

Im Jahr 2017 stellt der Rett Syndrome Research Trust 6,2 Millionen USD bereit, um eine Heilbehandlung des Rett-Syndroms zu beschleunigen

Trumbull, CT - Heute hat der Rett Syndrome Research Trust (RSRT) bekanntgegeben, dass im Jahr 2017 die Summe von **6,2 Millionen USD** für die Forschung bereitgestellt wurde. Das einzige und dringende Ziel des RSRT ist die Überwindung des Rett-Syndroms und verwandter Störungen. Dafür hat der RSRT seit seiner Gründung im Jahr 2008 bisher **47 Millionen USD** für sowohl die Grundlagenforschung als auch für die klinische Forschung bereitgestellt.

Das Rett-Syndrom wird durch Mutationen an einem Gen mit dem Namen MECP2 verursacht, was zu einer Kette zerstörerischer Symptome führt, die sich mit der Zeit verschlimmern. Diese Symptome zeigen sich zuerst in der frühen Kindheit und machen die Betroffenen für den Rest ihres Lebens abhängig von Vollzeitpflege.

Im letzten Jahr hat der RSRT einen mit 33 Millionen USD geförderten dreijährigen strategischen Forschungsplan unter dem Titel *Weg zur Heilung* ins Leben gerufen, der sich auf vier Hauptteilen zusammensetzt: *Heilen, Behandeln, Ermöglichen, Lernen*. Die Fördergelder im Jahr 2017 verstärken und erweitern die Teile *Heilen* und *Behandeln* des Gesamtplans. Der Teil *Heilung* umfasst vier mutige Ansätze, die Rett an dessen Wurzel angreifen: Gentherapie, Reaktivierung des MECP2 auf dem inaktiven X-Chromosom, RNA-Modifikation und Proteinersatz. Der Teil *Ermöglichen* stellt sicher, dass mögliche Behandlungserfolge sowohl im Labor als auch im klinischen Bereich zuverlässig gemessen werden können, und zwar durch die Erzeugung von Zellenlinien und anderen wertvollen Ressourcen, die für die Erprobung neuer Therapien im Labor benötigt werden, und durch Ergebnismessungen sowie eine Entwicklungsinitiative für Biomarker, um die Hauptparameter zu identifizieren, die eine Wirksamkeit bei Patienten vorhersagen oder damit im Zusammenhang stehen.

„Die Aufgabe des RSRT ist die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden und einer Heilmöglichkeit für das Rett-Syndrom. Der bemerkenswerte Fortschritt während des letzten Jahres hat einen spürbaren Optimismus dafür entzündet, dass es eine Heilung des Rett-Syndroms geben kann. Da man aber nicht vorhersehen kann, wo zuerst therapeutische Durchbrüche stattfinden werden, möchte der RSRT die Erfolgsmöglichkeiten insofern steigern, als er die vielversprechendsten Behandlungsmethoden parallel verfolgt. Daher ist unser Hauptmaßstab für Erfolg die Breite und Stärke unserer Ansätze in der therapeutischen Entwicklung“, sagte Randall Carpenter, Arzt und wissenschaftlicher Leiter beim RSRT.

Höhepunkte der RSRT-Förderungen im Jahr 2017:

- **Eine Förderung in Höhe von 1,6 Millionen USD** erhielt der Arzt Dr. James Wilson, der mit einem Hauptaugenmerk auf der Verbesserung der Verabreichung von Genen an das Gehirn unserem *Gentherapie-Konsortium* beiträgt. Seit dreißig Jahren ist Dr. Wilson ein

Pionier und führender Wissenschaftler auf dem Gebiet der Gentherapie, wo er eine Reihe bahnbrechender Entdeckungen geliefert hat. Er betreibt das größte, akademisch basierte Gentherapieprogramm der Welt. Die Beteiligung von Dr. Wilson an unserem *Konsortium* verstärkt tiefe Einsichten sowie Ressourcen und weitere bestehende Kooperationen mit einigen größeren pharmazeutischen und Biotechnologie-Partnern auf dem Gebiet der Gentherapie.

