

EuroHear: Die Ent- der angeborenen



© COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE, 2005

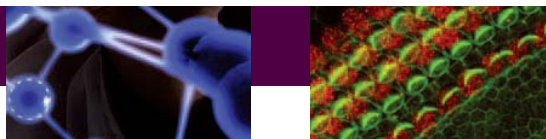
2005 wurde ein großes Forschungsprogramm namens EuroHear auf internationaler Ebene ins Leben gerufen. Verantwortlich ist Prof. Christine Petit vom Pasteur Institut, die sich mit genetisch bedingten Sinnesdefiziten beschäftigt. Ziel ist die Identifikation der Gene, die für die Schallempfindungsschwerhörigkeit zuständig sind. EuroHear vereint 25 Institute in 10 Ländern.

EuroHear: Deciphering Genetic Deafness

In Europe, more than 40 million people suffer from hearing disorders and a third of those over the age of 65 have presbycusis. A vast research programme is currently being pioneered on an international scale: the EuroHear European project. It was launched in March 2005 under the leadership of Professor Christine Petit, Director of the INSERM Unit 587, Sensory Deficit Genetics, at the Pasteur Institute. It aims to identify the genes responsible for perception deafness, one of which is presbycusis, and to explain the molecular and cellular mechanisms at work in the development and functioning of the internal ear. Considered a multidisciplinary effort, EuroHear unites 25 bodies from 10 countries, or 250 scientists altogether who will, in time, supply the basis on which research for new therapy methods will be based on.

■ Deafness And Genetics

Over the past few years research has been associated with the two words 'deafness and genetics'. The European project EuroHear, initiated at the beginning of 2005, aims to supply further knowledge of the development and functioning of the internal ear and to identify the origin of molecular defects of hereditary hearing impairment, including the most frequent forms and later appearance (presbycusis). The objective is to open the way for the development of therapies that would slow down or even regress hearing loss. Heading the project is, Professor Christine Petit, Director of INSERM Unit 587,

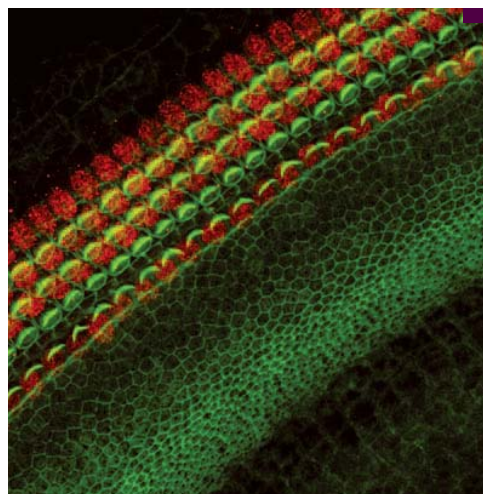


schlüsselung Taubheit

■ ■ Schwerhörigkeit und Genetik

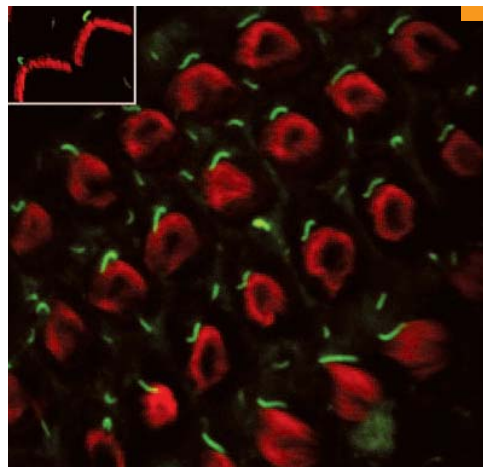
In den letzten Jahren war die Forschung in unserer Branche immer mit zwei Worten eng verbunden: Schwerhörigkeit und Genetik. Das europäische Projekt EuroHear, das im März 2005 aus der Taufe gehoben wurde, hat sich es zur Aufgabe gemacht, mehr über die Entwicklung und Arbeitsweise des Innenohrs herauszufinden und den Sitz der molekularen Defekte bei vererbten Schwerhörigkeiten zu identifizieren. Das Ziel dabei ist, mögliche Therapien zu finden, die den Prozess der Hörverschlechterung aufhalten oder gar rückgängig machen können. Den Vorsitz des Projektes hat Christine Petit, Direktor der „INSERM Unit 587“, Abteilung „Sensory Deficit Genetics“, im Pasteur Institut in Paris, deren frühere Arbeiten über vererbte und nicht-syndromatische angeborene Schwerhörigkeiten hat die Rolle der Genetik auf diesem Gebiet her-

