

Resumo Col 6 day - 1ª edição (PT-BR)

Pedro Ferrante Paiva - Fundación Noelia

No dia 6 de junho tivemos a concretização de um evento muito esperado, a 1ª edição virtual do COL6 DAY. Evento idealizado e executado através do trabalho primoroso da associação **Collagene VI Italia** encabeçado por sua presidente **Giulia Da Re**, os felicitamos pela execução deste evento tão importante e pela oportunidade de participarmos deste marco mundial dentro da trajetória da pesquisa relacionada às miopatias e distrofias do Col VI. Evento este que recebeu conferencistas e participantes do mundo todo de forma virtual reunindo mais de 150 assistentes, em 8 painéis com mais de 20 trabalhos apresentados. Tendo representantes de toda a Europa, Reino Unido, Ásia, Estados Unidos e América Latina. Considerado um novo marco mundial para conscientização, conexão entre pacientes, familiares e pesquisadores de diversas áreas da ciência envolvidos em tópicos relacionados às miopatias do Col 6 e seus possíveis tratamentos, terapias e implicações nas vidas dos afetados por essa condição.

Dentre os trabalhos apresentados tivemos pesquisas com aplicações terapêuticas utilizando células-tronco, desenvolvimento e aplicações de terapia gênica para correção da informação no DNA, ferramentas de epigenética para uma nova forma de terapia, terapia mitocondrial, quantificação de níveis de colágeno, refinamento de modelos celulares para COL6. Também houveram outros trabalhos com viés de gerenciamento de pacientes afetados, caminhos para o diagnóstico, a importância do registro e consequentes dados estatísticos da população afetada, modelos de músculo afetado com engenharia de tecidos entre outros, revelando uma pluralidade muito interessante que demonstra diversas possibilidades em contínuo e claro desenvolvimento no cenário atual de pesquisas no campo das miopatias associadas ao Col 6.

No primeiro painel da Ásia, tivemos a **Dr. Nana Takenaka** trazendo um pouco mais de detalhes da sua pesquisa com células tronco pluripotentes induzidas(iPSCs), que pela sua potência de diferenciação nos abre a porta para a implantação de células MSC(responsáveis pela síntese do Col 6) geradas pela iPSCs e assim avaliar resultados dessa implantação em modelos de camundongo. Dentre os resultados já presentes, é percebido uma amenização das características de distrofia muscular congênita de Ullrich(UCMD) no camundongo e melhoria de alguns níveis de força por esse restabelecimento parcial da presença de Col 6 no tecido muscular, também foi percebido

que a injeção intraperitoneal em camundongos recém nascidos UCMD leva as células IPSCs por todo corpo(entrega sistêmica) e restaura o Col 6 em todos os músculos. Os próximos passos da pesquisa serão testar esse modelo de entrega sistêmica em animais maiores e o desenvolvimento IPSCs com Col 6 restaurado para pacientes específicos.

Já no segundo painel tivemos a palestrante **Aysylu Murtazina**, responsável principal do laboratório de neurogenética do centro de pesquisa médico de genética de Moscou, que trouxe uma ampla análise de diversos pacientes, com diferentes características clínicas e genéticas, mostrando a variedade de manifestações da distrofia de Ulrich, casos intermediários e da miopatia de Bethlem, essa pluralidade demonstra que as miopatias relacionadas ao Col VI são um espectro de distúrbios, com múltiplas variações caso a caso, e que essas diferenças específicas da severidade das manifestações clínicas acaba naturalmente afetando o tempo até o diagnóstico de cada paciente. Seguindo as apresentações do painel tivemos **Diana S. Abramova**, responsável principal pela comunidade Russa de pacientes Col 6, a qual apresentou uma pesquisa muito recente que mapeou os dados de pacientes russos, mostrando mais uma vez a variabilidade de características de pacientes, até mesmo daqueles com genótipo similar, mostrando a importância do registro para compreensão das correlações clínico-genéticas e para melhoria do diagnóstico preditivo na progressão do quadro de pacientes de Col 6. A apresentação da sequência foi presidida pela **neurologista Anastasya Monakhova** sobre o gerenciamento de colagenopatias da federação russa o qual destacou a avaliação por medição da função motora de pacientes durante o tempo, com um n de 88 pacientes, dentre quadros de Ulrich, intermediário e Bethlem. Nesse monitoramento de progressão de perdas de funções há uma separação em 3 grupos de pacientes em diferentes níveis de força, o qual concluiu que maior capacidade motora inicial prediz melhores resultados nos pacientes no longo prazo. Por fim, o painel russo foi finalizado com a apresentação do **Dr. Sergey Kurbatov** que trouxe dados gerais sobre as doenças raras, miopatias e seu métodos de diagnóstico em diversas modalidades como avaliação por imagem de RM, avaliação da unidade de força por eletroneuromiografia e avaliação genética. Um dos focos foi que diagnósticos de Atrofia muscular espinhal podem em alguns casos esconder a mutação do gene Col 6 A3 dando a impressão de um diagnóstico distinto ao das colagenopatias por certa similaridade de algumas características clínicas dos pacientes.

