

Ein Blinder sieht mit Lichtsensor aus Algen

Mit einer Spezialbrille und einem eingeschleusten Gen im Auge erkennt ein erblindeter Mann einen Fussgängerstreifen. Forscher freuen sich darüber noch mehr als der Patient. VON LENA STALLMACH (TEXT), ANJA LEMCKE (INFOGRAFIK)

Vor zwei Jahren injizierten Forscher ihrem ersten Studienteilnehmer das Gen einer Alge in das erblindete Auge. Es enthielt den Bauplan für ein lichtempfindliches Molekül. Eingebaut in Nervenzellen der Netzhaut funktioniert das Molekül wie ein molekularer Schalter, der durch hellrotes Licht aktiviert werden kann. Mit einer Spezialbrille erkennt der 60-jährige Franzose damit wieder verschiedene Objekte.

Der Mann leidet an einer Krankheit namens Retinitis pigmentosa, bei der die lichtempfindlichen Zellen in der Netzhaut schon in jungen Jahren langsam absterben. Dadurch kommt es zu einem schleichenden Sehverlust bis zur völligen Erblindung. Der Tod der lichtempfindlichen Zellen ist unwiderruflich. Aber mit dem Algen-Gen erhalten andere Nervenzellen der Netzhaut einen Lichtsensor und können die Funktion der abgestorbenen Zellen ansatzweise übernehmen.

Tageslicht allein reicht nicht

Damit ist der Studienteilnehmer einer der ersten Menschen, die mithilfe der Optogenetik behandelt wurden – der Name spielt darauf an, dass Licht und Gentechnik bei diesem biotechnologischen Werkzeug involviert sind. Die leitenden Forscher José-Alain Sahel von der Sorbonne Universität in Paris und Botond Roska von der **Universität Basel** berichteten über ihren Erfolg in der Zeitschrift «Nature Medicine». Experten sprechen von einem wichtigen Meilenstein in der therapeutischen Anwendung dieser Methode.

Tageslicht allein reicht für die Aktivierung der gentechnisch veränderten

Zellen allerdings nicht aus. Damit der blinde Mann etwas sehen kann, muss er eine Spezialbrille mit einer Kamera tragen, die die Umgebung filmt. Eine Software verwandelt die Helligkeit der Bildpunkte in einen Code aus Rotlicht-Blitzen. Diese werden mit einem in der Brille integrierten Projektor in das Auge des Mannes gestrahlt.

Bis der Studienteilnehmer gelernt hat, den Code aus Rotlicht-Blitzen zu interpretieren, musste er mehrere Wochen mit der Brille trainieren. Anfangs trug er sie nur im Labor, später durfte er sie mit nach Hause nehmen. Nach etwa zehn Wochen konnte er dunkle Gegenstände auf einem weissen Tisch erkennen.

Wie der Mann sieht, ist allerdings schwer zu sagen. Denn offenbar spürt er Vibrationen, wenn sein Blick einen dunklen Gegenstand streift. Botond Roska erklärt: «Ich denke, er muss eine neue visuelle Sprache lernen, ähnlich wie Neugeborene.» Das Gehirn müsse dabei lernen, die Aktivität auf der Netzhaut richtig zu interpretieren. Die Vibration signalisiert ihm eine Veränderung der Helligkeit. So merkt er, wo ein Objekt auf dem Tisch liegt. Wie gross es ist und welche Form es hat, das sind Informationen, die sein Gehirn aus den empfangenen Signalen mit der Zeit herauslesen kann.

Das Training beginnt vier bis fünf Monate nach der Injektion der Algen-Gene. Erst dann werden die lichtempfindlichen Moleküle in ausreichender Menge produziert; und dies bis anhin auch nur in einem kleinen Bereich der Netzhaut, die durch den Eingriff gentechnisch verändert wurde. Deshalb

muss der Proband seine Umgebung systematisch mit dem Blick absuchen. Dennoch kann er damit Gläser auf dem Tisch zählen und im Freien einen Fussgängerstreifen erkennen.

«Der Patient hat sich sehr darüber gefreut», erzählt der Augenarzt Sahel an einer Medienkonferenz. «Aber ver-

Das Training beginnt vier bis fünf Monate nach der Injektion der Gene. Dann werden die lichtempfindlichen Moleküle in ausreichender Menge produziert.

mutlich nicht so sehr wie wir», fügt er lachend hinzu. Sahel und Roska arbeiteten mehr als 13 Jahre für diesen ersten Einsatz der Optogenetik am Menschen.

Seit der Entdeckung der Technologie vor knapp 20 Jahren wird sie als Forschungsinstrument eingesetzt, um Nervenzellen gezielt ein- und auszuschalten. Anders als bei einem Medikament, das über längere Zeit wirkt, können mit einem Lichtblitz ganze Gruppen von Zellen kurz aktiviert oder deaktiviert werden. Damit lässt sich die Funktion des Gehirns in Tierversuchen gut erforschen.

