

medgen 2013 · 25:475–479
 DOI 10.1007/s11825-013-0416-6
 Online publiziert: 14. Dezember 2013
 © Springer-Verlag 2013

A.K. Huebner · C.A. Hübner

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Ionentransport und Taubheit

Hörstörungen sind eine der häufigsten monogenen Behinderungen des Menschen [5]. Die Identifizierung und Charakterisierung einer Reihe von Taubheitsgenen haben in den vergangenen Jahren das Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie des Hörens ständig erweitert und neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet.

Es wird angenommen, dass etwa eines von 500 Kindern von einer angeborenen Schwerhörigkeit betroffen ist. Ein Hörverlust wird in Dezibel (dB) über dem Schwellenwert angegeben, an dem 50% der normal Hörenden einen Ton einer bestimmten Frequenz wahrnehmen. Ein Hörverlust in der frühen Kindheit (prälingual) resultiert in einer gestörten Sprachentwicklung und einer eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit. Für die Sprachentwicklung sind eine frühe Diagnose und die Ausschöpfung der Möglichkeiten von Hörhilfen entscheidend. Je nach Lokalisation der Pathologie kann eine Schwerhörigkeit als konduktiv (Mittelohr), sensorineural (Innenohr) oder als eine kombinierte Schwerhörigkeit klassifiziert werden. Die überwiegende Zahl der angeborenen Hörstörungen ist genetisch bedingt. Etliche der mit Taubheit assoziierten Gene kodieren für Ionenkanäle, -transporter und -pumpen (▣ Tab. 1).

Anatomie

Zum Ohr gelangende Schallwellen setzen das Trommelfell und die Gehörknöchel in Bewegung. Die Bewegungen werden über die Gehörknöchelkette des Mittelohrs durch das ovale Fenster auf die flüssigkeitsgefüllte Cochlea übertragen (▣ Abb. 1). Diese wird durch die Reiss-

ner-Membran und die Basilmembran in 3 Kompartimente unterteilt, die Scala vestibuli, die Scala media, und die Scala tympani. Aufgrund der biomechanischen Eigenschaften der Basilmembran sowie aufgrund aktiver Verstärkung durch Kontraktionen der äußeren Haarzellen kommt es im Innenohr zur Ausbildung einer sog. Wanderwelle, deren Maximum sich frequenzabhängig auf die Basilmembran projiziert (Tonotopie).

Während sich in der Scala vestibuli und Scala tympani Perilymphe befindet, ist die Scala media mit Endolymphe gefüllt, die sich im Gegensatz zur Perilymphe durch eine sehr hohe Kalium- und niedrige Natriumkonzentration auszeichnet. Sie wird durch ein hochspezialisiertes Epithel, die Stria vascularis (▣ Abb. 2), in der lateralen Wand der Scala media gebildet. Das Corti-Organ, das der Basilmembran aufsitzt, umfasst neben 3 Reihen von äu-

Tab. 1 Ionenporter und Ionenkanäle, die mit Taubheit bzw. Schwerhörigkeit beim Menschen assoziiert sind