No terceiro painel tivemos o **Dr. Priyanshu Mathur** apresentando detalhes do sistema de saúde Indiano e como ele lida com os pacientes com colagenopatias, as dificuldades e

barreiras sócio econômicas para um diagnóstico próprio e caminhos para participação em testes clínicos e pesquisas globais no longo prazo. A **Dra. Goknur Halioglu** representando a Turquia deu sequência no painel mostrando a experiência de diagnóstico das miopatias relacionadas ao Col 6 nos últimos 20 anos, e como se comportaram alguns casos de pacientes específicos, trazendo detalhes da importância de um caminho multidisciplinar atento até o diagnóstico e as melhorias no sistema de saúde para o diagnóstico precoce. Na sequência, a **Dra. Sophelia HS Chan** de Hong Kong trouxe uma visão geral revisando desenvolvimento motor, respiratório, características em cada tipo de paciente de diferentes partes do espectro das colagenopatias, também mostrando análise de característica de Ressonância Magnética de corpo inteiro e características de análise de lâminas musculares provenientes de biópsia, prevalência mundial e um breve resumo das terapias em desenvolvimento.

Já no quarto painel, representando profissionais da Alemanha, **Franziska Haarich** apresentou um trabalho de biologia molecular e ferramentas epigenéticas para as mutações do colágeno 6. Esta é uma abordagem diferente pois não necessita de edição genética da mutação, mas sim opções que destacam ou reprimem características da expressão genética (regulação da expressão gênica) de cada indivíduo. O trabalho que está em estágio mais inicial já apresentou reduções significativas de expressão da cópia do gene mutado em um caso de Col6A2, e uma restauração parcial da secreção de colágeno 6, o que aponta uma direção certa do tratamento em desenvolvimento, que por agora segue em busca de melhoria da eficiência e novos testes em modelos 3d. A apresentação seguinte presidida pelo **Prof. Dr. Jan Kirschner**, tratou da importância da coleta de dados clínicos e genéticos para registros dos pacientes que permite no médio e longo prazo uma identificação mais rápida para a prontidão na participação de pacientes específicos em testes clínicos de tratamentos em desenvolvimento. Dada a raridade das miopatias de colágeno é importante o registro para uma harmonização de dados internacionais. Foi destacado que o centro EURO-NMD está se preparando para proporcionar a coleta de dados de centros de outras regiões do mundo que não a Europa. **Malte Tiburcy** fechou o painel trazendo aplicações da modelagem de músculo estriado através da engenharia de tecidos que possibilita uma compreensão mais clara de mecanismos e estratégias terapêuticas para as distrofias relacionadas ao Col 6.

O quinto painel, aberto pela **Dra. Vittoria Cenni, Phd**, representando a Itália trouxe uma análise da resposta mecânica em células tendinosas derivadas de UCMD demonstrando as

alterações funcionais e morfológicas do cílio primário nessas células e alterações de resposta e remodelagem celular. **Dr. Paolo Bonaldo** apresentou resultados de diversas pesquisas que atuou nas últimas décadas relacionadas a revisão dos efeitos da alteração do Col 6 no corpo humano e suas implicações morfológicas e fisiológicas, como no processo de autofagia para “limpeza” das células musculares e alterações mitocondriais. Dentre o que foi apresentado temos modelos tanto em zebrafish quanto em camundongos que recriam a mutação do Col 6, e permitiram identificar abordagens nutracêuticas para reativação da autofagia e amenizar os efeitos estruturais e funcionais das células afetadas. Também notou-se no modelo de zebrafish uma variedade de fármacos já aprovados pelos órgãos reguladores(FDA) que têm a capacidade da melhoria da função muscular, nesse modelo animal pelo menos. Ou seja, é traçado um caminho que olha para um tratamento combinado, em diferentes partes dos processos celulares para agir contra a progressão das doenças relacionadas ao Col 6, processos e modelos estes ainda em avaliação e desenvolvimento, mas com uma modelagem cada vez mais precisa do que ocorre no corpo humano. Outro pesquisador do mesmo grupo, **Dr. Paolo Bernardi**, trouxe mais detalhes sobre a terapia mitocondrial para recuperação de seu funcionamento pleno, reduzindo assim os níveis de morte celular/ apoptose muscular para níveis normais. Uma nova ronda de testes clínicos com o fármaco Alisporivir está prestes a iniciar ainda no ano de 2025, com seus primeiros resultados a serem validados em pacientes de Col 6 a partir de 2026.