Über mögliche medizinische Anwendungen wird schon seit den ersten Publikationen zur Optogenetik spekuliert. Die Studie stelle diesbezüglich

Auflage	104'397 Ex.	Neue Zürcher Zeitung
Reichweite	247'000 Leser	8021 Zürich
Erscheint	6 x woe	www.nzz.ch
Fläche	105'900 mm ²	Lena Stallmach
Wert	15'600 CHF	

einen bedeutenden Meilenstein dar, sagt der Neurowissenschaftler Gero Miesenböck, ein Pionier in diesem Feld, gegenüber dem Science Media Center. Es sei kein Zufall, dass der erste klinische Erfolg im Sehsystem erzielt worden sei. Tatsächlich wird die Netzhaut (Retina) oft als ein Aussenposten des Gehirns bezeichnet, weil sie nicht unter der harten Schädeldecke liegt und daher für therapeutische Eingriffe leicht zugänglich ist.

Adeno-assoziierte Viren

Das Potenzial der Optogenetik für Augenkrankheiten liegt aber noch aus einem anderen Grund auf der Hand, schliesslich sitzen in der Netzhaut Nervenzellen, die auch von Natur aus auf Licht reagieren. Das war dem jungen Roska sofort klar, als er vor 19 Jahren das erste Mal von der Technologie hörte. Er arbeitete damals noch an seiner Doktorarbeit an der University of California in Berkeley und erforschte den Aufbau und die Funktionsweise der verschiedenen Zelltypen der Netzhaut. Bei vielen Krankheiten, die zur Erblindung führen, sterben die lichtempfindlichen Zellen ab. Die Optogenetik könnte hier Abhilfe schaffen, überlegte Roska damals.

Heute leitet der 51-Jährige das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB), dessen Ziel es ist, Ideen aus der Forschung zur Behandlung von Augenkrankheiten weiterzuentwickeln. Doch als Roska 2005 in die Schweiz kam, um eine Forschungs-

gruppe am Friedrich-Miescher-Institut in Basel zu übernehmen, glaubten noch nicht viele an seine Vision. Mit dem Augenarzt Sahel fand er in Paris schliesslich einen tatkräftigen Unterstützer. Aber es sollten noch viele Jahre vergehen, bis die Technik so weit war, dass man sie erstmals an Menschen testen konnte.

Anfangs arbeiteten Roska und viele andere Forschungsgruppen noch daran, ein geeignetes Transportmittel zu finden, mit dem sich das Algen-Gen ins menschliche Auge einschleusen lässt. Heute verwenden sie dafür sogenannte Adeno-assoziierte Viren – nicht zu verwechseln mit den viel grösseren Adenoviren, die für die Covid-19-Impfung eingesetzt werden. Dann galt es, ein lichtempfindliches Molekül zu finden, das sich für den Einsatz im Auge eignet. Die ersten bekannten Versionen des Moleküls reagierten auf intensives Blaulicht, das für die Zellen im Auge zu aggressiv ist. Erst später fanden Wissenschaftler weitere Moleküle in anderen Algen-Arten, die auf längerwelliges Licht ansprechen.

Wichtige Grundlage geschaffen

Der zielgenaue Einsatz des Algen-Gens in bestimmten Zellen der Retina war nur möglich, weil die Funktionsweise der menschlichen Netzhaut mit ihren etwa 100 verschiedenen Zelltypen so gut erforscht ist. Zu einem grossen Teil ist dies Roska zu verdanken, weil er das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Zelltypen studiert hat. 2020

wurde der gebürtige Ungar dafür mit dem Körber-Preis ausgezeichnet, einem hochdotierten Preis für die europäische Wissenschaft. Der Forscher habe mit seiner Arbeit die Augenheilkunde revolutioniert, heisst es in der Mitteilung der Körber-Stiftung.

Auch wenn der erste Einsatz im Menschen einen grossen Erfolg darstellt, ist er bis anhin ein Einzelfall. In der noch laufenden Studie sollen insgesamt 15 Patienten mit Retinitis pigmentosa in Frankreich, Grossbritannien und den USA behandelt werden. Mehrere von ihnen haben das Algen-Gen bereits ins Auge injiziert bekommen. Aber mit dem Ausbruch der Coronapandemie wurden die Labortrainings abgesagt. Erst seit kurzem können sie wieder stattfinden. Es bleibt abzuwarten, wie erfolgreich der Eingriff bei ihnen ist.

