

Antecedentes y objetivos del encuentro

Del 20 al 22 de octubre de 2023, en los Países Bajos, 26 científicos de distintos ámbitos (académico, clínico, industrial) y representando a 11 países (Dinamarca, Francia, Alemania, Israel, Italia, Portugal, España, Suiza, Reino Unido, Estados Unidos y Japón) se reunieron con cuatro representantes de asociaciones de pacientes de AIMAK (Italia), KDUK (Reino Unido) y KDA (Estados Unidos). Este taller, dirigido por Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith y Pierre-Francois Pradat, trató de los avances en la investigación y la práctica clínica en la Enfermedad de Kennedy (KD), también conocida como Atrofia Muscular Espinal y Bulbar (SBMA).

SBMA, una enfermedad neuromuscular rara, afecta principalmente a los hombres y es causada por una mutación en el gen del receptor de andrógenos (AR), que se une a las hormonas sexuales masculinas, los andrógenos. La mutación causa fatiga muscular progresiva, debilidad y atrofia muscular, especialmente en las extremidades, la cara y el cuello, y puede dar lugar a síntomas extraneurológicos como el agrandamiento de los senos o problemas metabólicos. En los últimos años se ha avanzado significativamente tanto en la comprensión de los mecanismos patológicos de SBMA como en su espectro clínico, así como en el desarrollo de herramientas para su evaluación clínica, lo que es vital para la realización de ensayos clínicos.

El taller tuvo como objetivos consolidar los nuevos conocimientos y las colaboraciones entre expertos y representantes de pacientes, discutir el diseño de ensayos clínicos y la medición de sus resultados, y finalmente promover la medicina participativa, mejorando así las posibilidades de desarrollar tratamientos efectivos para SBMA.

Investigación preclínica

La primera parte del encuentro se centró en la investigación preclínica, donde los investigadores compartieron sus últimos resultados, incluyendo datos sobre nuevos mecanismos moleculares que conducen a toxicidad, así como estrategias alternativas de intervención en pacientes de SBMA. Han pasado ya varios años desde que SBMA comenzó a ser vista como una enfermedad neuromuscular en lugar de una enfermedad de las neuronas motoras. Apoyando esta visión, los resultados presentados en este encuentro señalaron la importancia de investigar tanto las neuronas como los músculos en los estudios preclínicos de SBMA, sugiriendo en última instancia que el músculo es un diana valiosa para nuevas intervenciones terapéuticas.

Otros investigadores presentaron nuevos resultados sobre los mecanismos funcionales del AR y sobre cómo la mutación que causa SBMA conduce a toxicidad. Se presentaron varios enfoques de investigación y estrategias novedosas, incluyendo i) una evaluación de las propiedades biofísicas del AR, con resultados que muestran que el AR tiene una capacidad disminuida para cambiar su estado físico cuando está mutado, lo que conduce a un funcionamiento aberrante del receptor; ii) una investigación de los genes controlados directamente por el AR mediante técnicas biofísicas avanzadas, y de cómo su regulación queda alterada por la mutación; y iii) un estudio del desequilibrio entre distintos mecanismos de degradación, como la degradación proteasomal y la autofagia, que provoca la mutación,

que finalmente dificulta la eliminación del receptor y lleva a la formación de agregados tóxicos.

Durante el encuentro se propusieron nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo estrategias dirigidas a modular la actividad del AR a través de sus coactivadores, a modular la síntesis del AR así como sus modificaciones post-traduccionales, su degradación y su eliminación. Además, se propusieron y discutieron varias herramientas para administrar intervenciones terapéuticas a distintos tejidos. Se deberán realizar estudios adicionales sobre este tema para encontrar la mejor estrategia a seguir.

La discusión científica durante esta sesión resaltó la necesidad urgente de descubrir nuevos biomarcadores de la enfermedad, ya que estos serán cruciales para comprender el impacto de cualquier intervención terapéutica en la enfermedad tanto en modelos animales como en pacientes en ensayos clínicos.

Investigación clínica

Las actualizaciones de la sesión de investigación clínica revelaron que se está avanzando en la identificación de biomarcadores y en la medición de resultados para evaluar el progreso de la enfermedad, como la resonancia magnética muscular y los niveles de Troponina T, que son cruciales para evaluar la eficacia en los ensayos clínicos.

Las discusiones sobre el tratamiento de los síntomas destacaron la necesidad de un tratamiento multidisciplinar y en pautas basadas en evidencia para SBMA. Esto es particularmente relevante para los posibles beneficios del ejercicio físico, que se ha demostrado que es seguro para los pacientes con enfermedades neuromusculares. Además, los participantes reconocieron la importancia de los resultados informados por los pacientes, junto con las evaluaciones de rendimiento.

Los nuevos diseños de ensayos clínicos se benefician de los avances en genética y en estrategias de tratamiento, pero la rareza y la heterogeneidad de SBMA complican la estratificación y el reclutamiento de pacientes. Los asistentes al encuentro estuvieron de acuerdo en que el intercambio internacional de protocolos y la implementación de estándares de atención podrían acelerar la implementación de ensayos clínicos. Los ensayos clínicos podrían agilizarse reduciendo las visitas en persona y utilizando centros locales, junto con técnicas de monitorización remota y medidas de resultados informadas por los pacientes.

El Registro Internacional de SBMA, aprovechando el Registro Nacional Italiano, está recopilando datos de alrededor de 700 pacientes de 9 países, lo que ayuda a comprender la epidemiología, el descubrimiento de biomarcadores y el reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos.

Impacto en los pacientes y sus familias

El último día del taller incluyó una sesión desde la perspectiva de los pacientes, destacando sus experiencias de diagnóstico, la vida diaria con la enfermedad y la aspiración a la identificación de un tratamiento eficiente para SBMA. Un problema crítico planteado por los

representantes de pacientes y las asociaciones de pacientes fue la limitada conciencia de la comunidad.