



# Newsletter

**BITTE DENKEN SIE DARAN, IHRE  
ANGABEN IM REGISTER REGELMÄSSIG  
ZU AKTUALISIEREN**



Das Register kann nur genutzt werden, wenn die über Sie  
enthaltenen Informationen vollständig und aktuell sind.

**Da Mutationen im FKRP-Gen selten sind, zählt jeder einzelne Patient!**

Herzlich Willkommen zum 6.  
Newsletter des weltweiten  
FKRP-Registers!

Inhalt

Registerstatistik

Lenkungsausschuss

Update Patientengeschichten

Klinische Studien

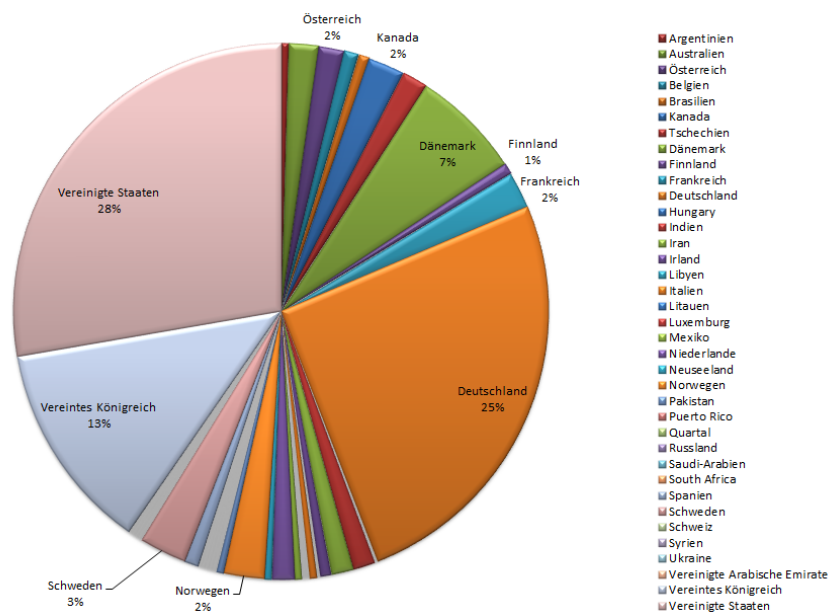
Internationale

Zusammenarbeit und  
Studienbereitschaft bei LGMD

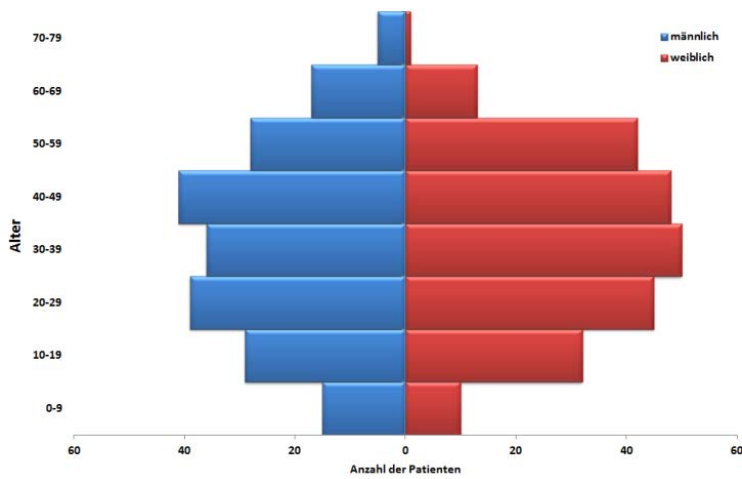
Konferenzen und Events

## Statistik des weltweiten FKRP-Registers

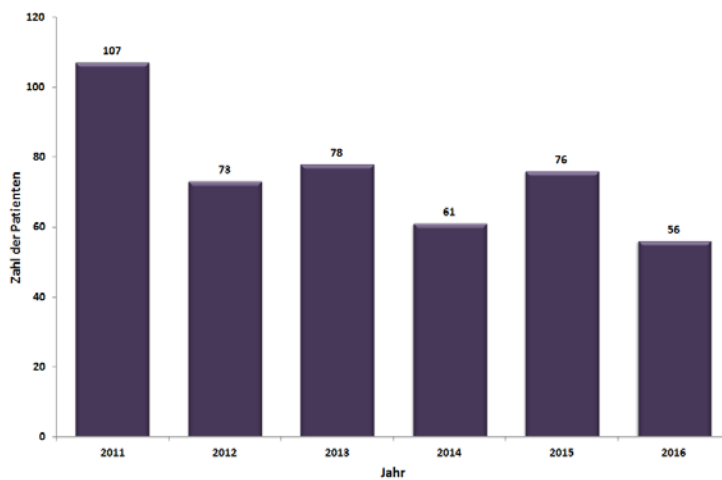
Im Register sind 451 Patienten, davon 241 Frauen und 210 Männer, aus 36 Ländern (Abbildung 1) eingetragen.