Dr. R. HERTZANO & Pr. K.B. AVRAHAM

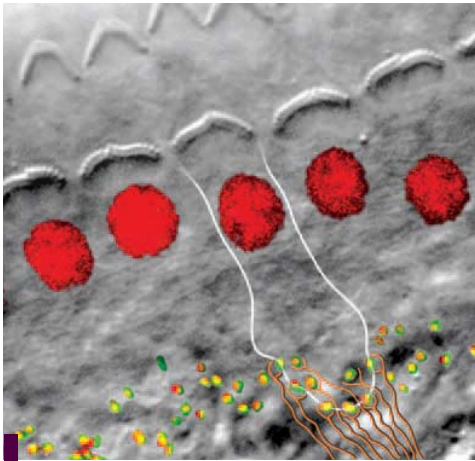


THE SENSORY EPITHELIUM OF THE INNER EAR. RED LABELS THE NUCLEI OF THE HAIR CELLS, DEMONSTRATING THE PRESENCE OF THE Pou4f3 TRANSCRIPTION FACTOR. MUTATIONS IN Pou4f3 UNDERLIE HUMAN NONSYNDROMIC HEARING IMPAIRMENT. GREEN LABELS ACTIN IN THE INNER EAR, WHICH IS A MAJOR COMPONENT OF THE STEREOCILIA OF THE HAIR BUNDLE. (HERTZANO ET AL 2004)

Dr. R. HERTZANO & Pr. K.B. AVRAHAM



2 NORMAL HAIR CELLS IN THE TOP LEFT CORNER, WITH RED LABELLING THE ACTIN RICH STEREOCILIA AND GREEN LABELLING THE TUBULIN RICH KINOCILIUM. IN THE MAJOR PART OF THE FIGURE, THE ABNORMALLY SHAPED STEREOCILIA COME FROM THE HEADBANGER MUTANT MOUSE, WHICH IS A MODEL FOR HUMAN LOW FREQUENCY HEARING IMPAIRMENT. (RHODES ET AL 2004)



INNERE HAARZELLEN UND IHRE SYNAPSEN MIT DEN AUDITORISCHEN NERVENFASERN.