Outro painel trazido foi entre França e Espanha, painel este moderado por nosso Diretor Científico da Fundación Noelia, **Dr. Eduard Goñalons** começando com a apresentação da **Dra. Valerie Allamand** o qual mostrou o refinamento de modelos celulares de Distrofias relacionadas ao Col 6 e os seus benefícios para as pesquisas e para o diagnóstico de pacientes. Seguindo neste painel, tivemos a **Dra. Cecilia Jimenez-Mallebrera** a qual apresentou um panorama geral das pesquisas em terapia gênica, envolvendo CrisprCas 9, silenciamento e edição genética o qual já tiveram êxito em modelos celulares derivados dos pacientes. Também chegou-se ao resultado de novos recursos para o monitoramento dos genes editados dos modelos animais, e foram mostrados os impactos da edição em nível genético e morfológico de pacientes com alteração no Col6a1. O último trabalho do painel foi o de **Virginia ArAchavala**, sobre o método Collablot que permite a visualização da organização e quantificação do Col VI nas células, colaborando como um método que auxilia na análise da efetividade das terapias de edição genética e seus resultados em células editadas.

O penúltimo painel, representando a Bélgica e o Reino Unido, foi aberto pela palestra da **Dra. Sara Aguti**, o qual tratou de terapia de oligonucleotídeo antisense conjugado com peptídeo para correção de mutações dominantes em pacientes afetados. Outro representante da Bélgica, **Dr. Nicolas Deconink**, que trouxe uma análise sobre modificadores genéticos que indicariam a severidade e progressão das doenças, dado que ainda há uma questão em aberto sobre mutações iguais no Col6a1/Col6a2/Col6a3 que levam a expressões clínicas completamente diferentes. Um modificador genético foi avaliado, entretanto não se mostrou como um responsável agravante da severidade da expressão das doenças, outros modificadores serão avaliados. **Sam Mcdonald**, responsável pelos registros globais de pacientes apresentou dados gerais da população cadastrada principalmente no Reino Unido e Estados Unidos, com estatísticas de prevalência de características genéticas e clínicas do grupo analisado, mostrando a importância do registro para um entendimento global mais claro da população de pacientes afetados. Finalizando o painel tivemos **Francesco Tedesco MD**, apresentando um pouco sobre a modelagem in vitro de modelos de engenharia de tecidos de músculos afetados, e também sobre terapias gênicas e celulares para edição da informação celular e correção dos aminoácidos transcritos e traduzidos.

Por fim, o último painel teve representantes tanto do México quanto dos Estados Unidos da América, **Jillian Wise PhD** abriu o painel trazendo um pouco de sua experiência como mãe de um paciente afetado e sobre o desenvolvimento de projetos nos EUA, junto com as terapias em desenvolvimento. **Dr. Gustavo Dziewczapolski** prosseguiu com sua apresentação retomando mais uma vez sobre a importância do registro de pacientes e dando uma visão geral de tratamentos genéticos e seus possíveis vetores, também sobre testes animais e celulares para tratamentos relacionados ao ColVI. Finalizando o evento, o palestrante **Juan Manuel Medina PhD**, tratou sobre um gerenciamento conservador do quadro clínico de cada paciente, destacando a necessidade contínua e personalizada de um tratamento fisioterapêutico e também a necessidade de órteses de apoio para diminuir a progressão da doença.

E desta forma chegou ao fim este evento tão importante para toda comunidade do Col 6 mundial, sejam pacientes, pesquisadores, médicos, pais e familiares cada tema veio para agregar e contribuir para a construção de um futuro melhor e abrir espaço para cada vez mais possibilidades terapêuticas para cada um dos pacientes.