

## **Informe sobre el encuentro número 241**

**Localización:** Hoofddorp, Países Bajos

**Título:** Hacia un laboratorio Europeo unificado para la enfermedad de Kennedy

**Fecha:** 15 a 17 de Febrero de 2019

**Organizadores:** Dr M. Pennuto (Italia), Prof. L. Greensmith (Reino Unido), Dr G. Sorarù (Italia), Dr JP.F. Pradat (Francia).

**Participantes:** Dr. A. Baniahmad (Alemania), Dr M. Basso (Italia), Mr. M. Bertolotti (Italia), Dr A. Caricascole (Italia), Mr. G. Fabris (Italia), Dr K. Fischbeck (EE.UU.), Dr P. Fratta (Reino Unido), Prof. I. Gozes (Israel), Prof. L. Greensmith (Reino Unido), Dr B. Malik (Reino Unido), Dr E. Meyertholen (EE.UU.), Dr D. Pareyson (Italia), Prof. M. Pennuto (Italia), Prof. A. Poletti (Italia), Dr P.F. Pradat (Francia), Dr G. Querin (Francia), Dr C. Rinaldi (Reino Unido), Dr G. Ronzitti (Francia), Dr P. Rusmini (Italia), Dr X. Salvatella (España), Dr G. Soraru (Italia), Prof. J. Vissing (Dinamarca), Dr L. Zampedri (Reino Unido).

Veinticuatro científicos que trabajan en el mundo académico, en hospitales y en la industria de 8 países distintos (Dinamarca, Francia, Alemania, Israel, Italia, España, Reino Unido y EE. UU.) junto con tres representantes de pacientes (uno de ellos representando a la asociación de pacientes de EE. UU., la Kennedy Disease Association - KDA) se reunió en los Países Bajos durante el fin de semana del 15 al 17 de febrero de 2019. Discutieron los últimos desarrollos en la investigación de la atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) y compartieron las observaciones clínicas más recientes sobre la enfermedad. El taller se llevó a cabo bajo la dirección de Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith y Pierre-Francois Pradat.

### **Antecedentes y objetivos del encuentro**

La SBMA, también conocida como enfermedad de Kennedy, es una enfermedad neuromuscular que se desarrolla en la edad adulta causada por una mutación en el gen que codifica la proteína que interacciona con los andrógenos, las hormonas masculinas: el receptor de andrógenos (AR). Esta mutación ocurre en el cromosoma X y, como los efectos de la mutación dependen de la presencia de andrógenos, la enfermedad solo afecta a los varones. Las mujeres pueden sin embargo ser portadoras de la mutación y, si muestran síntomas, estos tienden a ser leves.

El receptor de andrógenos desempeña un papel esencial en la mediación de los efectos de los andrógenos y la mutación asociada a SBMA provoca fatiga muscular, debilidad y atrofia de los músculos de los brazos y las piernas, además de problemas para hablar, masticar y tragar. También puede provocar contracciones o calambres musculares.

En los últimos años se han logrado mejoras significativas en nuestra comprensión de los mecanismos patológicos que causan la enfermedad, en el reconocimiento de sus varias manifestaciones clínicas y en el desarrollo de herramientas de evaluación clínica que, en conjunto, son esenciales para llevar a cabo ensayos clínicos eficaces.

El objetivo de este encuentro fue reunir a los principales científicos, tanto clínicos como básicos, que trabajan en el campo de la SBMA para discutir la comprensión actual de los mecanismos básicos de la enfermedad y compartir y actualizar los desarrollos más recientes en la evaluación clínica de pacientes, con el objetivo de aumentar la perspectivas de desarrollar y probar nuevos tratamientos que podrían frenar efectivamente la progresión de la enfermedad.

## **Investigación preclínica**

### Nuevos tejidos diana en SBMA

Aunque tradicionalmente la SBMA se ha considerado una enfermedad de las neuronas motoras, estudios recientes usando modelos animales sugieren que, además de las neuronas motoras, otros tejidos también se ven afectados. De hecho, la SBMA ahora se considera un trastorno neuromuscular y no una enfermedad neuronal motora pura, ya que el músculo esquelético puede ser un sitio primario y temprano de la patología. En el encuentro se presentaron hallazgos que indican que el músculo esquelético representa una buena diana para intervención terapéutica porque se ve afectado muy temprano en el desarrollo la enfermedad y además puede ser más accesible al tratamiento que las neuronas motoras que residen en el sistema nervioso central. SBMA es, por lo tanto, un trastorno multisistémico y una mayor comprensión de los tejidos no neuronales afectados en SBMA es un área prioritaria para la investigación. Así pues los próximos estudios se centrarán en desentrañar los mecanismos de la toxicidad del AR mutante en los tejidos periféricos y en aumentar nuestra comprensión de las funciones del receptor específicas para cada tejido.