Dr. D. KIMMICH & Pr. T. MOSER

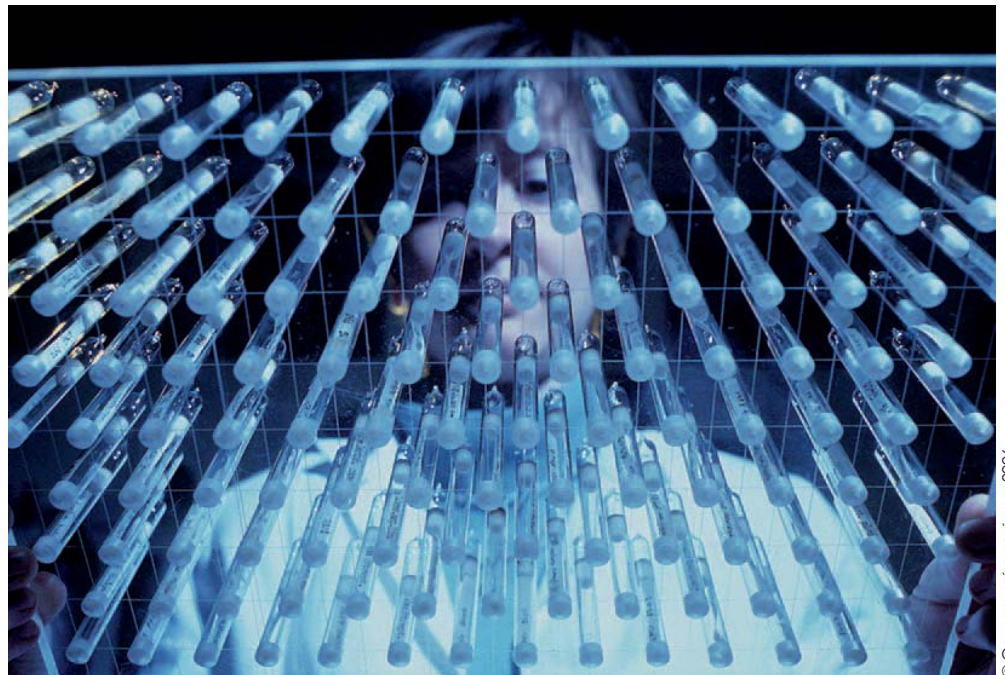
“Wir haben die Hälfte der 40 Gene gefunden, die für die Taubheit verantwortlich sind.”

Funktionsweise des Gehörs auf der zellulären und molekularen Ebene verstehen wollen.“

■ ■ Ein europäisches Projekt

Das Programm ist weitreichend. EuroHear ist ein weit verzweigtes Netzwerk, in seiner Größe, seinem Management und seiner Mission. Es ist bei der Europa-Kommission in der Rubrik „Eu-

ropean Technological Research and Development“ als „Sixth Framework Program“ registriert und wird mit 12,5 Millionen Euro unterstützt. Das ist das erste Mal, dass dafür Geld zur Verfügung gestellt wurde. Christine Petit koordiniert die wissenschaftlichen Aktivitäten assistiert von Karen Avraham von der Universität Tel Aviv. Ärzte, Genetiker, Molekular- und Zellbiologen, Elektrophysiologen und Biophysiker,



© COMMUNAUTE EUROPEENNE, 2006

vorgehoben und den Weg frei gemacht für die molekularbiologische Diagnose und in der Folge für die vorgeburtliche Beratung. EuroHear ist genau genommen die Erweiterung von zwei Vorläuferprogrammen, die ebenfalls von Petit geleitet wurden. „Diese Programme haben eine kleine Gruppe von Forschungseinrichtungen zusammengeführt, deren Ziel die Erforschung der für die Taubheit bei Menschen und Mäusen verantwortlichen Gene ist“, erklärt Petit. Das Konsortium war sehr erfolgreich und hat die Hälfte der 40 bekannten Gene gefunden, die für die nicht-syndromatisch angeborenen Taubheiten verantwortlich sind. Mit dieser Forschung ist Europa führend. „Das hat uns ermutigt, noch mehr Forschungseinrichtungen für ein multidisziplinäres Projekt zusammenzubringen, das unverzichtbar ist, wenn wir die Entstehung und

Sensory Deficit Genetics at the Pasteur Institute, whose previous work on the role of inherited in forms of isolated deafness (non-syndromic) congenital or early onset in children (see the french issue of Audio infos No. 68) had given weight to the role of genetics in hearing impairment and opened the way for molecular diagnosis and, consequently, an enlightened genetic counselling. EuroHear is registered as an extension of two other European programmes already led by Christine Petit. “These grouped together a small number of laboratories whose goal was to research the genes responsible for deafness in humans and mice,” explains Professor Christine Petit. This consortium was very effective and revealed half of the 40 known genes responsible for the isolated forms of hearing impairment, making the European research a first in the international arena. ‘This success reinforced in us the idea of proposing a project that united more European laboratories and whose objective would be multidisciplinary in nature, an absolutely essential condition in order to progress in the understanding, at the cellular

and molecular level, of the development and functioning of the organ of hearing.’

