

Dystrophin-deficient pigs provide new insights into the hierarchy of physiological derangements of dystrophic muscle

Hum Mol Genet. 2013 Jun 19.

Klymiuk N, Blutke A, Graf A, Krause S, Burkhardt K, Wuensch A, Krebs S, Kessler B, Zakhartchenko V, Kurome M, Kemter E, Nagashima H, Schoser B, Herbach N, Blum H, Wanke R, Aartsma-Rus A, Thirion C, Lochmüller H, Walter MC, Wolf E.

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common inherited muscle disease in children. As one of the first genetic defects, the underlying mutation in the DMD gene was described more than 25 years ago. At that time the disease was in the epicenter of genetic diagnostics. Now pioneering work is being done on new, gene-based therapies - somatic gene therapy, termination codon read-through and exon skipping are already investigated in clinical trials.

The improvement and wider application of these methods is hampered by the existing animal models which do not sufficiently reflect the human disease. This is a common problem for most rare diseases and an important barrier in the translation from experimental research to clinical application.

This is where the paper from Klymiuk et al. comes into play. The team from the research association MD-Net generated DMD-deficient pigs whose clinical presentation is much closer to that of DMD patients. In addition, the type of mutation generated is more comparable with the relevant human DMD mutations. This is important because gene-based therapies crucially depend on the defect that needs to be corrected. Regarding disease presentation, the animals showed accelerated development of the disease and virtually mirror the human pathogenesis in fast motion. Early and late changes occurring in the progression of the disease were differentiated on the basis of transcriptome data.

Overall, the presented animal model offers the possibility to systematically improve new gene-based therapies for DMD. There is hope that this knowledge will be beneficial in the development of novel therapies for other rare diseases as well.

Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) ist die häufigste erbliche Muskelerkrankung im Kindesalter. Der zu Grunde liegende Defekt im *DMD*-Gen ist als einer der ersten genetischen Defekte überhaupt vor mehr als 25 Jahren beschrieben worden. So wie die Erkrankung damals eine Vorreiterrolle bei der genetischen Diagnostik eingenommen hat, so wird heute Pionierarbeit bei neuen, gen-basierten Therapien geleistet. Somatische Gentherapie, „Termination codon read-through“ und „Exon Skipping“ sind bei DMD bereits in klinischer Erprobung.

Die Verbesserung und breitere Anwendung dieser Verfahren wird dadurch behindert, dass die bestehenden Tiermodelle die humane Erkrankung nicht ausreichend abbilden – ein häufiges Problem bei seltenen Erkrankungen und damit eines der Engpässe bei der Translation experimenteller Ansätze in die Klinik.

Hier setzt das Paper von Klymiuk *et al.* an. Das Team aus dem Verbund MD-Net generierte DMD-defiziente Schweine, deren klinisches Erscheinungsbild deutlich näher an dem von DMD-Patienten

liegt. Zusätzlich ist die Art der generierten Mutation besser mit den relevanten humanen *DMD*-Mutationen vergleichbar. Dieses ist wichtig, da gen-basierte Therapien entscheidend vom zu therapierenden Defekt abhängen. Hinsichtlich des Krankheitsbildes zeigten die Tiere interessanterweise eine beschleunigte Entwicklung der Erkrankung und spiegeln so die menschliche Pathogenese in Zeitraffer. Frühe und späte Veränderungen konnten dabei an Hand von Transkriptom-Daten differenziert und hierarchisiert werden.

Insgesamt bietet das vorgestellte Tiermodell die Möglichkeit, neue kausale Therapien genetischer Erkrankungen wie „Exon skipping“ systematisch zu verbessern. Es besteht berechtigte Hoffnung, dass dieses erworbene Wissen in naher Zukunft neben der *DMD* auch bei weiteren seltenen Erkrankungen Anwendung findet.

Kommentar:

Dr. Timann Schober, Kinderklinik und Kinderpoliklinik Dr. von Haunersches Kinderspital München