

# Forschung und Therapieentwicklung für Ultra Rare Diseases am Beispiel MCOPS12

Dr. Reinhard Pell  
Obmann Cure MCOPS12

# Diagnose RARB Mutation

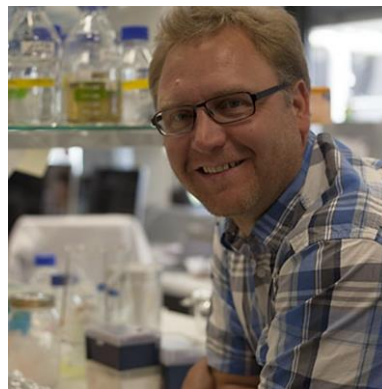


- Mutation im RARB Gen
- Syndromale Mikrophthalmie Typ 12 (MCOPS12)
- Krankheitsmerkmale
  - Mikrophthalmie (od. andere Augenfehlbildungen)
  - niedriger Muskeltonus
  - schwere Bewegungsstörungen (v.a. Dystonie)
  - geistige Beeinträchtigung
  - (Fehlbildungen in Organen)
- ~50 PatientInnen weltweit, keine Therapie

# „When there is no hope, there is science“



Prof. Jacques Michaud  
University of Montreal  
CHU Sainte-Justine Research Centre



Prof. Verdon Taylor  
Universität Basel



Prof. Matt Might  
UAB Hugh Kaul Precision Medicine Institute  
Harvard Medical School

# Gründung des Vereins „Cure MCOPS12“



- Mission
  - Öffentlichkeitsarbeit
  - Unterstützung d. Forschung & Therapieentwicklung

<https://rarbmutation.org>



**Cure  
MCOPS12**

# Forschung für MCOPS12

## Michaud Team

- **Natural History study**
- **Gain of function mouse analysis**  
(transcriptomics, behavioral)



CHU Sainte-Justine



## Krezel Team

- **Gain of function mouse analysis**  
(histochemical, proteomics, behavioral)



Labormäuse mit RARB Genmutation

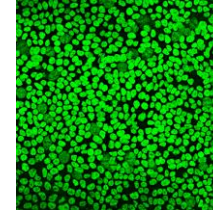


## Poch Team

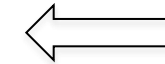
Data FAIRification

## Taylor Team

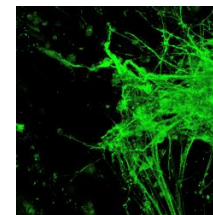
- **Human induced pluripotent stem cells (iPSC)**
- **Generation of *in-vitro* assay**