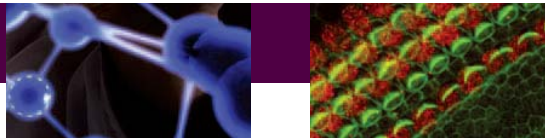
■ A European Project

The programme is far reaching. EuroHear, with its size, management and mission, is an extensive scientific network. Registered under the Sixth Framework Programme, European Technological Research and Development, it is funded to the tune of 12.5 million euros for five years by the European Commission. A first in terms of financing. Christine Petit coordinates the scientific activity with Karen Avraham, from the University of Tel Aviv, as assistant coordinator. INSERM Transfer, a private affiliate of INSERM, assures its management, with Isabelle Geahel as its head. Doctors, geneticists, molecular and cellular biologists, electrophysiologists, biophysicians and theoreticians – altogether EuroHear represents not less than 22 laboratories and three small to medium size enterprises (SMES), or 250 scientists from 10 countries (France, United Kingdom, Germany, Spain, Italy, Sweden, Finland, the Netherlands,

Belgium, Hungary, Tunisia and Israel). It groups relevant international experts to decipher the physiopathology of hearing impairments as well as the cellular and molecular mechanisms that subtend the normal functioning of the cochlea. The programme works under the slogan: “Bringing the Genetic Basis of Deafness to Light.”

■ Training and Communication

“This project was chosen after a serious selection process and must respond to the objectives decreed by the European Commission,” explains Isabelle Geahel. “We therefore have to respect their requirements.” This is composed of three parts of varying importance of which research is by far the most important one. The second element involves training. Five percent of the Eurohear budget is dedicated to the multidisciplinary training of doctorate and post-doctorate candidates in the techniques and research methods linked to the programme that is both practical and theoretical. The objective: “That scientists from different disciplines succeed in creating dialogue and establish



alles zusammen repräsentiert EuroHear 22 Forschungseinrichtungen und drei kleinere und mittlere Unternehmen, oder anders ausgedrückt, 250 Wissenschaftler aus 10 Ländern (Frankreich, UK, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden, Finnland, Niederlande, Belgien, Ungarn, Tunesien und Israel). Es vereint internationale Kompetenz auf dem Gebiet der Entschlüsselung der Physiopathologie der Taubheit und der Entdeckung der molekularen und zellulären Mechanismen, die das Hören beeinträchtigen. Das Programm hat sich deshalb das Motto gegeben: „Das Rätsel der genetischen Grundlagen der Taubheit lösen.“

■ ■ Training und Kommunikation

„Das Programm wurde nach einer genauen Prüfung ausgewählt und muss im Einklang mit den Dekreten der Europäischen Kommission stehen“, erklärt Isabelle Geheal, PR-Managerin von INSERM. Das Programm besteht aus drei Elementen, wovon die Forschung das wichtigste ist. Das zweite ist das Training. Fünf Prozent des EuroHear-Budgets wird für das multidisziplinäre Forschungstraining der Doktoranden aufgewendet. „Ziel ist, dass wir die Projekte zusammen durchführen können“, erklärt Christine Petit. Dazu gehört zum Beispiel ein Kongress im Mai, bei dem es um die „auditorische mechano-elektrische Transduktion“ geht (die Verwandlung eines akustischen in ein elektrisches Signal durch das Ohr). Das dritte Element des Programms ist die Öffentlichkeitsarbeit. Auch das ist im Sinne einer Forschungsarbeit neu und soll, wie die ersten beiden Elemente, mehr öffentliche Transparenz in die gemeinsame

europäische Forschungsarbeit auf diesem Gebiet bringen. Drucksachen, Presseinformationen und das Web Design (www.eurohear.org) sind einige der Kommunikationsmethoden. Isabelle Geheal: „Es ist wichtig, dass die europäische Öffentlichkeit erfährt, dass die Europäische Kommission auch Gesundheitsprojekte finanziert. EuroHear verkörpert einen Teil der gesundheitlichen und ökonomischen Wettbewerbsfähigkeit Europas.“ Es ist klar, dass die Ergebnisse der Forschungs-

