

## Raport uproszczony

Lokalizacja: Hoofddorp, Holandia

**Tytuł: 265 Międzynarodowe Warsztaty ENMC „Obrazowanie mięśni w FSHD : znaczenie dla badań klinicznych”**

Data: 22 – 24 kwietnia 2022

**Organizatorzy:** Giorgio Tasca (Włochy), Shahram Attarian (Francja), John Vissing (Dania), Jordi Diaz-Manera (Wielka Brytania).

Uczestnicy: Hermien Kan (Holandia), Nens van Alfen (Holandia), Anna Pichiecchio (Włochy), Pierre Carlier (Francja), Robert-Yves Carlier (Francja), Sabrina Sacconi (Francja), Roberto Fernandez Torron (Hiszpania), Francesco Santini (Szwajcaria), Teresa Gerhalter (Niemcy), David Bendahan (Francja), Doris Leung (USA), Linda Heskamp (Wielka Brytania), Kristen Meiburger (Włochy), Nicol Voermans (Holandia), Aurea Martins-Bach (Wielka Brytania), Olof Dahlqvist Leinhard (Szwecja). Mauro Monforte (Włochy) i Sanne Vincenten (Holandia) w programie Early Career.

Maria Vriens-Munoz Bravo (Holandia), Raj Badiani (Wielka Brytania) i Michal Rataj (Polska) jako przedstawiciele pacjentów. George Padberg (Holandia) uczestniczył jako słuchacz.

265. Międzynarodowe Warsztaty ENMC pt. „Obrazowanie mięśni w dystrofii twarzowo łopatkowo - ramieniowej (FSHD): znaczenie dla badań klinicznych” odbyło się jako spotkanie hybrydowe, w spotkaniu stacjonarnie brało udział 21 uczestników a także 5 podłączonych zdalnie.

Dystrofia mięśniowo-twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD), określana jest jako jedna z najczęstszych dystrofii mięśniowych, jest u progu prób kliniczno-terapeutycznych. Społeczność naukowa zobowiązana została do osiągnięcia gotowości w kierunku badań klinicznych oraz powołano dwa główne konsorcja poświęcone rozwojowi leków (sieć badań klinicznych FSHD z siedzibą w USA, CTRN, a ostatnio także European Trial Network FSHD, ETN). Warto zauważyć, że FSHD ma unikalny mechanizm genetyczny i jest bardzo specyficzna w postępie uszkodzenia mięśni w porównaniu z innymi dystrofiami mięśniowymi. Obrazowanie mięśni za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) zostało ostatnio uznane za ważne narzędzie do diagnozowania i śledzenia przebiegu/ewolucji różnych zaburzeń nerwowo-mięśniowych. W FSHD dowody pochodzące z badań MRI znacząco przyczyniły się do lepszego zrozumienia tej choroby i jej zmiennych progresji w czasie. Jednak główną potrzebą, która nie została jeszcze zaspokojona, jest jasne ustalenie znaczenia obrazowania mięśni w diagnostyce i obserwacji pacjentów z FSHD oraz zdefiniowanie jego roli w warunkach badań klinicznych. Warsztaty były wyjątkową okazją do spotkania ekspertów w tej dziedzinie, którzy mieli okazję podzielić się swoją wiedzą i doświadczeniami oraz niespotykaną dotąd okazją na skupienie się i przedyskutowanie użyteczności i harmonizacji technik obrazowania dedykowanemu specjalnie w FSHD, ponieważ żadne dotychczasowe spotkania nie były poświęcone konkretnie FSHD i jak dotąd nie potrafiły rozwiązać tych problemów.

W ramach działalności przygotowawczej wśród uczestników warsztatów zostały rozdane ankiety nt.: przeglądu aparatury obrazowania (MRI, USG) dostępnej w uczestniczących ośrodkach jakie są wykorzystywane do oceny FSHD. Wyniki będą opublikowane wkrótce.

**Dzień 1.** Sesja 1 dotycząca stosowania „Jakościowego MRI” przewodniczył Giorgio Tasca koncentrowała się na zastosowaniu konwencjonalnych/standardowych sekwencji MRI (głównie T1w i

T2w-STIR) do adresowania wyzwań diagnostycznych oraz udzielanie wskazówek dotyczących aktywności i progresji choroby, co jest szczególnie niejednorodne w tej chorobie jak wykazały doświadczenia uzyskane z różnych ośrodków nerwowo-mięśniowych we Włoszech, Francji i Hiszpanii. Możliwość uzyskania podobnych informacji z wizualizacji i ocena protokołów ilościowych MRI (Dixon), różnice stwierdzone w FSHD typu 1 vs typu 2, a także różnice między płciami.

**Dzień 2.** Sesja 2 („Ilościowy MRI”, pod przewodnictwem Johna Vissinga) dotyczyła zastosowania MRI protokoły zdolne do pomiaru zawartości tłuszczu i dynamiki wody w poszczególnych mięśniach. Doświadczenia różnych ośrodków (zlokalizowanych w Danii, Włoszech, Holandii i USA) z użyciem różnych technik. Przedstawiono zastosowanie takich technik w przekrojowych i podłużnych kohortach pacjentów z FSHD. Przedstawiono również możliwość uzyskania ilościowych informacji o zawartości tłuszczu i wody w całym ciele w krótkich ramach czasowych przy użyciu różnych protokołów, których zastosowanie można dostosować w zależności od kompromisów między wdrożeniem wielośrodkowym, a zasobami technicznymi dostępnymi w różnych ośrodkach.

