

(Isabelle Audo) Okay, vielen, vielen Dank für die Einladung und dass ich heute hier sein darf und auch, dass ich die Möglichkeit habe, hier einige unserer Daten zu teilen.

Ich möchte zunächst einmal ein paar Beispiele nennen, denn es gibt sehr, sehr viele tolle neue Sachen, die kommen werden. Es gibt also viele Entwicklungen hinsichtlich der Behandlung. Wenn man sich also die ganzen verschiedenen Ansätze ansieht, kann man sehen, dass es wirklich sehr viele gibt.

Ich spreche hier in erster Linie über die Retina-Krankheit, denn ich bin ein Spezialist in diesem Bereich. Das heißt also, all das ist ein Teil des Usher-Syndroms. Also zunächst einmal möchte man natürlich dafür sorgen, dass die Progression eingedämmt wird. Um das zu tun, muss man hier natürlich tolle Entwicklungen sich ansehen, die in den letzten paar Jahren stattgefunden haben. Und diese Behandlungen behandeln die Genetik. Und so kann man entweder das kaputte Gen ersetzen durch ein neues, gesundes Gen oder die Gene korrigieren.

Wir werden auch darüber nochmal später hören.

Es gibt hier also verschiedene Ansätze, wie man das machen kann. Mithilfe von Medikamenten und so weiter,

ISABELLE AUDO

um diese Krankheit einfach einzudämmen. Wenn wir uns Usher ansehen, dann ist das größte Problem, dass wenn man die normalen Gene nehmen möchte, um die kaputten Gene zu ersetzen, dann braucht man einen Faktor, der genau diese Gene dann an diesen richtigen Punkt bringt. Dafür nimmt man Viralvektoren normalerweise und die, die man verwendet, sind virale Vektoren. Und die meisten der Gene, die in Usher Mutationen haben, sind zu groß, um verpackt werden in AV und sie alle müssen hier ja verschiedene Tricks anwenden, damit das trotzdem funktioniert.

Es gibt also eine Studie und unser Zentrum in Paris ist da involviert, in der genau das gemacht wird. Diese Studie benützt nicht AV, sondern Vektoren, die dann quasi diese größeren Gene verpacken können. Das ist sehr, sehr gut, das sind sehr, sehr große Zahlen, 8-10 KB, ziemlich groß. Die Idee dahinter ist, dass dieser Virusvektor quasi dann benutzt wird - das ist der EIAV - und der wird quasi verwendet, um das dahin zu transportieren, wo es hin muss. Und es gab ja auch klinische Studien, die gezeigt haben, wie sicher das tatsächlich ist. Also diese viralen Vektoren kommen da auf sichere Weise an.

Momentan gibt es zwei Studien, die dann genau das machen. Das heißt also, sie nehmen genau diesen Weg für die Lieferung quasi. Einer ist ABCA4. Also ABCA4 ist ein langes Gen und das andere ist MYO7A, das kennen Sie ja, MYO7A-Mutationen sind der größte Grund für Usher-Typ 1. Und davor gab es Experimente bei Tieren und das hier ist einfach nur ein Beispiel, was dann gemacht wurde.

ISABELLE AUDO

Also wenn man hier sich anschaut, was zum Beispiel mit Affen gemacht wurde, dann kann man sehen, dass man hier natürlich das Ziel quasi infizieren möchte. Was wir gemacht haben, ist, wir haben hier also Affen genommen, nicht menschliche Affe natürlich. Und hier kann man sehen, was genau passiert ist. Also diese Vektoren wurden dann hier hin gebracht und der Virus hat dann dafür gesorgt, dass wir quasi ein Gen haben, das ein Protein kreiert, das dann dafür sorgt, dass die Zellen stärker werden.

Und hier können wir sehen, dass hier es einfach keine Vektoren gab. Und natürlich haben sie auch gleichzeitig verschiedene Injektionen gemacht bei Primaten und zwar in einem Auge. Sie haben also ein Auge und dann das andere Auge injiziert. Oder sie haben das gleiche Auge mehrmals injiziert. Und auch hier haben sie einen Unterschied gesehen und es hat wirklich zu keinen Problemen geführt. Das ist also so, wie diese Studie angestoßen wurde. Und diese Studie basiert auf einer einzigen Injektion unter der Retina dieses Vektoren, der dann quasi das MYO7A-Gen bereitstellt.

