



 Der Wegweiser zur
Heilung

DREIJÄHRIGER STRATEGISCHER FORSCHUNGSPLAN

Der Wegweiser zur Heilung

Dreijähriger strategischer Forschungsplan

Der Rett Syndrome Research Trust (RSRT) wurde 2008 mit nur einem Ziel gegründet - die Heilung des Rett-Syndroms. Zum aktuellen Zeitpunkt hat der RSRT 57 Millionen US-Dollar investiert, wobei das gesamte Geld aus dem Umfeld von Familien mit einem betroffenen Kind stammt. Es dient ausschließlich dazu, die Forschung in Richtung dieses Ziels voranzutreiben.

Ausgestattet mit Daten aus der Wissenschaft und gut informiert, da die Rett-Forschung im letzten Jahrzehnt bemerkenswerte Fortschritte gemacht hat, haben wir den Wegweiser zur Heilung im Jahr 2017 ins Leben gerufen.

Inzwischen haben wir eine neue Stufe in der Rett-Forschung erreicht. Zum ersten Mal sind wir in der Lage, bestimmten Projekten den Vorzug zu geben und zu sagen:

Hier ist der Wegweiser zur Heilung des Rett-Syndroms.



Im Jahr 2017 hat der RSRT den **Wegweiser zur Heilung** begonnen, einen dreijährigen Transformationsforschungsplan mit einem Budget von 33 Millionen US-Dollar, es fehlen aktuell noch 7,4 Millionen US-Dollar. Der Plan besteht aus den folgenden, umfassend integrierten Bereichen: heilen, behandeln, ermöglichen, lernen.



Heilen



Behandeln



Ermöglichen



Lernen

Man stelle sich die Symptome von Cerebralparese, Parkinson, Epilepsie und Angststörung in einem Kind vor.

Das Rett-Syndrom, das 350.000 Menschen weltweit betrifft, wird durch zufällige Mutationen auf dem MECP2-Gen verursacht, das sich auf dem X-Chromosom befindet. Die Krankheit tritt im Kleinkindalter nach einer normalen Säuglingszeit auf. Während die Reihe der Rett-Symptome in Gang kommt, erlebt das Kind eine Regression sowie den Verlust bereits erworbener Fähigkeiten wie Gehen, Sprechen und die Kontrolle über die Hände. Skoliose, extreme Angstzustände, Zittern, Krampfanfälle, Hyperventilation und Verdauungsprobleme sind weit verbreitet.

Tragischerweise verstehen Menschen mit Rett, was um sie herum passiert, sind aber in Körpern eingeschlossen, die nicht reagieren können.

Die meisten Rett-Opfer leben bis ins Erwachsenenalter und müssen rund um die Uhr betreut werden.

Die Beseitigung dieser Symptome ist unser wichtigster Beweggrund für mehr Forschung, aber wir wissen, dass dies auch die Möglichkeit eröffnen kann, Behandlungen und Heilmittel für andere Krankheiten zu entwickeln, einschließlich Schizophrenie, bipolare Störung und Autismus, was sich wiederum potenziell auf viele weitere Leben auswirken kann.

