

REPORT DEL WORKSHOP

“Clinical trial readiness” per la calpainopatia

Data: 17/09/2017

Numero: 233

Sede: Naarden

Descrizione:

Data : 15 – 17 Settembre 2017

Traduzione in: **Italiano**

Organizzatori:

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

Descrizione del Workshop:

Il 233° workshop ENMC intitolato “*Clinical trial readiness* (= essere pronti alle sperimentazioni cliniche, n.d.t.) per la calpainopatia” ha avuto luogo dal 15 al 17 settembre a Naarden, in Olanda. Al workshop ha partecipato un gruppo multidisciplinare composto da 20 persone provenienti da 9 nazioni (Francia, Germania, Italia, Danimarca, Spagna, Regno Unito, Giappone, Brasile e USA), tra cui 18 tra clinici e ricercatori di base e due rappresentanti di organizzazione di pazienti (Associazione Italiana Calpaina 3, Italia, e “Coalition to Cure Calpain3”, USA).

Background:

La calpainopatia o Distrofia Muscolare dei Cingoli 2A (Limb Girdle Muscular Dystrophy 2A, LGMD2A) è causata da mutazioni nel gene *CAPN3*, che codifica per un enzima chiamato calpaina 3. La malattia è caratterizzata da debolezza muscolare lentamente progressiva che colpisce selettivamente la muscolatura del cingolo scapolare e pelvico. Non esiste ad oggi un trattamento per questa patologia. L’identificazione di nuovi approcci terapeutici nell’ambito delle malattie muscolari, quali la terapia genica, ha ravvivato una tanto attesa discussione tra clinici e ricercatori di base riguardo alla preparazione alle sperimentazioni cliniche per la calpainopatia.

Discussioni e traguardi raggiunti:

Dopo un’interessante introduzione storica sull’argomento da parte del Prof. Michel Fardeau, la discussione è stata suddivisa in 5 sessioni, che toccavano i seguenti argomenti: 1) panoramica sulla LGMD2A; 2) popolazioni di pazienti, database e registri di malattia; 3) Misure di valutazione clinica (misure di outcome) e storia naturale della LGMD2A; 4) funzione di *capn3*, modelli e terapie, biomarcatori; 5) progetti ed azioni future.

Nella maggior parte delle nazioni, la LGMD2A è generalmente la più frequente forma di distrofia muscolare dei cingoli. La maggior parte dei pazienti presenta un fenotipo classico con un significativo e selettivo coinvolgimento del compartimento posteriore della coscia. Sono stati presentati e discussi anche fenotipi atipici, tra cui forme pseudo-metaboliche, o caratterizzate da importanti retrazioni tendinee, forme benigne o forme con trasmissione atipica (autosomica dominante). La funzione respiratoria può essere compromessa in una percentuale di pazienti.

Anche se tale coinvolgimento appare raramente severo, nella LGMD2A la funzione respiratoria deve essere valutata e monitorata nel tempo e una valutazione pneumologica deve far parte dello standard di cura. Solo raramente si osserva un interessamento cardiaco, che probabilmente rappresenta più che altro un riscontro occasionale. Il decorso clinico è generalmente lento. L'imaging muscolare può essere utilizzato come strumento di monitoraggio per seguire la progressione della malattia nei muscoli affetti.

La diagnosi di malattia è ottenuta attraverso il sequenziamento del gene. La diagnosi molecolare della calpainopatia è complicata dal fatto che, in alcuni casi, il livello di proteina è normale al western blot oppure che, quando si osserva una riduzione di proteina, questa può essere dovuta ad una riduzione secondaria. È stata riportata una possibile correlazione tra espressione proteica, tipo di mutazione e severità di malattia, ma ulteriori studi collaborativi sono necessari per comprendere meglio tali meccanismi. Gli esperti hanno sottolineato il valore della biopsia muscolare per la diagnosi e per la ricerca. Nonostante l'introduzione del sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing) nell'algoritmo diagnostico per le calpainopatie primarie, lo studio della biopsia muscolare può essere estremamente utile per una migliore comprensione della correlazione tra l'espressione proteica e il decorso clinico.

La discussione ha messo in evidenza come non sia ancora stata identificata alcuna specifica misura di outcome, sottolineando la necessità di ulteriori dati riguardanti l'evoluzione clinica della LGMD2A in previsione di future sperimentazioni cliniche. È stata inoltre discussa l'importanza dei registri di pazienti, qualunque siano i loro scopi o le loro modalità (centralizzati, auto-compilato da parte del paziente oppure no, ecc). Solo in pochi paesi esistono registri per LGMD2A, ed un database internazionale è gestito da "Coalition to Cure Calpain3". Sarebbe di grande interesse creare un database globale europeo, mentre un registro mondiale sembra al momento al momento di difficile attuazione a causa della diversità delle politiche di protezione dei dati adottate nei diversi continenti.

Nell'ultima sessione, tra le prospettive terapeutiche è stato presentato un approccio di trasferimento genico mediato da AAV che ha mostrato risultati promettenti. È chiaro tuttavia che ulteriori studi di base sono ancora necessari, dal momento che la funzione della calpaina 3 è ancora non del tutto compresa.

Partecipanti:

Alicia Alonso (Barcellona, Spagna); Robert-Yves Carlier (Garches, Francia); Vincent Carson (Lancaster, PA, USA); Bruno Eymard (Parigi, Francia); Michel Fardeau (Parigi, Francia); Marie-Laurence Gourlay (Evry, Francia); Michela Guglieri (Newcastle, Regno Unito); Jean-Yves Hogrel (Parigi, Francia); Bruno Kullmann (Milano, Italia); Jennifer Levy (USA); William Lostal (Evry, Francia); Yasuko Ono (Tokyo, Giappone); Helene Prigent (Garches, Francia); Isabelle Richard (Evry, Francia); Amets Saenz (San Sebastian, Spagna); Claudio Semplicini (Padova, Italia); J. Andoni Urtizbera (Hendaye, Francia); Mariz Vainzof (San Paolo, Brasile); John Vissing (Copenhagen, Danimarca); Maggie Walter (Monaco di Baviera, Germania)

Un report completo di questo workshop ENMC sarà pubblicato in *Neuromuscular Disorders*.