

Licht an, Krankheit geheilt?

Hype oder Hoffnung: Im Zusammenhang mit der Optogenetik wurden schon viele therapeutische Wunder prognostiziert. Nüchtern gesehen ist das Verfahren vor allem ein Forschungswerkzeug, dessen klinischer Einsatz ziemlich komplex ist.

Ende Mai wurde der mit 4 Millionen Euro dotierte Else Kröner Fresenius Preis an den kalifornischen Forscher und Psychiater Karl Deisseroth von der Stanford University verliehen. Damit kam einmal mehr ein medizinisches Verfahren in die Schlagzeilen, das die Fantasie vieler Wissenschaftler und Journalisten stark beflügelt: die Optogenetik.

Wer Schlagzeilen liest, könnte meinen, die Optogenetik sei eine therapeutische Wunderwaffe, mit deren Hilfe Blinde wieder sehen, Taube hören, Depressive wieder fröhlich werden und demente Menschen sich an längst Vergessenes erinnern. Erst im August schaffte es eine US-Forschungsarbeit (1) in die Tageszeitungen, die so interpretiert wurde, dass Optogenetik ein Weg sei, „unseren Ängsten für immer Lebewohl zu sagen“. Die Optogenetik macht Mäuse zu „Killermaschinen“ (Welt N24), kuriert Kokainsucht und Parkinson und heilt, so die FAZ, „mit kaltem Licht (...) finstere Seelen“.

Optogenetik: Zellen mithilfe von Licht modifizieren

Bei der „Optogenetik“ geht es im Kern darum, die Aktivität von neuronalen Netzwerken sehr gezielt – auf der Ebene einzelner Zellen – einerseits zu beobachten, andererseits zu modifizieren, und zwar mithilfe von Licht. Die romantische Vorstellung, dass Nervenzellen durch Licht beeinflusst werden können, klingt angenehm esoterisch und erklärt einen Teil der Faszination, die die Optogenetik ausübt. Diese Konnotation leitet aber in die Irre.

„Optogenetik ist einfach kein gutes Wort“, sagt der Berliner Biophysiker Professor Peter Hegemann von der Humboldt Universität. „Es klingt so, als würde mit Licht Genetik betrieben. Das ist aber nicht der Fall.“ Eher ist es umgekehrt: Die Optogenetik ist eine Therapie, bei der genetische Informationen für lichtabhängige Ionenkanäle mit Methoden der Gentherapie in Zielzellen eingebracht werden. Mit Licht lassen sich diese Ionenkanäle dann gezielt an- und abschalten. Nicht mehr, nicht weniger.

Hegemanns Arbeitsgruppe gelang der Nachweis lichtabhängiger Ionenkanäle in Grünalgen bereits im Jahr 2002 (2). Diese Kanäle sind Hybride, bestehend aus dem Photorezeptor Rhodopsin und einem Ionenkanal, der je nach Belichtung die Konfiguration ändert. „Kanalrhodopsine“ nannten Hegemann und seine Mitstreiter diese Proteine deswegen. Sofort traten die Moleküle ihren Siegeszug in Forschungslabors an. Der Fresenius-Preisträger Karl Deisseroth treibt das Feld seither maßgeblich voran. Mit Promotoren werden Kanalrhodopsine gentechnisch in unterschiedlichste (Nerven-)Zell-Populationen eingebracht. Mithilfe implantierter Lichtleiter können die Wissenschaftler am lebenden Tier beobachten, was passiert, wenn sie die Aktivität dieser Nervenzellen verändern.

Keine Wunderwaffe: „Vieles wird völlig übertrieben“

Die ursprünglichen Kanalrhodopsine sind kationenselektiv: Licht führt zur Depolarisation und damit Aktivierung der Nervenzelle. „Vor 3 Jahren ist es kalifornischen Kollegen und uns dann gelungen, Kanalrhodopsine herzustellen, die Chlorid leiten. Sie wirken hyperpolarisierend und damit hemmend auf die Nervenzelle“, so Hegemann (3). Der Wissenschaftler schätzt, dass es über 1 000 Labors gibt, die weltweit mit der Optogenetik arbeiten.