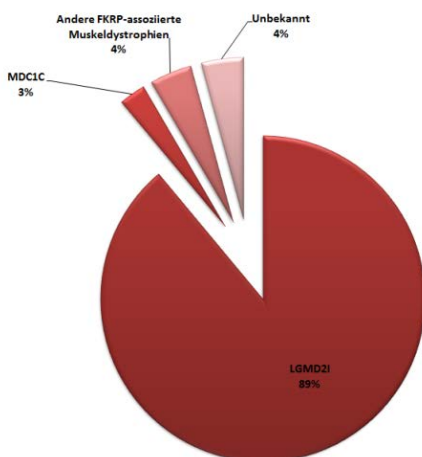
**Abbildung 1:** Darstellung der prozentualen Verteilung der Herkunft der registrierten Patienten



**Abbildung 2:** Altersspanne der registrierten Patienten nach Geschlecht



**Abbildung 3:** Anzahl der neu registrierten Patienten in jedem Jahr



**Abbildung 4:** Verteilung der Diagnosen gemäß Information durch Patienten

Die USA (28%), Deutschland (25%) und das Vereinte Königreich (13%) stellen die größten Patientengruppen. Die skandinavischen Länder sind noch immer unterrepräsentiert. Allerdings haben sich die Registrierungen aus Dänemark seit dem letzten Newsletter fast verdoppelt.

Im Register sind Patienten im Alter von 2 bis 76 Jahren eingetragen. Die größte Anzahl der Teilnehmer ist zwischen 20 und 49 Jahren alt (Abbildung 2).

Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Neuregistrierungen im Jahresvergleich. Die Zahlen können von den in den letzten Newslettern veröffentlichten abweichen, da einige registrierte Personen doch keine FKRP-zugehörige Muskeldystrophie hatten und somit aus dem Register gelöscht wurden.

Die häufigste berichtete Diagnose lautet LGMD2i (89%). Die weiteren Diagnosen sind MDC1C (3%), andere FKRP-zugehörige Muskeldystrophie (4%) oder unbekannt. (Abbildung 4).

Ein genetischer Befund oder eine Bestätigung im Arztbrief gibt Informationen über Ihre Beschwerden und die zugrundeliegende spezifische Mutation. Diese Informationen sind notwendig, um Ihre Eignung für eine klinische Studie oder weiteren Forschungsarbeiten beurteilen zu können.

Bitte senden Sie uns eine Kopie Ihres Befundes, zur Vervollständigung Ihrer Angaben im Register, an:

Klinikum der Universität München  
TREAT-NMD-Patientenregister  
Ziemssenstr. 1  
80336 München

## Genetisch bestätigte Teilnehmer

Das globale FKRP-Register wurde mit dem Ziel gegründet, auf einfacherem Wege Patienten für Studien und weitere Forschungsprojekte zu gewinnen. Daher ist es essentiell, dass wir die der Krankheit zugrundeliegende Mutation kennen. Momentan sind erst 210 Einträge im Register genetisch bestätigt.

Von diesen genetischen bestätigten Patienten sind 112 weiblich und 98 männlich. Sie repräsentieren 19 verschiedene Länder. Bei 99% dieser Patienten lautet die Diagnose LGMD2I und bei einem Prozent MDC1C (Abbildung 5), die durchschnittliche Altersgruppe liegt bei 40-49 Jahren, (Abbildung 6).

Für die Betrachtung genetischer Erkrankungen gibt es verschiedene wichtige Faktoren – darunter die Familiengeschichte. Durch das Register haben wir erfahren, dass bei 26% der genetisch bestätigten Patienten eine FKRP- Muskeldystrophie bei einem weiteren Familienmitglied bekannt ist, während 72% von keiner Erkrankung in der Familie berichteten (Abbildung 7).

