

**(Gwenaëlle Géléoc) Ich freue mich sehr, heute hier sein zu dürfen und jetzt eine Zusammenfassung der verschiedenen Präsentationen zu geben, die wir in den letzten paar Tagen hatten.**

Und hier geht es darum, was es für Behandlungsmöglichkeiten gibt und was gerade gemacht wird, um neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Zunächst einmal möchte ich sagen, dass wir in meinem Labor das Usher-Syndrom auch genau anschauen auf einem ganz, ja, Basis-Level kann man schon fast sagen. Und wir schauen uns auch genau an, wie wir neue Technologien einsetzen können, um hier das Ohr zu schützen davor, dass es einfach schlechter wird. Und wir arbeiten hier auch mit anderen Labors zusammen, die sich auf das Auge konzentrieren.

Heute ist also ein ganz, ganz toller Tag für mich, denn wir hatten diese Konferenz schon einmal in Boston und wenn man am Kinderkrankenhaus in Boston arbeitet, ist es natürlich ganz, ganz toll. Damals hatten wir eine Hand voll klinischer Studien, die auf den Weg gebracht wurden und 4 Jahre später, also heute kann man sagen, dass die Wissenschaft so viel weitergekommen ist, dass wir jetzt ungefähr 40 klinische Studien haben. Natürlich nicht alle nur für das Usher-Syndrom, aber alles in diesem Bereich,

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

kann man schon fast sagen. Und viel davon ist wirklich auf das Usher-Syndrom-Gen fokussiert. Und das ist wirklich toll. Das sind gute Nachrichten.

Der nächste Aspekt, den ich hier ansprechen möchte, ist, dass es tatsächlich eine erste klinische Studie gibt, die im Jahr 2006 angestoßen wurde und es gab ein Medikament, das in den USA auf den Markt gekommen ist dadurch. Und wenn man sich das genau überlegt, wenn man sich überlegt, was das Usher-Syndrom ist, das muss natürlich ich nicht nochmal vorstellen, das wissen Sie natürlich alle. Sie wissen, was das Usher-Syndrom ist, aber Sie wissen ja, dass es gerade 10 verschiedene Gene gibt, die hier mit diesem Usher-Syndrom zusammenhängen und viele verschiedene Mutationen, die dann genau diese Expressionen beeinflussen. Also die Expression vom Gen zum Protein.

Wenn es also hier ein Problem gibt, dann kriegt man vielleicht kein Protein oder vielleicht nur weniger. Und das ist genau der Grund, warum es nicht richtig funktioniert. Und wir haben über die Jahre gelernt, dass diese Dinge, die wir hier anschauen, also wie sie zusammenspielen sozusagen. Wenn wir uns überlegen wie das zusammenspielt, wie diese Proteine zusammenspielen, dann ist das wirklich funktional einfach anders, dass man eins dieser Proteine herausnimmt, dann fällt alles zusammen.

Das ist wie so ein Kartenhaus und das heißt, so hat das einfach einen Einfluss auf das Sehvermögen, das Hörvermögen und so weiter. Also das ist ganz, ganz wichtig. Und

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

das wird uns auch dann eben zu der Blindheit und Taubheit führen. Das heißt also, hier müssen wir angreifen.

Wie können wir diese Mutation quasi angreifen und wie können wir hier so intervenieren, dass es einfach weiterhin funktioniert? Was wir hier also gemacht haben, ist, wir haben uns hier viele verschiedene Sachen angesehen. Oh, langsamer, okay, Moment - ich spreche sehr schnell, das tut mir leid, Moment, ich mache das ein bisschen langsamer. Ich bin zwar Französin, aber ich spreche schnell auf Englisch und auf Französisch. Wir können uns also diese Gen-Augmentation anschauen, diese Behandlung davon. Das heißt also in diesem Fall fügen wir weitere Kopien des normalen Gens hinzu. Dann gibt es natürlich auch nochmal, wie man die Gene quasi editieren kann. Wie man sie also anpassen kann, kleinere Moleküle oder einfach kleinere Sachen, die hinzugefügt werden können, um das Gen quasi zu korrigieren, anzupassen. Dann haben wir auch nochmal die Korrektur der Translation.