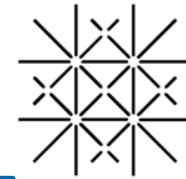
Mutant and control iPSCs



Differentiation



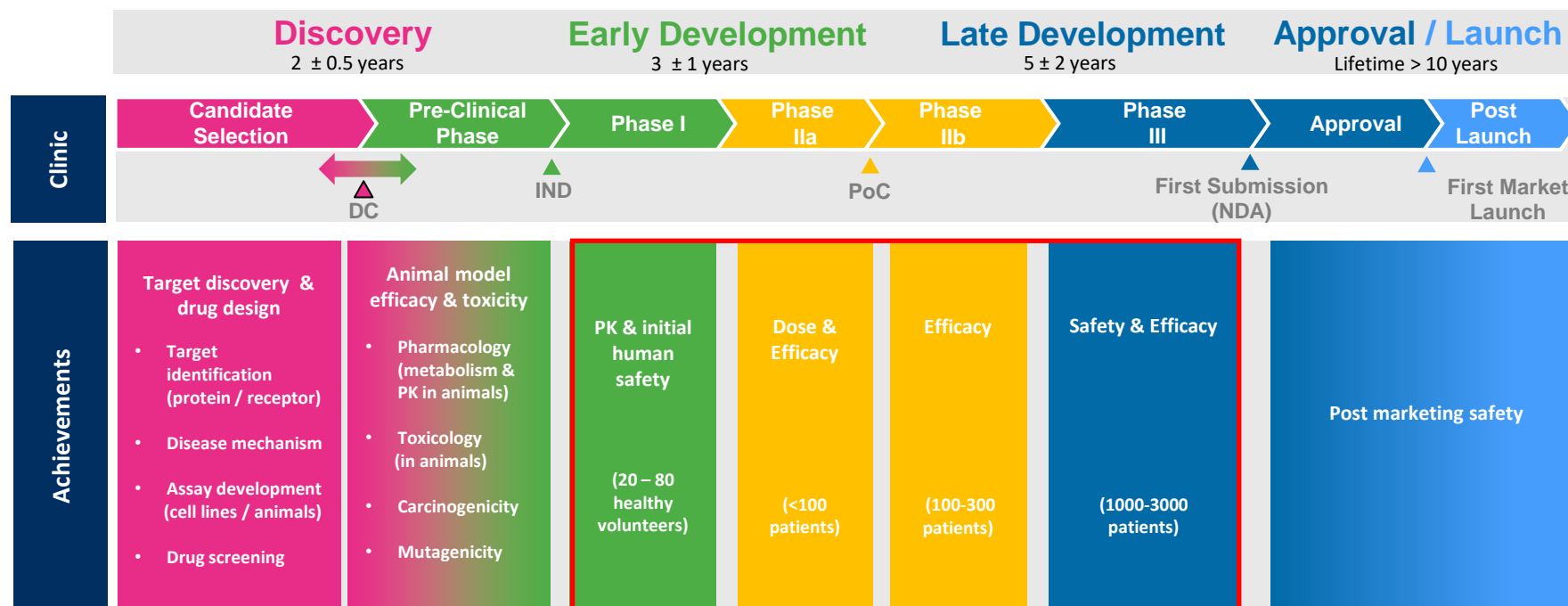
Simon's striatal neurons  
(mutant & corrected)



UNI  
BASEL



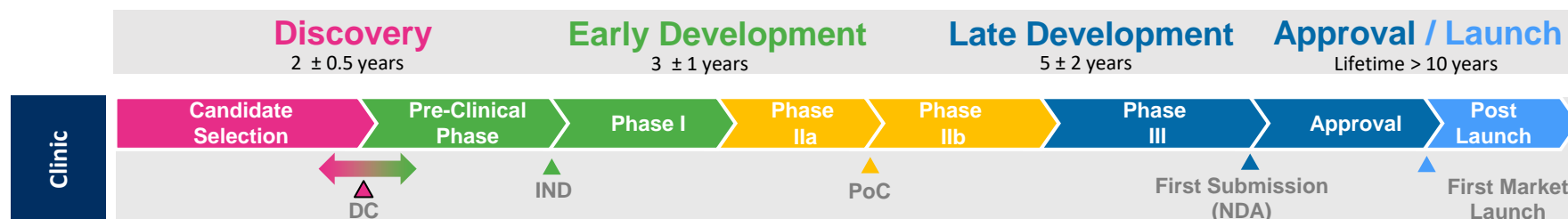
# Der lange (und teure) Weg zu einer Therapie



- **8-12 Jahre** bis zur Genehmigung eines Arzneimittels
- Kosten von **1 – 1,5 Milliarden USD**
- Klinische Studien größter Kostentreiber

DC - Development Compound  
 IND - Investigational New Drug Application  
 PoC - Proof of Concept  
 NDA - New Drug Application  
 PK - Pharmacokinetics