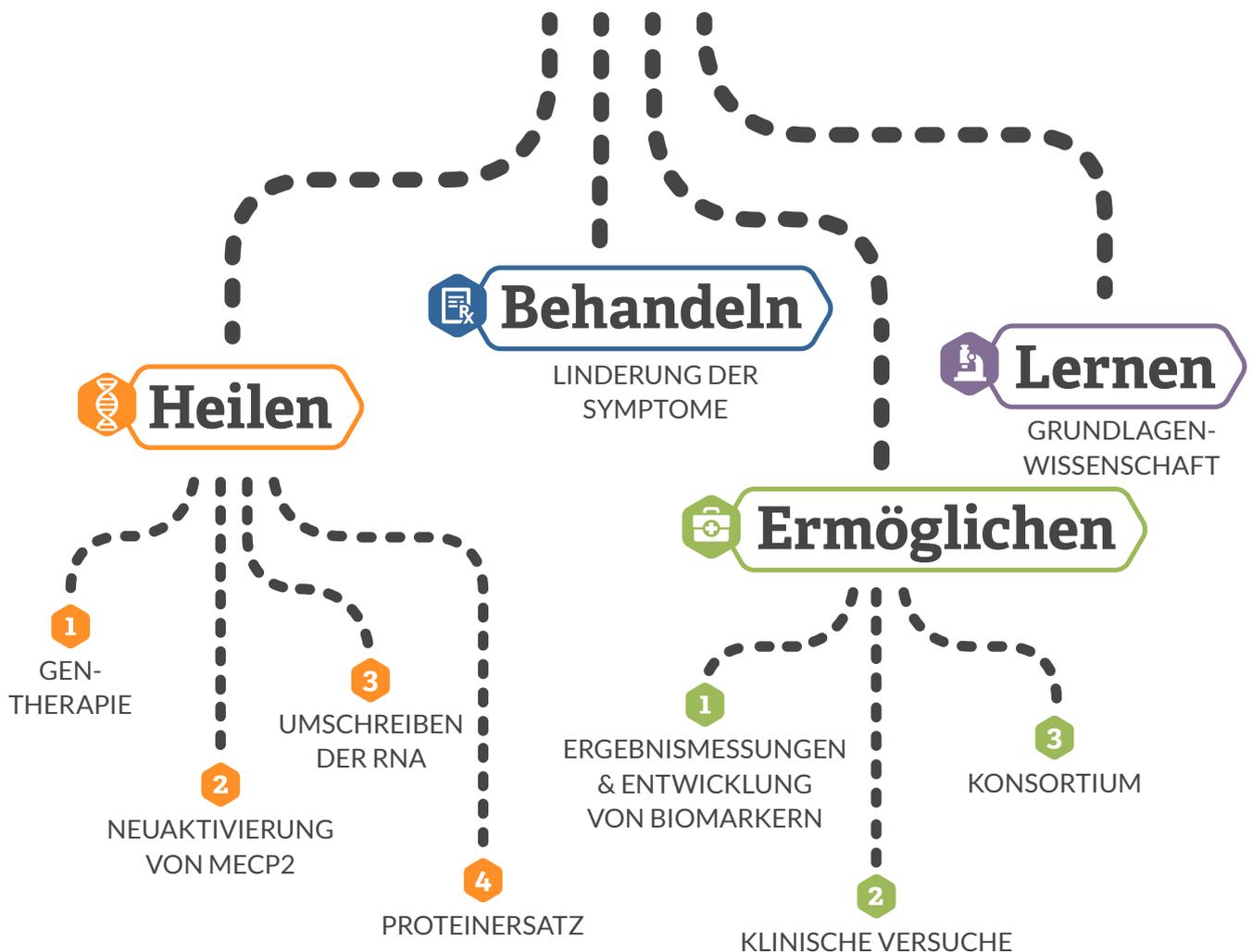
**Der RSRT wird sich
nicht mit einer leichten
Linderung der Symptome
zufrieden geben.**

Wir wollen die Heilung.

DER Wegweiser



Wir wollen, dass das Rett-Syndrom die erste heilbare neurologische Erkrankung wird, und wir verfolgen einen festen Plan, um dies zu erreichen. Hiermit laden wir Sie ein, mehr über unseren dreijährigen strategischen Forschungsplan mit einem Budget von 33 Millionen US-Dollar zu erfahren. Unser Ziel ist, nicht mehr gebraucht zu werden, indem wir **RETT Geschichte schreiben**.





Heilung

FINANZIERUNGS
BEDARF **13 Mio \$**

Im Herzen unseres Plans befinden sich **vier neueste Ansätze**, um Rett zu heilen, indem man die Wurzel der Erkrankung angreift: **MECP2**. Da diese Ansätze parallel verfolgt werden, lassen sie sich auf alle **MECP2**-Mutationen und Löschungen übertragen.

1

Gentherapie

Von diesen vier Ansätzen ist die Gentherapie am weitesten fortgeschritten und bildet daher unser **Hauptprogramm**. Die Idee hinter der Gentherapie ist simpel: Man verabreicht gesunde Kopien des **MECP2**-Gens, um die mutierten auszugleichen. Die Ergebnisse unseres **Gentherapie-Konsortiums** haben in den vergangenen vier Jahren sämtliche Erwartungen übertroffen. Der enorme Umfang der Verbesserungen bei Mausmodellen für Rett ist deutlich größer als bei jedem Medikament in der Entwicklung und legt bedeutende positive Auswirkungen bei Menschen nahe.