Protein	Gen	OMIM-Eintrag	Phänotyp
Connexine			
Cx26	<i>GJB2</i>	121011	DFNA3 (autosomal-dominanter Hörverlust) DFNB1 (autosomal-rezessiver Hörverlust)
Cx30	<i>GJB6</i>	05425	DFNA3
Cx31	<i>GJB3</i>	603324	DFNA2
Cx43	<i>GJA1</i>	164200	Okulodentodigitale Dysplasie mit 257850 Teilsymptom Taubheit
Kaliumkanäle			
KCNQ1/KvLQT1	<i>KCNQ1</i>	192500	Autosomal-rezessives Long-QT-Syndrom mit Taubheit (Jervell-Lange-Nielsen)
KCNQ4	<i>KCNQ1</i>	603537	DFNA2 (autosomal-dominanter Hörverlust)
KCNE1/MinK/ISK	<i>KCNE1</i>	176261	Autosomal-rezessives Long-QT-Syndrom mit Taubheit (Jervell-Lange-Nielsen)
KCNJ10	<i>KCNJ10</i>	612780	Autosomal-rezessives EAST-Syndrom: Epilepsie, Ataxie, Taubheit, Tubulopathie
Chloridkanäle			
Barttin	<i>BSND</i>	606412	Autosomal-rezessives Bartter-Syndrom IV (mit Taubheit)
Kalziumkanäle			
Ca _v 1.3	<i>CACNA1D</i>	614896	Autosomal-rezessive Sinusknotendysfunktion mit Taubheit (SANDD)
Ionenpumpen/-transporter			
a4	<i>ATP6V0A4</i>	602722	Autosomal-rezessive Taubheit mit dRTA
B1	<i>ATP6B1</i>	267300	Autosomal-rezessive Taubheit mit dRTA
Pendrin	<i>SLC26A4</i>	274600	Autosomal-rezessive Taubheit mit Schilddrüsenstörungen (Pendred-Syndrom)

OMIM „online mendelian inheritance in man“, DFN „deafness“, dRTA „distal renal tubular acidosis“.

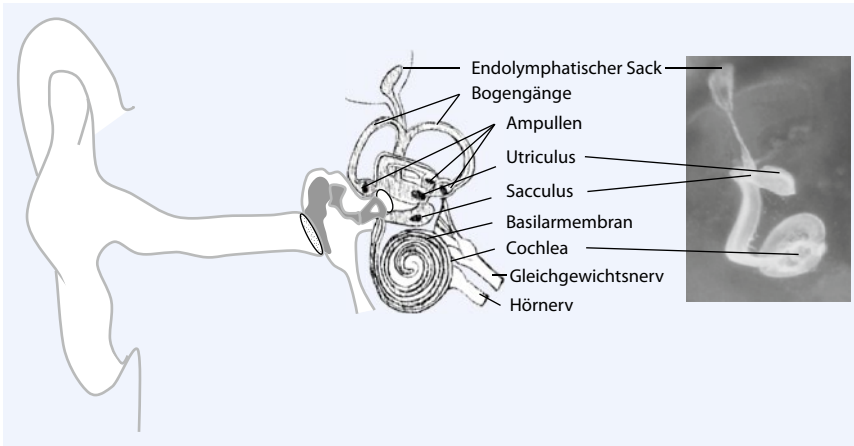


Abb. 1 ▲ Aufbau des Hörorgans. Schallwellen werden über das Trommelfell und die Gehörknöchelkette an die Cochlea weitergegeben. Hier sind die Sinneszellen des Hörsinns, die sog. Haarzellen, lokalisiert. Die Sinneszellen des Gleichgewichtsorgans befinden sich in den Ampullen der Bogengänge sowie im Utriculus und Sacculus. Die verschiedenen Abschnitte bilden einen gemeinsamen mit Endolymphe gefüllten Hohlraum (*schräftigt*). In der rechten Abbildung ist das Innenohr einer Maus nach Befüllen mit weißer Farbe dargestellt. Ausgespart sind die Bogengänge