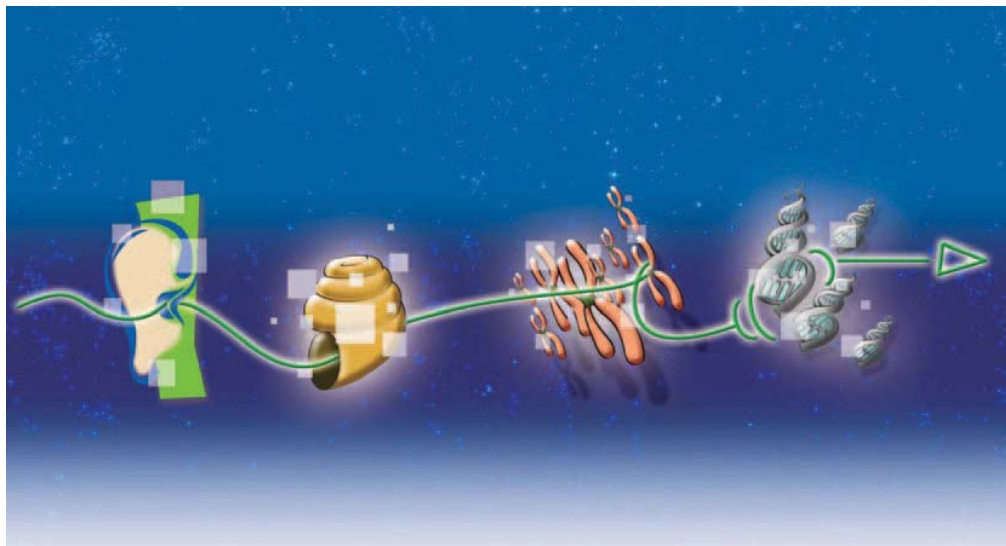


PROF. CHRISTINE PETIT HAT GERADE DEN LOUIS JEANTET-PREIS FÜR MEDIZIN ERHALTEN.

arbeit auch in wirtschaftlichen Nutzen transformiert werden, wovon die Firmen IntegraGen und Afflichem in Frankreich und Acreo in Schweden profitieren werden. IntegraGen ist spezialisiert auf Genanalysen und Gen-Mapping, Afflichem auf die Entwicklung von Wachstumsfaktoren und Acreo auf die erforderlichen Injektionssysteme.

■ ■ Vier Forschungsgebiete

Um diese Ziele zu erreichen, ist EuroHear in Form von neun interaktiven Projekten organisiert, die mehr oder weniger autonom sind und sich



DESIGN ARNAUD BRETZNER +33 (0) 6 61 93 77 56



14 inhaltlich wiederum in vier Gruppen unterteilen lassen: 1. Identifikation der für die sensorineuralen Hörverluste verantwortlichen Gene in Menschen und Mäusen, 2. Molekulare und zelluläre Mechanismen, die für die Arbeitsweise der Cochlea verantwortlich sind, 3. Technologische Normen, ihre Durchführung und Entwicklung, 4. Prävention und neue Therapien. Das wissenschaftliche Beratergremium besteht aus vier ehrenamtlich tätigen Fachleuten: Francis Galère, früher Chef der Siemens Audiologi-

schen Technik in Frankreich, Pierre Anhoury, Gesundheitsexperte der Regierung, sowie die Wissenschaftler William Brownell und Wayne Frankel.

■ ■ Ist Presbyakusis erblich?