Das werde ich auch nochmal erklären. Also wir haben hier quasi die richtige Ablesung der Gensequenz. Das ist genauso, wie wenn man ein Buch liest. Anstatt das Wort mit einem Fehler in der Mitte zu lesen, würde man es korrigieren. Genauso läuft das auch eben genau hier mit diesen Genen und Molekülen. Dann gibt es auch nochmal die kleinen Moleküle in der Pharmakologie und auch das ist sehr, sehr wichtig, denn so kann man einfach davon ausgehen, dass diese sensorischen Zellen nicht degenerieren. Während den verschiedenen Meetings hatten wir sehr, sehr viele verschiedene Gespräche natürlich. Wir

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

haben uns verschiedene Gene, verschiedene Therapien angeschaut. Wir haben uns also die Editierung der Gene angesehen, das war Carla Fuster Garcia. Und das ist also all das, was wir in den letzten paar Tagen gesehen haben.

Wir hatten hier also auch Arbeit, die genau über diese Translation, von der ich gerade gesprochen habe, geredet hat und wir haben uns auch angesehen - ah, Moment, hier kommen sie alle in der richtigen Reihenfolge. Wir haben uns also auch die kleinen Moleküle angeschaut und die Pharmakologie, wie gesagt, auch hier hatten wir die Kollegen aufgelistet. Zudem haben wir uns auch nochmal die Stammzellen angesehen. Momentan brauchen wir diese Stammzellen um einfach mehr Verständnis zu bekommen. Auch das ist sehr, sehr wichtig, dass wir die ganzen verschiedenen Proteine verstehen. Und so können wir auch wirklich Stammzellen gewinnen und wir produzieren quasi das von den Stammzellen vom Patienten.

Also aus Ihren Zellen können wir sehr, sehr viel lernen. Wir können also diese Stammzellen nehmen und dann aus diesen Stammzellen ein kleines Ohr, ein kleines Auge machen. Natürlich ist es nicht so wie das menschliche Auge, aber es ist ein System, das wir nehmen können, um diese Proteine und Moleküle besser zu verstehen. Das ist also sehr, sehr hilfreich. Und daraus können wir viel lernen. Ich möchte also zunächst einmal damit beginnen, eine Geschichte zu erzählen. Es gibt also diese klinische Studie, die nicht für das Usher-Syndrom ist, sondern für LCA und das wurde im Jahr 2006 angestoßen.

GWENAËLLE GÉLÉOC

Jean Bennett hier war eine derjenigen, die involviert waren und hier geht es wirklich darum, dass man aus den Ergebnissen der Labore dann tatsächlich ein Medikament entwickelt und in diesem Fall wurde es tatsächlich dann auf den Markt gebracht und zwar am 19. Dezember. Das heißt Luxturna und es ist tatsächlich ein Medikament, das dafür sorgt - also es hat einen Einfluss auf die Gene und so kann die normale Kopie des Gens zurückzugeben, so dass die Patienten in diesem Fall einfach weiterhin hören können. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob das jetzt funktionieren wird, aber... ah, es scheint nicht zu funktionieren. Vielleicht doch? Moment, ich versuche das mal kurz einzuspielen. Der Ton ist an, richtig? Schauen wir mal, ob das funktioniert.

(Video) Es geht um LCA, das ist eine sehr seltene Form von der Retinopathia pigmentosa. Das ist also etwas, das wirklich einen Einfluss hat...

**(Gwenaëlle Géléoc)** Oh, jetzt geht es nicht mehr. Moment. Leider geht es jetzt nicht mehr.

(Video) Ein Hund, der zum Beispiel blind auf die Welt kommt, zum Beispiel auch kleine Hundebabys können dann nicht sehen. Und wir haben das genau mit diesen Hundebabys getestet.

**(Gwenaëlle Géléoc)** Leider geht das Video wieder nicht, das tut mir leid. Es geht nicht... Ja, okay, okay. Soll es noch einmal von vorne anfangen? Es dauert nur anderthalb Minuten.