Eine therapeutische Wunderwaffe sieht er in der Methode nicht: „Vieles wird völlig übertrieben. Die Optogenetik ist ein Instrument, um neuronale Netzwerke zu entschlüsseln und die Funktion einzelner Zellen zu verstehen. Dafür ist sie die beste Methode, die wir haben. Aber sie wird primär ein Forschungsthema bleiben.“

Was die Übertragung der Methode auf Menschen angeht, gibt es zwei große Herausforderungen. Modifizierte Gene in menschliche Gehirn- oder Sinneszellen einzubringen, ist weder einfach noch risikolos noch ethisch unproblematisch. „Das zweite Problem ist die Belichtung“, sagt Hegemann. „Das menschliche Gehirn ist groß und dunkel, nicht transparent wie bei Zebrafisch oder Drosophila.“

Schon bei der Maus geht nicht alles, was Wissenschaftler gerne tun würden: Motoneurone lassen sich gut erreichen. Auf diese Weise ließ Deisseroth einst Mäuse „tanzen“. Auch der Hippocampus und damit das Gedächtnis ist der Belichtung zugänglich, ebenso die Amygdala, jene Region, deren Aktivierung Mäuse zu den „Killermaschinen“ gemacht hat, von denen im August in der Presse die Rede war. Beim Menschen ist das alles viel schwieriger. „Der menschliche Hippocampus lässt sich nicht komplett belichten, er ist einfach schon zu groß“, so Hegemann.

Dank Kanalrhodopsinen sollen (einige) Blinde wieder sehen

Kein Wunder also, dass sich Kliniker, die mit Optogenetik arbeiten, auf Einsatzgebiete konzentrieren, die leichter erreichbar sind als das Hirninnere. Da ist zum einen die Behandlung degenerativer Erkrankungen der Photorezeptoren der Netzhaut, allen voran der **Retinitis pigmentosa**, die seit 2006 beforscht wird (4). Das Prinzip ist im wahrsten Sinne des Wortes einleuchtend: Noch intakte Photorezeptorzellen, alternativ auch die gehirnnahe liegenden Bipolar- und Ganglienzellen, werden mithilfe von adenoassoziierten Viren per intraokularer Injektion mit lichtempfindlichen Ionenkanälen ausgestattet. So wird diesen Zellen ermöglicht, wieder auf Licht zu reagieren.

Nach über 10-jähriger Vorarbeit wird die optogenetische Therapie bei Retinitis pigmentosa seit 2015 in einer klinischen Studie des Unternehmens RetroSense in den USA bei Menschen evaluiert.

Eine weitere Studie von Gensight in Frankreich könnte bald folgen. Dem französischen Ansatz liegen Arbeiten von Dr. Volker Busskamp vom DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien der TU Dresden zugrunde. „Eines der Probleme der optogenetischen Therapie am Auge ist, dass die natürliche Netzhaut sehr viel lichtempfindlicher ist“, erläutert der Experte.

Für klinische Studien werden deswegen Kamerablinnigen eingesetzt, die das Umgebungslicht verstärken und das Bild aufbereiten. Ergebnisse gibt es noch nicht. „Wir würden aber schon erwarten, dass die Patienten nachher mehr unterscheiden können als hell und dunkel“, so Busskamp. Er glaubt, dass zumindest einige relevante Orientierungsmarken wieder erkennbar werden, etwa Türrahmen und Alltagsgegenstände. Inwieweit sich das Verfahren darüber hinaus optimieren lässt, ist eine andere Frage. Denn die komplexe Signalverarbeitung innerhalb der Retina lässt sich durch die Optogenetik nur nachbilden, wenn Bipolarzellen oder noch vorhandene Photorezeptorzellen reaktiviert werden.