Bisher war die Forschung nur an der multigenetischen Prädisposition junger Menschen interessiert. EuroHear erweitert den Forschungsbereich auf die monogenetischen Formen der

Taubheit und Schwerhörigkeit, wenn also nur ein einziges Gen Anomalien aufweist. Dazu kommen erstmalig Forschungen, die sich mit denjenigen Genen befassen, die Menschen für die Presbyakusis prädisponieren können. Man will die genetischen Ursachen für diejenigen Arten von sensorineuralen Schwerhörigkeiten herausfinden, die bei den über 40-jährigen vorliegen und auf Erblichkeit hinweisen könnten. Ist die Altersschwerhörigkeit womöglich erblich bedingt? Die Forscher haben herausgefunden, wie Hörverluste mit dem Alter korrelieren. Bei den 55- bis 64-jährigen haben 16% eine Altersschwerhörigkeit, bei den über 65-jährigen sind es 39%. „Die Hypothese, dass Altersschwerhörigkeit genetische Ursachen hat, gibt es schon lange“, sagt Christine Petit. „Aber da gibt es wahrscheinlich nicht nur multigenetische Fakto-

“Ist auch die Altersschwerhörigkeit erblich bedingt?”

collaborative projects,” explains Christine Petit. This training also includes other projects such as a congress planned for mid-May 2007 based on the theme of auditory mechano-electrical transduction (a mechanism that transforms an acoustic signal into an electric signal). The third element of the project is “dissemination” or communication with the general public. This, again, is a first in terms of scientific research, which marks the efforts towards transparency in Europe and will enlighten the general public on research issues and the efforts of the European Union on the subject. Printed material, press releases, creation of the web site, www.eurohear.org, pamphlets, and training preparation are some of the many communication methods. “We became attached to the visibility of the project,” explains Isabelle Geahel. “It is important that European citizens know that the Commission finances projects for their health. EuroHear embodies the well-being and economic competitiveness of Europe. Its objective can be summarised as research on the patient’s behalf.”

The requirements also demand that the results of the research are put towards economic development through the SMES that partner the project: IntegraGen (France),

experts in genome analysis and gene mapping; Afichem (France), the company has developed a growth factor; Acreo (Sweden), which specialises in microsystems and, notably, in situ injection systems. “Including economic factors, so that partners that can appropriate Eurohear results for their own development and the exportation of their products, covers one of the goals of this European project,” explains Isabelle Geahel.

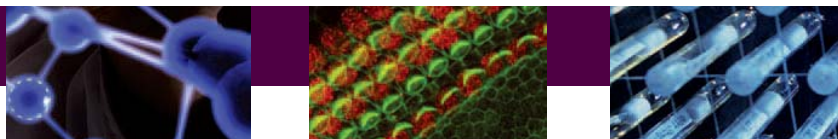
■ Four Areas of Research

To attain these objectives, the project EuroHear is organised into nine interactive research projects or “work packages” that are more or less autonomous, grouped together into four large groups: identification of the responsible genes for sensorineural hearing loss in humans and mice; molecular and cellular mechanisms responsible for the development and functioning of the cochlea; technological standardisation, implementation and development. The development of these solutions is done through SMES partners or other companies that know how to transform knowledge into innovation. The fourth group deals with prevention and new therapeutic tools. A Scientific Advisory Board is com-

posed of four volunteer specialists: Francis Galère, former General Director of Siemens Audiologie, Pierre Anhoury, Public Healthcare Specialist, IMS Health, as well as William Brownell, and Wayne Frankel, both scientists.

■ Presbyacusis: Is it Hereditary?