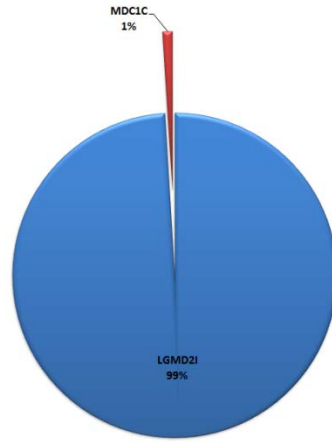


Abbildung 5: Verteilung der Diagnosen gemäß Information durch Patienten

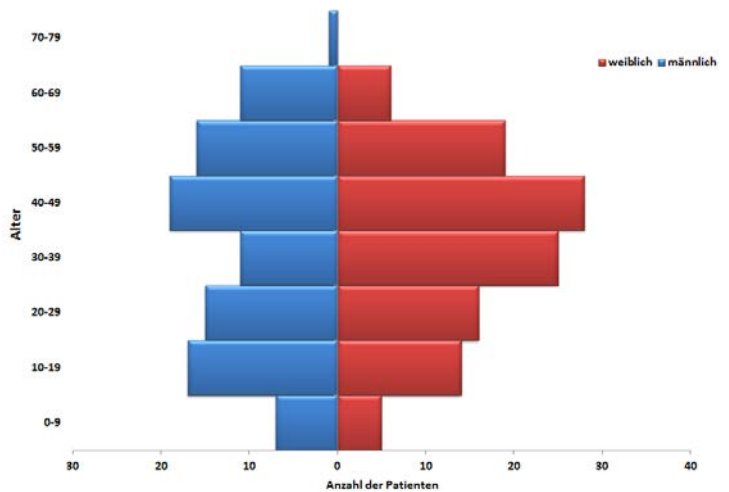


Abbildung 6: Altersspanne der registrierten, genetisch bestätigten Patienten nach Geschlecht

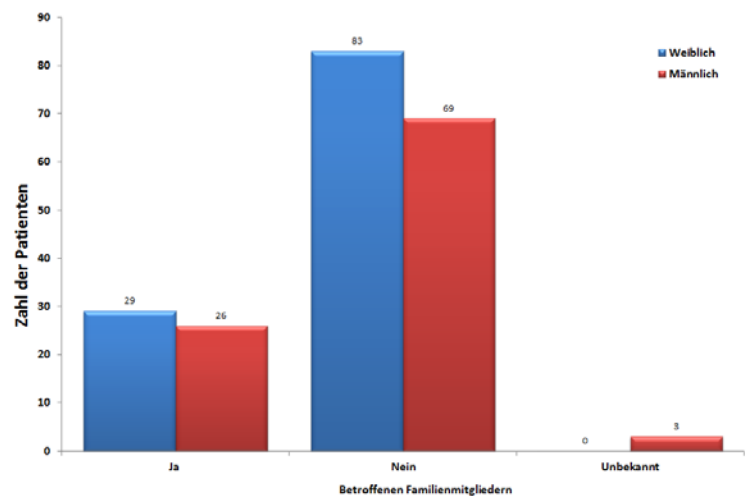


Abbildung 7: Anzahl der genetisch bestätigten Teilnehmer mit betroffenen Familienmitgliedern nach Geschlecht

### LGMD-diagnosis.org

Verschiedene LGMD-Familienstiftungen bieten im Rahmen einer Partnerschaft eine kostenlose genetische Testung für Patienten, die von einer Form der LGMD betroffen sind, um eine genaue genetische Diagnose zu erhalten. Momentan wird dies nur Personen mit Wohnsitz in den USA angeboten, aber die internationale Ausweitung des Angebots wird angestrebt.

Patienten aus anderen Ländern werden ermutigt, mittels eines Quizes unter lgmd-diagnosis.org ihre Teilnahmeberechtigung zu überprüfen, um bei einer Ausweitung des Programms schnell kontaktiert werden zu können.

Mehr Informationen finden Sie unter [www.lgmd-diagnosis.org](http://www.lgmd-diagnosis.org).

## Neues aus dem Lenkungsausschuss

Dr. Anne Rutkowski, Mitbegründerin und ehemalige Vorsitzende von Cure CMD, ist von ihrer Position im Lenkungsausschuss des weltweiten FKRPR-Registers zurückgetreten. Wir danken ihr für ihre jahrelange, außerordentliche Mitarbeit am FKRPR-Register und wünschen ihr alles Gute für die Zukunft!

