

## **Clinical trial readiness for Calpainopathies**

**Datum:** 2017-09-17  
**Nummer;** 233  
**Stadt:** Naarden

### **Beschreibung:**

**Datum:** September 15 - 17, 2017  
Deutsch

Übersetzung:

### **Organisatoren:**

Dr. Isabelle Richard (Evry, Frankreich), Dr. J. Andoni Urtizberea (Hendaye, Frankreich)

### **Beschreibung des Workshops:**

Der 233<sup>rd</sup> ENMC Workshop "Clinical trial readiness for Calpainopathies" fand vom 15. bis zum 17. September 2017 in Naarden, Niederlande statt. A multidisziplinäre Gruppe mit 20 Personen aus 9 Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Dänemark, Spanien, Großbritannien, Japan, Brasilien und USA) nahmen am Workshop teil, darunter 18 klinische und grundlagenwissenschaftliche Forscher, sowie zwei Vertreter von Patientenorganisationen (Associazione Italiana Calpaina 3, Italien und Coalition to Cure Calpain3, USA).

### **Hintergrund:**

Calpainopathie oder Gliedergürteldystrophie Typ 2A (LGMD2A) wird durch Mutationen im CAPN3 Gen, kodierend für das Enzym Calpain-3, verursacht. Die Erkrankung wird durch langsam fortschreitende Muskelschwäche der charakterisiert, die vornehmlich die proximale Arm- und Beinmuskulatur betreffen. Bislang steht keine kausale Therapie zur Verfügung. Neue therapeutische Ansätze wie die Gentherapie haben zwischen Klinikern und Forschern eine Diskussion zur Frage der „Trial Readiness“ bei Calpainopathie angestoßen.

### **Diskussion und Ergebnisse:**

Nach einer historischen Einführung des Themas durch Michel Fardeau wurde die Diskussion in 5 Abschnitte entsprechend der folgenden Themen unterteilt: 1) Überblick zur LGMD2A 2) Patientencharakteristik, Datenbanken und Register 3) „Outcome Measures“ einschließlich Untersuchungen zum natürlichen Verlauf bei LGMD2A 4) CAPN3 Funktion, Tiermodelle und Therapien sowie Biomarker und 5) Arbeitsplan für zukünftige Aktionen.

In den meisten Ländern stellt LGMD2A die häufigste Form der LGMD dar. Die Mehrheit der Patienten zeigen einen klassischen Phänotyp mit selektiver Beteiligung der dorsalen Hüft- und Oberschenkelmuskulatur. Ungewöhnliche Präsentationen mit pseudometabolischer Komponente oder mit Kontrakturen, milde Verlaufsformen und ungewöhnliche Erbgänge (autosomal dominant) wurden präsentiert und diskutiert. Bei einem Teil der Patienten besteht eine respiratorische Beteiligung; auch wenn diese meist nicht schwerwiegend ist, sollte Erfassung und Verlaufskontrolle der Atemfunktion regelmäßig erfolgen. Eine kardiale Beteiligung wird nur selten beobachtet und ist wahrscheinlich koinzidentell. Normalerweise

zeigt die Erkrankung einen langsamen Verlauf. Bildgebende Verfahren der Muskulatur sind ein wichtiges Beobachtungsinstrument zur Verlaufskontrolle.

Die Diagnose wird durch Gensequenzierung gesichert. Dabei wird die molekulare Diagnose einer Calpainopathie durch die Tatsache kompliziert, dass in einigen Fällen der Proteingehalt im Western Blot erhalten bleibt, oder ein reduzierter Proteingehalt durch sekundäre Mängel verursacht wird. Eine mögliche Korrelation zwischen Proteinexpression, Mutationstyp und Schweregrad der Erkrankung wurde berichtet, allerdings sind hier kollaborative Studien nötig, um diesen Mechanismus wirklich verstehen zu können. Die Experten betonten den unverändert hohen Stellenwert von Muskelbiopsien für Diagnostik und Forschungszwecke. Trotz der Verfügbarkeit des „Next Generation Sequencing“ im diagnostischen Algorithmus der Calpainopathie kann die Biopsieanalyse eine große Hilfe zum besseren Verständnis der Korrelation zwischen Proteinexpression und klinischem Verlauf.

Die Diskussion zeigte, dass bislang keine spezifischen klinischen Endpunkte für Calpainopathie definiert wurden, was die Notwendigkeit zusätzlicher Daten zur klinischen Entwicklung bei LGMD2A für die Vorbereitung künftiger klinischer Studien noch unterstreicht. Der hohe Stellenwert von Patientenregistern, ihrer Ziele und ihrer technischen Voraussetzungen (mehr oder weniger zentralisiert, patienten- oder arztbasiert, ...) wurde ebenfalls besprochen. LGMD2A spezifische Register existieren nur in wenigen Ländern, es gibt ein internationales Register in USA, das von der „Coalition to cure Calpain3“ geführt wird. Eine globale Europäische Datenbank wäre äußerst wünschenswert, während ein globales Register im Moment eher unerreichbar erscheint, vor allem aufgrund äußerst divergenter Datenschutzrichtlinien jenseits des Atlantik.

In der letzten Session wurde neben anderen therapeutischen Möglichkeiten ein AAV-mediiertes Gentransfer mit vielversprechenden Ergebnissen präsentiert. Dennoch werden noch weitere Grundlagenstudien benötigt, da die Funktion von Calpain-3 noch nicht vollständig aufgeklärt ist.

#### **Teilnehmer:**

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

Ein ausführlicher Bericht dieses ENMC Workshops wird in „Neuromuscular Disorders“ publiziert werden.