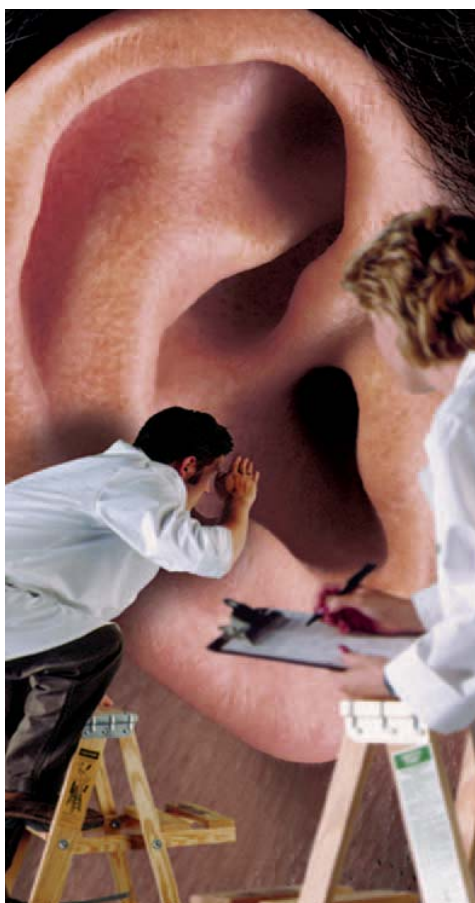
So far, the research has only been interested in deafness genes in the young subject. EuroHear widens its field of research by working on forms of monogenic forms of deafness (due to an anomaly of one sole gene) and researching, for the first time, to identify the genes predisposing to presbyacusis, to reveal the role of heredity in this form of sensorineural deafness at the origin of most cases of hearing impairment in those over the age of 40. Could presbyacusis be hereditary? According to EuroHear researchers, “hearing loss linked to age is very common in the elderly population; it affects 16 individuals out of 100 between the ages of 55-64 and 39 individuals out of 100 in those over the age of 65.” “The hypothesis that presbyacusis has genetic origins has existed for a long time,” explains Christine Petit. “But it probably refers to impairment that is not only multigenic, but also multifacto-



ren, sondern auch andere wie zum Beispiel die Umwelt. Die Studie hierzu ist also alles andere als einfach. Die Entwicklung von Verfahren der Genanalyse haben es uns ermöglicht, diejenigen Gene zu identifizieren, die für die Anfälligkeit für Presbyakusis verantwortlich sind.“ Es gibt jedoch ein Problem für die Forscher, die sich mit dem späten Auftreten dieser Art von Schwerhörigkeit beschäftigen. EuroHear braucht nämlich oft Geschwister, um die Gene identifizieren zu können.

■ ■ Erste Ergebnisse

Die ersten Ergebnisse des Konsortiums sind ermutigend. „EuroHear erfüllt seine selbstgesteckten Ziele beim Studium der monogenetischen Taubheit bei Menschen und Mäusen“, sagt Christine Petit. „Es gibt ebenso große Fortschritte bei der Physiopathologie bestimmter Taubheiten. Bei jeder Schwerhörigkeit sind andere Zelltypen betroffen. Es kommt daher darauf an, bei jeder Art von Schwerhörigkeit die richtigen Zellen und ihre defekten Mechanismen zu identifizieren. Wir haben auch bei der Entwicklung unseres Instrumentariums Fortschritte gemacht, mit denen wir in vivo die Wirksamkeit bestimmter Medikamente testen können, die das Überleben oder sogar die Regeneration der cochleären Zellen bewirken sollen. Wir haben zwei Gene identifiziert, die für auditorische Neuropathien verantwortlich sind. Bisher bezeichnet man sie in der Literatur nur einfach als retrocochleär.“ EuroHear hat gezeigt, dass die zwei identifizierten Gene



jedoch für zwei verschiedene Hörstörungen verantwortlich sind. Das eine für die cochleäre Form, die andere für die retrocochleäre. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Forschung ist, dass sie den Code des Gens Connexin 26 sepa-

rieren konnte, das bei spät Ertaubten entscheidend ist. Christine Petit konnte auch zeigen, dass dieses Gen die Ursache von beinahe der Hälfte der kongenitalen Taubheiten ist, ob leichter oder schwerer Art. Diese Entdeckung war ein großer Fortschritt, weil es die erbliche Komponente der kongenitalen Taubheit aufdeckte, was für die vorgeburtliche Beratung der Eltern und die molekularbiologische Diagnose eine kleine Revolution bedeutet. „Das Interesse an den späten Formen der Taubheit hat nicht in erster Linie mit der Beratung zu tun, sondern mit der Erforschung der Präventionsmöglichkeiten, seien sie nun pharmakologischer oder zellulärer Art“, erklärt Petit. Die therapeutischen Anwendungen stehen am Ende des Projektes, auch wenn sie nicht unbedingt zum Kern der Aufgaben von EuroHear gehören. Beide, Prävention und Therapie, führen aber letztlich zu der Möglichkeit, das Auftreten und den Verlauf der Presbyakusis besser erkennen und beeinflussen zu können.

