

# Fundamentos e Propósitos da Reunião

Na Holanda, de 20 a 22 de outubro de 2023, 26 cientistas da academia, da clínica e da indústria, representando 11 países (Dinamarca, França, Alemanha, Israel, Itália, Portugal, Espanha, Suíça, Reino Unido, EUA e Japão), reuniram-se com quatro associações de doente, AIMAK, KDUK e KDA. Este workshop, liderado por Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith e Pierre-François Pradat, concentrou-se nos avanços na investigação e nas práticas clínicas relacionadas com a Doença de Kennedy (KD), também conhecida como Atrofia Muscular Espinhal e Bulbar (AMEB).

A AMEB, uma doença neuromuscular rara ligada ao cromossoma X, afecta principalmente o sexo masculino devido a uma mutação no gene do receptor do andrógeno (RA), que se liga às hormonas sexuais masculinas, andrógenos. Essa mutação causa fadiga muscular lentamente progressiva, fraqueza e atrofia dos músculos, envolvendo os membros, a face, a língua e o pescoço, com repercussão noutros sistemas, causando, por exemplo, aumento da glândula mamária e alterações metabólicas. Nos últimos anos, foram realizados progressos significativos na compreensão dos mecanismos patológicos desta doença e do seu espectro clínico, bem como no desenvolvimento de ferramentas para avaliação clínica - todas vitais para a realização de ensaios terapêuticos.

A reunião teve como objetivo consolidar o conhecimento e a colaboração entre especialistas e representantes dos pacientes, esboçar os desenhos de ensaios clínicos, discutir os objectivos dos mesmos, e promover a medicina participativa, assim potenciando o desenvolvimento de tratamentos eficazes para a AMEB.

## Investigação Pré-clínica

A primeira parte da reunião centrou-se na investigação pré-clínica, onde os investigadores partilharam as suas últimas descobertas, incluindo resultados sobre novos mecanismos moleculares que levam à toxicidade, bem como estratégias alternativas para intervenção em pacientes com AMEB. Já se passaram vários anos desde que a AMEB começou a ser compreendida como um distúrbio neuromuscular, e não apenas como uma doença do neurónio motor. Os novos avanços apresentados nesta reunião reforçam a importância em investigar os componentes neuronal e muscular da unidade motora nos estudos pré-clínicos da AMEB, sublinhando o tecido muscular como um alvo valioso para novas intervenções terapêuticas.

Os cientistas também apresentaram descobertas sobre novos mecanismos fisiopatológicos envolvendo o RA, de como as suas mutações levam à toxicidade. Vários novos ângulos de investigação e abordagens inovadoras foram apresentados, incluindo: i) avaliação das propriedades biofísicas do RA, com resultados mostrando que o RA tem uma capacidade diminuída de alterar o seu estado físico quando mutado, causando a sua disfunção; ii) investigação dos alvos directos, a jusante, do RA; e iii) estudos do

equilíbrio aberrante entre o proteassoma e a autofagia em condições de RA mutados, com implicações no metabolismo de proteínas danificadas e agregados tóxicos.

Novas estratégias terapêuticas foram propostas durante o workshop, incluindo estratégias destinadas a modular a atividade de AR, visando co-ativadores de AR, síntese de AR, modificações pós-tradução e degradação e eliminação de AR tóxico mutante. Além disso, foram propostas e discutidas diversas ferramentas para realizar intervenções terapêuticas. Mais estudos sobre esse assunto precisam ser realizados para encontrar a melhor estratégia a ser empreendida. A discussão científica durante esta sessão destacou a necessidade urgente da descoberta de novos biomarcadores de doenças e do envolvimento do alvo, uma vez que estes serão cruciais para a compreensão do impacto de qualquer intervenção terapêutica na doença, tanto em modelos animais como em pacientes em ensaios clínicos.

## Investigação Clínica

As atualizações na sessão de investigação clínica revelaram que estão a ser feitos progressos na identificação de biomarcadores e nos objectivos de ensaios clínicos, tais incluindo a ressonância magnética do músculo, a quantificação da troponina T, relevantes na quantificação da progressão e como medidas de eficácia em ensaios clínicos.

As discussões sobre o tratamento dos sintomas destacaram a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, e decisões baseadas em evidência clínica. Isto é particularmente relevante quanto aos potenciais benefícios do exercício, que provou ser seguro para doentes com doenças neuromusculares. Além disso, os participantes reconheceram a importância dos resultados tal como avaliados pelos doentes.

Desenhos de ensaios clínicos inovadores beneficiam dos avanços na genética e de novas estratégias de tratamento, mas a raridade e a heterogeneidade da AMEB dificultam a estratificação e o recrutamento de pacientes. Os participantes da reunião concordaram que a partilha internacional de protocolos e a implementação de padrões de cuidados podem acelerar a implementação dos ensaios. Os ensaios clínicos poderiam ser simplificados reduzindo as visitas presenciais e utilizando centros clínicos na proximidade, juntamente com técnicas de monitorização remota e a avaliação dos resultados pelos doentes.

O Registro Internacional AMEB, aproveitando o Registro Nacional Italiano, incorpora dados sobre cerca de 700 doentes de 9 países, auxiliando na compreensão epidemiológica, na descoberta de biomarcadores e no recrutamento para ensaios clínicos

## Impacto nos doentes e suas famílias

O último dia da reunião contou com uma sessão sobre a perspectiva dos pacientes, destacando suas experiências quanto ao diagnóstico, a vida com a doença e as

aspirações de uma cura. Uma questão crítica levantada pelos representantes dos pacientes e suas associações foi a limitada consciência da comunidade médica sobre a AMEB, levando a atrasos no diagnóstico e a uma gestão inadequada do tratamento. As associações de pacientes estão disponíveis para ser um apoio vital para os doentes, e em estabelecer forte ligação com profissionais de saúde e com os investigadores.

## Próximos Passos

A reunião foi concluída com o compromisso de reforçar no futuro as colaborações, enfatizando a importância das abordagens multidisciplinares. Futuros eventos internacionais estão planeados, em colaboração com associações de doentes, de forma a divulgar os resultados científicos à comunidade da AMEB, envolve-la na investigação. Os objectivos a curto prazo incluem o reforço na recolha internacional de dados e a colaboração com os doentes para estabelecer directrizes que agilizem os ensaios clínicos. Os objetivos de longo prazo concentram-se no aprofundamento da compreensão da patologia desta doença, de forma a desenvolver tratamentos específicos.

Um relatório completo será publicado na revista **“Neuromuscular Disorders”**