# Entwicklung von Orphan-Arzneimitteln



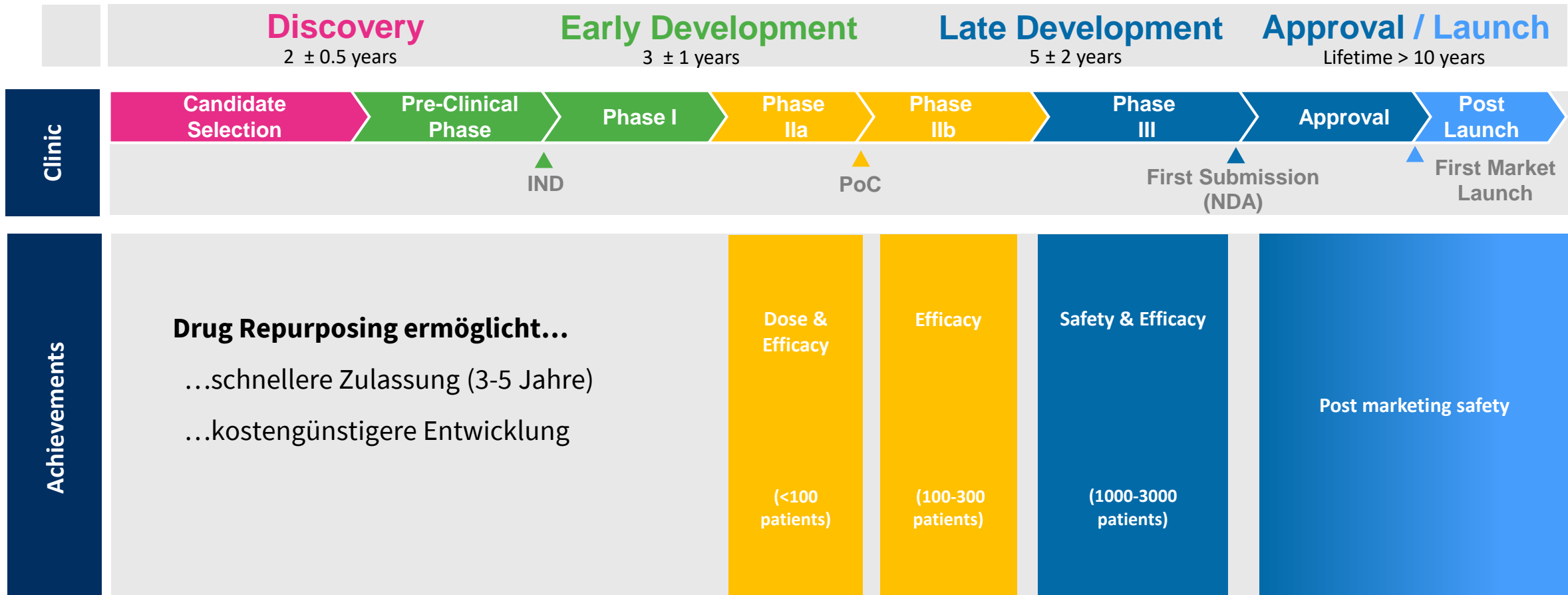
## Orphan Drug Designation (USA, EU, JP, AU) (max. 1-7 PatientInnen pro 10.000 EinwohnerInnen)

- Klinische Studien haben geringeren Umfang -> stark reduzierte Kosten
- FDA: fast track designation, accelerated approval, ... EMA: conditional marketing authorization, ... -> schnellere Zulassung
- Finanzielle Anreize (market exclusivity: 7 Jahre in USA, 10 Jahre in EU)
- Neue Möglichkeiten: Gentherapien & RNA Therapien\*

