

## Parathed til kliniske forsøg - calpainopatier

**Dato:** 15.-17. september, 2017

**Workshop nummer:** 233

**Sted:** Naarden, Holland

### Arrangører:

Dr. Isabelle Richard (Evry, Frankrig), Dr. J. Andoni Urtizbera (Hendaye, Frankrig)

### Beskrivelse af workshoppen:

I dagene 15. til 17. september 2017 afholdtes den 233. ENMC-workshop med titlen "Parathed til kliniske forsøg – calpainopatier" i den hollandske by Naarden. Tyve personer fra ni lande (Frankrig, Tyskland, Italien, Danmark, Spanien, Storbritannien, Brasilien og USA) og med forskellig sundhedsmæssig baggrund deltog i workshoppen, herunder 18 kliniske forskere og grundforskere og to repræsentanter for patientorganisationer (Associazione Italiana Calpaina 3, Italien, og Coalition to Cure Calpain3, USA).

### Baggrund:

Calpainopati eller Limb-Girdle Muskeldystrofi Dystrophy type 2A skyldes mutationer i CAPN3, et gen, der koder for et enzym kaldet calpain 3. Sygdommen er karakteriseret ved langsomt at svække musklerne i hofte- og/eller skulderbæltet. Der findes på nuværende tidspunkt ingen helbredende behandling for sygdommen, men fremkomsten af nye behandlingsmuligheder som fx genterapi har givet anledning til en længe ventet diskussion blandt læger og forskere om parathed i forbindelse med kliniske forsøg med calpainopati.

### Diskussioner og beslutninger:

Efter en levende historisk gennemgang af emnet ved Michel Fardeau, blev mødet opdelt i 5 emner:

1) Et overblik over LGMD2A 2) Patienter, databaser og registre 3) Effektmål, herunder naturhistorien for LGMD2A 4) CAPN3's funktion, modeller og behandlinger; biomarkører og 5) handlingsplan for fremtiden.

I de fleste lande er LGMD2A den mest almindelige form for Limb Girdle muskeldystrofi. Hovedparten af patienter med sygdommen har en klassisk klinisk fænotype, der i høj grad påvirker lårets bagside. Der findes atypiske former for calpainopati, fx pseudo-metaboliske tilstande eller former med ledkontrakturer, godartede former eller ukonventionelle arvege (autosomal dominant). Lungefunktionen kan være påvirket hos nogle patienter, og selv om tilstanden sjældent er kritisk ved LGMD2A, bør kontrol af lungefunktionen indgå i standardbehandlingen. Der ses sjældent hjerteproblemer, og hvis der gør, er de sandsynligvis tilfældige. Sygdomsforløbet er normalt langsomt fremadskridende og scanning af musklerne kan være et udmærket redskab til at følge forløbet i det berørte muskler.

Diagnosen stilles ved gensekventering. At stille en molokylær calpainopati-diagnose, kompliceres af at mængden af protein i nogle tilfælde bevares i en Western Blot-analyse, eller at der, når der observeres en nedgang, kan være tale om ernæringsmæssig mangel. Der er rapporteret om en mulig sammenhæng mellem protein-ekspression – type of mutation og sygdommens sværhedsgrad, men det vil kræve flere studier for helt at kunne forstå mekanismerne. Eksperterne understregede vigtigheden af muskelbiopsier til diagnostiske og forskningsmæssige formål. Selv om den næste generation af

sekventeringsværktøjer nu anvendes til diagnostik af primær calpainopati, kan biopsianalyser være en kæmpe stor hjælp til bedre at forstå sammenhængen mellem protein-ekspression og det kliniske forløb.

Det blev pointeret, at der indtil videre ikke er fremlagt konkrete kliniske resultater, og dette understregede igen behovet for flere data fra den kliniske forskning i LGMD2A, så man kan forberede sig på fremtidige kliniske forsøg. Vigtigheden af patientregistre blev også drøftet, særligt hvad angår omfang og procedurer (mere centraliserede, selv-rapporterede fra patienterne eller ej). LGMD2A-specifikke registre findes i enkelte lande, og der er en international database administreret af 'Coalition to cure Calpain3'. Der var stor interesse for at oprette en global Europæisk database mens et globalt register ikke ansås for at være en mulighed, særligt på grund af forskelle i databeskyttelsesregler i Europa og USA.

I den sidste afdeling var der bl.a. en præsentation af en AAV-medieret gentransfer-metode, som har vist lovende resultater. Der mangler dog stadig flere grundstudier, idet man stadig ikke fuldt kender til calpain 3's funktion.

**Deltagere:**

Alicia Alonso (Barcelona, Spanien); Robert-Yves Carlier (Garches, Frankrig); Vincent Carson (Pittsburg, PA, USA); Bruno Eymard (Paris, Frankrig); Michel Fardeau (Paris, Frankrig); Marie-Laurence Gourlay (Evry, Frankrig); Michela Guglieri (Newcastle, UK); Jean-Yves Hogrel (Paris, Frankrig); Bruno Kullmann (Milan, Italien); Jennifer Levy-Keiser (USA); William Lostal (Evry, Frankrig); Yasuko Ono (Tokyo, Japan); Helene Prigent (Garches, Frankrig); Isabelle Richard (Evry, Frankrig); Amets Saenz (San Sebastian, Spanien); Claudio Semplicini (Padova, Italien); J. Andoni Urtizbera (Hendaye, Frankrig); Mariz Vainzof (Sao Paulo, Brasilien); John Vissing (København, Danmark); Maggie Walter (München, Tyskland)

En uddybende rapport fra ENM- workshoppen vil blive bragt i tidsskriftet Neuromuscular Disorders.