- Dr. Stuart Cobb ist ebenfalls Mitglied unseres *Gentherapie-Konsortiums*. Über die traditionelle Gentherapie hinaus entwickelt das Cobb-Labor ebenso eine Behandlung, die als „Spliceosome-Mediated RNA Trans-Splicing/SMaRT (auf Deutsch in etwa: Spleißosom-gesteuerte Transverbindung der RNA) bezeichnet wird. Diese Technologie würde die Korrektur der großen Mehrheit der MECP2-Mutationen ermöglichen, indem sie die Exone 3 und 4 heraustrennt und sie durch mutationsfreie Exone ersetzt. **Die aktuelle Förderung mit 290.000 USD** fördert eine Beschleunigung dieser spannenden Technologie. Die SMaRT-Reagenzien müssen über einen Vektor ins Gehirn gelangen und entsprechend sind unsere Bemühungen auf dem Gebiet der Gentherapie ebenfalls relevant für diesen Ansatz.
- Dr. Rudolf Jaenisch erhielt eine **Förderung in Höhe von 600.000 USD**, um eine neuartige Technologie mit dem Namen CRISPR voranzutreiben, welche die Welt der Wissenschaft im Sturm erobert hat. CRISPR wird eingesetzt, um epigenetische Moleküle an das inaktive MECP2 zu verabreichen, wobei dessen Aktivierung durch das gleichzeitige Entfernen von Methylmarkierstellen sowie das Hinzufügen von Acetylmarkierstellen erreicht werden soll. An dieser Stelle sollte man sich darüber im Klaren sein, dass die Träger und epigenetischen Moleküle von CRISPR über Vektoren in ähnlicher Weise wie bei der Gentherapie zum Patienten gelangen müssen. Also sind alle unsere wertvollen Erkenntnisse aus unserer gentherapeutischen Arbeit ebenfalls auf diese Strategie anwendbar.
- **Eine Förderung in Höhe von 142.000 USD** wird eine Pilotstudie im Labor von Dr. Ben Philpot finanzieren, um die Reaktivierung des stummen MECP2 durch einen neuartigen Ansatz zu erforschen. Dabei kommen genetische Werkzeuge mit dem Namen Zinkfinger-Protein zum Einsatz, die direkt mit dem Abschnitt interagieren, der für das An- und Abschalten des MECP2-Gens verantwortlich ist und „der Beförderer“ genannt wird. Bei an Rett erkrankten Nervenzellen wird der Beförderer der normalen MECP2-Genkopie „abgeschaltet“ gehalten, was durch bestimmte Veränderungen geschieht, die eine Bindung von Proteinen verhindern, so genannte Transkriptionsfaktoren. Zinkfinger-Proteine sind so gestaltet, dass sie den MECP2-Beförderer direkt anvisieren und Transkriptionsfaktoren lokal verabreichen, sodass der stummgeschaltete Zustand übersteuert und die Genaktivierung direkt gestartet wird. Am Ende müssen vielversprechende Zinkfinger-Proteine/Transkriptionsfaktor-Komplexe ins Gehirn gelangen. Die Vektoren, die unser *Gentherapie-Konsortium* entwickelt hat, können leicht angepasst werden, um diese Verabreichung zu ermöglichen.

- **Förderung in Höhe von 500.000 USD** erhielt das Biotechnologie-Unternehmen Q-State Biosciences und weitere 54.000 USD gingen an den Partner Dr. Michael Greenberg. Damit soll unser Ziel verfolgt werden, Präzisionsmedizin für Betroffene des Rett-Syndroms zu entwickeln. Das Unternehmen hat Methoden entwickelt, bei denen die Zellen von Betroffenen mit Mutationen an MECP2 verwendet werden, um die Krankheit zu untersuchen, mögliche Behandlungswege zu erforschen und hoffentlich die Reaktion eines Betroffenen auf spezielle Wirkstoffe vorherzusagen. In der gegenwärtigen Studie wird der Vorgang zur Erzeugung eines „Gehirns in der Schale“ optimiert und die Veränderungen, die sich aus den Rett-Mutationen ergeben, vollständig beschrieben. Medikamente und biologische Wirkstoffe werden dann an diesen Zellen getestet. Dieser Ausgangspunkt hat für alle unsere Programme Implikationen - von unseren Heilprogrammen wie Genterapie, RNA-Bearbeitung, MECP2-Reaktivierung und RNA Transsplicing bis hin zu nachgelagerten Medikamenten wie beispielsweise Ketaminen.
- **Eine Förderung in Höhe von 2,4 Millionen USD** hat die Gründung des *Rett-Syndrom-Konsortiums für klinische Versuche* ermöglicht. Dessen Ziel ist es, Fachärzte für Rett mit dem Personal und den Ressourcen auszustatten, die für eine zeitnahe und effiziente Durchführung von qualitativ hochwertigen klinischen Studien erforderlich sind. Dieses *Konsortium* wird zunächst die folgenden Rett-Syndrom-Kliniken fördern: *Boston Children's Hospital, Dr. David Lieberman & Dr. Mustafa Sahin - Children's Hospital of Philadelphia, Dr. Eric Marsh - Vanderbilt University Medical Center, Dr. Jeff Neul - Children's of Alabama, Dr. Alan Percy - Center for Rare Neurological Diseases (Atlanta), Dr. Daniel Tarquinio*

„Ich habe eine achtjährige Tochter mit Rett-Syndrom. Was mich interessiert, ist Forschung, die ihr Leben und das Leben aller Kinder und Erwachsenen, die jeden Tag so tapfer gegen diese Krankheit ankämpfen, grundlegend verändern kann. Die Förderungen durch den RSRT im Jahr 2017 tun genau das, und ich fühle mich geehrt und stolz, mit ihnen in Verbindung zu stehen. Jede einzelne Familie, die für uns Geld sammelt und jeder einzelne unserer Spender ermöglicht diese Forschung, und dafür gilt ihnen mein tief empfundener Dank. Diese Förderungen zeigen ebenfalls, wie Monica Coenraads und Randy Carpenter ein Team aus Weltklasse-Wissenschaftlern zusammengestellt haben, um Rett direkt zu bekämpfen“, sagt Tim Freeman, Entwicklungsleiter beim RSRT.