Auf der Basis dieser Ergebnisse bringt das Biotech-Unternehmen AveXis nun den Hauptkandidaten für eine **MECP2**-Gentherapie in Richtung klinische Versuche voran. Unser **Gentherapie-Konsortium** arbeitet mit Hochdruck an verbesserten Gentherapie-Programmen der zweiten Generation.

Gentherapie-Konsortium 2.0

Das Rett-Syndrom, so schrecklich die Symptome auch sein mögen, bringt uns mehrere enorme Vorteile. Zuerst kennen wir die Ursache: Mutationen in einem einzigen Gen: **MECP2**. Zweitens ist Rett nicht degenerativ - Gehirnzellen sterben nicht. Drittens legt die Arbeit des Vorstandsmitarbeiters von RSRT, Adrian Bird, nahe, dass die Symptome von Rett nicht dauerhaft sein müssen. Diese drei Fakten machen die Gentherapie zu einer attraktiven Therapieform.



DIE ANFÄNGE



RSRT begann 2010 mit der Finanzierung der Gen-therapie, in Zusammenarbeit mit Gail Mandel, PhD, und Brian Kaspar, PhD. Diese Zusammenarbeit führte zu unserem ursprünglichen Gentherapie-Konsortium, das 2014 unter Einbeziehung von Steve Gray, PhD und Stuart Cobb, PhD, gegründet wurde.

Das Konsortium hat zahlreiche Herausforderungen gemeistert, darunter Vektoroptimierung (das Trojanische Pferd, das das Gen in eine Zelle liefert), Genkonstruktionsoptimierung (was Sie in den Vektor verpacken, der die MeCP2-Proteinproduktion reguliert), Gentherapie-Dosierung und den besten Weg zu seiner Umsetzung.

Die vom Konsortium generierten Daten übertrafen unsere Erwartungen. Sie konnten einen Produktkandidaten für die Gentherapie entwickeln, der durch seine Wirksamkeit, Sicherheit und Liefereigenschaften überzeugt. Wichtig ist, dass die Größenordnung der Verbesserung in den Mausmodellen von Rett viel größer ist als bei jedem bisher getesteten Medikament und darauf hindeutet, dass ein signifikanter Nutzen für den Menschen erzielt werden kann. Basierend auf diesen Daten hat sich AveXis verpflichtet, einen Gentherapie-Kandidaten in klinische Studien zu bringen, und ist auf dem besten Weg, die erste Studie Anfang 2019 zu starten.

Obwohl wir sehr hoffen, dass die AveXis-Studie signifikante und einschneidende Ergebnisse liefert, gehen wir davon aus, dass es Raum für Verbesserungen geben wird. Glücklicherweise vollziehen sich die technologischen Fortschritte in der Gentherapie schnell mit der Entdeckung effektiverer Vektoren, die größere DNA-Frachten transportieren und einen größeren Prozentsatz von Gehirnzellen angreifen können.

Gentherapie-Konsortium 2.0

Weltklasse-Team übernimmt Gentherapie der nächsten Generation

Ende 2018 kündigte RSRT ein Gentherapie-Konsortium 2.0 an, das aus einem Weltklasse-Team besteht. Ziel ist es, ein Gentherapieprodukt der nächsten Generation zu haben....falls wir es brauchen... bereit für klinische Tests bis 2021.



DIE MITGLIEDER DES KONSORTIUMS

Dr. James Wilson ist seit Jahrzehnten ein Pionier und führend auf dem Gebiet der Gentherapie und spielt eine zentrale Rolle in der Renaissance, die das Gebiet derzeit erlebt. Er machte eine Reihe zukunftssträchtiger Entdeckungen, darunter die Entdeckung und Entwicklung des adeno-assoziierten Virus (AAV), das von AveXis in der kommenden klinischen Studie eingesetzt wird. Eines der übergeordneten Ziele von Dr. Wilson ist die Verbesserung der Zufuhr von Genen ins Gehirn, was natürlich für das Rett-Syndrom äußerst relevant ist. Dr. Wilson ist bei UPENN, wo er das weltweit größte akademische Gentherapieprogramm leitet.