Das wurde in zwei verschiedenen Zentren gemacht, in Portland/Oregon mit dem Casey Eye Institute und auch mit unserem Zentrum in Paris. Das heißt also, das Studiendesign ist eine Dosis-Eskalation.

Das heißt also, man fängt mit einer niedrigen Dosis an, denn zunächst einmal möchte man dokumentieren, dass es sicher ist, dass es einfach keine großen Nebenwirkungen hervorruft, denn das möchte man natürlich nicht. Und

ISABELLE AUDO

man möchte natürlich auch, dass es sicher ist. Das war es dann auch. Also die ersten Patienten haben also eine kleine Dosis bekommen. Hier kann man auch das Resultat davon sehen. Und diese Dosis wurde dann erhöht und weiterhin wurde natürlich auf die Sicherheit geachtet.

Wir können hier sehen, wie viele Patienten involviert waren in beiden Zentren. Und wir haben ein sehr, sehr gutes Sicherheitsprofil. Das wurde von Sanofi bereitgestellt. Und ich bin natürlich nicht von Sanofi bezahlt, ich möchte das einfach nur so erwähnen. Wie gesagt, es sind 9 Patienten, die involviert sind und eine Nebenwirkung können wir hier sehen. Es gab hier Inflammation. Aber nach dieser Inflammation wurde alles gelöst, das war dann also kein Problem mehr. Und die meisten der Patienten haben sich schnell erholt.

Und, ja, sie hatten dann einfach kein Problem mehr hinterher. Und wir können auch sehen, dass das unabhängige Sicherheitskomitee festgestellt hat, dass es einen Fall gab, die einfach mehrere Inflammationen hatte. Und jetzt gerade wurde die Studie unterbrochen. Sanofi macht jetzt weitere Tests und das Sicherheitsprofil wurde nochmal genau unter die Lupe genommen mit der Hälfte der Höchstdosis. Und die Studie sollte dann vor dem Ende des Jahres 2018 wieder aufgenommen werden. Das heißt also, wir haben jetzt gerade noch begrenzte Daten.

Wie ich ja schon gesagt habe, hier schauen wir uns in erster Linie die Sicherheit an. Aber es gibt auch einige Wirksamkeitspunkte, die wir hier genau angesehen haben.

ISABELLE AUDO

Und was wir hier sehen, das sind einige der Ergebnisse der neuen Patienten. Und die Patienten, die behandelt wurden, sind zurück zur Baseline gekommen und einige von ihnen haben nach der Operation und nach einiger Zeit - in diesen Graphen kann man das genau sehen, hier ist die genaue Tagesanzahl angegeben - einige Patienten haben also einen Unterschied gesehen in ihrer Sehkraft auf beiden Augen.

Oh ja, Entschuldigung, ah ja, es tut mir leid. Es tut mir leid, ich mache ein bisschen langsamer. Okay. Also, auf dieser Slide hier sehen Sie, dass die meisten Patienten die gleiche Sehkraft zurück erlangt haben, die sie auch vor der Injektion hatten. Und diese Patienten werden weiter beobachtet und ich möchte nochmal sagen, dass ein Auge injiziert wurde. Und hier können wir nochmal sehen, was mit diesem Auge passiert. Also die Sehkraft hat sich verbessert und sie haben auch einen größeren Bereich gesehen. Aber man kann hier also sagen, dass sich einige Patienten wirklich verbessert haben.

Nochmal, diese Studie wurde jetzt gerade unterbrochen, so dass wir bessere Sicherheitsdaten haben, klinische Sicherheitsdaten. Und es wird dann vor Ende diesen Jahres wieder aufgenommen. Das war also für MYO7 und wir werden uns nochmal andere Genbehandlungen ansehen. Ich möchte jetzt also nochmal ein paar andere Studien ansprechen, die im klinischen Stadium gerade sind. Oder die bald anfangen werden. Eine dieser Studien ist unabhängig von dem Gen, das heißt also wir möchten die Krankheitsprogression aufhalten. Wir wissen also, was hierfür

ISABELLE AUDO

wichtig ist. Das heißt also die Cones sind sehr, sehr wichtig. Die sind sehr, sehr wichtig die Stäbchen, denn sie sind auch gerade für das Sehvermögen sehr, sehr wichtig. Und ein weiterer Anhaltspunkt wäre, dass wir diese Stäbchen retten möchten. Wir möchten diesen Prozess quasi aufhalten.