Sesja 3 („Doświadczenie z prób z wykorzystaniem MRI”) przewodniczył Shahram Attarian. MRI mięśni został już wykorzystany w kontekście dwóch międzynarodowych wielośrodkowych badań interwencyjnych dotyczących FSHD (ATYR1940 od aTyr pharma i Redux4 od Fulcrum Therapys). Uczestnicy podzielili się swoimi doświadczeniami i podkreślili, w jaki sposób wdrożono biomarkery MRI, zarówno dla: rejestrów, wyników oraz jakie wnioski wyciągnięto, również w porównaniu z podobnymi doświadczeniami w innych zaburzeniach nerwowo-mięśniowych. Olov Dahlqvist Leinhard (przedstawiciel firmy AMRA Medical, połączony zdalnie) zilustrował swoje procedury, łańcuch analityczny i różne biomarkery pochodzące z MRI dotyczące analizy objętości mięśni i zawartości tłuszczu, które zostały użyte w badaniu trial ReDux4.

Sesja 4 na temat „Korelacja z wynikami funkcjonalnymi i innymi technikami” przewodniczył Jordi Diaz-Manera. Kliniczne znaczenie pomiarów obrazowych zostało uwzględnione w szczegółowej analizie dostępnych dowodów. Dane sugerują, że ilościowy rezonans magnetyczny jest w stanie wykryć zmiany w strukturze mięśni, zanim pacjenci doświadczą klinicznego pogorszenia stanu zdrowia, i że niektóre pomiary mogą być pomocne do przewidywania zmian funkcji mięśni w czasie. Zaprezentowano również oparte na sztucznej inteligencji metody segmentacji mięśni, które są obecnie czasochłonnym krokiem, niezbędnym do obrazowania ilościowego. Innowacyjne techniki wykrywające zwłóknienie oraz spektroskopia MRI były tematami ostatnich prezentacji tej sesji.

Sesja 5 na temat „USG mięśni” przewodniczył Nens van Alfen. Ultradźwięki to nieinwazyjna technika umożliwiająca wizualizację mięśni i ocenę ich cech strukturalnych. Szczegółowy protokół stosowany do badania pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, w szczególności FSHD, został przedstawiony i omówiony wśród uczestników, z ogólnym zainteresowaniem i możliwością zastosowania w różnych ośrodkach. Przekrojowe i podłużne dane ultrasonograficzne, także dla mięśni twarzy, które są trudne do oceny innymi technikami obrazowania, przedstawiła grupa holenderska. Mechanizmy AI i uczenia głębokiego (deep learning) stosuje się dla automatycznej ultradźwiękowej segmentacji mięśni, równoległe do tego, co zostało zaprezentowane w poprzedniej sesji, były tematem zamykającym.

**Dzień 3** był w całości poświęcony dyskusji ogólnej. Uczestnicy panelu zgodzili się, że diagnostyka na podstawie rezonansu magnetycznego jest bardzo korzystna jednakże w określonych warunkach oraz odgrywa ważną rolę w uwarstwieniu pacjentów przed przystąpieniem do badania klinicznego. Ekspertyza ultrasonograficzna jest obecnie ograniczona do określonych ośrodków, ale wydaje się interesującą techniką, która, jeśli zostanie znormalizowana w wielu ośrodkach, może pomóc w dostarczaniu dodatkowych informacji do MRI również w ramach badań klinicznych. Jeśli chodzi o

ilościowe MRI, należy podjąć wysiłki w celu harmonizacji i ulepszenia protokołów, które zostały już wdrożone w poprzednich badaniach. Badacze powinni dążyć do objęcia badaniem całego ciała, biorąc pod uwagę niejednorodność i nieprzewidywalność FSHD, a także uwzględnić określone sekwencje w celu oceny aktywności choroby. Pojawił się również pomysł dostosowania wyboru konkretnego biomarkera(ów) obrazowania w oparciu o działanie badanego leku. Osiągnięto konsensus co do potrzeby przeprowadzenia globalnej analizy ilościowych danych MRI opublikowanych w różnych badaniach historii naturalnej, w celu zwiększenia trafności i ewentualnie uzyskać dodatkowe informacje na temat mechanizmu i progresji choroby. Należy dążyć do wdrożenia nowych zaawansowanych protokołów obrazowania, które mogłyby zapewnić pełniejsze informacje w krótszym czasie gromadzenia danych. Koordynacja z istniejącą już w CTRN grupą roboczą ds. obrazowania jest obowiązkowa w celu optymalizacji wyników, a w tym celu zostaną zorganizowane wspólne spotkania, zarówno online, jak i na żywo. W celu rozpowszechnienia wyników warsztatów zostaną one zaprezentowane na kolejnych spotkaniach FSHD ETN oraz na kongresie IRC FSHD w 2022 r., oprócz pełnego raportu, który zostanie opublikowany w Neuromuscular Disorders.