

## GenSight Biologics annonce la publication dans *Communications Biology* de la preuve de concept pour GS030-Drug Product chez le singe

- Première publication documentant la haute résolution spatiotemporelle et la discrimination de formes par des cellules ganglionnaires de la rétine exprimant ChrimsonR tdT chez le singe
- Ces découvertes indiqueraient un rétablissement de la vision à une acuité supérieure au seuil légal de cécité défini par l'Organisation Mondiale de la Santé

**Paris, France, le 4 février 2021, 7h30 CET** – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique dédiée au développement et à la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui la publication dans le journal *Communications Biology* des résultats de l'étude du produit de thérapie génique GS030-Drug Product (GS030-DP) chez le singe.

L'article\*, publié dans le numéro de janvier 2021 sous le titre "***Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern discrimination compatible with vision restoration in non-human primates***", est la première publication constituant la preuve de concept de l'activation de cellules ganglionnaires de la rétine (RGCs) après traitement par thérapie génique optogénétique avec GS030-DP (rAAV2.7m8-ChrimsonR-tdT) chez le singe. Plus précisément, l'activation spatiotemporelle des RGCs a permis de discriminer les formes, induisant une acuité visuelle de Snellen estimée de 20/249, supérieure au niveau de cécité légale.

« *Nous sommes fiers que ces résultats, qui ont servi à appuyer l'autorisation de l'essai clinique de Phase I/II PIONEER de GS030, soient publiés dans Communications Biology* » a commenté **Bernard Gilly**, cofondateur et Directeur Général de GenSight. « *Cet essai clinique de Phase I/II recrute actuellement des patients atteints de rétinopathie pigmentaire dont la vision est limitée à la perception de la lumière, et son objectif est de démontrer que les résultats observés chez le singe se traduisent en rétablissement de la vision utile chez ces patients* ».

GS030-DP (rAAV2.7m8-ChrimsonR-tdT) est un vecteur viral optimisé codant pour l'opsine Chrimson R, une protéine photosensible. Activée par la lumière orange, ChrimsonR rend la cellule qui l'exprime sensible à la lumière, une fonction perdue dans les maladies rétinienne causant la dégénérescence des photorécepteurs. La thérapie optogénétique GS030 combine l'expression cellulaire d'opsines photosensibles et une stimulation lumineuse adaptée générée par un appareil optronique portable (GS030-MD).

Les résultats des études précliniques de GS030-DP ont permis l'initiation du premier essai clinique en optogénétique chez l'Homme, l'étude de phase I/II PIONEER qui évalue la sécurité et tolérabilité de la thérapie combinée GS030 (GS030-DP + GS030-MD) chez des patients atteints de rétinopathie pigmentaire avancée.

« Cette étude préclinique chez le singe représente une étape importante dans la validation clinique de notre approche pour rétablir une vision utile chez des personnes aveugles atteints de maladies rétinienne. Cette aventure a commencé il y a plus d'une décennie par une collaboration entre mon équipe à l'Institut de la Vision à Paris<sup>a</sup> et celle du Pr. Botond Roska, et a bénéficié de l'appui scientifique de l'équipe d'Ed Boyden au Massachusetts Institute of Technology (MIT) à Boston » déclare le professeur **José-Alain Sahel**, co-fondateur de GenSight et de l'Institut de la Vision, directeur de l'IHU FOReSIGHT, et président du département d'ophtalmologie à l'école de médecine de l'université de Pittsburgh. « Nous espérons que les résultats de l'essai clinique PIONEER confirmeront l'efficacité d'une thérapie optogénétique dans l'intérêt des patients. »

### L'expression de ChrimsonR-tdT dans la rétine de primates est sûre et bien tolérée

L'injection intravitréenne de rAAV2.7m8-ChrimsonR-tdT et l'expression de la protéine ChrimsonR-tdT dans la rétine n'a pas induit de réaction immunitaire ou d'inflammation intraoculaire significative. En conditions de lumière ambiante, aucune photophobie ni changement de comportement lié à la fonction visuelle n'a été rapporté chez aucun des animaux injectés avec rAAV2.7m8-ChrimsonR-tdT. Notons que la fréquence de la lumière orange nécessaire à l'activation de ChrimsonR est bien plus sûre pour la rétine que les fréquences lumineuses du spectre bleu, dont la phototoxicité est reconnue.<sup>2</sup>

### Le vecteur viral AAV2.7m8 permet une transduction plus efficace des cellules ganglionnaires de la rétine (RGCs)

Le vecteur viral optimisé AAV2.7m8 a été généré par développement *in vivo* et sélectionné pour sa capacité à transduire efficacement les cellules rétinienne lors de l'injection intravitréenne.<sup>1</sup> L'article de Gauvain *et al.* rapporte qu'après injection intravitréenne chez des macaques, AAV2.7m8 a une efficacité de transduction des RGCs plus élevée que le vecteur non optimisé AAV2. Une intense expression cellulaire de ChrimsonR-tdT a été observée dans la région péri-fovéale de la rétine, là où se concentrent les RGCs. Les auteurs notent aussi que le marqueur protéique fluorescent td-Tomato fusionné à ChrimsonR semble favoriser l'expression cellulaire de l'opsine.

