

## Baggrund og formål med workshoppen

Den 20.-22. oktober 2023 i Holland, mødtes 26 forskere, klinikere og industrirepræsentanter fra 11 lande (Danmark, Frankrig, Tyskland, Israel, Italien, Portugal, Spanien, Schweiz, Storbritannien, USA og Japan) med fire patientrepræsentanter fra AIMAK, KDUK og KDA. Denne workshop, ledet af Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith og Pierre-Francois Pradat, fokuserede på fremskridt inden for forskning og klinisk praksis relateret til Kennedys sygdom (KD), også kendt som spinal og bulbar muskelatrofi (SBMA). SBMA, en sjælden X-bundet neuromuskulær lidelse, som primært rammer mænd på grund af en mutation i Androgen Receptor (AR) genet, som binder de mandlige kønshormoner, androgener. Denne mutation forårsager langsomt progressiv muskeltræthed, -svaghed og -atrofi, især i lemmer, ansigt og nakke, og kan føre til ikke-neurologiske symptomer såsom brystforstørrelse og metaboliske problemer. I de seneste år er der sket betydelige fremskridt i forståelsen af SBMAs patologiske mekanismer og dets kliniske spektrum, samt i udvikling af værktøjer til klinisk evaluering - alt sammen afgørende for udførelse af terapeutiske forsøg. Workshoppen havde til formål at konsolidere viden og samarbejder mellem eksperter og patientrepræsentanter, udvikle forsøgsdesign og målemetoder og fremme udvikling af medicin for dermed at øge chancerne for at udvikle effektive behandlinger for SBMA.

## Præklinisk forskning

Den første del af workshoppen fokuserede på præklinisk forskning, hvor forskere delte deres seneste resultater, herunder resultater om nye molekulære mekanismer, der fører til toksicitet, samt alternative strategier for intervention hos SBMA-patienter. Det er nu flere år siden, at SBMA begyndte at blive betragtet som en neuromuskulær lidelse snarere end en ren motorneuronygdom. Til støtte for dette synspunkt pegede nye fund præsenteret på denne workshop mod vigtigheden af at erkende SBMA som en muskelsygdom i tillæg til en motorneuronygdom, som ellers har været den klassiske opfattelse af sygdommen. Musklerne kan derfor også være et værdifuldt mål for ny terapeutisk intervention. Forskere præsenterede også nye resultater om nye virkningsmekanismer af AR, og hvordan mutationer i AR fører til toksicitet. Adskillige nye undersøgelsesvinkler og nye tilgange blev præsenteret, herunder i) en vurdering af AR'ens biofysiske egenskaber, med resultater, der viser, at AR'en har en nedsat evne til at ændre sin fysiske status, når den er muteret, hvilket i sidste ende fører til afvigende funktion af AR; ii) en undersøgelse af de direkte nedstrøms mål for AR'en på en enkelt-molekyle måde i normale og muterede AR'er; og iii) en undersøgelse af den afvigende ligevægt mellem proteasomet og autofagi i muterede AR-tilstande, som i sidste ende forringer udvaskning af beskadigede proteiner og toksiske aggregater. Nye terapeutiske strategier blev foreslået under workshoppen, herunder strategier rettet mod at modulere AR-aktivitet ved at målrette mod AR-co-aktivatorer, AR-syntese, post-translationelle modifikationer og nedbrydning og udvaskning af mutant toksisk AR. Derudover blev flere værktøjer til at levere terapeutiske interventioner foreslået og diskuteret. Yderligere undersøgelser af dette spørgsmål skal udføres for at finde den bedste strategi, der kan gennemføres.

Den videnskabelige diskussion under denne session fremhævede det presserende behov for opdagelsen af nye biomarkører for sygdom og målengagement, da disse vil være afgørende for forståelsen af virkningen af enhver terapeutisk intervention på sygdom i både dyremodeller såvel som patienter i kliniske forsøg.

## Klinisk forskning

Opdateringer fra den kliniske forskningssession afslørede, at der gøres fremskridt med at identificere biomarkører og sygdomsudfaldsmål for SBMA, såsom muskel-MRI og biokemisk måling af Troponin T, som er afgørende for at påvise sygdomsprogression og effektivitet i kliniske forsøg.

Diskussioner vedrørende symptomhåndtering fremhævede behovet for multidisciplinær behandling og evidensbaserede retningslinjer for SBMA. Dette er især relevant for de potentielle fordele ved træning, som har vist sig at være sikkert for patienter med neuromuskulære sygdomme. Desuden anerkendte deltagerne vigtigheden af patientrapporterede resultater sammen med præstationsvurderinger.

Nye forsøgsdesigns drager fordel af fremskridt inden for genetik og behandlingsstrategier, men alligevel komplicerer SBMAs sjældenhed og heterogenitet patientstratificering og rekruttering. Deltagerne i workshoppen var enige om, at international protokoldeling og implementering af standarder for pleje kunne fremskynde implementering af forsøg. Kliniske forsøg kan strømlines ved at reducere personlige besøg og bruge lokale centre sammen med fjernovervågningsteknikker og patientrapporterede resultatmål.

Det internationale SBMA-register, der udnytter det italienske nationale register, indsamler data om omkring 700 patienter fra 9 lande, hvilket hjælper med epidemiologisk forståelse, biomarkørpudagelse og rekruttering til kliniske forsøg.

#### Indvirkning på patienterne og deres familier

Den sidste dag af workshoppen bød på en session fra patienternes perspektiv, der fremhævede deres diagnostiske oplevelser, dagligdag med sygdommen og forhåbninger om en kur. Et kritisk spørgsmål rejst af patientrepræsentanter og patientforeninger var lægesamfundets begrænsede bevidsthed om SBMA, hvilket førte til diagnostiske forsinkelser og utilstrækkelig håndtering. Patientforeninger blev enige om at være en vigtig støtte for dem med SBMA samt stærke forbindelser med sundhedspersonale og forskere.

#### Næste skridt

Workshoppen sluttede med en forpligtelse til at styrke igangværende samarbejder, der understregede vigtigheden af multidisciplinære tilgange. Fremtidige internationale arrangementer er planlagt i samarbejde med patientforeninger for bedre at formidle videnskabelige resultater til SBMA-samfundet og involvere dem i forskningsprocessen.

Kortsigtede mål omfatter styrkelse af international dataindsamling og samarbejde med patienter for at etablere retningslinjer, der strømliner kliniske forsøg. Langsigtede mål fokuserer på at uddybe forståelsen af KDs patologi for at udvikle målrettede behandlinger.

En fuldstændig rapport vil blive offentliggjort i Neuromuscular Disorders (PDF).