

**Luogo: meeting virtuale**

**Titolo: 253° workshop ENMC sulle Laminopatie del muscolo striato – storia naturale e preparazione alle sperimentazioni cliniche**

**Data: 30-31 ottobre 2020**

Organizzatori: Dott. G. Bonne (Francia), Dott. L. Maggi (Italia), Prof. S. Quijano-Roy (Francia), Prof. C. Bönnemann (U.S.A.)

Partecipanti: Kate Adcock (UK), Lindsey Armstrong (Scozia), Danielle Beaumont (Olanda), Rabah Ben Yaou (Francia), Anne Bertrand (Francia), Silvia Bonanno (Italia), Gisèle Bonne (Francia), Carsten Bönnemann (U.S.A.), Cristina Cappelletti (Italia), Robert-Yves Carlier (Francia), Eleonora Cugudda (Italia), Adele D'Amico (Italia), Gustavo Dziewczapolski (U.S.A.), Reghan Foley (U.S.A.), Greta Gladney, David Gómez Andrés (Spagna), Marta Gomez-Garcia de la Banda (Francia), Uday Khire (U.S.A.), Giovanna Lattanzi (Italia), Agnieszka Madej.Pilarczyk (Polonia), Lorenzo Maggi (Italia), Sebastian Maldonado (Argentina), Soledad Monges (Argentina), Andres Nacimiento Osorio (Spagna), Ignacio Perez de Castro (Spagna), Aty Piedra, Luisa Politano (Italia), Susana Quijano-Roy (Francia), Eric Schirmer (UK), Benedikt Schoser (Germania), Anneke van der Kooi (Olanda), Karim Wahbi (Francia), Howard Worman (U.S.A.)

A causa della pandemia da SARS-CoV-2 si è dovuto posticipare il 253° workshop internazionale del ENMC sulle Laminopatie con coinvolgimento del muscolo striato, previsto inizialmente in Italia a marzo di quest'anno. Gli organizzatori (G Bonne, S Quijano-Roy, L Maggi, C Bönnemann) hanno proposto di dividere il seminario in due sessioni, una virtuale durante l'inverno dello stesso anno, e la seconda da organizzare possibilmente nella prima parte dell'anno seguente nel posto dove consueto del ENMC.

La prima conferenza virtuale si è svolta durante due pomeriggi, il 30 e 31 ottobre 2020. Ci sono stati 30 partecipanti all'evento, provenienti da Europa e America, tra cui personale sanitario e ricercatori da Argentina, Francia, Italia, Olanda, Spagna, UK e USA, così come pazienti e rappresentanti di quattro associazioni (Cure-CMD, Fundacion Marcio Contra las laminopatías (FAM), Muscular Dystrophy UK (MD-UK), Associazione Italiana Distrofia Muscolare di Emery Dreifuss (AIMED)).

L'incontro è stato aperto da G Bonne (Parigi, Francia), che ha accolto i partecipanti e ha fornito un prospetto degli obiettivi principali della riunione: aumentare la conoscenza di queste patologie, migliorarne la diagnosi, la gestione clinica e il monitoraggio nel tempo, facilitare l'identificazione di biomarcatori e progredire verso nuove possibili strategie terapeutiche.