La dose thérapeutique de rAAV2.7m8-ChrimsonR-tdT a été établie à  $5 \times 10^{11}$  génomes viraux (gv)/œil, car elle confère une bonne sensibilité à la lumière et permet une expression cellulaire dans la rétine plus élevée dans une zone plus étendue.

### ChrimsonR-tdT génère un photocourant avec une résolution spatiotemporelle élevée

Les tests fonctionnels (matrices de 256 microélectrodes) ont montré que les RGCs exprimant ChrimsonR-tdT étaient seulement activées par la lumière orange à une intensité d'au moins  $10^{15}$  photons  $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ , et ne répondaient pas à la lumière ambiante.

Les tests de stimulation *ex vivo* de la rétine ont montré que la réponse électrophysiologique des RGCs exprimant ChrimsonR suivait précisément la durée et la fréquence des pulsations lumineuses activant l'opsine. De plus, la stimulation localisée des RGCs a induit une réponse neuronale en rapport avec la taille et la position des pulsations lumineuses.

### La stimulation optogénétique des RGCs exprimant ChrimsonR-tdT pourrait induire le rétablissement de l'acuité visuelle

Gauvain *et al.* ont démontré que l'activité électrophysiologique des RGCs exprimant ChrimsonR-tdT concordait avec la direction et la vitesse d'un stimulus visuel en mouvement. Par ailleurs, l'activation spatiotemporelle de la rétine traitée était spécifique à la forme des symboles présentés (carré, rond, croix

<sup>a</sup> Serge Picaud, Jens Duebel, Deniz Dalkara et Grégory Gauvain

de tailles différentes), ce qui semble indiquer une capacité à discriminer les formes. Le niveau observé de discrimination des formes par la rétine correspondait à une acuité visuelle Snellen de 20/249 (1.1 LogMAR), un niveau supérieur au seuil légal de cécité défini par l'Organisation Mondiale de la Santé.<sup>3</sup> Les auteurs ont conclu que « ces résultats jettent les fondements de l'essai clinique en cours PIONEER testant rAAV2.7m8-ChrimsonR-tdT dans le rétablissement de la vision chez des patients atteints de rétinite pigmentaire. »

L'article est disponible en ligne sur <https://www.nature.com/articles/s42003-020-01594-w>

GenSight Biologics prévoit de publier des résultats préliminaires chez les premiers patients de l'étude PIONEER dans le courant du premier semestre 2021.

**\*À propos de l'article:**

**Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern discrimination compatible with vision restoration in non-human primates**

**Auteurs:**

Gregory Gauvain<sup>1</sup>, Himanshu Akolkar<sup>1,2</sup>, Antoine Chaffiol<sup>1</sup>, Fabrice Arcizet<sup>1</sup>, Mina A. Khoei<sup>1</sup>, Mélissa Desrosiers<sup>1</sup>, Céline Jaillard<sup>1</sup>, Romain Caplette<sup>1</sup>, Olivier Marre<sup>1</sup>, Stéphane Bertin<sup>3</sup>, Claire-Maëlle Fovet<sup>4</sup>, Joanna Demilly<sup>4</sup>, Valérie Forster<sup>1</sup>, Elena Brazhnikova<sup>1</sup>, Philippe Hantraye<sup>4</sup>, Pierre Pouget<sup>5</sup>, Anne Douar<sup>6</sup>, Didier Pruneau<sup>6</sup>, Joël Chavas<sup>6</sup>, José-Alain Sahel<sup>1,2,3</sup>, Deniz Dalkara<sup>1</sup>, Jens Duebel<sup>1</sup>, Ryad Benosman<sup>1,2</sup>, Serge Picaud<sup>1</sup>.

**Affiliations:**

- <sup>1</sup> Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 17 rue Moreau, F-75012 Paris, France.
- <sup>2</sup> Department of Ophthalmology, University Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA.
- <sup>3</sup> CHNO des Quinze-Vingts, INSERM-DGOS CIC 1423, 28 rue de Charenton, F-75012 Paris, France.
- <sup>4</sup> Département des Sciences du Vivant (DSV), MIRcen, Institut d'imagerie Biomédicale (I2BM), Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA), 92260 Fontenay-aux-Roses, France.
- <sup>5</sup> ICM, UMRS 1127 UPMC – U 1127 INSERM – UMR 7225 CNRS, Paris, France.
- <sup>6</sup> GenSight Biologics, 74, rue du faubourg Saint Antoine, F-75012 Paris, France.