Prof. Adrian Bird ist der weltweit führende Experte für MECP2 und ist zum Synonym für Rett-Forschung geworden. Er entdeckte das MECP2-Protein in den frühen 90er Jahren, stellte ein Mausmodell her, das in Hunderten von Labors auf der ganzen Welt verwendet wird, veröffentlichte

das richtungsweisende Papier, das das Prinzip der Reversibilität für die Erkrankung festlegte, und hat viele wichtige Beiträge zum Verständnis der Funktion des MECP2-Proteins geleistet. Adrian Bird ist Gründungsmitglied des RSRT.

Dr. Stuart Cobb ist Gründungsmitglied des Konsortiums. Seine Einführung in Rett erfolgte vor weit über 10 Jahren, als er von Professor Bird angesprochen wurde, um einige neurophysiologische Experimente durchzuführen. Er war Mitautor des Reversibilitätspapiers 2007 und veröffentlichte die erste Gentherapie-Studie an männlichen Mäusen mit AAV2- und AAV9-Vektoren. Neben den traditionellen Strategien der Gentherapie verfolgt Dr. Cobb auch Ansätze zur RNA-Modifikation.

Zu den Zielen des Konsortiums gehören:

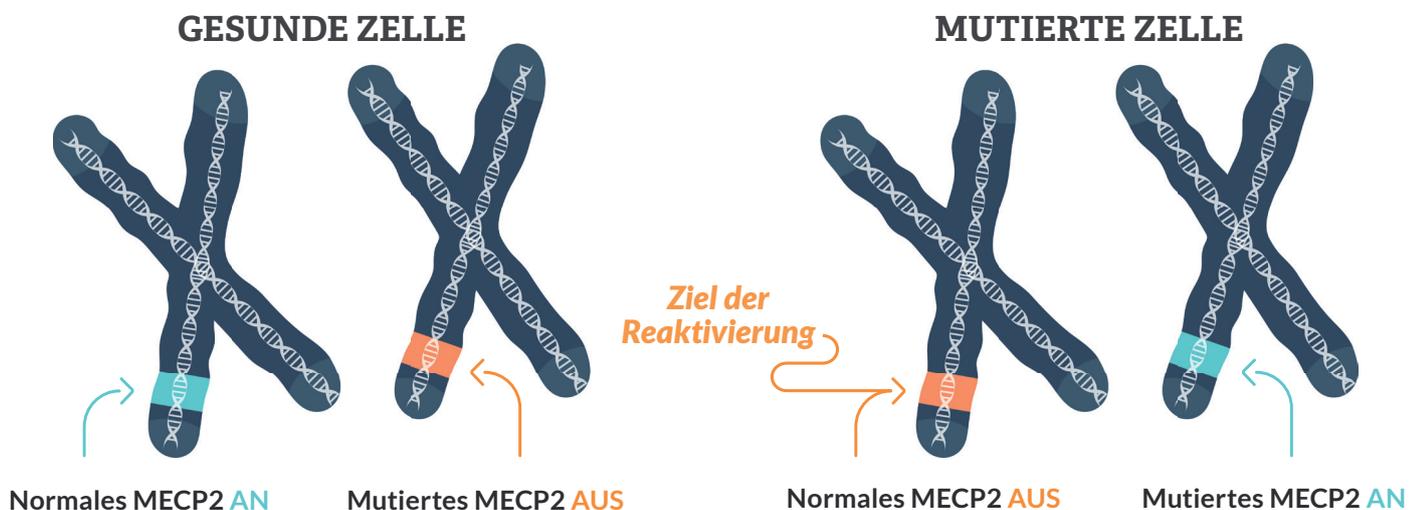
- » Die Funktion von MECP2 bei der Entwicklung effektiverer Gentherapieprodukte besser verstehen.
- » Entwicklung neuer Gentherapie-kassetten zur besseren regulatorischen Kontrolle des MECP2-Proteins
- » Entwicklung abstimbarer Systeme, die es ermöglichen, die Gentherapie bei Bedarf abzuschalten.

