

Background e obiettivi del workshop

Dal 20 al 22 ottobre 2023, nei Paesi Bassi, 26 scienziati provenienti dal mondo accademico, sanitario e industriale rappresentanti 11 paesi (Danimarca, Francia, Germania, Israele, Italia, Portogallo, Spagna, Svizzera, Regno Unito, USA e Giappone) si sono riuniti con quattro rappresentanti di pazienti delle associazioni AIMAK, KDUK e KDA. Questo workshop, organizzato da Maria Pennuto, Gianni Sorarù, Linda Greensmith e Pierre-Francois Pradat, si è concentrato sui progressi nella ricerca e nelle pratiche cliniche relative alla Malattia di Kennedy (KD), nota anche come Atrofia Muscolare Spinale e Bulbare (SBMA).

La SBMA, una rara malattia neuromuscolare legata al cromosoma X, colpisce principalmente i maschi a causa di una mutazione nel gene del Recettore degli Androgeni (AR), che si lega agli ormoni sessuali maschili, gli androgeni. Questa mutazione provoca sintomi che progrediscono lentamente, tra cui stanchezza muscolare, debolezza e atrofia, soprattutto negli arti, viso e collo, e sintomi extra-neurologici, come ingrossamento del seno e problemi metabolici. Negli ultimi anni sono stati fatti progressi significativi nella comprensione dei meccanismi patologici della SBMA e del suo spettro clinico, nonché nello sviluppo di strumenti per la valutazione clinica - tutti essenziali per la conduzione di trial terapeutici. L'obiettivo del workshop è stato quello di consolidare la conoscenza e la collaborazione tra esperti e rappresentanti dei pazienti, allinearsi sulla preparazione dei trial clinici e sulle modalità di analisi degli esiti, e promuovere la medicina partecipativa, aumentando così le possibilità di sviluppare trattamenti efficaci per la SBMA.

Ricerca Preclinica

La prima parte del workshop si è concentrata sulla ricerca preclinica, dove gli scienziati hanno condiviso le loro ultime scoperte, inclusi risultati su nuovi meccanismi molecolari che portano alla tossicità, così come strategie alternative per interventi nei pazienti con SBMA. Da diversi anni la SBMA è considerata un disturbo neuromuscolare piuttosto che una pura malattia dei motoneuroni. A supporto di questa visione, nuovi risultati presentati a questo workshop hanno sottolineato l'importanza di indagare sia gli aspetti neuronali che muscolari dell'unità motoria negli studi preclinici sulla SBMA, suggerendo infine il muscolo come un obiettivo prezioso per nuovi interventi terapeutici.

Gli scienziati hanno presentato le recenti scoperte su nuovi meccanismi d'azione dell'AR e su come le mutazioni nell'AR conducano alla tossicità. Sono stati esposti diversi nuovi punti di indagine e approcci innovativi, tra cui i) una valutazione delle proprietà biofisiche dell'AR, con risultati che dimostrano come l'AR abbia una capacità ridotta di cambiare il suo stato fisico quando mutato, portando infine a una funzione tossica dell'AR; ii) un'indagine sui bersagli diretti a valle dell'AR attraverso l'analisi di singole molecole in AR normali e mutati; e iii) uno studio sul disequilibrio tra proteasoma e autofagia, che porta ad una errata eliminazione di proteine danneggiate e aggregati tossici, tra cui quelli causati dall'AR mutato. Durante il workshop sono state proposte nuove strategie terapeutiche, comprese strategie volte a modulare l'attività dell'AR mirando ai co-attivatori dell'AR, alla sintesi dell'AR, a modifiche post-traduzionali, e alla degradazione e rimozione dell'AR tossico mutato. Inoltre, sono stati proposti e discussi diversi strumenti per somministrare interventi terapeutici. Sono necessari ulteriori studi su questa materia per trovare la migliore strategia da intraprendere.

La discussione scientifica durante questa sessione ha evidenziato l'urgente necessità di scoprire nuovi biomarcatori e bersagli terapeutici per la SBMA che saranno cruciali per

comprendere l'impatto di qualsiasi intervento terapeutico sulla malattia, sia nei modelli animali che nei pazienti in studi clinici.

Ricerca Clinica

Gli aggiornamenti dalla sessione di ricerca clinica hanno rivelato progressi nell'identificazione di biomarcatori e misure degli esiti della malattia per la SBMA, come la risonanza magnetica muscolare e la misurazione biochimica della Troponina T, che sono cruciali per rilevare la progressione della malattia e l'efficacia nei trial clinici.

La discussione sulla gestione dei sintomi ha evidenziato la necessità di una gestione multidisciplinare e linee guida basate sull'evidenza per la SBMA. Ciò è particolarmente rilevante per riconoscere i potenziali benefici dell'esercizio fisico, che si è dimostrato sicuro per i pazienti con malattie neuromuscolari. Inoltre, i partecipanti hanno riconosciuto l'importanza dei risultati riportati dai pazienti insieme alle valutazioni cliniche.

I nuovi trial beneficiano dei progressi nella genetica e nelle strategie di trattamento; tuttavia, la rarità e l'eterogeneità della SBMA complicano la stratificazione e il reclutamento dei pazienti. I partecipanti al workshop hanno convenuto che la condivisione dei protocolli internazionali e l'implementazione di uno standard di cura condiviso potrebbero accelerare l'attuazione dei trial. I trial clinici potrebbero essere snelliti riducendo le visite di persona e utilizzando centri locali, insieme a tecniche di monitoraggio a distanza e misurazione dei risultati riportati dai pazienti.

Il Registro Internazionale SBMA, basato sul Registro Nazionale Italiano, sta raccogliendo dati su circa 700 pazienti provenienti da 9 paesi, contribuendo alla comprensione epidemiologica, alla scoperta di biomarcatori e al reclutamento per i trial clinici.

Impatto sui pazienti e sulle loro famiglie

L'ultima sessione del workshop si è focalizzata sul punto di vista dei pazienti, mettendo in luce le loro esperienze diagnostiche, la vita quotidiana con la malattia e le aspirazioni per una cura. Un problema critico sollevato dai rappresentanti dei pazienti e dalle associazioni di pazienti era la limitata consapevolezza della comunità medica sulla SBMA, che porta a ritardi diagnostici e a una gestione inadeguata. Le associazioni di pazienti sono state riconosciute come un supporto vitale per coloro che convivono con la SBMA nonché come forti collegamenti con professionisti della salute e ricercatori.

Prossimi passi

Il workshop si è concluso con l'impegno a rafforzare le collaborazioni in corso, enfatizzando l'importanza degli approcci multidisciplinari. Sono previsti futuri eventi internazionali in collaborazione con le associazioni di pazienti per diffondere meglio le scoperte scientifiche alla comunità SBMA e coinvolgerli nel processo di ricerca.

Gli obiettivi a breve termine includono il rafforzamento della raccolta di dati internazionali e la collaborazione con i pazienti per stabilire linee guida che semplifichino i trial clinici. Gli obiettivi a lungo termine si concentrano invece sull'approfondimento della comprensione della patologia della SBMA per sviluppare trattamenti mirati.

Un rapporto completo sarà pubblicato in [Neuromuscular Disorders \(PDF\)](#).