Ein integrativer Teil von EuroHear sind auch die Patientenorganisationen. Ihre Verantwortlichen müssen nun HNO-Ärzte und Hörgeräteakustiker mobilisieren. „Dies fehlt bisher, trotz des exzellenten Teamworks, namentlich mit Eric Bizaguet, Dr. Martine Ohresser und Prof. J. Bébéar“, sagt Christine Petit. „Der Erfolg, den wir uns für unser Projekt wünschen, hängt von der aktiven und engen Mitarbeit der medizinischen und handwerklichen Fachleute ab. Sie allein können den Betroffenen und ihren Familien erklären, warum ihre Mitarbeit notwendig ist.

Ludivine Aubin

rial, implying environmental factors. Their genetic study is therefore not simple. Nevertheless, the development of genetic analysis techniques has given us the chance to be able to identify the genes responsible for the susceptibility to presbycusis.” There is a practical problem for researchers linked to the late apparition of this deafness: once established, the ascendants are often no longer there to contribute to the identification of the genes; EuroHear is often interested in siblings.

■ First Results

The first results of the consortium are encouraging: “EuroHear completely abides by its commitments in the study of monogenic deafness with mice as well as humans,” says Christine Petit. “We have also had significant progress on physiopathology of certain deafness. The cell-target of the hearing impairment deficit is different to that of other types of deafness. It is therefore a matter of identifying for each form of deafness their cell target and defining which defective mechanisms are involved. We have also made progress in the development of instrumentation that should allow us to test in vivo the effec-

tiveness of a certain number of medications that may aid the survival or even the regeneration of cochlear cells. We revealed two genes responsible for auditory neuropathies. These forms of deafness respond to particular clinical criteria. Up to now, the literature has qualified them as retrocochlear.” EuroHear showed that two identified genes were responsible, one of cochlear impairment, the other of retrocochlear impairment.”

Another important result : the consortium has already separated the gene coding for connexine-26 in late forms of deafness. Christine Petit’s team has shown that this gene is at the origin of close to half of the cases of isolated congenital deafness, severe or profound. This discovery was a major advancement since it revealed the role of heredity in congenital deafness and revolutionised the genetic counselling that can be given to families that have a deaf child, with the help of molecular diagnosis. “The interest for late forms does not reside in genetic counselling, of course, but in the development of research on the prevention of the emergence of hearing loss, whether it is due to pharmacological or cellular treatments,” explains Christine Petit. Therapeutic applica-

tion, even if it does not directly fall into the framework of the EuroHear project, is located at the end of this project. It has the same ultimate objective and leaves us to anticipate the possibility, in the long term, to plan for the appearance of presbycusis.

Integrative parts of EuroHear: patient associations. The main players now need to mobilise – ENT specialists and hearing care professionals. “A strong mobilisation of these professionals is lacking in the project despite excellent teamwork, notably with Éric Bizaguet, Dr. Martine Ohresser and Professor J.-P. Bébéar,” explains Christine Petit. “The success of the research effort that we wish to bring to presbycusis depends on the active and close involvement of European ENT specialists and hearing care professionals. They alone can explain to the patients why their involvement and that of their family’s is necessary so that scientists can find the causes of presbycusis.”

Ludivine Aubin

1- The Louis-Jeantet Foundation for medicine awards the two prize-winners a cumulative sum of 0.8 million Euros to carry out their new research projects. In addition each prize-winner receives a personal award of 75'000 Euros.