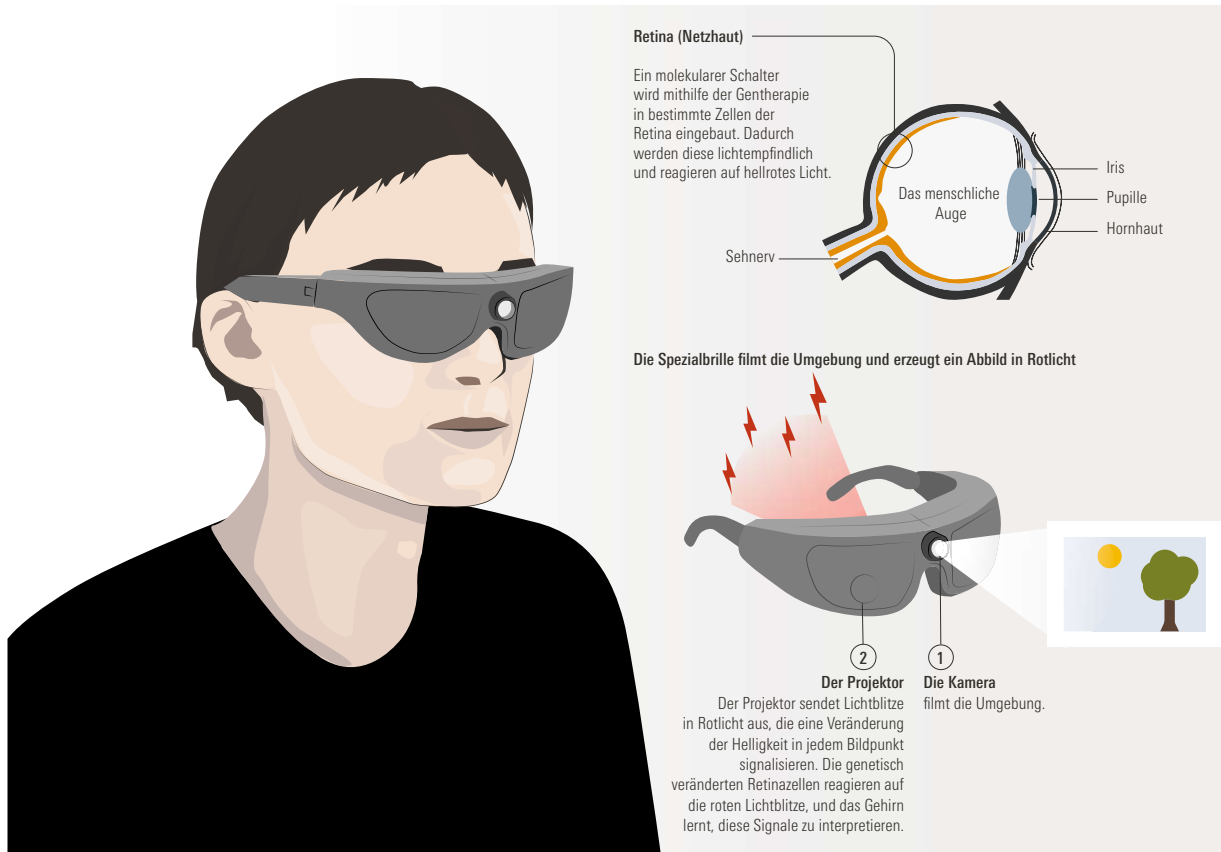
Was den Nutzen der Therapie für die Probanden angeht, versuchen die Forscher, realistisch zu bleiben. Sahel sagt: Viele blinde Menschen wünschten sich, das Gesicht ihrer Angehörigen wieder sehen zu können. Aber das sei mit dieser Behandlung nicht möglich – noch nicht. Die Auflösung sei viel zu schlecht. Jedoch sehen die Forscher ein grosses Potenzial für Verbesserungen. Mit einer neuen Generation von viralen Vektoren sollen verschiedene Zelltypen in der Retina angesteuert werden. Auch die Spezialbrille und die lichtempfindlichen Moleküle werden weiterentwickelt. Wie viele blinde Menschen das Algen-Gen künftig erfreuen wird, bleibt abzuwarten.

29. Mai 2021

Seite 54

Auflage 104'397 Ex.
 Reichweite 247'000 Leser
 Erscheint 6 x woe
 Fläche 105'900 mm²
 Wert 15'600 CHF

Neue Zürcher Zeitung
 8021 Zürich
 www.nzz.ch
 Lena Stallmach



QUELLE: NATURE MEDICINE

Gentherapie und andere Innovationen

Isl. · Zur Behandlung von Blindheit werden verschiedene Ansätze erforscht. Es gibt Versuche, den Ausfall der lichtempfindlichen Zellen im Auge mit Stammzellen oder elektronischen Implantaten auszugleichen. Auch werden Prothesen fürs Gehirn entwickelt, die die entsprechenden Hirnregionen stimulieren. Da vielen Seherkrankungen ein Gendefekt zugrunde liegt, entwickeln Forscher auch Gentherapien, bei denen das defekte Gen in den lichtempfindlichen Zellen repariert wird. Gelingt dies, sterben die Netzhautzellen gar nicht erst ab – so die Idee. Eine Gentherapie ist für einen bestimmten Gendefekt bereits zugelassen. Aber je nach Erkrankung sind verschiedene Gene betroffen, was eine spezifische Gentherapie erfordert. Die Optogenetik kommt dagegen erst zum Einsatz, wenn die lichtempfindlichen Zellen des Menschen bereits abgestorben sind. Die Forscher gehen deshalb davon aus, dass sie in Zukunft eine gute Ergänzung zur Gentherapie sein kann.



Botond Roska
 Forscher
 und Institutsleiter