

Luogo: Hoofddorp, The Netherlands

Titolo: 264_{simo} ENMC workshop sul coinvolgimento multi sistemico nell'atrofia muscolare spinale (SMA)

Data: 19-21 Novembre 2021

Organizzatori: Dr Giovanni Baranello (UK), Prof. Tom Gillingwater (UK), Prof. Kathryn Swoboda (USA), Dr Rashmi Kothary (CAN)

Co-organizzatori "Early Career": Dr Nora Detering (GER), Dr Niko Hensel (CAN), Dr Alberto Zambon (ITA)

Partecipanti: Prof. Simon Parson (UK), Dr Mariacristina Scoto (UK), Prof. John Vissing (DK), Prof. Brunhilde Wirth (GER), Prof. Peter Claus (GER), Prof. Janbernd Kirschner (GER), Prof. Enrico Bertini (ITA), Dr Stefania Corti (ITA), Dr Lorenzo Maggi (ITA), Prof. Ludo van der Pol (NL), Dr Ewout Groen (NL), Dr Charlotte Sumner (USA), Dr Eduardo Tizzano (SPA), Prof. Susana Quinajo Roy (FRA), Dr Isabelle Desguerre (FRA), Prof. Alexander Van Nuijs (BL), Mencia De Lemus (SPA), Rivka Smit (paziente), Prof. Mary Schroth (Cure SMA), Dr Deepa Chand, Dr Ben Tichler, Dr Ksenja Gorni

Background: L'atrofia muscolare spinale (SMA) è stata storicamente considerata una malattia del motoneurone causata da un difetto nel gene codificante per *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)* e dalla conseguente riduzione dei livelli di proteina SMN. SMN è espressa in tutte le cellule e tessuti ed è ridotta in modo ubiquitario nei pazienti affetti da SMA. Non sorprende dunque che vi siano sempre più evidenze di un coinvolgimento cosiddetto multi sistemico in questa malattia. Le terapie recentemente approvate volte ad aumentare i valori di SMN hanno avuto un significativo impatto nel migliorare il quadro neuromuscolare e nell'aumentare la sopravvivenza, soprattutto nei pazienti più gravi. Tuttavia, la limitata biodisponibilità di alcuni di questi prodotti a livello sistemico potrebbe far emergere nuovi fenotipi, in particolare in organi diversi dal sistema nervoso. Tali segni clinici potrebbero presentarsi in pazienti i quali, grazie ai nuovi farmaci, possono ora sopravvivere per molti anni; ciò rende questo un tema cruciale e molto attuale da affrontare. Infine, pazienti che ricevono il trattamento dopo l'esordio dei sintomi potrebbero aver già accumulato un danno che non può essere risanato dal ristabilimento di SMN. È chiaro dunque come vi sia necessità di un più ampio monitoraggio dei sintomi e segni indicativi di un coinvolgimento multi sistemico, un'importante sfida se consideriamo che le nuove terapie hanno aggiunto ulteriore e sostanziale variabilità a questa malattia. Uno sforzo coordinato che unisca ricercatori clinici e di base con il coinvolgimento e il supporto dei pazienti risulta quindi necessario per stabilire un piano strutturale per l'identificazione e il trattamento dei fenotipi multi-sistemici nelle SMA.

Obiettivi del Workshop:

1. Effettuare una revisione critica delle evidenze scientifiche riguardanti il coinvolgimento multi-sistemico nella SMA. In particolare per quanto concerne il coinvolgimento di tessuti, organi e sistemi in relazione ai meccanismi molecolari sottostanti.
2. Identificare manifestazioni non-neuronali ancora poco indagate ed esplorare il potenziale impatto di terapie modulanti su organi diversi dal sistema nervoso in modelli pre-clinici
3. Fornire una valutazione omnicomprensiva dei differenti aspetti che caratterizzano il coinvolgimento multi sistemico nei pazienti affetti da SMA
4. Stabilire un approccio strutturato che integri e porti alla collaborazione delle persone coinvolte nella gestione di questa malattia, per identificare e monitorare possibili manifestazioni multi sistemiche in ambito clinico.

Risultati del workshop

Livelli di SMN, funzioni e il bisogno di modelli animali.