GWENAËLLE GÉLÉOC

(Video) Es geht hier um LCA, das ist also eine sehr seltene Form von Retinopathia pigmentosa. Das ist also eine Krankheit, durch die man blind wird. Normalerweise haben diese Babys wirklich große Probleme. Es ist sehr, sehr schlimm, denn nicht nur ist ihr Sehvermögen schon schlecht bei der Geburt, sondern es wird auch immer schlimmer, je älter sie werden. Zum Beispiel ein Hund, der diese gleiche Krankheit hat und auf die Welt kommt, könnten wirklich gar nicht sehen. Sie konnten also nicht herumlaufen und wir haben hier uns genau angeschaut, wie wir ihnen quasi wieder das Sehvermögen wiedergeben können und zwar dadurch, dass wir das Gen kopieren, das kaputt ist bei ihnen sozusagen. Wir kopieren das und geben es Ihnen zurück. Und so haben wir dann das Gleiche auch versucht bei kleinen Kindern umzusetzen. Und für diese Kinder ist es wirklich toll, denn jetzt können sie einfach Sachen machen, die sie vorher nicht machen konnten. Und ich glaube es gibt hier zwei Dinge, die sehr, sehr wichtig sind hier:

Erstens, wir müssen hier genau mit dieser Krankheit weitermachen und hier auch die Zulassung für das bekommen, was wir gerade entwickeln und ich glaube das Zweite, was hier ganz, ganz wichtig ist, ist, dass es wirklich ein großer Schritt dafür sein könnte, dass wir auch der Behandlung von anderen Krankheiten weiterhelfen können.

(Ende des Videos)

(ein anderes Video läuft im Hintergrund)

**(Gwenaëlle Géléoc)** Entschuldigen Sie bitte, technische

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

Schwierigkeiten. Okay. Danke. Okay, das geht. Ja. Entschuldigen Sie die technischen Probleme, die wir hatten. Also, ich habe jetzt noch ungefähr 10 Minuten Zeit, um die Präsentation fertig zu machen. Es tut mir leid, dass ich jetzt ein bisschen schneller weitermachen muss, aber wenn wir uns eine Sache anschauen, also während diesem Meeting haben wir etwas sehr, sehr Wichtiges gehört.

Wir haben hier Fortschritte in den Labors gemacht, denn eines der Probleme war, dass einige der Gene, die wir uns angesehen haben, waren einfach zu groß, um mit den Werkzeugen, die wir derzeit haben, behandelt zu werden.

Das heißt also, wir müssen alternative Strategien entwickeln, um diese Gene zu sozusagen verpacken, so dass wir die richtigen Proteine entziehen können. Und eine Option, die wir jetzt haben, und das ist wirklich etwas, das sehr, sehr gut funktioniert, ist wirklich, dass wir das Gen in kleine Teile schneiden sozusagen, so dass wir es wirklich einzeln verpacken können. Und das wird dann entweder in das Auge oder in das Ohr gebracht.

In diesem Fall kann man das hier sehen, das ist also ein Beispiel, wo wir es in zwei Teile geschnitten haben. Also zwei Teile und dadurch können wir dieses Gen dann kopieren. Und das wurde von Alberto Auricchio vorgestellt. Und es hat uns nochmal genau gezeigt, dass genau das gut funktioniert. Also das funktioniert sehr, sehr gut, das ist also hier ein Virus quasi, der benutzt wird und der sorgt dafür, dass das Gen in die Zelle kommt. Das ist also sehr, sehr wichtig. Das ist auch nicht ansteckend, aber es

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

ist wirklich sehr, sehr gut. Das heißt also, es hat uns gezeigt, dass man das Gen in die Retina bekommen kann. Und das zeigt natürlich auch, dass man hier die Retina quasi wieder auf Trab bringen kann.