\*72% aller seltenen Krankheiten sind genetisch bedingt

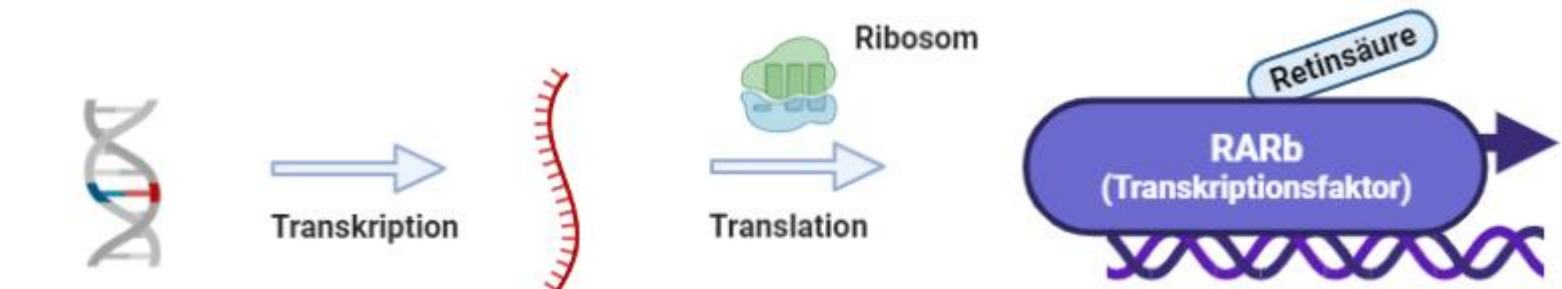
# Drug Repurposing

**Drug Repurposing:** Suche nach neuen Indikationen für etablierte Wirkstoffe





# Zwei Wege zu einer Therapie für MCOPS12



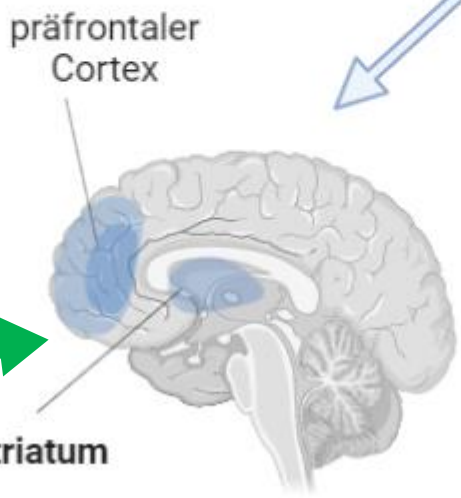
Das mutierte RARb Protein verursacht eine dysfunktionale transkriptionale Aktivität

Diese führt zu einer beeinträchtigten Genexpression in versch. Zielorganen

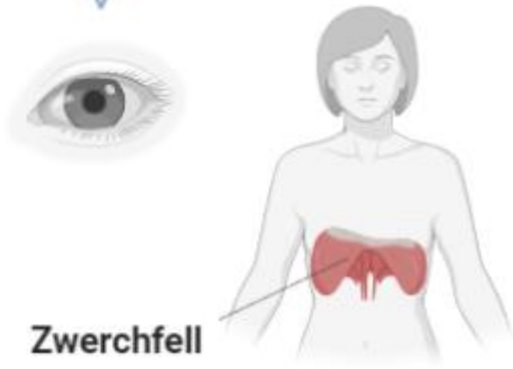
**Gentherapie**

**Antisense Oligonukleotid (ASO) Therapie**

**Drug Repurposing von sechs Wirkstoffen im MCOPS12 Mausmodell**



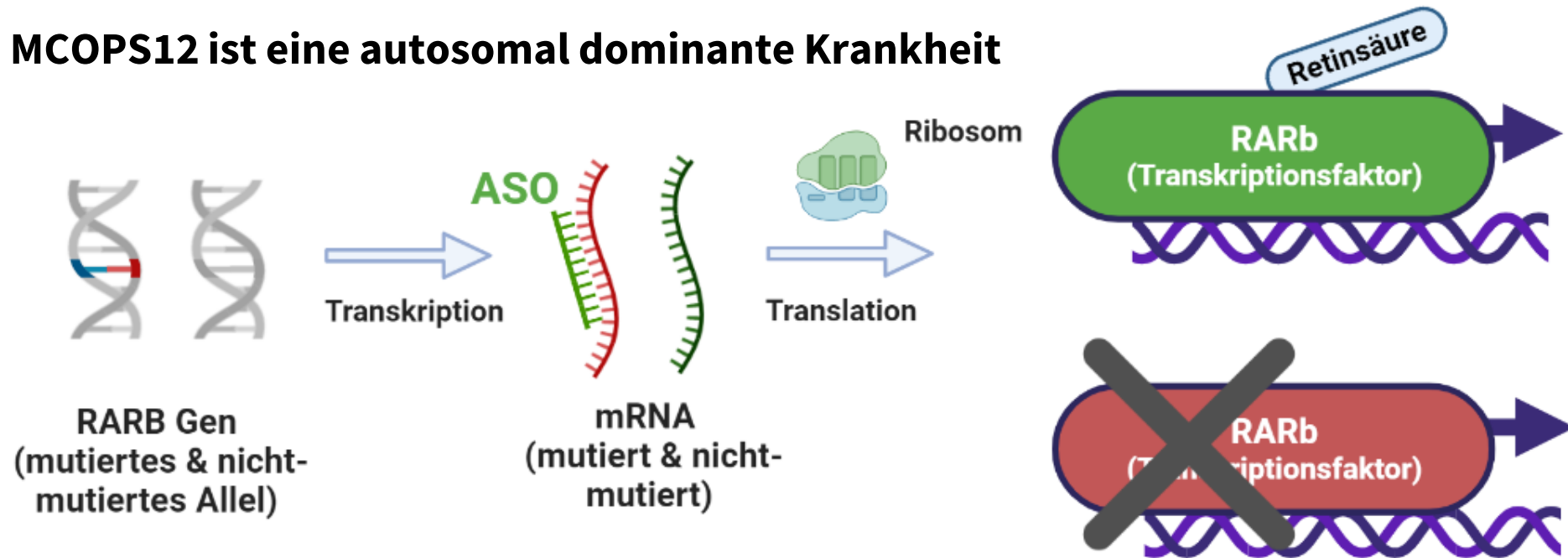
**Dysfunktion im Striatum führt zu Bewegungsstörungen (und geistigen Beeinträchtigungen)**