Sie wird im achtköpfigen Ausschuss durch Dr. Herb Stevenson, einem Sportmediziner und Professor an der University of Massachusetts Medical School, ersetzt. Er ist Vater eines Sohnes mit LGMD2l und forscht seit 2011 zusammen mit Cure CMD und der Stevenson Familienstiftung an kongenitalen Muskeldystrophien. Sein Forschungsschwerpunkt liegt hierbei auf dem Einsatz von Gentherapien in klinische Studien.

## Patientengeschichten

In dieser Ausgabe wollen wir Ihnen wieder eine neue Patientengeschichte vorstellen.

Die vollständige Sammlung finden Sie auf der Registerhomepage in englischer Sprache.

### „Aufrecht stehen“ von Lindsay Mullins

Bisher war mein Leben sehr aktiv. Ich war immer äußerst sportlich, gesellig und reiselustig.

In der Schulzeit habe ich eine Vielzahl von Sportarten betrieben (Laufen, Cricket, Australian Football, Schwimmen, Tennis, Radfahren, Squash, Klettern, Wandern etc...). Obwohl ich immer ein langsamer Läufer und nicht besonders stark war, konnte ich immer teilnehmen, konkurrieren und die Zeit genießen. Nichts deutete auf ein Problem hin.

In meinen Zwanzigern und Dreißigern bin ich häufig verreist und war in Europa und Australien wandern. Teamsport und Tennis, in dem ich ein hohes Level erreicht habe, waren neben anderen Aktivitäten ohne körperliche Einschränkungen möglich.

Als Mittvierzigerin war ich immer noch körperlich aktiv und habe eine Familie gegründet. Als ich in meinen späten Vierzigern mit dem Laufen anfang, bemerkte ich einen merkwürdigen Laufstil und eine gerade Laufhaltung. Ich habe dies auf meine, durch den intensiven Sport in jungen Jahren geschädigten Knie und Rücken geschoben. [...]

Vor ungefähr 4 Jahren begannen die Probleme beim Herunterbeugen und Dehnen. Ich habe mit Pilates angefangen. Der Physiotherapeuten empfahl mir schließlich eine spezielle Diagnostik wegen einer Muskelschwäche ...

Lesen Sie die ganze Geschichte auf der [Registerwebsite](#) (englisch).

### Update zu weiteren Arbeit an Mausmodellen für FKRP

Die vorklinische Forschung hat eine Schlüsselposition in der Entwicklung neuer Behandlungsmethoden inne. Diese neuen Therapieansätze werden nur nach erfolgreicher Testung in einem Tiermodell, welches die menschliche Erkrankung zuverlässig simuliert, an Patienten erprobt. Daher ist die Wahl des Tiermodells von entscheidender Bedeutung. Wir haben Sie regelmäßig über Neuerungen bei FKRP-Mausmodelle auf dem Laufenden gehalten. Diese vorherigen Ausgaben finden Sie auf der [Registerwebsite](#).

Eine aktuelle Studie von Forschern der Universität Kopenhagen trägt weitere Erkenntnisse über Mausmodelle bei.

Das von dieser Gruppe designte Mausmodell FKRP L276I (mit einer gemeinsamen homozygoten L276I-Mutation) zeigt eine langsam fortschreitende Erkrankung mit einer Muskelschwäche, welche dem Erkrankungsmuster von LGMD2I-Patienten mit einer homozygoten Mutation ähnelt. Ein zweites Modell dieser Forschungsgruppe – mit einer hemizygoten L276I-Mutation – ähnelt dem homozygoten Modell im vergleichbaren Alter. Weiterhin versuchten sie, ein Mausmodell ohne FKRP zu etablieren. Dieses war jedoch, wie bereits vorher vermutet und untersucht, nicht lebensfähig.

Die von dieser Gruppe entwickelten Mausmodelle bestätigen die Bedeutung von FKRP in der Glykosylierung von alpha-Dystroglykan. Diese können als Modelle für LGMD2I nützlich sein und für Studien zum Erkrankungsverlauf und der Entwicklung neuer Therapieansätze für spät beginnende Myopathien dienen.

❖ [Link](#)



### Kardiale Beteiligung bei Patienten mit LGMD2

Die Ergebnisse einer 9-Jahres-Follow-Up-Studie mit 100 Patienten mit LGMD2 (Typen A-L) und 30 mit Muskeldystrophie Becker (BMD) wurden kürzlich im *International Journal of Cardiology* veröffentlicht. Es wurden der Grad und der Verlauf einer kardialen Mitbeteiligung bei diesen Patienten untersucht.