Wir haben uns das genau angeschaut. Wir haben es auch bei Mäusen getestet. Und wir haben gesehen, dass es hier auch Strukturen gibt, die wirklich geholfen haben. Wenn man also genau damit behandelt, dann kann man sehen, dass es hier wirklich große Fortschritte gibt. Es ist also sehr, sehr positiv und wir denken, das wird wirklich dafür sorgen, dass wir ganz anders darüber denken werden in der Zukunft. Und es ist wirklich sehr, sehr effektiv, wie gesagt. Denn es gibt sehr viele verschiedene Punkte, wo diese Mutationen funktionieren können. Das ist also für USH2A und auch für USH2B. Ja. Also das war das, was wir gesehen haben.

Und das Ziel ist jetzt wirklich, dass wir eine klinische Studie anstoßen, so dass wir schon mal sehen können, was hier passiert. Also eine klinische Studie zum Beispiel wird genau das einsetzen, um hier diese Mutationen zu bekommen. Und sie arbeiten zusammen mit der Fondation Téléthon und hier gibt es viele Informationen, die uns weiterhelfen können.

Die nächste Geschichte, da geht es um Jennifer Lentz, sie kommt aus Louisiana und sie arbeitet dort mit Patienten, die alle von einer ganz speziellen Mutation im USH1C-Gen betroffen sind. Das sind alles Patienten, Französisch-akadische Patienten in Louisiana und dieses Gendefekt, diese



*GWENAËLLE GÉLÉOC*

Genmutation führt dazu, dass die Proteine sehr verkürzt werden.

Das heißt, statt einem Harmonieprotein, ein sehr langes Protein, was ein sehr langes Protein ist, sieht man ein sehr kurzes Protein, das nicht funktionell ist. Und das führt natürlich auch zur Netzhautdegeneration, aber auch zu Taubheit. Was sie hier designed hat, ist ein Bypass, um diesen genetischen Fehler zu umgehen. Dort hat sie anti-sensorische Oligonukleotide benutzt, um dieses Gen zu reparieren und das funktioniert tatsächlich enorm gut. Das hat sie vor einigen Jahren schon versucht und hat eben dort angefangen, das in Mäuse zu injizieren. Und die Mäuse dort haben ein normales vestibuläres Benehmen und sie können so auch durch die Behandlung wieder die Seh- und Hörkraft herstellen. Ich habe also mit ihr zusammengearbeitet, um dieses Medikament auf verschiedenen Wegen anzuwenden.

Systematisch oder lokal wird es auf eine Transmembran aufgebracht, oder doch anders und nun arbeitet sie also an der Sehkraft durch Injektionen. Jetzt werde ich hier ein ganz, ganz kurzes Video zeigen. Ich hoffe das funktioniert dieses Mal besser, als es vorher funktioniert hat. Was wir uns angeschaut haben, war sehr, sehr interessant. Denn wir haben natürlich diese vestibulären Gleichgewichtsprobleme und beim Usher 1 beispielsweise, beim Usher-1-Gen ist es so, dass es normalerweise mit einem ganz typischen Verhalten, mit repetitiven Rotationsbewegungen assoziiert wird. Das wird man ebenfalls hier sehen. Also hier oben sehen wir zwei Kontrollmäuse. Eine Maus

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

wurde mit - Pardon, ich stehe gerade auf dem Schlauch - mit einer Kontrolldroge injiziert und das andere wurde mit ASO-29 injiziert, das ist der Mutant links unten, das ist also der nicht behandelte Mutant und rechts unten ist der behandelte Mutant. Und jetzt kann man sich das Verhalten ansehen. Das heißt die Mutantenmaus dreht sich und rotiert tatsächlich. Und tatsächlich sind sie auch meistens viel schlanker, weil sie eben extrem aktiv sind.

Man sieht aber ganz klar hier, dass die Maus rechts, die behandelt wurde, sich ganz normal verhält. Und sie hat also nicht diese repetitive Bewegung. Also diese verschiedenen Behandlungen, die wir angewandt haben sowohl lokal als auch systemisch, waren sehr, sehr effektiv. Und wir haben natürlich auch die Wiedererlangung der Hör- und Sehkraft festgestellt. Ich werde jetzt die Daten nicht besprechen, aber es ist natürlich sehr positiv. Ich werde jetzt noch schneller sprechen müssen. Pardon, mir wurde gerade gesagt, dass ich ohnehin schon zu schnell spreche, also werde ich einfach ein wenig Inhalt kürzen.

