

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”**