Übersicht der Förderungen in der Kategorie Weg zur Heilung 2017:

Heilen

Genterapie-Konsortium

James Wilson (Universität Pennsylvania)

1.585.886 USD

*Reaktivierung von MECP2 mit
epigenetischen Bearbeitungswerkzeugen zur
Bekämpfung des Rett-Syndroms*

Rudolf Jaenisch (Whitehead-Institut für biomedizinische Forschung)

599.850 USD

*Optimierung der Gentherapie für das
Rett-Syndrom*

Kathrin Meyer (Nationwide Children's Hospital)

221.004 USD

*Pilotstudie zur Reaktivierung des stummen
MECP2 durch künstliche
Transkriptionsfaktoren*

Ben Philpot (Universität North Carolina - Chapel Hill)

141.912 USD

*Zusätzliche Unterstützung für Transsplicing der
RNA*

Stuart Cobb (Universität Edinburgh)

290.000 USD

Ermöglichen

*Entwicklung eines in-vitro Zellsystems zur
Entdeckung und Bewertung der Effekte von
Behandlungskandidaten an Nervenzellen
unter Einsatz von Ips-Zellen von Rett-Patienten*

**Q State BioSciences und Michael Greenberg
(Universität Harvard)**

553.967 USD

Konsortium für klinische Versuche

**David Lieberman & Mustafa Sahin, Eric Marsh,
Jeff Neul, Alan Percy, Daniel Tarquinio**

2.375.000 USD

Tristane Rett Syndrome in Montefiore

Alexandra Djukic

103.000 USD

MECP2 Duplikationssyndrom

Untersuchung des Potenzials von Antisens-Oligonukleotid-Therapie für das MECP2-Duplikationssyndrom
Huda Zoghbi (Baylor College of Medicine)
299.898 USD

Unsere Partner

Die Partner des RSRT, die diese Arbeit unterstützen, sind alle betroffenen Familien, die für uns Geld sammeln, und jeder einzelne oder institutionelle Spender, der mit uns das Gefühl der Dringlichkeit teilt, dass allen, die an Rett oder verwandten Störungen leiden, schnell geholfen werden muss. Einige der Elternorganisationen überall auf der Welt, die beim Ermöglichen dieser Forschung eine Hauptrolle spielen, sind Reverse Rett (UK), Rett Syndrome Research & Treatment Foundation (Israel) Rett Syndrome Ireland und Rett-Syndrom Deutschland. Von Eltern geleitete wichtige Organisationen in den USA, die unsere Arbeit unterstützen, sind Girl Power 2 Cure, Eva Fini Fund beim RSRT, Kate Foundation for Rett Syndrome Research, New Jersey Rett Syndrome Association und Rett Syndrome Association of Massachusetts.

Der Rett Syndrome Research Trust

Der Rett Syndrome Research Trust (RSRT) ist eine Nonprofit-Organisation mit einem ebenso persönlichen wie dringlichen Ziel: Die Heilung des Rett-Syndroms und verwandter Störungen an MECP2. Der RSRT arbeitet am Kern der weltweiten wissenschaftlichen Aktivität sowie ermöglicht Wissensfortschritte und treibt innovative Forschung voran. Im März 2017 hat der RSRT den *Weg zur Heilung* ins Leben gerufen, einen dreijährigen, mit 33 Millionen USD geförderten strategischen Forschungsplan. Der Plan nimmt in erster Linie vier Heilansätze in den Blick, wobei der Gentherapie das Hauptaugenmerk zukommt. Im Juni 2017 hat das Biotechnologie-Unternehmen AveXis seine Absicht angekündigt, das Gentherapie-Programm des RSRT in klinische Versuche zu überführen. Der RSRT hat seit 2008 47 Millionen USD an die Forschung übergeben. Für weitere Informationen besuchen Sie auch www.reverserett.org

Das Rett-Syndrom

Das Rett-Syndrom ist eine neurologische Störung, die vorrangig Mädchen betrifft, aber seltener auch bei Jungen vorkommt. Es tritt zufällig auf, meistens im Alter zwischen 12 und 18 Monaten, und es wird durch zufällige Mutationen am MECP2-Gen auf dem X-Chromosom hervorgerufen. Das Rett-Syndrom ist so zerstörerisch, weil es den Kleinkindern die Sprache, den Einsatz der Hände und normale Bewegung nimmt, oft auch die Fähigkeit zu gehen. Unter den Symptomen finden sich auch Nervosität, Krämpfe, Zittern, Atemschwierigkeiten und schwere Verdauungsprobleme. Während sie körperlich leiden, wird überwiegend angenommen, dass

kognitive Fähigkeiten weitgehend intakt bleiben. Obwohl die meisten Kinder bis ins Erwachsenenalter leben, benötigen sie permanente und vollständige Pflege.