

**(Mariya Moosajee) Okay. Meine Damen und Herren, ich möchte mich auch ganz herzlich dafür bedanken, dass ich heute hier an dieser Konferenz teilnehmen darf. Die letzten paar Tage waren sehr, sehr inspirierend und auch sehr informativ.**

Und ich glaube, es ist sehr, sehr interessant. Wir können uns hier verschiedene Behandlungsmöglichkeiten und so weiter ansehen. Heute spreche ich über das Design von klinischen Studien von Nonsense-Suppressionen für US-H2A. Ich möchte also anfangen zu erklären, was eine Nonsense-Mutation ist.

Das ist also eine einzige Veränderung im genetischen Code. Und das ist ein wichtiger Teil des Gens, das dann dazu führt, dass man sozusagen ein abnormales Stoppsignal hat. Das sind Mutationen, die bei ungefähr 70 Prozent der genetischen Krankheiten vorhanden sind. Was also innerhalb der Zelle passiert, ist dass man ein Protein herstellt. Und diese Proteine sind für uns sehr wichtig. Wenn man aber eine Nonsense-Mutation hat oder das abnormale Stoppsignal, dann kann man sagen, dass sobald dieses Protein kreierte werden soll, stoppt das einfach, wenn es genau an diesem Punkt ankommt. Das heißt

MARIYA MOOSAJEE

also, man kreiert dann nicht funktionelles Protein, und das sorgt dann eben für diese Krankheit. Was wir also gemacht haben, wir haben einige Moleküle entdeckt. Und eines davon kann auch von einem Medikament behandelt werden. Und das werden wir heute auch besprechen.

Also wenn man das quasi ansieht, dann kann man das Medikament einsetzen, dass dieses abnormale Stoppsignal nicht mehr erkannt wird und sozusagen überschrieben wird, sodass dann wieder normale Proteine erstellt werden können. Und das kann es dann machen. Und so können dann ungefähr 20 bis 25 Prozent der normalen USH2A oder was auch immer Protein man braucht, hergestellt werden. Und das kann genug sein für unsere Patienten, sodass man die Krankheit entweder aufhalten kann oder wenigstens verlangsamen kann.

Also, Ataluren ist das Medikament. Und hier gibt es viele verschiedene Medikamente und Systeme, die damit behandelt werden können. Und eines davon ist eben diese Krankheit, Retinopathia pigmentosa. Und zudem hat es auch die Zulassung für die Behandlung in Europa und im Vereinigten Königreich, zum Beispiel auch für Muskeldystrophie. Und das Medikament selbst ist sicher und kann auch von Kindern ab dem Alter von zwei Jahren genommen werden.

Das ist also ein Medikament, das in Wasser aufgelöst wird und drei Mal am Tag zu sich genommen wird. Und es gibt nur wenige und kleine, nicht so schlimme Nebenwirkungen. Das heißt also, es kann einem ein bisschen schlecht

MARIYA MOOSAJEE

sein, wenn man das Medikament erstmals nimmt. Und es gibt auch ein bisschen Diarrhoe. Aber sonst gibt es wirklich keine großen Probleme. Es gibt keine größeren Auswirkungen und es wurden schon mehr als 1000 Patienten behandelt. Und die Nachbeobachtungsphase sind schon fünf bis acht Jahre. Also auch das ist sehr, sehr gut.

Es wird auch für die Behandlung von anderen Augenkrankheiten verwendet, zum Beispiel bei Kindern, die auf die Welt kommen und zum Beispiel Farben nicht richtig erkennen und so weiter. Oder diese Kinder, die mit wackeligen Augen quasi auf die Welt kommen. Die immer so hin und her wackeln. Also auch hier können wir die Resultate dann im Jahr 2020 sehen. Jetzt möchten wir halt natürlich auch dieses Medikament für Usher benützen. Um das zu machen in einer klinischen Studie, müssen wir wissen, was das Ergebnis sein wird, sodass wir hier quasi Maßstäbe setzen können.

Was wir also gemacht haben ist, wir haben jetzt eine Geschichtsstudie unserer Patienten mit USH2A gemacht. Wir haben also am Anfang 57 Patienten ausgewählt, die im Durchschnitt drei Krankenhausbesuche innerhalb von drei Jahren hatten. Wir hatten also sehr viel mehr Patienten, aber das waren die Patienten, die wir ausgesucht haben. Und von diesen 57 Patienten haben wir ein Drittel, die Nonsense-Mutationen hatten, das zeigt dann quasi unsere Kohorte beim Usher-Syndrom 2. Und ja, da sind eben diese Nonsense-Mutationen sehr wichtig. Und bei einem Drittel waren die Deletionen und Insertionen und 17 waren die Missense-Mutationen. Und das Durch-

MARIYA MOOSAJEE

schnittsalter waren 40 Jahre. Und das waren also Patienten im Alter zwischen 15 und 66 Jahren. Das Erste, was wir gemacht haben, wir haben uns angesehen, wie sie genau sehen, also ihre Sehschärfe.