Erwin van Wijk sieht sich ebenfalls etwas an, das mit den Nukleotiden zusammenhängt. Hier geht es um USH2A und zwar im Zebrafisch. Hier geht es um die Progenitorzellen und tatsächlich wird hier eine klinische Studie angefangen mit einem Unternehmen namens ProQR und sie haben eine klinische Studie mit LCA angefangen und möchten in dieser klinischen Studie die Mutationen von Usher 2A ansprechen. Das sollte also Ende des Jahres anfangen. Es sieht sehr, sehr viel versprechend aus. Nun haben wir Kirsten Nagel Wolfrum. Sie hat die so genannten TRIDS,

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

das sind also Medikamente, die in-frame nonsense-Mutationen ansprechen. Also das sind ganz klare Aminoglykoside.

Und in diesem Fall induzieren sie keinen Hörverlust, sondern können tatsächlich den Hörverlust korrigieren. Das ist also ein Medikament, das extrem vielversprechend ist und tatsächlich hat sie das ebenfalls von patientenbezogenen Fibroblasten validiert, also haben wir tatsächlich wieder einmal festgestellt, dass ihr alle extrem wichtig seid für den wissenschaftlichen Fortschritt. Und man sieht ganz klar, dass die Zusammenarbeit mit den Patienten uns wirklich große Schritte nach vorne bringen kann.

Das heißt, für jeden mit Zweifeln, denke ich, man sieht hier ganz, ganz klar, dass es wirklich wichtig ist für die Wissenschaft und natürlich dann auch im nächsten Schritt für die Behandlung. Man sieht hier ebenfalls den Fortschritt mit diesem Medikament.

Wir hoffen natürlich ebenfalls, dass es hier auch bald ein klinisch erhältliches Medikament gibt, das das Usher-Syndrom anspricht.

Dann geht es weiter mit retinalen Organoiden und Stammzellen und wie Stammzellen verwendet werden können, um ein Mini-Auge zu kreieren. Das ist wieder extrem informativ gewesen. Mike Cheetham aus London hat das natürlich gemacht und das ist alles extrem aufregend, was hier gerade passiert auf diesem Gebiet mit den retinalen Organoiden. Und da geht es eben nicht nur darum,

*GWENAËLLE GÉLÉOC*

dass wir verstehen, wie die Krankheit eigentlich läuft, sondern ebenfalls, wie verschiedene Medikamente in kleinen Molekülen wirken. Um die Maturation der Photorezeptoren zu analysieren und zu limitieren. Dann gibt es natürlich noch Yoshi Imanishi aus Amerika. Er behandelte noch einmal andere Kleinstmoleküle.

Er hat ein neues System entwickelt, wie man viele Moleküle screenen kann in Geweben, um Moleküle zu finden, die nicht toxisch sind und einen Effekt auf die Photorezeptorzellen haben. Und das dann in einer Maus mit Medikamenten zu testen. Jetzt werde ich Schluss machen und sagen: Die Zukunft ist in unserer Hand, in Eurer Hand, um das Usher-Syndrom tatsächlich mehr zu beleuchten. Und ich denke dieses Treffen ist für uns extrem wichtig. Es ist extrem wichtig zu wissen, dass was wir tun wichtig ist. Und ich denke mir, wenn wir uns ansehen, wo wir vor 4 Jahren waren und wo wir heute sind, das haut mich von den Socken. Und ich weiß, dass wir uns in 3 Jahren wieder treffen werden, hoffentlich. Und hoffentlich wird es dann nochmal ein Quantensprung werden.

Es ist wundervoll, vielen Dank dazu und ich möchte noch ein ganz, ganz kurzes Bild zeigen, das sind die verschiedenen Bilder des Usher-Syndroms. Ich weiß, es sind nicht alle von uns, es sind nur einige von uns. Aber ihr seid nicht alleine, wir sind nicht allein - wir arbeiten alle zusammen daran, die Krankheit besser zu verstehen und eine Heilung zu finden. Vielen Dank. <sup>(Applaus)</sup>