Die Beteiligung des Herzens bei BMD und LGMD2 variieren stark. Hierbei zeigte diese Studie, dass die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (LVFE), eine Methode, den Anteil des Blutes zu messen, der das Herz bei jeder Kontraktion verlässt, bei Patienten mit BMD und LGMD2I signifikant erniedrigt ist.

Zusätzlich hat eine Mehrheit der Patienten mit LGMD2E ein Herzproblem (systolische Dysfunktion des linken Ventrikels), welches dazu führt, dass das Herz nicht so viel Blut auswerfen kann wie ein gesundes Herz. Daher verbleibt mehr Blut im Ventrikel.

Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines maßgeschneiderten kardialen Screenings und regelmäßigen Untersuchungen je nach genetischem Subtyp, mit einem besonderen Augenmerk auf BMD und LGMD2I und LGMD2E-Patienten.

Diese Erkenntnisse unterstützen die bereits vorher diskutierten Empfehlungen bezüglich regelmäßiger kardialer Check-ups ([Newsletter 3](#)).

❖ [Link](#)



### Neue potenzielle Funktion von FKRP im Glykosylierungsprozess

FKRP ist eines von momentan 18 bekannten Genen, die zu einer Dystrophie mit Veränderungen im alpha-Dystroglykankomplex ( $\alpha$ DG-RD, Dystroglykanopathie) führen. Die von einer Forschergruppe aus Japan durchgeführte Studie erweitert unser Wissen über den komplexen und noch nicht vollständig verstandenen Glykosylierungsmechanismus. Die Forscher zeigten, dass Ribitol-5-Phosphat (Rbo5P) eine seltene Zuckereinheit (Glykan) in Säugetieren ist und, dass Alpha-Dystroglykan ( $\alpha$ DG) zwei dieser Einheiten für eine ausreichende Funktion benötigt. FKRP ist an der Glykosylierung (Anfügen von Rbo5P an Dystroglykan) beteiligt. Die Studie in Zellen legt nahe, dass für die Bildung von Rbo5P Cytidindiphosphonatribitol (CDP-Rbo) benötigt wird. Durch Hinzufügen von CDP-Rbo zur Zellkultur wurde die Glykosylierung verbessert. Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlicht die Rolle von FKRP im Glykosylierungsprozess und eröffnet die Möglichkeit einer CDP-Rbo-Supplementation als potenziellen Therapieansatz in Dystrophien mit Veränderungen im alpha-Dystroglykankomplex. Zur weiteren Erklärung werden allerdings noch weitere Tiermodelle benötigt.

❖ [Link](#)

## Klinische und Beobachtungsstudien

### FKRP-Register für Studienrekrutierung genutzt

Momentan wird eine Beobachtungsstudie mit LGMD2l-Patienten im Vereinten Königreich durchgeführt. Diese dient dem Zweck, Informationen mittels MRT zu sammeln, um die Lernschwierigkeiten oder Verhaltensauffälligkeiten mancher Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne (DMD) zu verstehen. Die Studie findet im Vereinten Königreich statt und wird durch Muscular Dystrophy UK gesponsort.

Die Studie umfasst verschiedene Patientengruppen: Patienten mit DMD, LGMD, und gesunde, nicht von Muskelschwund betroffene, Freiwillige. Die LGMD-Patienten wurden als Kontrollgruppe eingeschlossen, weil die Forscher die Ergebnisse der DMD-Patienten mit denen anderer Muskelerkrankungen vergleichen wollten. Mittels der Kontrollgruppe wollen sie herausfinden, wie spezifisch die Ergebnisse für das fehlende Dystrophin bei DMD sind.

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgt über das globale FKRP-Register. Eingeschlossen werden männliche Personen mit LGMD2l zwischen 8 und 30 Jahren, die im Vereinten Königreich leben. Die Personen im Register, die als Teilnehmer oder Kontrollgruppe in Frage kommen, wurden bereits kontaktiert. Mehr Informationen finden Sie auf der [Muscular Dystrophy UK Website](#).

### Myostatininhibitor-Studie bei LGMD2l

Eine Studie für ambulante Erwachsene mit LGMD2l wird am Kennedy Krieger Institut in Baltimore, Maryland, USA, durchgeführt. Diese Phase 1b/2-open-label-Studie mit verschiedenen ansteigenden Dosen findet in Zusammenarbeit mit Pfizer statt.

