l'efficacia degli studi clinici. Negli ultimi anni, gli strumenti clinici per misurare la gravità della malattia e il tasso di progressione sono stati applicati allo studio dei pazienti SBMA. Alcune delle misure più utilizzate di gravità della malattia includono una scala funzionale specifica SBMA (SBMAFRS), il test del cammino di 6 minuti, la scala AMAT e la valutazione quantitativa della forza muscolare. Tuttavia, questi strumenti clinici hanno sensibilità e affidabilità variabili nel rilevare i cambiamenti in un breve periodo di tempo in una malattia con una progressione relativamente lenta. Durante il seminario è stato proposto che il 6MWT e possibilmente la forza di presa potrebbero essere gli strumenti più efficaci e facilmente eseguibili che potrebbero costituire misure di esito affidabili nelle prossime sperimentazioni terapeutiche.

Strumenti più sensibili come la risonanza magnetica muscolare sono stati recentemente sviluppati e i risultati mostrano che la risonanza magnetica è una misura molto efficace e sensibile sia nella descrizione del modello di coinvolgimento muscolare nella SBMA, sia nella rilevazione di cambiamenti longitudinali nella gravità della malattia. Questi risultati suggeriscono che la risonanza magnetica può essere una misura di esito utile da sola o in combinazione con parametri clinici da utilizzare negli studi clinici.

Creazione di un Registro internazionale SBMA

L'esperienza del registro nazionale SBMA italiano è stata presentata al Workshop. Tutti i partecipanti hanno concordato sull'importanza e il valore dello sviluppo di un registro SBMA internazionale, raccogliendo dati clinici e campioni di tessuto. Tale registro sarebbe una risorsa inestimabile per la comunità di ricerca SBMA, in quanto contribuirebbe a

migliorare la nostra conoscenza dell'epidemiologia e della storia naturale della SBMA e contribuirebbe all'identificazione di nuovi biomarcatori, aiutando anche il reclutamento precoce dei pazienti SBMA in studi clinici. La possibilità di condividere la stessa piattaforma e generalmente lo stesso modello e dataset del Registro italiano è stata discussa e condivisa da tutti i partecipanti.

Interazioni tra associazioni di pazienti e ricercatori

È stata sottolineata l'importanza della collaborazione tra associazioni di pazienti, medici e ricercatori per la SBMA, compreso il ruolo delle associazioni dei pazienti nella diffusione di informazioni per esempio riguardo ai registri nazionali e per aggiornare la comunità dei pazienti SBMA sugli sforzi della ricerca scientifica per trovare una cura nella SBMA. Un rappresentante dell'associazione dei pazienti americani (Kennedy's Disease Association - KDA) era presente durante l'incontro, e ha sostenuto l'importanza di mantenere relazioni e scambi tra pazienti e ricercatori provenienti da tutto il mondo. I rappresentanti dei pazienti hanno sottolineato l'importanza dell'interazione tra i pazienti e la comunità scientifica, che è sostenuta dalla comunicazione attraverso Internet e i social media.

Prossimi passi

Al fine di aumentare le collaborazioni scientifiche e cliniche tra gruppi che lavorano in diversi paesi, è stato concordato che sarà organizzata la prima conferenza internazionale sulla SBMA, che si terrà nella primavera 2020. I ricercatori e i clinici hanno sottolineato la necessità di collaborare con le associazioni dei pazienti nell'organizzazione dell'incontro allo scopo di rafforzare la comunicazione del progresso scientifico e clinico ai pazienti e alle famiglie SBMA e fornire alla comunità la possibilità di collaborare direttamente al processo di ricerca.

Un rapporto completo sarà pubblicato sulla rivista *Neuromuscular Disorders* (pdf).