

226esimo workshop ENMC: verso biomarcatori validati e qualificati per lo sviluppo di terapie per la distrofia muscolare di Duchenne

Riassunto divulgativo

I biomarcatori sono sostanze presenti nel corpo che possono essere misurate e forniscono informazioni su:

a. la presenza di una malattia; in questo caso vengono chiamati **biomarcatori diagnostici**. Per esempio elevati livelli sierici di CK (creatina chinasi) indicano danno muscolare e costituiscono un biomarcatore diagnostico per la distrofia muscolare di Duchenne e per altre patologie neuromuscolari.

b. il decorso della malattia; questi vengono chiamati **biomarcatori prognostici**. La distrofina é assente nei pazienti Duchenne e alterata nei pazienti Becker e queste osservazioni vengono considerate un biomarcatore prognostico.

c. efficacia del trattamento farmacologico; questi vengono chiamati **biomarcatori farmacodinamici**. L'osservazione di distrofina nelle fibre muscolari dopo il trattamento con farmaci che hanno come scopo la reintroduzione di distrofina viene considerata un biomarcatore farmacodinamico. I biomarcatori farmacodinamici possono essere anche utilizzati per valutare la sicurezza di un farmaco; ad esempio elevati livelli sierici di enzimi epatici possono indicare un danno al fegato causato dal farmaco.

Il workshop si é focalizzato sui biomarcatori farmacodinamici che sono stati presentati e discussi alla luce del “contesto d'uso” e dello scopo per cui vengono utilizzati. Ad esempio, l'analisi quantitativa della distrofina nelle biopsie muscolari viene utilizzata nei trial clinici come biomarcatore per identificare la dose ottimale del farmaco. I biomarcatori farmacodinamici possono anche essere utilizzati per studiare eventuali effetti collaterali del farmaco. I biomarcatori che vengono identificati grazie ai protocolli di ricerca possono poi essere utilizzati in futuro durante la sperimentazione clinica come biomarcatori per misurare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

A volte un biomarcatore può agire da surrogato ed essere utilizzato come outcome primario in un trial clinico, sostituendo così il test funzionale (ad esempio il test del cammino in 6 minuti). In Europa i biomarcatori devono essere rigorosamente valutati dalle autorità competenti (agenzia europea del farmaco) prima di poter essere utilizzati come surrogati dei test funzionali. Uno schema simile viene utilizzato anche negli Stati Uniti.

Al momento non esistono biomarcatori qualificati per la sostituzione dei test funzionali per la distrofia muscolare di Duchenne. Durante il 204esimo workshop ENMC sui biomarcatori per la Duchenne, sia la quantificazione della distrofina che la risonanza magnetica sono risultati ottimi candidati per il processo di qualificazione. Nel frattempo molto lavoro é stato fatto per identificare biomarcatori nel sangue e nelle urine con l'intento di individuare biomarcatori non invasivi ed evitare l'utilizzo di biopsie muscolari che richiedono una procedura invasiva.

Gli scopi di questo secondo workshop sui biomarcatori e Duchenne sono stati:

- discutere la quantificazione della distrofina e la risonanza magnetica del muscolo
- paragonare biomarcatori molecolari nel sangue e nelle urine per selezionare i candidati più promettenti, valutarne l'utilizzo futuro e l'utilità
- impostare un sistema di raccolta, deposito e condivisione dei campioni di sangue e urine per l'identificazione e validazione dei biomarcatori

Durante il workshop è risultato chiaro che molte delle mancanze identificate nel corso del precedente workshop riguardanti la risonanza magnetica sono state colmate. Si è raggiunto un accordo su come proseguire per richiedere la qualificazione della risonanza magnetica del muscolo e la quantificazione della distrofina agli enti regolatori. Per quanto riguarda la risonanza magnetica, gli sforzi attuali sono volti alla dimostrazione della validità della risonanza magnetica come strumento predittivo di una risposta al farmaco.

I partecipanti al workshop si sono confrontati sulle ideali caratteristiche dei biomarcatore quali specificità, riproducibilità, affidabilità, esattezza, ripetibilità, precisione e robustezza. I biomarcatori identificati nei modelli animali devono essere validati nell'uomo, devono essere predittivi della risposta al farmaco e misurabili nei biofluidi in modo da evitare l'utilizzo di biopsie muscolari.

Infine I partecipanti hanno accordato il bisogno di una biobanca virtuale che potrebbe essere costituita utilizzando piattaforme per bio-banking già esistenti come Eurobiobank (www.eurobiobank.org) e BB-MRI ((Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, www.bbmri.eu)). La disponibilità di una biobanca virtuale è importante per l'identificazione dei campioni esistenti e la standardizzazione della raccolta di nuovi campioni. È necessaria l'istituzione di un comitato di sorveglianza sullo stile di TACT (TREAT-NMD advisory committee for therapeutics, www.treat-nmd.eu/tact), composto da un piccolo gruppo che rappresenti tutti i soggetti interessati come le associazioni dei pazienti, rappresentanti di università e industria e che sia seguito da un gruppo più folto di esperti nel campo. I costi di gestione della biobanca dovrebbero essere a carico delle associazioni dei pazienti e dell'industria. Si cercherà di avviare questa commissione in modo tempestivo.

Il workshop ha avuto una durata di tre giorni (20-22 Gennaio 2017) ed è stato finanziato dal centro neuromuscolare europeo (European Neuromuscular Center - ENMC), Marathon Pharmaceuticals, le università coinvolte, le compagnie coinvolte, i gruppi di sostegno ai pazienti di diversi paesi come Stati Uniti, Regno Unito, Germania, Italia, Svezia e Olanda.



Un dettagliato report finale verrà pubblicato sulla rivista *Neuromuscular Disorders*.