



296° Workshop Internazionale ENMC

Sede: Hoofddorp, Paesi Bassi

Titolo: Approfondimenti fondamentali sul Collagene VI e innovazioni precliniche: avanzando verso la clinica nelle malattie correlate al Collagene VI (COL6-RD)

Date: 19–21 giugno 2026

Organizzatori: Dr. V. Allamand (France), Prof. C. G. Bönnemann (USA), Dr. C. Jiménez-Mallebrera (Spain)

Giovani ricercatori: D. Kourtzas (France), M. Frías Nestares (Spain), N. Oseguí-Barcenilla (Spain)

Traduzioni di questo report di:

Tedesco: Dr. U. Kleinholdermann

Francese: Dr. V. Allamand

Greco: Mr. D. Kourtzas

Ceco: Mr. D. Kourtzas

Italiano: Dr. A. Ambrosini

Spagnolo: Mr. M. Frías Nestares

Giapponese: Dr. S. Noguchi

Partecipanti: Dr. V. Allamand (Francia), Dr. C. Jimenez-Mallebrera (Spagna), Prof. C. Bönnemann (USA), Dr. V. Cenni (Italia), Dr. P. Mohassel (USA), Dr. A. Schiavinato (Germania), Dr. S. Noguchi (Giappone), Prof. C. Baldock (Regno Unito), Dr. M. Tiburcy (Germania), Prof. S. Tedesco (Regno Unito), Dr. V. Arechavala-Gomez (Spagna), Prof. H. Zhou (Regno Unito), Dr. V. Bolduc (USA), Dr. A. Brull (USA), Dr. A. López-Marquez (Spagna), Prof. F. Muntoni (Regno Unito), Dr. A. Recchia (Italia), Dr. N. Dumont (Canada), Mr. D. Kourtzas (Francia), Mr. M. Frías Nestares (Spagna), Ms. N. Oseguí-Barcenilla (Spagna), Dr. G. Dziewczapolski (rappresentante dei pazienti, USA), Dr. U. Kleinholdermann (rappresentante dei pazienti, Germania), Dr. A. Méjat (Francia), Dr. Anna Ambrosini (Italia), Dr. R. Quinlivan (Regno Unito).

Introduzione

Le distrofie correlate al Collagene VI (COL6-RD), che comprendono la distrofia muscolare congenita di Ullrich, le forme intermedie e la distrofia muscolare di Bethlem, sono rare condizioni genetiche congenite che colpiscono i muscoli e il tessuto

connettivo. Sono causate da mutazioni nei geni che codificano il Collagene VI (*COL6A1*, *COL6A2* e *COL6A3*). Il Collagene VI è una proteina presente nella matrice extracellulare, la struttura di supporto che circonda le cellule e fornisce un'impalcatura in grado di mantenere unite strutture come le cellule muscolari e i tendini. Quando questa impalcatura è difettosa, può causare progressiva debolezza muscolare, contratture, scoliosi, problemi respiratori e affaticamento. Attualmente, l'assistenza medica è principalmente orientata alla gestione di questi sintomi e alla prevenzione delle complicanze. Poiché la malattia è complessa e progressiva, una delle principali sfide rimane comprendere come i difetti della matrice extracellulare portino al danno e alla fibrosi del tessuto muscolare.

Obiettivi del workshop

Il workshop ha riunito ricercatori internazionali, clinici e rappresentanti dei pazienti con l'obiettivo di capire come le più recenti scoperte di laboratorio possano essere tradotte in risultati concreti per i pazienti. Gli obiettivi principali erano: rivedere le conoscenze attuali sulla biologia del Collagene VI, identificare le lacune ancora esistenti, confrontare i diversi modelli sperimentali, inclusi modelli cellulari e murini, e sviluppare un piano coordinato per collegare le evidenze di laboratorio agli esiti clinici reali più rilevanti per i pazienti.

Risultati e principali conclusioni del workshop

Gli esperti hanno raggiunto significativi progressi in diverse aree chiave:

- *Comprensione della malattia:* i partecipanti hanno ricostruito alcuni meccanismi attraverso cui un'alterazione nella struttura di supporto cellulare attiva processi di fibrosi, come la via di segnalazione del TGF-beta, e compromette i sistemi di supporto circostanti, come le cellule staminali muscolari e i tendini.
- *Modelli avanzati di laboratorio e di animali:* i ricercatori hanno dimostrato importanti progressi grazie all'utilizzo di "mini-muscoli" tridimensionali coltivati in laboratorio (organoidi) e di modelli murini, impiegati per valutare in sicurezza la forza muscolare e utilizzare tecniche automatizzate di imaging per studiare la formazione della struttura della matrice extracellulare.
- *Nuove tecnologie:* il gruppo ha esplorato approcci di terapie avanzate di correzione genetica, come l'editing genomico e altri strumenti di ingegneria di precisione, nonché diversi vettori che potrebbero essere usati per la somministrazione di tali terapie e correggere direttamente le mutazioni. È stato inoltre discusso il potenziale impiego di programmi informatici avanzati e dell'Intelligenza Artificiale (IA) per supportare i medici nell'ottenere diagnosi più rapide e accurate nell'ambito delle malattie rare.

Impatto per i pazienti e le loro famiglie

Sebbene il workshop non significhi che una cura sia immediatamente disponibile, rappresenta un importante e coordinato passo avanti verso la preparazione di futuri studi clinici. Grazie al miglioramento degli strumenti di correzione genetica di precisione, alla ottimizzazione dei tempi diagnostici e alla organizzazione dei dati dei

pazienti attraverso registri internazionali come il *Congenital Muscle Disease International Registry* (CMDIR), la comunità scientifica sta ponendo le basi per progettare studi clinici futuri in modo molto più efficiente. Questo approccio collaborativo garantirà che le future ricerche siano focalizzate su risultati che migliorino direttamente la qualità della vita quotidiana, come il mantenimento della mobilità, della flessibilità articolare e della funzione respiratoria.

Prossime fasi

Durante le sessioni di discussione, il consorzio ha concordato una serie di azioni prioritarie:

- *Condivisione dei materiali*: i laboratori lavoreranno alla creazione di una rete globale per la condivisione di materiali di ricerca, comprese linee cellulari di controllo e derivate dai pazienti, nonché cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), man mano che diventeranno disponibili. Il gruppo ha inoltre sottolineato l'importanza di condividere, ove possibile, protocolli e strumenti terapeutici, come oligonucleotidi antisenso (ASO), sequenze di siRNA e vettori. Questo consentirà ai ricercatori di testare potenziali trattamenti in modo più uniforme e affidabile, garantendo al contempo la riproducibilità dei risultati tra diversi laboratori e Paesi.
- *Questioni scientifiche ancora aperte*: i ricercatori studieranno direttamente nei tessuti la durata di vita del Collagene VI normale e mutato, al fine di definire regimi terapeutici più accurati.
- *Ottimizzazione dei sistemi di somministrazione*: le attività future si concentreranno sullo sviluppo di vettori più sicuri ed efficaci per garantire che le potenziali terapie geniche raggiungano prioritariamente le cellule che producono il Collagene VI, come i progenitori fibro-adipogenici (FAP), e possano arrivare anche a muscoli difficili da trattare, come il diaframma.
- *Integrazione dei dati*: il gruppo raccoglierà ulteriori informazioni cliniche longitudinali da inserire nel database CMDIR. Questo permetterà di classificare i pazienti in modo più accurato e individuare i gruppi più appropriati per futuri studi clinici.

Un report dettagliato sarà pubblicato sulla rivista *Neuromuscular Disorders*.