

# Das Muskeldystrophie Netzwerk MD-NET

In den letzten Jahren hat sich die Muskeldystrophie-Forschung von einer vorwiegend phänomenologischen Wissenschaft zu einem hoch-analytischen und technisierten Fachgebiet entwickelt. Dies ist der Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Klinikern zu verdanken, die an den molekularen Grundlagen von Muskelerkrankungen, der Bestimmung spezifischer Phänotypen, der Charakterisierung von Multiplex-Familien und neuen diagnostischen Denkansätzen interessiert sind. Diese Art der Kooperation zwischen Klinikern und Grundlagenforschern ist besonders effizient in einem Kompetenz-Netzwerk wie dem MD-NET möglich.

Vor sechs Jahren stellte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Förderung eines nationalen Netzwerks zum Thema Muskeldystrophien in Aussicht. Das MD-NET hat sich seitdem vom theoretischen Konzept zu einem funktionierenden Verbund von Klinikern und Grundlagenwissenschaftlern auf dem Gebiet hereditärer Muskelerkrankungen entwickelt. Entstanden war das Vorhaben im Rahmen des Programms der Bundesregierung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“, in welchem der Aufbau einer zielgerichteten Forschung zu Prävention, Diagnose und Therapie seltener Erkrankungen unterstützt werden sollte.

Das MD-NET wurde konzipiert als interdisziplinäres Netzwerk mit dem Anspruch, die Zusammenarbeit von Experten verschiedener Forschungsgebiete zu Epidemiologie, Diagnose, molekularer Pathogenese sowie die Behandlung von Muskeldystrophie zu fördern. Es besteht aus Mitgliedern aus den Bereichen Neurologie, pädiatrische Neurologie, Neuropathologie, Humangenetik, Innere Medizin, Physiologie, Entwicklungsbiologie, molekulare Pathologie, Zellbiologie und

Biochemie. Im MD-NET sind Experten für nahezu alle Formen von Muskeldystrophie repräsentiert. Das MD-NET startete seine Netzwerkaktivitäten mit 20 Forschungsprojekten und 5 netzwerkübergreifenden Service-Strukturen.

Die Forschungsprojekte beinhalten folgende Themen:

- Identifikation und Lokalisation von Muskeldystrophiegenen
- Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei Muskeldystrophien
- Funktionelle Charakterisierung von Muskeldystrophie-Genprodukten
- Molekulare Therapie von Muskeldystrophien
- Therapiestudien für Muskeldystrophien
- Populationsgenetischen Aspekte von Muskeldystrophien

Folgende netzwerkübergreifenden Servicestrukturen wurden etabliert:

- das Koordinationszentrum für Therapie-Studien in Freiburg
- die Zellkulturbank für Myoblasten in München
- das Zentrum für die Haplotypisierung von Muskeldystrophien in Dresden
- das Zentrum für die Sequenzierung von Kandidatengen in Würzburg und Bochum
- die Netzwerkzentrale in München zur Bündelung und Integration aller MD-Forschungsaktivitäten

## Zielsetzungen des MD-NET

Wesentliche Ziele des MD-NET sind die Optimierung und Vernetzung von Grundlagenforschung, Diagnostik und therapeutischen Strategien. Innerhalb des Netzwerks soll die molekulare Diagnostik für die derzeit bekannten Genorte bei Muskeldystrophien möglichst vollstän-

dig abgedeckt werden. Kopplungs- und Mutationsanalysen sollen für bislang unbekannte Muskeldystrophiegene etabliert werden. Die Etablierung einer Online-Kommunikationsplattform in Form einer Netzwerkhypertext (http://www.md-net.org) dient dem wissenschaftlichen Austausch zwischen den Netzwerkteilnehmern, Klinikern, Wissenschaftlern, Selbsthilfegruppen und an Muskeldystrophie Interessierten.

Der Informationsaustausch zwischen Netzwerkteilnehmern erfolgt durch Berichte, Diskussionen und die Validierung der Fortschritte der Zusammenarbeit im Rahmen jährlicher MD-NET-Meetings.

Insbesondere soll die medizinische Versorgung von Patienten mit Muskeldystrophie verbessert werden, indem die Erkenntnisse über die Pathogenese dieser Erkrankungen erweitert werden, und die Kommunikation zwischen Netzwerkteilnehmern verschiedener medizinischer und wissenschaftlicher Disziplinen, die an symptomatischen und kausalen Therapien dieser Erkrankungen arbeiten, optimiert wird.

## Klinische Studien

Die beiden über das MD-NET finanzierten klinischen Therapiestudien bilden nach wie vor einen Schwerpunkt der Arbeit des MD-NET. Die Studie „Immunsuppressive Therapie bei Muskeldystrophie Duchenne“ wurde von Herrn Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg in Freiburg geleitet. Das Rekrutierungsziel von 150 DMD-Patienten wurde erfreulicherweise im Februar 2007 erreicht und die Studie konnte im Sommer 2008 abgeschlossen werden. Erste Ergebnisse der Auswertungen wurden auf der Tagung der World Muscle Society in Newcastle im Oktober 2008 vorgestellt. Demnach wurde die Be-

handlung mit Cyclosporin A von den Patienten gut vertragen, der Krankheitsverlauf der Muskeldystrophie Duchenne jedoch nicht beeinflusst. Nach Abschluss der Auswertungen werden die Ergebnisse der Studie in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht.