La prima sessione pomeridiana è stata dedicata a incontri di gruppi di lavoro (working groups, WG) in parallelo che si sono svolti in diverse stanze virtuali: 1) il WG relativo a ricerca di base e misure di valutazione guidato da G Bonne (Parigi, Francia) si è focalizzato sui meccanismi patologici delle laminopatie del muscolo striato (ossia scheletrico e cardiaco), su eventuali target terapeutici come CRISPR e su possibili biomarcatori biochimici e radiologici; 2) il WG sugli aspetti cardiologici (K Wahbi, Parigi, Francia) ha presentato gli studi pubblicati recentemente sulle laminopatie del muscolo striato negli adulti, e i dati disponibili sui pazienti pediatrici; 3) Il WG di clinica pediatrica (S Quijano-Roy, Garches, Francia, and C Bönnemann, Bethesda, USA) ha permesso di aggiornare i dati relativi alle coorti di pazienti seguiti dai diversi gruppi partecipanti, e di presentare i risultati di uno studio recente, mondiale, retrospettivo, con dati clinici e genetici ottenuti da più di 150 pazienti pediatrici; e 4) il WG di clinica dei pazienti adulti (L Maggi, Milano, Italia) ha presentato i dati retrospettivi sui pazienti adulti affetti da laminopatie del muscolo striato, e ha discusso i più frequenti strumenti di valutazione e misura utilizzati in numerosi studi clinici. In tutti i WG clinici i pazienti, i rappresentanti delle famiglie e delle associazioni hanno avuto spazio di esprimere le loro difficoltà, i bisogni e le aspettative. Dopo questa sessione di brainstorming, tutti i WG si

sono riuniti in un'unica stanza virtuale dove i relativi leader hanno presentato i dati e risultati più importanti, che ha permesso di definire al meglio lo stato dell'arte in merito alla patologia in studio.

La seconda sessione pomeridiana è stata importante per discutere e dare un assetto a tutti i dati presentati. La possibilità di disporre a breve di nuove terapie sembra tangibile, e diventa quindi di grande importanza essere preparati ad affrontare sperimentazioni cliniche.

Diversi gruppi hanno elencato numerosi metodi di misura dello stato clinico del paziente, e possibili valutazioni complementari motorie, respiratorie e cardiache, con lo scopo di definire una linea di comportamento omogenea; sono stati inoltre discussi possibili biomarcatori di tipo biochimico e radiologico. I risultati dello studio retrospettivo internazionale sui pazienti pediatrici e i dati sulle laminopatie muscolari dell'adulto hanno permesso di porre le basi per pianificare studi clinici prospettici in vista delle sperimentazioni cliniche future.

L'incontro si è concluso con il contributo dei rappresentanti delle associazioni che, insieme ai parenti, hanno potuto condividere le loro esperienze di vita quotidiana mettendo in luce le difficoltà, le necessità ancora irrisolte e le aspettative.

Sebbene fosse la prima volta in cui un incontro del ENMC si svolgeva da remoto, i partecipanti hanno trovato che sia stata un'esperienza positiva, che ha permesso a esperti di ricerca di base e clinica, a pazienti e rappresentanti delle associazioni, di passare in rassegna e discutere i dati aggiornati, interagire in tempo reale, identificare le priorità e riflettere sulle prospettive future.

Questo incontro virtuale è stata un'opportunità grandiosa per aggiornarsi e approfondire la nostra conoscenza sulla storia naturale della laminopatie del muscolo scheletrico, e ha permesso di promuovere le collaborazioni e la ricerca internazionale al fine di caratterizzare meglio e seguire i nostri pazienti, in attesa di potersi incontrare di nuovo di persona nel 2021.

#### **Data: 19-20 febbraio 2021, secondo incontro**

A causa della pandemia da SARS-CoV-2 si è dovuto posticipare il 253° workshop internazionale del ENMC sulle Laminopatie con coinvolgimento del muscolo striato, previsto inizialmente in Italia a marzo 2020.

Dopo una prima conferenza virtuale tenutasi durante due pomeriggi, il 30 e 31 ottobre 2020, gli organizzatori (G Bonne, S Quijano-Roy, L Maggi, C Bönnemann) hanno proposto un secondo incontro virtuale il 19-20 febbraio 2021 per avanzare nel lavoro necessario a raggiungere gli scopi del workshop, che sono: 1) condividere tra esperti i dati disponibili di storia naturale nei pazienti adulti e pediatrici affetti da laminopatie del muscolo scheletrico (SML); 2) creare gruppi di lavoro focalizzati sulla identificazione di misure di valutazione clinica e biomarcatori biochimici, molecolari e radiologici, utili negli studi di storia naturale e nelle sperimentazioni cliniche future.