Es gibt hier hinter mir ein Bild, wo Sie sehen können, dass es sehr viele blaue Punkte gibt. Sehr viele Linien, die diese Punkte verbinden. Und wenn man quasi sehen kann, dass es hier einige horizontale Linien gibt. Das heißt also, die Sehkraft hat sich über die Zeit wirklich nicht verändert. Das heißt, man kann hier das Ansprechen so wirklich nicht so gut messen. Vor allem nicht in einem so kurzen Zeitraum. Dann haben wir noch einen weiteren Parameter angesehen. Die Optische Kohärenztomografie, so nennt sich das, auf Englisch OCT.

Das heißt also, wenn man zum Arzt geht, dann wird Infrarot in das Auge geleitet sozusagen und wir schauen uns genau das Auge an. Wir messen den Bereich, wo man Fotorezeptoren hat. Und diesen Bereich messen wir, das ist also die Ellipse. Und das machen wir über einen Zeitraum von drei Jahren. Und wir haben herausgefunden, dass im Durchschnitt von allen Patienten, haben wir gesehen, dass es einen sieben Prozent Rückgang dieser Größe gab. Also der Länge der Ellipse, und das war innerhalb von einem Jahr. Und 22 Prozent über drei Jahre hinweg. Das heißt, wir sehen hier Veränderungen jedes Jahr, aber das Problem, das wir haben, ist, dass wir hier natürlich einen Fehler haben, der hier quasi ist und zwar dadurch, dass die Leute diesen Bereich messen. Das heißt, um wirklich akkurat zu sein, haben wir uns gedacht, dass ein

MARIYA MOOSAJEE

Jahr ungefähr der Zeitraum ist, wo man ein Ansprechen sehen würde. Aber wie man in dem Graphen auch sieht, ist wenn wir uns Patienten ansehen, die jünger als 30 Jahre alt sind, dann haben wir hier gesehen, also die Punkte sind Patienten und die Linien sind die Veränderungen über die Zeit. Und die jüngeren Patienten haben hier wirklich steilere Linien, also einen steileren Rückgang als die älteren Patienten, die älter als 30 Jahre alt waren.

Hier war es wirklich sehr, sehr viel seichter. Es gibt also nicht so viel Veränderung. Wenn wir hier also eine Studie machen würden, wäre das Beste, was wir machen könnten, hier die größte Veränderung zu sehen und das wäre dann eben bei den jüngeren Patienten. Eine weitere Modalität, die wir uns angeschaut haben, war Fundusauto-fluoreszenz, das ist also FAF. All das wurde auch bei den Krankenhausbesuchen gemacht.

Hier scheinen wir ein sehr, sehr helles Licht in die Augen. Und beim Usher-Syndrom haben wir ein Charakteristikum, wo man einen weißen Ring um das Auge sieht. Und wir können da wirklich eine richtige Linie ziehen. Und dieser Ring, sogenannter Ring, der Grund, warum der so hell ist, ist, weil diese Lichtzellen metabolische Produkte in sich tragen. Sodass es einfach sozusagen ge-highlighted wird.

Und das zeigt, dass es dort Zellen gibt, aber es sind kranke Zellen, sie funktionieren nicht sehr gut, denn sie haben eben dieses Produkt in sich. Und das heißt also, sie leuchten dann quasi. Und über die Zeit hinweg sind diese

MARIYA MOOSAJEE

Zellen, die hier ein Problem haben, die sterben über die Zeit. Das heißt also, dieser Ring kommt dann wirklich in den Bereich, wo man sehen würde, rein. Das heißt also, wir haben das gemessen bei einem Jahr und bei drei Jahren und wir haben herausgefunden, dass durchschnittlich ein 11-Prozent-Rückgang dieser Ringgröße war innerhalb von einem Jahr und nach drei Jahren waren es dann 32 Prozent. Also das ist wahrscheinlich ein besserer Parameter als alle anderen. Aber wenn wir sie alle kombinieren, dann stehen die Chancen besser, dass wir hier gute Effekte erzielen.

Dann schauen wir also nochmal an, wie diese klinische Studie aufgebaut wurde. Wir hatten Diskussionsgruppen von Patienten. Es waren also einige Mitglieder, die gekommen sind. Einige von ihnen sind auch hier heute im Publikum. Und eines der größten Dinge, die sie gesagt haben, war, dass sie sich nicht gut dabei fühlen an einer Studie teilzunehmen, wo man einige Patienten behandelt und die anderen bekommen ein Placebo. Und die andere Gruppe bekommt quasi dann nicht die Möglichkeit, das Medikament zu bekommen, sondern bekommt ein Placebo stattdessen.