Professor Sahel hat sich das schon seit langem angesehen und die Idee war, dass es nicht unbedingt immer bei Usher ist, aber auch bei anderen Arten sind die Mutationen nur durch die Photorezeptoren ausgebracht. Und seine Idee war, dass man das nicht nur nachts braucht, für sein Sehvermögen nachts, sondern das kann man dann auch auf Faktoren und Proteine zurückführen, die sehr, sehr wichtig sind, dafür, dass diese Stäbchen überleben können.

Das heißt also es gab hier sehr, sehr viel Forschungen in unserem Institut dahingehend und hier gab es verschiedene Faktoren, die wichtig waren. Einer davon war einer, der im Jahr 2004 veröffentlicht wurde. Hier kann man sehen, dass man es tatsächlich aufhalten konnte bei einigen Tieren. Und das wurde dokumentiert. Also diese Stäbchen konnten quasi entweder aufgehalten werden oder verbessert werden. Und, ja, wie gesagt, in einigen Fällen ist es sogar besser geworden. Das hier ist nochmal die klinische Studie. Zunächst einmal hatte man nur eine kleine Gruppe Patienten.

Im Jahr 2020 gibt es dann eine weitere Gruppe, die schon die präklinische Studie durchgeführt haben. Aber wir

ISABELLE AUDO

hoffen, dass wir dadurch in der Lage sein werden, diese Daten nochmal zu bestätigen und dann können wir quasi aufhalten, dass diese Stäbchen immer schlechter werden. All das wird natürlich jetzt noch weiter getestet und zwar bei verschiedenen Patienten, unter anderem Usher-Patienten. Das ist also der Ansatz, dass man möchte, dass diese Krankheit quasi aufgehalten wird durch die verschiedenen Möglichkeiten. Man schützt also quasi die Stäbchen. Aber jetzt wissen wir natürlich auch, dass es andere Arten der Behandlung gibt, um das Sehvermögen zurückzubekommen.

Professor Zrenner wird genau darüber nochmal sprechen, die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, deswegen möchte ich hier nur kurz ansprechen, was es hier alles gibt. Also es gibt hier die Möglichkeit, wenn man keine Photorezeptoren mehr hat, denn die werden durch Licht aktiviert und so kann man ein elektronisches Signal kreieren, so dass man wieder sehen kann. Die Idee ist hier also von diesem artificial retina, ist quasi, dass man genau das wiederherstellt. Also man hat diese Zellen, die quasi nicht mehr funktionieren, deswegen können sie keine Informationen mehr weiter senden. Wie zum Beispiel die bipolaren Zellen hier, die genau an die Photorezeptoren angeschlossen sind. Und so kann man dann quasi die Vision weiter an das Gehirn senden. Und diesen beiden Arten sind normalerweise nicht degenerativ, wenn es ein artificial retina ist, also eine unechte Retina.

Es gibt hier verschiedene Möglichkeiten das zu machen und wir können hier sehen, dass genau unter der Retina,

ISABELLE AUDO

also unter dieser Lage hier genau, gibt es ein Subretinal, das man hier sieht und das kann man dann eben da einfügen. Wir können sagen, dass bei dieser Gruppe in unserem Institut, da arbeiten also einige daran mit Professor Palanquet und sie entwickeln besondere unechte Retina, das kann man hier sehen. So sehen sie aus, das ist also ganz unabhängig voneinander.

Und die Idee dahinter ist, dass sie quasi separat hier eingesetzt werden können durch eine Operation. Und die Kamera sieht sich dann quasi die Umgebung an und sendet die Informationen dann weiter an diese kleinen Punkte hier durch Infrarotlicht und das ist etwas... Hier sieht man dann das Implantat unter der Retina. Und das ist etwas, das schon an Primaten getestet wurde. Es ist also sehr, sehr innovativ, denn es gibt keine Verbindung zwischen diesem kleinen Chip und dem Implantat, denn es wird einfach nur durch dieses Infrarotlicht aktiviert.