Prima di questo secondo evento era stata fatta circolare una survey tra tutti i partecipanti all'incontro al fine di rilevare lo stato attuale della ricerca di base, così come i dati disponibili e le conoscenze relative alla gestione clinica dei pazienti affetti da SML.

Durante questa seconda sessione virtuale ci sono stati 30 partecipanti, provenienti da Europa e America, tra cui personale sanitario e ricercatori da Argentina, Francia, Italia, Olanda, Spagna, UK e USA, così come pazienti e rappresentanti di quattro associazioni (Cure-CMD, Fundacion Marcio Contra las laminopatías (FAM), Muscular Dystrophy UK (MD-UK), Associazione Italiana Distrofia Muscolare di Emery Dreifuss (AIMED)).

L'incontro è stato aperto da G Bonne (Parigi, Francia), che ha accolto i partecipanti e ha fornito un prospetto degli obiettivi principali di questo secondo incontro, organizzato in 3 diverse sessioni dei gruppi di lavoro, con lo scopo di riassumere le risposte ottenute dalla survey. In particolare, sono stati affrontati tre argomenti:

- 1) Aspetti clinici: classificazione/precisa e comprensiva analisi dei fenotipi di malattia, standard di cura e preparazione alle sperimentazioni cliniche.
- 2) Biomarcatori e ricerca di base: obiettivi fisiopatologici su cui concentrarsi, approcci terapeutici in corso di sviluppo, biomarcatori di storia naturale e risposta alla terapia, aspetti logistici dei progetti di collaborazione: conservazione dei campioni biologici, condivisione delle capacità tecniche/tecnologie, organizzazione di collaborazioni/progetti complementari.
- 3) Punto di vista dei pazienti e dei rappresentanti delle associazioni: valorizzazione del paziente, come condividere informazioni (cura/ricerca) attraverso i social media (FB, siti internet...) e come "utilizzare" al meglio le "risorse" dei pazienti.

L'incontro è terminato con la proposta di tenere brevi e regolari sessioni di incontro virtuale di 1:30h ogni 2 mesi per permettere ad ogni gruppo di lavoro di confrontarsi e avanzare nel lavoro sugli specifici argomenti che verranno presentati all'incontro in presenza programmato per il 10-12 dicembre 2021.

**È stato tenuto un ciclo di sessioni di incontri virtuali il 16 aprile, il 18 giugno, il 3 settembre e il 22 ottobre 2021.**

Come concordato a febbraio 2021, è stato tenuto un ciclo di brevi sessioni virtuali il 16 aprile, il 18 giugno, il 3 settembre e il 22 ottobre 2021 con sessioni tematiche dei gruppi di lavoro, uno dedicato agli aspetti clinici, l'altro alla ricerca di base e biomarcatori. Il gruppo di lavoro clinico si è confrontato su: i) classificazione fenotipica delle SML, ii) standard di cura relativi a aspetti cardiologici, ictus, coinvolgimento del rachide e respiratorio, alterazioni motorie e retrazioni, aspetti gastroenterici, nutrizionali e metabolici, iii) impatto psicologico e cognitivo delle SML, iv) potenziale interesse all'uso di corticosteroidi e v) preparazione alle sperimentazioni cliniche. Il gruppo di lavoro sulla ricerca di base e i biomarcatori ha affrontato i seguenti argomenti: i) come identificare e validare biomarcatori biochimici, molecolari e radiologici a fini diagnostici, prognostici e di valutazione dei risultati di una sperimentazione clinica, ii) meccanismi fisiopatologici di fibrosi e retrazioni, iii) cellule staminali, crescita e rigenerazione muscolare, iv) ruolo di varianti genetiche modificatrici nella variabilità clinica delle SML.

#### **Data: 10 dicembre 2021, terzo incontro**

Il 10 dicembre 2021, ancora una volta, la pandemia da SARS-CoV-2 non ha permesso di incontrarsi in presenza come previsto. Pertanto, il 253° incontro internazionale del ENMC è stato convertito in una sessione virtuale e l'incontro in presenza è stato riprogrammato in data 24-26 giugno 2022.

