

Workshop report 241

Sted: Hoofddorp, Holland

Titel: Mod et europæisk fælles lab for Kennedy's sygdom

Dato: 15.-17. februar 2019

Arrangører: Dr. M. Pennuto (Italien), Prof. L. Greensmith (England), Dr. G. Sorarù (Italien), Dr. JP.F. Pradat (Frankrig).

Deltagere: Dr. A. Baniahmad (Tyskland), Dr M. Basso (Italien), M. Bertolotti (Italien), Dr. A. Caricascole (Italien), G. Fabris (Italien), Dr. K. Fischbeck USA, Dr. P. Fratta (England), Prof. I. Gozes (Israel), Prof. L. Greensmith (England), Dr B. Malik (England), Dr E. Meyertholen (USA), Dr D Pareyson (Italien), Prof. M. Pennuto (Italien), Prof. A. Poletti (Italien), Dr. PF Pradat (Frankrig), Dr. G. Querin (Frankrig), Dr C. Rinaldi (England), Dr. G. Ronzitti (Frankrig), Dr. P. Rusmini (Italien), Dr X. Salvatella (Spanien), Dr. G. Soraru (Italien), Prof. J. Vissing (Danmark), Dr L. Zampedri (England)

24 forskere fra 8 forskellige lande (Danmark, Frankrig, Tyskland, Israel, Italien, Spanien, England, USA), der alle arbejder med forskning, enten på hospitalet eller i industrien, og tre patientrepræsentanter (en, som også var repræsentant for USA's patientgruppe, The Kennedy's Disease Association) mødtes i Holland i weekenden den 15.-17. februar 2019. De diskuterede den seneste udvikling inden for forskning og delte de seneste kliniske resultater i spinal og bulbar muskelatrofi (SBMA). Workshoppen blev udført under ledelse af Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith og Pierre-Francois Pradat.

Baggrund og formål for workshoppen

SBMA, også kendt som Kennedy sygdom, er en sjælden neuromuskulær sygdom som debuterer i voksenalderen og er forårsaget af en mutation i genet der koder for proteinet som binder det maskuline hormon, androgen. Dette protein kaldes androgenreceptoren (AR). Mutationen bæres på X-kromosomet, og fordi virkningerne af mutationen er afhængige af tilstedeværelsen af det mandlige hormon androgen, påvirker sygdommen kun mænd. Kvinder kan dog være bærere af mutationen, og hvis de viser symptomer, er disse milde.

Androgenreceptoren har en afgørende rolle i formidling af virkningerne af det mandlige hormon, androgen, og når receptoren ændres pga. mutation i genet, fører det til muskeltræthed, svaghed og atrofi i arm- og benmusklerne samt problemer med at tale, tygge og synke. Muskelryk eller krampe i musklerne kan også forekomme.

Der er sket betydelige forbedringer i løbet af de sidste par år i både vores forståelse af de patologiske mekanismer, der ligger til grund for sygdommen såvel som i større anerkendelse af

SBMA's varierede kliniske manifestationer og udvikling af kliniske evalueringsværktøjer, som tilsammen er væsentlige for at gennemføre effektive terapeutiske forsøg.

Formålet med denne workshop var at samle ledende kliniker og forskere, der alle arbejder inden for SBMA, for at diskutere den nuværende forståelse af grundlæggende sygdomsmekanismer, og at dele og opdatere den seneste udvikling i klinisk evaluering af patienter, med det formål at øge udsigterne til at udvikle og afprøve af nye behandlinger, der effektivt kan bremse sygdomsprogressionen hos SBMA-patienter.

Præklinisk forskning

Nye mål væv til SBMA

Selvom det traditionelt anses for at være en motor neuron sygdom, viser nyere undersøgelser fra dyremodeller stærkt, at der udover de motoriske neuroner også påvirkes andet væv i SBMA. Faktisk er SBMA nu betragtes som en neuromuskulær lidelse og ikke en ren motor neuron sygdom, da skeletmuskel kan være et primært og tidligt sted for patologi. Forskere præsenterede resultater, der tyder på, at skeletmuskler udgør et godt mål for terapeutisk intervention, da det ikke kun påvirkes meget tidligt i sygdommen, men også da det kan være mere tilgængeligt for behandling end motorneuroner, der befinder sig i centralnervesystemet. SBMA er således en multisystemsygdom, og en større forståelse af det ikke-neuronale vævs påvirkning ved SBMA er et prioriteret forskningsområde. Fremtidige studier vil derfor fokusere på at løse mekanismerne for mutant AR-toksicitet i perifere væv og øge vores forståelse af vævsspecifikke funktioner af AR.