Das Ziel der Studie besteht darin, die optimale sichere und effektive Dosis des Medikaments PF-06252616 in LGMD2l-Patienten zu ermitteln. Es ist eine Beobachtungsstudie, d.h. sowohl Arzt als auch Patient wissen, welche Therapie angewandt wird.

PF-06252616 ist ein neutralisierender Antikörper für Myostatin. Myostatin ist in die Regulation des Muskelwachstums involviert. Hemmung von Myostatin hat in Labortieren zu erhöhter Muskelmasse und –kraft geführt.

Die Studienteilnehmer sind Erwachsene mit LGMD2l, die Laufen und aus einem Stuhl aufstehen können.

Die Reisekosten werden durch den LGMD2l Research Fund und die Samantha J. Brazzo Foundation getragen.

## Internationale Zusammenarbeit und Durchführung von Studien

### ENMC-Workshop zur Studienbereitschaft für und bei FKRP- Muskeldystrophien

Das European Neuromuscular Centre (ENMC) ist eine internationale Organisation, die weitergehende Forschung und Vernetzung der Forschung und Klinik im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen fördert. Finanziert wird sie durch Patienten- und Gesundheitsvereinigungen sowie europäischen Pharmaunternehmen. Das ENMC fördert und finanziert Workshops. Durch gemeinsame Forschungsprojekte werden der Fortschritt bei Diagnose und Prognose, neuartige Therapieverfahren und optimierte Behandlungsstandards etabliert, um den Patienten und deren Familien eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen.

In diesem Januar hat ein ENMC-Workshop mit dem Schwerpunkt auf Studienbereitschaft im niederländischen Naarden stattgefunden. Hierzu hat sich eine multidisziplinäre Gruppe, bestehend aus Ärzten, Forschern, Patienten, Patienteltern und Vertretern der Cure CMD Foundation und des LGMD2i Research Fund, mit folgenden Themen intensiv auseinandergesetzt: klinisches Erscheinungsbild und natürlicher Krankheitsverlauf der FKRP; Patientenverteilung und Register; FKRP-Funktion, Modelle und Therapien; Biomarker und ErfolgsparameterIn.

Im Rahmen des Workshops erfolgte eine Präsentation über das weltweite FKRP-Register. Wiederholt wurde die Bedeutung des Registers herausgestellt.

Die Ergebnisse des Workshops werden in einer Publikation in der Zeitschrift "Neuromuscular Disorder" mit anderen Forschern und Klinikern geteilt. Ein vollständiger Bericht für Patienten und deren Familien findet sich auf folgender Website:

❖ [Link](#)

### LGMD – internationale Zusammenarbeit in der Forschung

Vor kurzem wurde ein mit dem englischen Originaltitel "Limb girdle muscular dystrophies – international collaborations for research" in der Zeitschrift *Nature Review Neurology* veröffentlicht, der einen Überblick über die verschiedenen LGMD-Subtypen und die Zusammenarbeit einer Vielzahl von internationalen Projekten mit dem Ziel verschafft, neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu erlangen. Mittels neuer DNA-Sequenzierungsmethoden wird die Genetik der LGMD immer besser verstanden und führt zu einer höheren Diagnosezahl.

Daher erfolgte die Gründung weiterer internationaler Kollaborationen, um den translationalen Forschungsansatz (d.h. Grundlagenforschung bis hin zur Medikamentenentwicklung) zu stärken. Die Autoren beschreiben einige spezielle Projekte, so z.B. Neuromics, MYO-SEQ oder RD-Connect - die Ihnen bereits in den vorherigen Newsletter vorgestellt worden sind (Ausgaben [4](#) und [5](#)).

❖ [Link](#)

### Wo stehen wir momentan bei der Studienbereitschaft bei autosomal-rezessiven LGMDs?

In dieser aktuellen Publikation aus der Zeitschrift *Neuromuscular Disorders* wird der aktuelle Fortschritt des translationalen Forschungsansatzes (d.h. Grundlagenforschung bis hin zur Medikamentenentwicklung) für Gliedergürtelmuskeldystrophien Typ 2 vorgestellt.