La sessione virtuale di dicembre è stata dedicata alle prospettive dei pazienti, con testimonianze da parte dei rappresentanti delle associazioni in merito alle aspettative e ai bisogni dei pazienti, e a momenti di confronto fra clinici, ricercatori e rappresentanti delle associazioni dei pazienti che hanno evidenziato le difficoltà affrontate dai pazienti e dai loro familiari nell'ottenere una diagnosi corretta e le cure del caso.

Queste discussioni hanno evidenziato i bisogni dei pazienti e sono state di aiuto nel dare una priorità ai quesiti scientifici e clinici da affrontare nelle laminopatie con coinvolgimento del muscolo striato. Sono stati anche discussi ulteriormente i biomarcatori non clinici, con attenzione particolare a come definirli, selezionarli e validarli.

Dopo circa 2 anni di pandemia da SARS-CoV-2, tutti i partecipanti hanno imparato a contribuire anche virtualmente e sono stati compiuti progressi nel raggiungimento degli obiettivi iniziali di questo 253° workshop internazionale del ENMC. I partecipanti hanno trovato che fosse un'esperienza utile che ha permesso agli esperti di clinica e di ricerca di base, pazienti e rappresentanti delle associazioni, di revisionare i dati aggiornati, interagire in tempo reale, identificare le priorità e affrontare le prospettive future.

Tutti questi incontri virtuali sono stati un'eccellente opportunità di aggiornamento e approfondimento delle conoscenze in merito alla storia naturale delle laminopatie, e di promozione della ricerca internazionale e delle collaborazioni per caratterizzare e seguire al meglio i nostri pazienti, nell'attesa di incontrarci di persona dal 24 al 26 giugno 2022.

### **Data: 24-26 giugno 2022, quarto incontro, ibrido**

Dopo due rinvii a causa della pandemia da SARS-CoV-2, il 253° incontro del ENMC sulle Laminopatie del muscolo scheletrico, inizialmente programmato a marzo 2020, si è finalmente svolto a Hoofddorp in Olanda dal 24 al 26 giugno 2022.

Tra marzo 2020 e giugno 2022 il Consorzio per lo studio delle Laminopatie del muscolo scheletrico (SML) è stato molto attivo con numerose attività per avanzare nel lavoro preparatorio al raggiungimento degli obiettivi iniziali dell'incontro, che sono: 1) condividere tra esperti i dati disponibili di storia naturale nei pazienti adulti e pediatrici affetti da SML, 2) creare gruppi di lavoro focalizzati sulla identificazione di misure di valutazione clinica e biomarcatori biochimici, molecolari e radiologici utili negli studi di storia naturale e nelle sperimentazioni cliniche future. Sono state tenute tre sessioni di conferenze virtuali il 30-31 ottobre 2020, il 19-20 febbraio 2021 e il 12 dicembre 2021; è stata fatta circolare una survey e ogni 2 mesi sono state organizzate una serie di brevi sessioni virtuali in piccoli gruppi di lavoro (vedi le precedenti sintesi divulgative di dicembre 2021 e ottobre 2020).

Quindi, Il Consorzio per lo studio delle Laminopatie del muscolo scheletrico era molto felice di potersi finalmente incontrare a giugno 2022, in modo ibrido, portando 31 partecipanti, 21 in persona e 10 in connessione remota, dall'Europa e dall'America, tra cui personale sanitario e ricercatori da Argentina, Francia, Italia, Olanda, Spagna, UK e USA, così come pazienti e rappresentanti di quattro associazioni (Cure-CMD, Muscular Dystrophy UK (MD-UK), Associazione Italiana Distrofia Muscolare di Emery Dreifuss (AIMED) e LMNACardiac.org). Erano presenti anche due ospiti dalle aziende, Sanofi e Nuevocore.