Nye terapeutiske mål for SBMA

En optimale terapeutiske tilgang til behandling af SBMA er stadigvæk uklar. Med den seneste udvikling inden for genterapi er en særlig behandlingsmetode blevet foreslået, nemlig at reducere AR-udtrykket. Det er imidlertid ikke klart, om dette er den bedste strategi for behandling af sygdommen. Selv om denne fremgangsmåde kan reducere de toksiske virkninger af mutant AR, vil den samtidig reducere de beskyttende og positive virkninger, der udøves af AR, for eksempel i musklen. Moduleringen af AR-aktivitet ved at målrette syntesen, strukturen, post-translational modifikation og nedbrydning af mutanten AR fremkaldt kan være en lovende tilgang til behandling af sygdommen.

Oprettelse af en biobank

For at øge virkningen af forskning på SBMA, foreslog forskerne, der deltog i workshoppen, at en europæisk biobank af væv fra dyremodeller samt at også en SBMA patientbiobank ville være værdifulde ressourcer til SBMA-forskningen og kliniske samarbejde. Desuden er deltagerne i denne workshop enige om, at ressourcer produceret inden for individuelle laboratorier, der undersøger SBMA (fx plasmider, cellelinjer), bør stilles til rådighed for forskningscentrene, der indgår i SBMA-netværket. Forskerne mener, at kunne få ressourcer der hurtigt er tilgængelige for

denne gruppe, kunne sikre en hurtigere og mere effektiv udvikling af forskningen på SBMA. For at etablere biobankerne til dyre- og patientvæv er det imidlertid klart, at der skal søges passende midler fra europæiske finansieringsorganer.

Klinisk forskning

Identifikation af effektive biomarkører

Ud fra et klinisk synspunkt erkendte deltagerne, der deltog i workshoppen, det akutte behov for mere præcise og pålidelige biomarkører af sygdommens progression for at muliggøre patients behandlingsstrategi og til evaluering af sygdomsprogression - begge er essentielle for effektive kliniske forsøg. I de seneste år har kliniske værktøjer til måling af sygdommens alvorlighed og progressionshastighed været anvendt til undersøgelsen af SBMA-patienter. Nogle af de mest anvendte målinger af sygdomsgraden omfatter en SBMA-specifik funktionel skala (SBMAFRS), 6 minutters gangtest, AMAT-skala og kvantitativ evaluering af muskelkraft. Imidlertid har disse kliniske værktøjer variabel følsomhed og pålidelighed til at måle ændringer over en kort tidsperiode i en sygdom med en relativt langsom udvikling. Under workshoppen blev det foreslået, at 6MWT og muligvis grebsstyrke kunne være de mest effektive og let anvendelige værktøjer, der kunne udgøre pålidelige målinger i kommende terapeutiske forsøg.

Mere følsomme værktøjer såsom muskel-MR er blevet udviklet for nylig, og resultaterne viser, at MR er en yderst effektiv og følsom undersøgelse både i beskrivelsen af mønstret af muskelinddragelse i SBMA, samt ved påvisning af langsigtede ændringer i sygdomsudvikling. Disse resultater tyder på, at MR kan være et nyttigt måleresultat alene eller i kombination med kliniske parametre til brug i kliniske forsøg.

Oprettelse af et internationalt SBMA-register

Erfaringerne fra det italienske SBMA National Registry blev præsenteret på workshoppen. Alle deltagere var enige om betydningen og værdien af at udvikle et internationalt SBMA-register, indsamling af kliniske data og vævsprøver. Ligesom et register ville være en uvurderlig ressource til SBMA-forskningsmiljøet, da det ville bidrage til at forbedre vores viden om SBMA's epidemiologi og naturhistorie, ville det hjælpe med at identificere nye biomarkører og hjælpe med tidlig rekruttering af SBMA-patienter i kliniske forsøg. Muligheden for at dele den samme platform og generelt den samme model og datasæt som det Italienske Registry blev diskuteret og anbefalet af alle deltagerne.

Interaktioner mellem patientforeninger og forskere

Betydningen af samarbejde mellem patientforeninger, klinikere og forskere for SBMA blev understreget, herunder patientforeningernes rolle i formidling af oplysninger, for eksempel om nationale registre og som et middel til at opdatere SBMA patienter om den internationale videnskabelige indsats i SBMA forskning. En repræsentant for den amerikanske

patientsammenslutning (Kennedy's Disease Association - KDA) var til stede under mødet og støttede relationer og udvekslinger mellem patienter og forskere fra hele verden. Patientrepræsentanter understregede betydningen af interaktion mellem patienter og forskning, som opretholdes ved kommunikation via internettet og sociale medier.

Næste skridt

For at øge forskning og klinisk samarbejde mellem grupper, der arbejder i forskellige lande, blev det aftalt, at den første internationale konference om SBMA vil blive afholdt. Konferencen planlægges afholdt i foråret 2020. Forskerne og klinikerne har understreget behovet for at samarbejde med patienternes foreninger med det formål at styrke kommunikationen af videnskabelig og klinisk udvikling til SBMA-patienter og familier og give patienterne mulighed for direkte at samarbejde i forskningsprocessen.

En fuldstændig rapport vil blive offentliggjort i Neuromuscular Disorders (pdf)