Die zweite Studie, die die Wirkung von Deflazacort bei Dysferlinopathien untersucht, wird von Frau Priv.-Doz. Dr. Maggie Walter in München geleitet. Die Auswertung der Ergebnisse dieser Studie steht derzeit noch aus.

### Europäische Perspektive des MD-NET: TREAT-NMD

Die Erfahrungen der letzten Jahre im MD-NET haben gezeigt, dass aufgrund der Seltenheit von Muskeldystrophien viele Forschungsvorhaben nur im Rahmen internationaler Kooperationen verwirklicht werden können. Auch aus ökonomischen Gesichtspunkten ist es daher sinnvoll, Forschungsanstrengungen im Bereich seltener Erkrankungen auf europäischer Ebene zu vernetzen und zu koordinieren.

Unter Mitwirkung des European Neuromuscular Centre (ENMC mit Sitz in den Niederlanden), der Association Française contre les Myopathies (AFM), des italienischen Telethon und vieler anderer europäischer Partner wurde unter Leitung von Prof. Kate Bushby und Prof. Volker Straub (Newcastle, UK) ein Netzwerk zur Erforschung neuromuskulärer Erkrankungen mit dem Akronym „TREAT-NMD“ (Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases) konzipiert. Dieses „Network of Excellence“ wird von der EU über einen Zeitraum von fünf Jahren mit insgesamt zehn Mio. Euro gefördert. Seit Januar 2007 ist das MD-NET als alleiniger Vertreter Deutschlands Partner im Europäischen Netzwerk TREAT-NMD.

Für viele der Netzwerksaktivitäten von TREAT-NMD hat das MD-NET im nationalen Rahmen bereits entscheidende Vorarbeiten geleistet und als Vorbild fungiert. MD-NET Servicestrukturen sind schon länger über nationale Grenzen hinweg bekannt und waren, wie z.B. die Muskelzellbank in München als Partner von EuroBioBank, schon seit einigen Jahren euro-

päisch vernetzt. Das MD-NET ist deshalb an praktisch allen Aktivitäten in TREAT-NMD beteiligt und hat einige Aufgaben federführend übernommen.

Als „Activity Leader“ ist Prof. Dr. R. Korinthenberg für das internationale Koordinationszentrum für klinische Studien in Freiburg verantwortlich, das auf bestehende Strukturen aus dem MD-NET aufbaut.

Prof. Dr. H. Lochmüller ist verantwortlich für den Ausbau von Biobanken und Patientenregistern. Die Patientenregister, die zunächst für Muskeldystrophie Duchenne und Spinale Muskelatrophie eingerichtet wurden, stoßen auf breiten Zuspruch innerhalb und außerhalb Europas. In nationalen Registern werden klinische und genetische Daten gesammelt, die dann in pseudonymisierter Form an eine zentrale Datenbank mit Sitz in Montpellier, Frankreich, gesandt werden. Mittlerweile ist dieses Teilprojekt von TREAT-NMD nicht mehr auf Europa beschränkt; auch Länder wie die USA, Japan, Australien und Kanada sind an der Einrichtung einer globalen TREAT-NMD Datenbank beteiligt.

Wissenschaftler und Firmen können Anfragen an diese globale Datenbank zur Planung von klinischen Studien stellen, benötigen jedoch die Zustimmung des „Oversight Committees“. Die Nutzung der globalen TREAT-NMD-Datenbank wird allseits als hervorragende Plattform wahrgenommen, die dazu dient, internationale, multizentrische klinische Studien in naher Zukunft durchführen zu können. Die Patientenregister geben aber auch Aufschluss über wissenschaftliche Fragestellungen wie Epidemiologie oder medizinische Versorgung der Patienten im europäischen Vergleich. Eine enge Zusammenarbeit besteht deshalb auch mit der TREAT-NMD Aktivität zu „Standards of Care“, also den Behandlungsstandards neuromuskulärer Erkrankungen. Die Patientenregister arbeiten ebenfalls eng mit dem europäischen Koordinationszentrum für klinische Studien in Freiburg zusammen. Hierdurch wird es möglich, von Anfang an Studienzentren und Studienteilnehmer miteinander zu verknüpfen und die Planung von klinischen Studien entscheidend zu beschleunigen.

Im Verlauf des Projekts werden auch Patientenregister für seltenere neuromuskuläre Erkrankungen eingerichtet.

Weitere Informationen finden sich auch unter [www.treat-nmd.de](http://www.treat-nmd.de).

#### PD Dr. Maggie Walter

Fritz-Baur-Institut, München

email: [maggie.walter@med.uni-muenchen.de](mailto:maggie.walter@med.uni-muenchen.de)