Il meeting è stato aperto dalla Dott.ssa Kate Adcock, membro del Comitato Esecutivo ENMC, che ha dato il benvenuto a tutti i partecipanti e ha introdotto gli ambiti di impegno e gli obiettivi del ENMC. Successivamente, G. Bonne (Parigi, Francia) e L. Maggi (Milano, Italia) hanno fornito una panoramica dei risultati raggiunti da marzo 2002 e dei principali obiettivi dell'incontro.

Il workshop è stato organizzato in 8 sessioni focalizzate su:

- 1) Stato attuale della ricerca e come colmare i vuoti di comprensione della patologia attraverso modelli preclinici.
- 2) Punto di vista e bisogni dei pazienti.
- 3) Raccomandazioni cliniche e linee guida di cura per il coinvolgimento cardiaco e l'ictus.
- 4) Raccomandazioni cliniche e linee guida di cura per il coinvolgimento muscolare scheletrico.
- 5) Stato attuale e futuro dei registri di pazienti

6) Ricerca traslazionale con attenzione ai biomarcatori non clinici e radiologici, così come identificazione di valide misure di valutazione e CRF elettronica.

7) Sviluppo di nuove terapie in corso

8) Preparazione alle sperimentazioni cliniche nelle laminopatie del muscolo striato.

L'incontro ha dato luogo a discussioni approfondite e produttive ed è terminato con proposte per lo sviluppo ulteriore sia della ricerca preclinica, per una comprensione più approfondita dei meccanismi patologici in atto e lo sviluppo di approcci terapeutici, sia per l'inizio di studi prospettici di storia naturale, tutto necessario ad essere preparati in maniera completa allo svolgimento di sperimentazioni cliniche nelle laminopatie del muscolo striato.

Relativamente alle testimonianze e bisogni dei pazienti, è stato concordato di:

1) Preparare, con il supporto del European Reference Network Euro-NMD, Linee Guida di cura per il coinvolgimento cardiaco nei pazienti affetti da laminopatie del muscolo scheletrico.

2) Redigere un Consensus per la gestione degli aspetti non cardiaci delle laminopatie del muscolo striato, per i pazienti adulti e pediatrici.

3) Produrre raccomandazioni/linee guida divulgative da distribuire tra le famiglie.

4) Allestire, con l'aiuto dei rappresentanti delle associazioni di pazienti, una piattaforma condivisa internazionale che veicoli informazioni aggiornate con semplice accesso per tutti i pazienti e le famiglie.

5) Aggiornare il registro francese dei pazienti OPALE nell'ottica di un registro di pazienti europeo/internazionale.

Al fine di avanzare ulteriormente nella preparazione a sperimentazioni cliniche, è stato concordato di:

1) Raccogliere in maniera prospettica dati clinici e radiologici, così come materiale biologico (per es. siero) durante le visite di controllo dei pazienti.

2) Revisionare in maniera retrospettiva i dati clinici disponibili per chiarire la storia naturale di malattia, con attenzione particolare alla classificazione dettagliata dei fenotipi, retrazioni, ictus, e coinvolgimento respiratorio, spinale e gastroenterico.

3) Condividere tra i centri clinici una CRF elettronica e protocolli uniformi per la valutazione delle indagini radiologiche e per la raccolta e conservazione di materiale ematico.

4) Organizzare proposte di finanziamento tenendo conto della complementarità delle competenze dei differenti gruppi di ricerca al fine di sviluppare ulteriormente la ricerca preclinica, inclusa l'identificazione e validazione di biomarcatori e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

5) Scrivere revisioni sullo stato attuale delle conoscenze dei meccanismi patogenetici nelle SML.

Essersi incontrati finalmente dopo due anni di attesa, il lavoro di preparazione svolto nel frattempo, e in ultimo l'incontro stesso hanno offerto un'eccellente opportunità di aggiornamento e approfondimento delle nostre conoscenze sulla storia naturale delle laminopatie, promuovendo la ricerca internazionale e le collaborazioni per meglio caratterizzare, seguire e curare i pazienti affetti da SML.