**Références:**

1. Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR, Visel M, Yin L, Merigan WH, Flannery JG, Schaffer DV. In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. *Sci Transl Med*. 2013 Jun 12;5(189):189ra76.
2. Vicente-Tejedor J, Marchena M, Ramírez L, García-Ayuso D, Gómez-Vicente V, Sánchez-Ramos C, de la Villa P, Germain F. Removal of the blue component of light significantly decreases retinal damage after high intensity exposure. *PLoS One*. 2018 Mar 15;13(3):e0194218.
3. World Health Organization, International Classification of Diseases 11 (2018): <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fententy%2f1103667651>

**Contacts**

**GenSight Biologics**

Directeur Administratif et Financier  
Thomas Gidoïn  
[tgidoïn@gensight-biologics.com](mailto:tgidoïn@gensight-biologics.com)  
+33 (0)1 76 21 72 20

**NewCap**

Relations avec les Medias  
Annie-Florence Loyer  
[afloyer@newcap.fr](mailto:afloyer@newcap.fr)  
+33 (0)6 88 20 35 59

**LifeSci Advisors**

Relations avec les Investisseurs  
Guillaume van Renterghem

**Orpheon Finance**

Investisseurs Particuliers  
James Palmer

### À propos de GenSight Biologics

GenSight Biologics S.A. (GenSight Biologics) est une société biopharmaceutique dédiée au développement et à la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central. Le portefeuille de recherche de GenSight Biologics s'appuie sur deux plates-formes technologiques : le ciblage mitochondrial (*Mitochondrial Targeting Sequence*, ou MTS) et l'optogénétique, visant à préserver ou restaurer la vision chez les patients atteints de maladies neurodégénératives de la rétine. En utilisant son approche de thérapie génique, les candidats médicaments de GenSight Biologics sont destinés à offrir aux patients une récupération visuelle fonctionnelle durable après une seule injection intra-vitréenne dans chaque œil. Développé dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), le principal produit candidat de GenSight Biologics, LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparavec), est actuellement en cours d'examen pour enregistrement en Europe, et en phase III préalablement au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (*Biologics License Application* [BLA]).

### À propos de GS030

GS030 s'appuie sur la technologie optogénétique mise au point par GenSight Biologics une approche innovante visant à restaurer la vision chez des patients aveugles, combinant une thérapie génique oculaire à la stimulation lumineuse de la rétine. Appliquée aux maladies causant la dégénérescence des photorécepteurs, la thérapie génique GS030-DP code une protéine photosensible (ChrimsonR-tdT) qui rend les cellules ganglionnaires de la rétine sensibles à la lumière. ChrimsonR-tdT est une channelrhodopsine activée par la lumière orange à haute intensité. Par conséquent, un dispositif de stimulation lumineuse spécifique est nécessaire pour activer la rétine traitée. Les lunettes de stimulation lumineuse GS030-MD encodent les données de la scène visuelle en temps réel et projettent sur la rétine traitée un faisceau lumineux à une fréquence et intensité spécifiques. Le traitement optogénétique GS030 requiert le port du dispositif de stimulation lumineuse afin de restaurer la fonction visuelle des patients. Avec le soutien de l'Institut de la Vision à Paris et de l'équipe du Dr. Botond Roska au Friedrich Miescher Institute à Bâle, GenSight Biologics développe son second candidat-médicament, la thérapie optogénétique combinée GS030, dans le but de restaurer la vision chez des patients souffrant de rétinopathie pigmentaire (RP). La RP est une maladie orpheline causée par plus d'une centaine de mutations dans différents gènes impliqués dans le cycle visuel. Or, la technologie optogénétique de GenSight Biologics est indépendante des mutations génétiques responsables de la maladie. Cette technologie ouvre donc la voie à d'autres applications dans des maladies de la rétine impliquant la dégénérescence des photorécepteurs, telles que la forme sèche de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA sèche ou dry-AMD).

### À propos de l'optogénétique

L'optogénétique est une technique biologique combinant le transfert d'un gène codant pour une protéine photosensible dans des cellules neuronales, les rendant sensibles à la lumière, et l'utilisation d'un appareil optique et électronique (optronique) projetant de la lumière sur les cellules traitées afin de stimuler une activité neuronale. Il s'agit ainsi d'une méthode de neuromodulation pouvant être utilisée pour modifier ou contrôler individuellement l'activité de certains neurones *in vivo*, avec une extrême précision spatiale et temporelle. L'optogénétique est largement utilisée dans les laboratoires de recherche du monde entier et constitue une approche prometteuse dans les domaines de la cécité et des maladies neurologiques.

### À propos de la rétinopathie pigmentaire (RP)

La rétinopathie pigmentaire (RP) est une famille de maladies génétiques orphelines causées par plus de 100 mutations dans différents gènes du cycle visuel. Les patients atteints de RP commencent généralement à perdre la vue à l'adolescence, jusqu'à la cécité totale vers 40 ans. La RP est la cause héréditaire de cécité la plus répandue dans les pays développés, avec une prévalence d'environ 1.5 million de personnes atteintes dans le monde. En Europe et aux Etats-Unis, entre 350 000 et 400 000 patients sont atteints de RP et, chaque année, entre 15 000 et 20 000 nouveaux patients perdent la vue. Aucun traitement curatif de la RP n'est aujourd'hui disponible.