Und es gibt gerade eine Studie, die initiiert wurde und die wird in zwei verschiedenen Zentren durchgeführt. Eins in Paris, eins in Pennsylvania in Pittsburgh. Und die Idee dahinter ist, dass man das für diejenigen macht, die durch ihr Alter ihr Sehvermögen verloren haben. Und wir hoffen, dass man hier 1000 Elektroden einbeziehen kann und wir können so einfach zeigen, dass wir hier die Sehkraft zurückbekommen können, wenn nur die molekulare Ebene beeinflusst ist. Und das kann man dann quasi wiederherstellen.

Der letzte Behandlungsansatz, den ich ansprechen möch-

ISABELLE AUDO

te, ist eine weitere Studie. Das ist also Optogenetik und die Frage ist, was ist das? Also wenn man hier wieder dieses Problem hat, dann verliert man die Zellen, die aktiviert werden müssen durch das Licht. Und Optogenetik oder die Idee dahinter ist, dass man die Rezeptoren nicht wiederherstellt, sondern dass man die anderen Zellen transformiert, die quasi nicht von der Krankheit angegriffen werden. Und diese dann fotosensitiv zu machen. Die Idee ist, dass man Proteine hat, also in Algen zum Beispiel aus dem Meer, und die können dann durch Licht aktiviert werden und einen Kanal öffnen und sozusagen ein Signal injizieren, das dann das Licht aufgreift.

Es gibt also zwei verschiedene Möglichkeiten, die sehen Sie hier. Und die Idee von Optogenetik ist, dass es eine Art Behandlung ist. Das heißt also, es wird ins Auge injiziert. Das muss nicht unter der Retina sein, denn man möchte hier entweder diesen Bereich oder diesen Bereich angreifen. Man injiziert also die Gene und dieses Protein, das dann quasi direkt durch das Licht aktiviert wird und so kann das Signal dann initiiert werden. Und das kann dann quasi durch natürliches Licht aktiviert werden. Also dieser Ansatz muss dann eng verbunden werden mit besonderen Brillen und das generiert dann quasi Licht. Das wird also gerade in Paris entwickelt. Hier haben wir rotes Licht verwendet um also dieses Fotopigment zu aktivieren. Also wie gesagt, diese Gruppe, die daran arbeitet, hat bereits einige Tests durchgeführt mit Mäusen.

Und sie haben gezeigt, dass sie wirklich diese Dinge beeinflussen können und diese Signale tatsächlich gesendet

ISABELLE AUDO

werden können. Es wurde dann auch durchgeführt mit Affen und hier können wir sehen, dass wir zeigen konnten, dass wenn man wirklich nur das Auge injiziert, - also nicht unter die Retina, sondern nur in das Auge - dann kann man sehen, dass der Kanal sich quasi öffnet und es wirklich sehr, sehr gut verteilt wird. So hat man einfach ein besseres Sehvermögen. Die Studie soll dann bald anfangen. Es wurde also in Frankreich bereits akzeptiert.

Es gibt andere Zentren in England und in Amerika, die auch teilnehmen werden. Wir haben also gerade die Zulassung bekommen und die Idee war, dass wir hier quasi eine einzige Injektion ins Auge haben. Und das wird dann also wie gesagt zusammen gemacht mit dieser Brille und so kann man dann quasi ein Sehvermögen zurückbekommen.

Das ist ein ähnlicher Ansatz wie das Implantat, allerdings geht man hier direkt zur Zelle und man hat hier vielleicht auch nochmal ein besseres Ergebnis hinsichtlich des Sehvermögens. Hier sehen wir also ein Beispiel. Das ist also einer der Mathematiker, der in Paris und in Pittsburgh arbeitet. Und er versucht gerade die Optogenetik zu kombinieren mit den Implantaten, indem er hier wirklich das visuelle Signal codiert sozusagen. Dafür benutzt er diese Kamera und er findet also heraus, wie unser Gehirn quasi diese Orte analysiert, mit der Geschwindigkeit und dem Kontrast und so weiter.

Er versucht nicht nur dieses Gerät zu verbessern, sondern auch die Art und Weise, wie diese Information von der Ka-

ISABELLE AUDO

mera umgewandelt werden und weitergesendet werden.
Das ist also noch offen. Hier gibt es noch mehr Sachen,
die passieren werden. Und ich möchte jetzt erstmal für
die Aufmerksamkeit danken. ^(Applaus)