SMN è espressa in modo ubiquitario in tutte le cellule. Tuttavia, i livelli di questa proteina differiscono significativamente tra diversi organi e tipi cellulari. I partecipanti al workshop hanno convenuto come sia cruciale misurare in modo accurato l'ammontare di SMN nei differenti tessuti. Infatti, cellule e organi dove, in soggetti sani, si osserva una più alta espressione di proteina potrebbero essere più suscettibili alla deplezione di SMN. Studi che valutino i livelli di SMN nei pazienti trattati con nuove terapie sono molto importanti: organi in cui non si riesca a ristabilire in modo sufficiente il livello di SMN potrebbero sviluppare un danno nel tempo. L'attenta caratterizzazione dei livelli di proteina nei pazienti potrebbe contribuire a generare una seconda generazione di modelli animali che meglio rappresentino l'attuale scenario dei pazienti trattati. Modelli animali più complessi, così come modelli a cui venga somministrato un trattamento, sono strumenti pre-clinici importanti per predire possibili fenotipi "periferici" e guidare i clinici nel monitoraggio dei pazienti. I partecipanti si sono trovati d'accordo sul valore di osservazioni fatte su specie diverse, sulle differenze tra modelli animali e sull'importanza di una loro dettagliata caratterizzazione. Inoltre, i modelli animali possono essere utilizzati per modulare i livelli di SMN selettivamente in alcuni organi, per decifrare fino a che punto il danno è dovuto a un meccanismo intrinseco piuttosto che derivante da un coinvolgimento secondario. Infine, i meccanismi molecolari sottostanti necessitano di essere chiariti per comprendere se questi siano specifici per ogni organo o siano coinvolti pathways comuni in ogni sistema. La risposta a queste domande potrebbe fornire supporto all'idea che un utilizzo combinato di diverse terapie possa avere un razionale.

Identificazione della patologia negli organi periferici

Gli studi clinici rappresentano una risorsa importante per esplorare l'effetto della deplezione di SMN sui diversi organi nell'essere umano. Tuttavia, l'alta eterogeneità individuale (ulteriormente aumentata dopo l'introduzione di nuove terapie) pone sfide significative. Durante il workshop si è convenuto che c'è un urgente bisogno di unire le forze per stabilire dei protocolli clinici che abbiano un disegno solido e che siano focalizzati a rispondere a domande scientifiche specifiche, in particolare in quei fenotipi che stanno emergendo ora che efficaci trattamenti sono a disposizione. Nel contesto di uno studio clinico, una coorte di paziente ben caratterizzata è fondamentale. Per questo informazioni riguardo al genotipo (e.g., copie del gene *SMN2*, polimorfismi), al grado di compromissione motoria al baseline (e.g., il sottotipo di SMA 1), alla presenza di segni subclinici (e.g., riduzione dei potenziali di azione motoria all'elettroencefalografia in pazienti considerati "pre-sintomatici"), e al tempo di somministrazione di nuove terapie rispetto all'esordio atteso di malattia, dovrebbero essere sempre raccolte. Diverse sottopopolazioni di pazienti (e.g., pazienti SMA con 2 copie di *SMN2*, pazienti adulti etc.) dovrebbero essere considerate come coorti separate per rispondere a diversi quesiti di ricerca. Infine, è necessario attuare uno sforzo per identificare migliori misure di outcome. Ad esempio, l'utilizzo di strumenti standardizzati è cruciale per chiarire la prevalenza e le sfumature del coinvolgimento centrale nella SMA, ovvero il grado di compromissione cognitiva o la presenza di disturbi pervasivi dello sviluppo. I pazienti con sole 2 copie di *SMN2* potrebbero essere un target ideale a tale scopo. Inoltre, pazienti pre-sintomatici trattati per via intratecale potrebbero essere una coorte molto importante per dissezionare la reale prevalenza di danno d'organo multisistemico nelle SMA.

Importanza del punto di vista del paziente per guidare la ricerca scientifica

L'inclusione della prospettiva dei pazienti e delle famiglie durante il workshop è stata molto importante per mettere a fuoco quali indagini siano più rilevanti per loro. Una volta che il fenotipo neuromuscolare è oggetto di trattamento, i pazienti affetti da SMA avranno bisogno terapie individualizzate per il grado di coinvolgimento sistemico. Un aggiornamento delle linee guida per la cura dei pazienti è cruciale dal momento che la priorità verso molti aspetti è stata stabilita tenendo conto dei fenotipi più severi, talvolta trascurando aspetti apparentemente minori ma altrettanto importanti nella vita di tutti i giorni. L'implementazione di un approccio più olistico deve tenere in conto del fatto che le visite e le indagini non devono andare a minare l'indipendenza del paziente o ad aggiungersi al peso della malattia.

Oltre al monitoraggio clinico, la raccolta di informazioni attraverso registri nazionali e internazionali o di organizzazioni dei pazienti potrebbe essere uno strumento utile per meglio comprendere i bisogni dei pazienti. Tuttavia, lo sviluppo e l'implementazione di questi potrebbero essere limitati da diverse regolamentazioni, diversi gradi di supporto nei vari paesi o di restrizioni dei diversi centri.

Prospettive future

Queste iniziali discussioni hanno evidenziato una serie di importanti domande di cui non esiste ancora una risposta, e l'importanza della condivisione dei dati per connettere i ricercatori, i clinici e i pazienti per dare la giusta priorità alle questioni scientifiche.

Tutti i partecipanti si sono trovati d'accordo nell'essere parte di un gruppo di lavoro che porterà avanti la ricerca volta a colmare i vuoti di conoscenza evidenziati durante il workshop, di avere dei follow-up virtuali a intervalli regolari e, se possibile, un nuovo incontro nel 2023.