Deswegen haben wir uns entschieden, eine Cross-over-Studie zu machen. Erstens weil es einfach eine schlimme Krankheit ist und die meisten Patienten einfach Medikamente bekommen sollten. Und jeder sollte die Möglichkeit bekommen, das Medikament zu bekommen. Aber natürlich auch, weil wir uns gedacht haben, okay, was macht man, nachdem man aufhört, die Medikamente

MARIYA MOOSAJEE

zu nehmen. Wenn man eine grobe Gruppe hat, die Ataluren nimmt, dann kann man sehen, okay, zum Beispiel nach einem Monat, wenn man aufgehört hat, es zu nehmen, dann ist die Washout-Phase schon abgeschlossen.

Und beim Placebo können wir dann einfach sehen, ob die Veränderungen des Rückgangs, also wirklich dieser Ring, von dem wir gerade gesprochen haben, ob sich Veränderungen ergeben oder nicht. Ob es also quasi stabil bleibt oder nicht. Und ich möchte auch wissen, wann sie zurück gehen. Und wir haben uns gedacht, wir brauchen eine zweijährige Phase, um hier wirklich auf der sicheren Seite zu sein und zu wissen, ob es eine Veränderung gibt oder nicht. Das haben wir also dann entschieden.

Wir haben also entschieden, dass 20 Patienten ungefähr Ataluren bekommen und 20 ein Placebo. Und dann haben wir eine Washout-Phase. Und die Patienten, die dann Placebo bekommen hatten, werden dann das Medikament bekommen, um zu sehen, ob das die Degeneration aufhalten würde und die anderen Patienten machen dann weiter mit einem Placebo. Und für diese Studie kann man sagen, dass das Medikament noch nie mit einem - oder dieser Gruppe getestet wurde. D

as heißt also, dass das Erste, was wichtig ist, die Sicherheit ist, dass es hier einfach keine unerwünschten Nebenwirkungen gibt oder unerwünschte Ereignisse gibt. Und wir haben natürlich dann auch noch mal diese Ringgröße angesehen. Das ist auch sehr, sehr wichtig. Dazu haben wir OCT eingesetzt. Und zusätzlich wollten wir uns auch

MARIYA MOOSAJEE

die Sehschärfe noch mal ansehen. Denn obwohl diese Zellen, die wir gerade angesehen haben, die so hell waren, krank sind, waren sie immer noch am Leben. Das heißt also, wenn wir hier Protein hinzufügen können, dann gibt es die Möglichkeit, dass sie vielleicht sich verbessern und vielleicht würde sich halt auch das Sehvermögen verbessern. Deswegen wollten wir das auch inkludieren. Es gab auch eine Reihe anderer Tests, die auch inkludiert waren. Einfach nur als Parameter, die wir brauchen, wie zum Beispiel die Farben, die man sieht und so weiter. So, wie können Sie also mitmachen?

Der erste Schritt ist immer, dass Sie Ihre genetische Diagnose etablieren. Das ist sehr, sehr wichtig. Wenn Sie nicht wissen, warum Sie diese Krankheit haben, dann sollten Sie wirklich mit Ihren Ärzten sprechen und diese Gentests machen. Wenn Sie das Gen kennen, dann ist es sehr wichtig rauszufinden, was für eine Mutation Sie haben. Denn, wenn Sie zum Beispiel eine Nonsense-Mutation haben, dann könnte diese Behandlung in der Zukunft sehr hilfreich für Sie sein. Und die Tatsache, dass dieses Medikament bei einer Mutation funktioniert, ganz egal, was für ein Gen verantwortlich ist oder was der Name Ihrer Krankheit ist.

Wenn Sie eine Nonsense-Mutation haben, dann können Sie wirklich von diesem Medikament profitieren. Und wir hoffen, dass wir dann eine Phase-3-Studie haben werden, wo wir dann auch Patienten involvieren mit ganz verschiedenen Krankheiten, die alle auf dieser Nonsense-Mutation basieren. Wenn es dann nochmal eine Studie



MARIYA MOOSAJEE

gibt, in der Nähe, wo Sie sind, dann machen Sie bitte mit, das ist ganz, ganz wichtig. Besonders, wenn Sie unsicher sind, ob Sie hier auch bei Behandlungsstudien mitmachen sollen. Denn, wenn Kliniker die Möglichkeit haben, Ihre Krankheit zu - ja, genau zu betrachten und hier wirklich nochmal etwas zu tun, dann kann das wirklich Veränderungen voranbringen. Wenn Sie Fragen haben oder wenn ich noch mal Ihre genetische Mutation anschauen soll, dann können Sie mich jederzeit kontaktieren.

Hier ist meine E-Mail-Adresse. Meine E-Mail-Adresse ist [mariya.moosajee@moorfields.nhs.uk](mailto:mariya.moosajee@moorfields.nhs.uk). Und wenn Sie das hier jetzt nicht aufschreiben können, dann können Sie ja bestimmt nochmal nachfragen, gar kein Problem. Bitte kontaktieren Sie mich. Und ja, ich möchte hier nochmal meinem Team danken. Vielen, vielen Dank, dass wir diese Studie machen durften, dass ich sie heute hier vorstellen durfte. Vielen, vielen Dank. <sup>(Applaus)</sup>