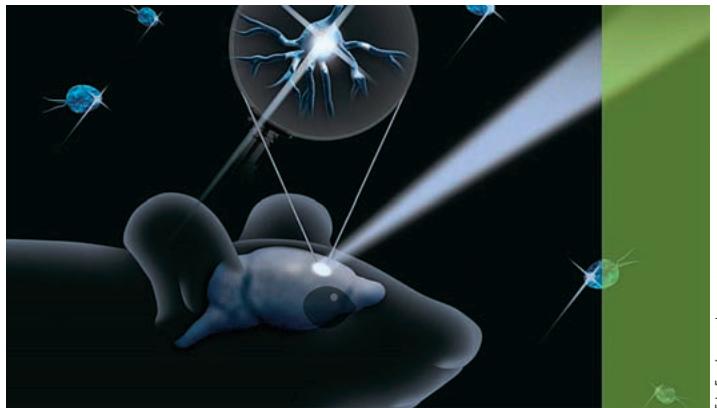


Foto: Forschungszentrum Casar

Versucht wird derzeit, die lichtempfindlichen Ionenkanäle auf die – bei der Retinitis pigmentosa noch intakten – Zellkörper der Zapfen in der Makula zu platzieren, um möglichst viel des „retinalen Gehirns“ zu erhalten.

Ein anderer Trend sind rotlichtempfindliche Ionenkanäle. Rotes Licht verursacht auf der Netzhaut weniger Schaden als das bisher genutzte energiereichere blaue Licht und kann deswegen in höherer Intensität sicher eingesetzt werden. Anders als blaues Licht beeinflusst es auch nicht den Pupillenreflex.

Busskamp selbst hat seinen Forschungsfokus mittlerweile verschoben: „Wir nutzen optogenetische Methoden zur Erforschung von Zelltherapien der Retina mit induzierten pluripotenten Stammzellen.“

Auf dem Weg zum optogenetischen Cochlea-Implantat

Spannend ist der Einsatz der Optogenetik bei der **Innenohrschwerhörigkeit**. Hieran forscht die Arbeitsgruppe um Professor Dr. Tobias Moser vom Institut

Kanalrhodopsine als Lichtschalter:

Über die gentechnisch eingebrachten Ionenkanäle kann Licht de- oder hyperpolarisieren und damit ein Neuron aktivieren oder hemmen.

für Auditorische Neurowissenschaften. Anders als beim elektrischen Cochlea-Implantat werden die akustischen Reize beim optogenetischen Implantat nicht in elektrischen Strom, sondern in Licht umgewandelt. Das aktiviert die mit Kanalrhodopsinen ausgestatteten Nervenzellen des Innenohrs und sorgt für den Höreindruck (5).

Einfach ist das nicht. Zum einen müssen die Kanalrhodopsine von den Nervenzellen exprimiert werden. Der Gentransfer erfolgt auch hier mit adenoassoziierten Viren. Die zweite Herausforderung ist die Lichtquelle. Sie kann entweder als optoelektronisches Bauelement direkt in der Hörschnecke platziert werden. Die Alternative ist eine externe Lichtquelle, von der aus das Licht per Faserbündel zur Cochlea geht.

Lohnt der Aufwand? „Der Flaschenhals des elektrischen Cochlea-Implantats ist die schlechte Frequenzauflösung, die aus der weiten Ausbreitung elektrischer Reize resultiert“, so Moser. Allenfalls 12–24 Elektrodenkontakte werden bei elektrischen Implantaten für die Schallkodierung des ganzen hörbaren Schallspektrums verwendet. Wegen der überlappenden elektrischen Felder sind sie nie gleichzeitig aktiv. Die Optogenetik ist präziser.

Mit Mikro-LEDs von der Größe von Zellen könnten sich kleinere Zellgruppen an jedem Ort der Hörschnecke ansteuern lassen. „Wir denken, dass wir mit bis zu 100 Mikro-LEDs, die unabhängig voneinander arbeiten könnten, eine deutlich bessere Frequenzauflösung erreichen werden als beim elektrischen Implantat“, so Moser.

Im Tiermodell scheint das tatsächlich so zu sein. Auch gibt es erste Verhaltensexperimente, die darauf hinweisen, dass der Höreindruck der Tiere dem bei normaler Schallwahrnehmung vergleichbar ist. Die HNO-Heilkunde könnte also gut und gerne die zwei-

te Disziplin werden, in der die Optogenetik klinisch eingesetzt wird.