MECP2-Neuaktivierung

*** Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt haben wir 7 Millionen US-Dollar in Forschungsvorhaben zur Neuaktivierung investiert.**

Wie die Gentherapie zielt auch dieser Ansatz auf das **MECP2**-Gen ab. Mädchen und Frauen mit Rett haben zwei Kopien des **MECP2**-Gens: eine auf dem aktiven X-Chromosom und eine auf dem inaktiven X die daher stumm ist. Wie bei allen Frauen ist auch bei Mädchen mit Rett ein X-Chromosom ausgeschaltet. In jeder Zelle, in der das mutierte Gen aktiv ist und defektes Protein produziert, gibt es also eine gesunde, aber stummgeschaltete Kopie des **MECP2**-Gens. Unser Ziel ist es, das stummgeschaltete **MECP2** auf dem inaktiven X-Chromosom wieder zu aktivieren.

Dieses Ziel verfolgen wir auf zwei parallelen Wegen. Einer davon ist ein chemischer Ansatz – das Screening nach Stoffverbindungen, die das stumme Gen aktivieren können. Der andere Ansatz ist ein biologischer – mit Hilfe neuartiger Technologien, CRISPR- und Zinkfaserproteinen, um Faktoren zu liefern, die das Gen gezielt aktivieren. Es ist zu beachten, dass diese biologischen Reagenzien den Patienten über Vektoren in ähnlicher Weise wie bei der Gentherapie zugeführt werden müssen. Alle wertvollen Erkenntnisse aus unserer Arbeit in der Gentherapie werden auch auf diese Strategie anwendbar sein.



Umschreiben der RNA



Die Möglichkeit, RNA umzuschreiben, hat ein großes therapeutisches Potenzial, ist aber weitgehend theoretisch geblieben. Gezielte Investitionen von RSRT haben bereits das Potenzial für die Korrektur von MECP2-Mutationen auf der Ebene der RNA gezeigt. Wir erhöhen derzeit unsere Investitionen, um diesen Therapieansatz konsequent fortzusetzen.

Unsere Ziele sind die Verbesserung der Spezifität und Effizienz der RNA-Aufbereitung im Gehirn und die Identifizierung optimaler Liefermethoden.