Die verschiedenen LGMD2-Typen bilden eine Gruppe genetisch unterschiedlicher seltener Erkrankungen, die durch eine fortschreitende Schwäche der Schulter- und Beckengürtelmuskulatur charakterisiert sind. Zusammengenommen stellt diese Krankheitsgruppe einen signifikanten Anteil der neuromuskulären Erkrankungen dar. Über 20 krankheitsverursachende Gene wurden bisher identifiziert.

Dieser Artikel beschreibt den momentanen Stand der Studienbereitschaft bei diesen seltenen Erkrankungen und untersucht die Herausforderungen und unterstützenden Faktoren der translationalen Forschung bei LGMD2. Das Verständnis für den Krankheitsmechanismus und den Verlauf ist für eine Verbesserung der Therapie essentiell.

Die Autoren wiesen weiterhin auf die Bedeutung der Tiermodelle sowie die Auswahl angemessener Erfolgsparameter hin.

Positiv bewertet wurde die verstärkte Studienbereitschaft der von LGMD betroffenen Patienten sowie die Rolle der Patientenregister und der Patientenorganisationen.

❖ [Link](#)

### ENMC-Workshop über Dystroglykan und Dystroglykanopathien

Zu diesem ENMC- Workshop trafen sich vom 27. bis 29. Mai Forscher, um sich über die klinischen und grundlegenden Aspekte der Modifizierung von Dystroglykan auszutauschen. [ENMC website](#).

Insgesamt 18 Teilnehmer aus sieben Ländern (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Mexiko, Niederlande, Schweden, USA) nahmen an dieser Folgeveranstaltung des ersten Meetings im Jahre 2011 teil. Darunter waren Forscher, Kliniker, ein Patient, ein Angehöriger und ein Vertreter einer Patientenorganisation. Auf diesem Workshop wurden eine Reihe von Themen, reichend von Patientenregistern über neue diagnostische Ansätze, die funktionelle Rolle von Dystroglykan in Muskel und Gehirn bis hin zu potenziellen neuen therapeutischen Ansätzen zur Behandlung von Dystroglykanopathien.

Hierbei wurden verschiedene Seiten der Erkrankungen beleuchtet. Sowohl ein LGMD2I-Patient, die Mutter eines betroffenen Kindes sowie ein Vertreter von Cure CMD berichteten von ihren Erfahrungen.

Im Rahmen des Treffens wurde ein Entwurf für die Benennung von Dystroglykanopathien erarbeitet. Diese Empfehlung wird auf einem zukünftigen ENMC-Workshop, der sich ausführlich mit der Nomenklatur der Gliedergürtelmuskeldystrophien beschäftigen wird, vorgestellt werden.

Einen ausführlicher Bericht des Treffens finden Sie unter:

<http://www.enmc.org/publications/workshop-reports/2nd-enmc-workshop-dystroglycan-and-dystroglycanopathies>

❖ [Link](#)



## Bevorstehende Konferenzen und Events

### LGMD-Welt-Tag – 30. September 2016, weltweit

Der zweite jährliche LGMD-Welttag findet weltweit am 30. September 2016 statt. Es ist das Ziel, weltweite Aufmerksamkeit und mehr Verständnis für diese Gruppe der seltenen neuromuskulären Erkrankungen, die in allen Altersgruppen und Teilen der Welt auftreten. Weitere Informationen gibt es unter: <http://lgmd-info.org/lgmd-awareness-day/>

### Kongress der Weltmuskelgesellschaft – 4.-8. Oktober 2016, Granada, Spanien

Auf diesem Kongress wird jedem der folgenden Themen ein Tag gewidmet: neue Entdeckungen im Fachgebiet; strukturelle Myopathien, Erkrankungen des Sarkomers; genetische und erworbene, im Erwachsenenalter beginnende Myopathien; Fortschritt in der Therapie der neuromuskulären Erkrankungen.

Gerne können Sie uns bei Fragen kontaktieren. Bitte wählen sie den für Sie zuständigen Kontakt aus der folgenden Liste:

[https://www.fkrp-registry.org/contact/national\\_contacts/index.en.html](https://www.fkrp-registry.org/contact/national_contacts/index.en.html)

Gerne können Sie sich auch an den internationalen Registerkoordinator wenden:

[coordinator@fkrp-registry.org](mailto:coordinator@fkrp-registry.org)

**Denken Sie daran, Ihre Daten im Register regelmäßig zu aktualisieren!**

**Unser Register kann nur so gut sein wie die darin enthaltenen Informationen! Bitte halten Sie Ihre Daten daher immer auf dem neuesten Stand!**