Neuropsychiatrie: Optogenetische Circuit-Therapie ist in weiter Ferne

In der Neuropsychiatrie dagegen sind es möglicherweise eher die indirekten Folgen der optogenetischen Forschung, die den Patienten irgendwann zugutekommen. Im Bereich der Krankheitsmodelle erlaubt es die Optogenetik nicht nur, neuronale Netzwerke, sogenannte Circuits, genau zu beschreiben. Sie hilft auch dabei, Netzwerkpathologien bei Depression, schwerer Sucht, Demenz oder anderen Erkrankungen zu identifizieren. Das könnte Ansatzpunkte für gezielte, auch personalisierte Behandlungen liefern.

Deisseroth und Kollegen diskutierten Szenarien für eine solche „Circuit-Therapie“ kürzlich in einem Reviewartikel (6). Demnach könnten stimulierende oder hemmende Effekte an zuvor optogenetisch erforschten Circuits auch mit anderen, besser für einen Einsatz am menschlichen Gehirn geeigneten Methoden erreicht werden: etwa mit Magnetstrahlen, mit transkraniell Laser oder mit Ultraschall. Und statt der Kanalrhodopsin-Gene könnten möglicherweise auch Pharmaka für die „Zielsteuerung“ eingesetzt werden. Das ist dann zwar nicht mehr optisch und auch nicht mehr genetisch. Aber es wäre eine vielleicht segensreiche Anwendung der optogenetischen Grundlagenforschung. ■

DOI: 10.3238/PersNeuro.2017.09.15.08

Philipp Grätzel von Grätz

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3717

HAUT UND HIRN

Mehr Melanome bei Parkinson

Hautkrebs und Morbus Parkinson hängen offenbar zusammen. Denn Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, haben ein 4-fach höheres Risiko, an einem Melanom zu erkranken. Dies ist das Ergebnis einer aktuellen Studie, die kürzlich in den Proceedings der Mayo-Clinic publiziert worden sind (1).

Für die Studie ist die Datenbank des „Rochester Epidemiology Project“ ausgewertet worden. Sie gibt Auskunft über bestätigte Parkinson-Diagnosen der Bewohner von Olmsted County von Januar 1976 bis Dezember 2013. So konnte verglichen werden, wie häufig bei 974 Patienten mit dieser Diagnose ein Melanom auftrat und wie häufig dies bei 2 922 Personen ohne eine solche der Fall war. Es gab insgesamt 1 544 Melanomdiagnosen in diesem Zeitraum. An-

schließend konnten die Forscher das 35-Jahres-Risiko für Parkinson-Patienten, an einem Melanom zu erkranken, berechnen.

Worauf der Zusammenhang zwischen der neurologischen Erkrankung und dem Hautkrebs zurückzuführen ist, ist unklar, allerdings wird schon seit Längerem darüber spekuliert. Ob Levodopa als Parkinson-Medikament hier eine Rolle als Auslöser spielen könnte, ist ebenfalls offen. Es gibt Studien, die eine Verbindung herstellen, andere wiederum nicht.

EB

LITERATUR

Dalvin LA, Damento GM, Yawn BP, et al.: Parkinson Disease and Melanoma. Mayo-Clinic-Proceedings 2017; 92 (7): 1070–9.

Licht an, Krankheit geheilt?

Hype oder Hoffnung: Im Zusammenhang mit der Optogenetik wurden schon viele therapeutische Wunder prognostiziert. Nüchtern gesehen ist das Verfahren vor allem ein Forschungswerkzeug, dessen klinischer Einsatz ziemlich komplex ist.

LITERATUR

1. Kim WB, Cho JH: Encoding of discriminative fear memory by input-specific LTP in the amygdala. *Neuron* 2017; pii: S0896-6273(17)30695-5. doi: 10.1016/j.neuron.2017.08.004.
2. Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, et al.: Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science* 2002; 296: 2395-8.
3. Wietek J, Wiegert JS, Adeishvili N, et al.: Conversion of channelrhodopsin into a light-gated chloride channel. *Science* 2014; 344: 409-12.
4. Bi A, Cui J, Ma YP, et al.: Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron* 2006; 50 (1): 23-33.
5. Hernandez VH, Gehrt A, Reuter K, et al.: Optogenetic stimulation of the auditory pathway. *J Clin Investigation* 2014; 124 (3): 1114-29.
6. Rajasethupathy P, Ferenczi E, Deisseroth K: Targeting Neural Circuits. *Cell* 2016; 165 (3): 524-34.