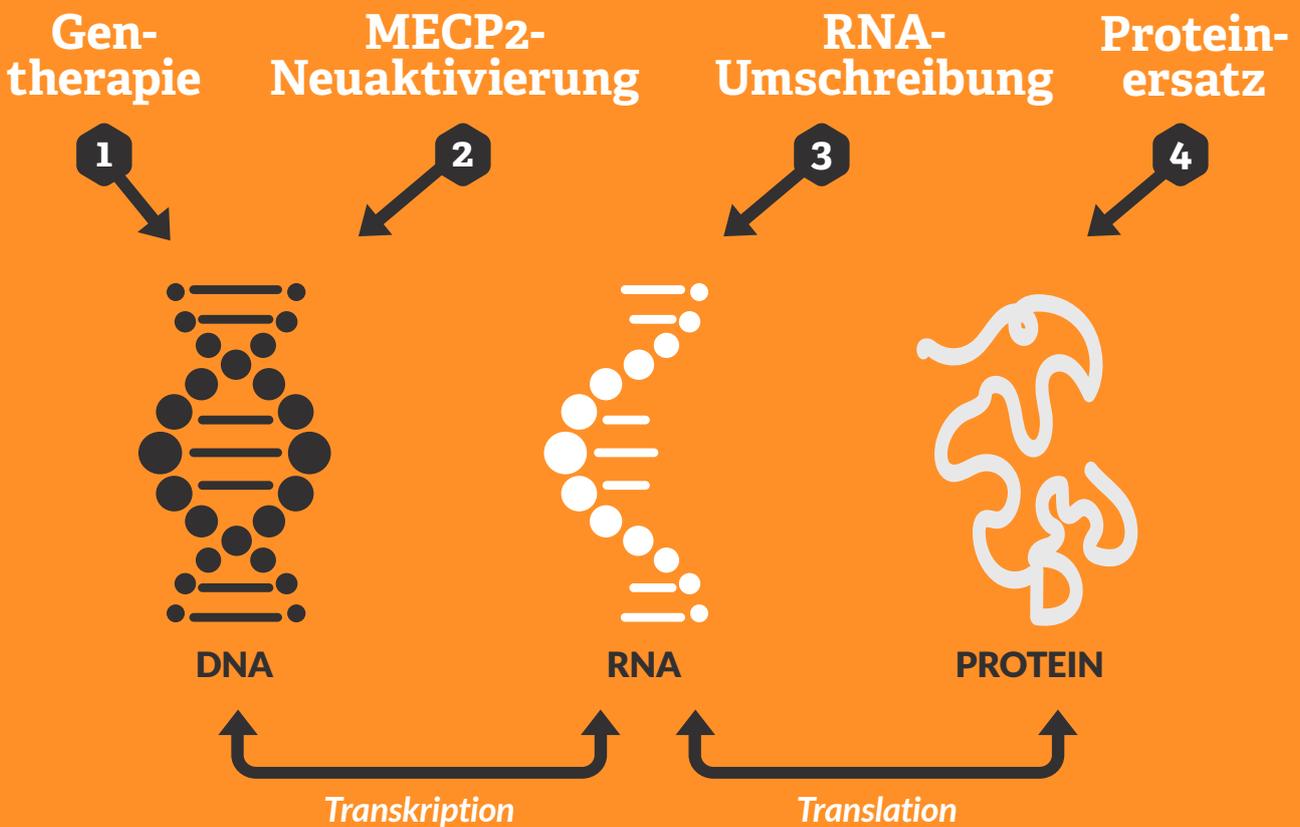
Protein- ersatz



Das **MECP2**-Gen bildet ein **MECP2**-Protein. Man kann entweder das Gen liefern (eine einmalige Lösung) oder man kann das Protein liefern (erfordert eine kontinuierliche Ergänzung). Wir arbeiten mit einem Biotech-Unternehmen zusammen, das eine kreative Möglichkeit entwickelt hat, Proteine ins Gehirn zu bringen. Es werden auch andere Technologien entwickelt, um Proteine ins Gehirn zu transportieren. Wir werden geeignete Ansätze überwachen, bewerten und verfolgen.

Berücksichtigung jeder Grundlage

Unsere vier kurativen Ansätze greifen in allen drei Phasen des “Gen zu Protein”-Prozesses ein. Diese mehrstufige Strategie erhöht **unsere Erfolgsaussichten** erheblich.





Behandeln

//////////
BENÖTIGTE
MITTEL

3.3 Mio \$

Während wir erwarten, dass die Korrektur der Ursache von Rett an ihrer eigentlichen Quelle eine tiefgreifende Wiederherstellung der Funktion ermöglicht, können Medikamente und therapeutische Interventionen, die nach **MECP2** erfolgen, möglicherweise einige der Symptome lindern. Diese nachgelagerten Interventionen, die alle derzeit erforschten Behandlungen (Ketamin, IGF1, Trofi-Nitid, Sarizotan, Copaxon, Statine usw.) umfassen, sollten als Behandlungen und nicht als Heilmittel betrachtet werden. Wir werden alle Entwicklungsprogramme genau beobachten und gezielt in diejenigen investieren, die am ehesten signifikante Auswirkungen auf die Symptome haben.

GEMEINSAM DAS RETT SYNDROM BESIEGEN!*

Spendenkonto:
Rett Syndrom Deutschland e.V.
Hamburger Sparkasse
IBAN DE 28 200 505 501 385 272727
BIC: HASPDEHHXXX

Bitte vergessen Sie dabei nicht,
Ihren Namen und Ihre Adresse für
die Spendenbescheinigung anzugeben.

*Mit Ihrer Unterstützung helfen Sie den Weg zu verkürzen und eine der ersten Hirnleistungsstörungen reversibel zu machen.

Das Rett Syndrom ist die am stärksten körperbehindernde Erkrankung des autistischen Spektrums. Der Rett Syndrom Deutschland e.V. unterstützt Forschungsprojekte, die das Ziel einer erprobten und zugelassenen Therapie haben.



**RETT SYNDROM
DEUTSCHLAND e.V.**
VEREIN FÜR FORSCHUNGSFÖRDERUNG

RETT SYNDROM DEUTSCHLAND e.V.
Lügghäuser Straße 105
51503 Rösrath

1. Vorsitzende: Claudia Petzold*

Telefon 02205. 898 59 74

info@rett-sd.de

www.rett-syndrom-deutschland.de

* 2. Vorsitzende: Bettina Ley | Kassenwart: Dr. Claus Roggatz