# ASO Therapie für MCOPS12 – das Konzept

- ASOs: eine sehr junge, aber mittlerweile etablierte Therapieform
  - Spinraza® (Spinale Muskelatrophie)
  - Exondys 51® (Duchenne-Muskeldystrophie)
  - Milasen (Batten-Syndrom)

## MCOPS12 ist eine autosomal dominante Krankheit



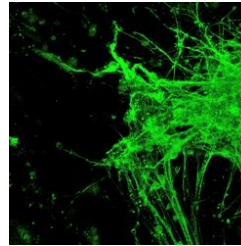
**Allel-spezifische ASO Therapie**

# ASO Therapie für MCOPS12 – der Ablauf

- Ein maßgeschneidertes ASO für Simon (?)



Design &  
Herstellung  
von 50-200 ASOs



Intrathekale  
Verabreichungen des  
ASOs  
**(individueller  
Heilversuch)**

Long read (3<sup>rd</sup> generation)  
Sequenzierung von RARB mRNA

Finden von  
Einzelnukleotid-Polymorphismen  
als „Andockstelle“ für das ASO

Screening der ASOs  
auf Wirksamkeit  
in Simon's Neuronen  
(Zellkultur)

*in-vitro*  
Proof of Concept

Testen der besten ASO  
Kandidaten in  
humanisierten RARB  
Mäusen

- in-vivo* Proof of Concept  
(Wirksamkeit)
- Toxikologische Studien

75000 USD, 4-6 Monate

# Die Spendenkampagnen

- Bis jetzt gesammelte Spenden: 129000 €
- **gofundme Kampagne** <https://www.gofundme.com/f/seeking-a-cure-for-simon>

## Seeking a Cure for Simon

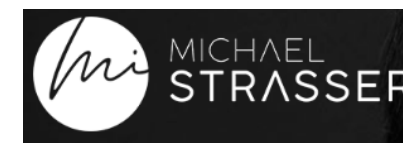


Teamkampagne

Reinhard Pell und Wittney Sadler organisieren dieses Fundraising.

- Spendenziel von 75000€ in 8 Wochen
  - „Pre-Launch“: ~20% des Spendenziels beim Start
  - Wöchentliche Updates während der Kampagne

gofundme™



# Weihnachtswünsche von Cure MCOPS12



- Spendenabsetzbarkeit
  - mit Beginn der Vereinsgründung (aktuell: frühestens nach drei Jahren)
- Mehr Zentren für seltene Krankheiten in AUT
  - Vorbild Frankreich: Inserm
- (stärkere) Förderung der Forschung an seltenen Krankheiten
  - Vorbild Frankreich: AFM-Téléthon
  - Licht ins Dunkel?



**DANKE!**



*It always seems impossible until it's done.*

Nelson Mandela