### Nuevas dianas terapéuticas en SBMA

El enfoque terapéutico óptimo para tratar la SBMA sigue estando poco claro. Con los desarrollos recientes en terapia génica en otras enfermedades, un enfoque que se ha propuesto es reducir la expresión de AR. Sin embargo, no está claro que esta sea la mejor estrategia para tratar la enfermedad de Kennedy. Aunque este enfoque puede reducir los efectos tóxicos del AR mutante (efectos de ganancia de función) también reducirá los efectos protectores y positivos ejercidos por esta proteína (efectos de pérdida de función), por ejemplo en el músculo. La modulación de la actividad de AR mediante alteraciones en la síntesis, estructura, modificaciones postraduccionales y degradación del AR mutante puede ser un enfoque prometedor para la enfermedad.

### Creación de un "Biobank"

Para aumentar el impacto de la investigación en SBMA, los científicos que participaron en el encuentro sugirieron que un “Biobank” Europeo de tejidos obtenido de modelos animales, así como uno de tejidos de pacientes con SBMA, serían recursos valiosos para la investigación en SBMA. Además, los participantes de este encuentro acordaron que los recursos generados dentro de los laboratorios individuales que investigan la SBMA (por ejemplo, plásmidos, líneas celulares, etc) deberían ponerse a disposición de los centros de investigación que forman parte de la red de SBMA. Los científicos creen que hacer que los recursos estén rápidamente disponibles para la comunidad científica podría garantizar un progreso más rápido y eficiente de la investigación sobre SBMA. Sin embargo, para establecer los “Biobanks” de tejidos de animales y pacientes, está claro que será necesario contar con financiación específica de las agencias de financiación europeas.

## **Investigación clínica**

### Identificación de biomarcadores efectivos

Desde un punto de vista clínico, los participantes que participaron en el encuentro reconocieron la necesidad urgente de biomarcadores más precisos y fiables de la progresión de la enfermedad que permitan la estratificación de los pacientes y la evaluación de la progresión de la enfermedad, ambos esenciales para ensayos clínicos eficaces. En los últimos años, las herramientas clínicas para medir la gravedad de la enfermedad y la tasa de progresión se han aplicado al estudio de pacientes con SBMA. Algunas de las medidas más utilizadas de la gravedad de la enfermedad incluyen una escala funcional específica de SBMA (SBMAFRS), el test de la marcha de 6 minutos (6MWT), la escala AMAT y la evaluación cuantitativa de la fuerza muscular. Sin embargo, estas herramientas clínicas tienen sensibilidad y fiabilidad variables para detectar cambios en un período de tiempo corto en una enfermedad con una progresión relativamente lenta. Durante el encuentro, se propuso que 6MWT y, posiblemente, la fuerza de agarre podrían ser las herramientas más efectivas y fáciles de usar y podrían resultar fiables para los próximos ensayos clínicos.

Recientemente se han desarrollado herramientas más sensibles, como la MRI muscular, y los resultados muestran que la MRI es una medida altamente efectiva y sensible tanto en la descripción del patrón de afectación muscular en SBMA como en la detección de cambios longitudinales en la gravedad de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la MRI puede ser una medida de resultado útil, sola o en combinación con parámetros clínicos para su uso en ensayos clínicos.

### Creación de un registro internacional de pacientes de SBMA

La experiencia del registro nacional SBMA de Italia se presentó en el encuentro. Todos los participantes coincidieron en la importancia y el valor de desarrollar un registro internacional de SBMA para recopilar datos clínicos y muestras de tejidos. Este registro sería un recurso muy valioso para la comunidad científica que investiga en SBMA, ya que ayudaría a mejorar nuestro conocimiento sobre la epidemiología y la historia natural de la enfermedad, ayudaría en la

identificación de nuevos biomarcadores y en el reclutamiento temprano de pacientes con SBMA para ensayos clínicos. La posibilidad de compartir la misma plataforma y, en general, el mismo modelo y conjunto de datos del registro italiano fue discutida y compartida por todos los participantes.

#### Interacciones entre asociaciones de pacientes y investigadores

Se destacó la importancia de la colaboración entre asociaciones de pacientes, médicos y científicos básicos para la difusión de información, por ejemplo, sobre registros nacionales y como un medio para actualizar a la comunidad de pacientes de SBMA en los esfuerzos realizados en investigación. Un representante de la asociación de pacientes estadounidenses (KDA) estuvo presente durante la reunión, apoyando las relaciones e intercambios entre pacientes e investigadores de todo el mundo. Los representantes de los pacientes presentes destacaron la importancia de la interacción entre los pacientes y la comunidad científica, que se sustenta en la comunicación a través de Internet y las redes sociales.

#### Pasos siguientes

Con el fin de aumentar la colaboración científica y clínica entre grupos que trabajan en diferentes países, se acordó que se organizará la Primera Conferencia Internacional sobre SBMA, que se celebrará en la primavera de 2020. Los investigadores y médicos han subrayado la necesidad de colaborar con las asociaciones de pacientes en la organización de la reunión con el objetivo de reforzar la comunicación del progreso científico y clínico a pacientes y familias de SBMA, y brindar a la comunidad la posibilidad de colaborar directamente en la investigación.

Un informe detallado se publicará en Neuromuscular Disorders