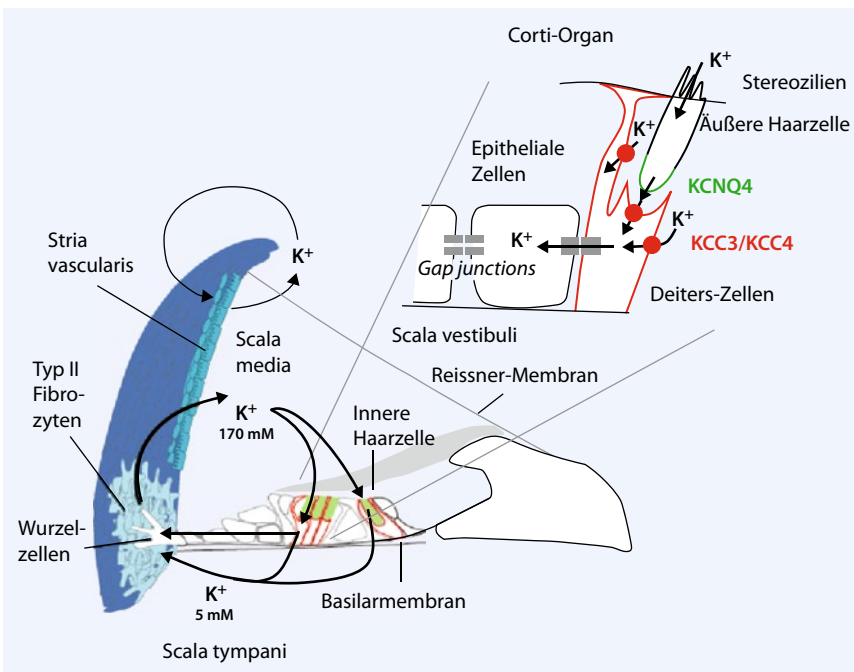


Abb. 2 ▲ Querschnitt durch eine Windung der Cochlea. Die mit Endolymphe gefüllte Scala media wird begrenzt von der Reissner-Membran, der Basilarmembran mit dem Corti-Organ sowie der Stria vascularis, deren Marginalzellen Kalium in die Endolymphe sezernieren. Diese hat daher eine einzigartige Ionenkonzentration mit einer hohen K^+ - und einer niedrigen Na^+ -Konzentration. Das Corti-Organ umfasst innere und äußere Haarzellen, die von Stützzellen und epithelialen Zellen umgeben sind. Durch Schallwellen kommt es zur Auslenkung der Basilarmembran und damit zu Bewegungen der Stereozilien. Diese besitzen mechanosensitive Kaliumkanäle, sodass aufgrund der hohen Kaliumkonzentration der Endolymphe Kalium in die Haarzellen einströmt und diese depolarisiert. Während die äußeren Haarzellen lokal durch das Motorprotein Prestin die Bewegung der Basilarmembran verstärken, findet die eigentliche Signaltransduktion durch die inneren Haarzellen statt

ßen Haarzellen und einer Reihe innerer Haarzellen auch Stützzellen und die sog. Deiters-Zellen (■ **Abb. 2**). Der apikale Pol der Haarzellen trägt Stereozilien, die

in die mit Endolymphe gefüllte Scala media hineinragen.

Signaltransduktion in Haarzellen

Die lokalen schallinduzierten Bewegungen der Basilarmembran führen zur Scherung der Stereozilien der Haarzellen, in denen sich mechanosensitive Ionenkanäle befinden. Das Öffnen dieser unselektiven Kationenkanäle führt aufgrund der sehr hohen Kaliumkonzentration (etwa 140–170 mM) der Endolymphe zu einem Einstrom von Kalium in die Haarzelle. Kalium kann die Haarzellen über andere Kaliumkanäle basolateral wieder verlassen, da die Haarzellen in diesem Bereich von Perilymphe umgeben sind, die mit etwa 5 mM eine für extrazelluläre Flüssigkeitskompartimente typische K^+ -Konzentration aufweist [9]. Für die Aufrechterhaltung dieses Gradienten spielt die geringe parazelluläre Permeabilität des Corti-Organs eine wichtige Rolle, für die die Tight-junction-Proteine Claudin (CLDN)-14 und Claudin-9 eine entscheidende Rolle spielen: Mutationen in *CLDN14* und *CLDN9*, die zu einer erhöhten Permeabilität und damit zu einem Zusammenbruch der Ionengradienten führen, sind eine mögliche Ursache für eine autosomal-rezessiv erbliche Hörstörung.

Bemerkenswerterweise ist die molekulare Identität der mechanosensitiven Kationenkanäle, über die Kalium in die Haarzellen einströmt, beim Menschen immer noch weitestgehend ungeklärt. In *Drosophila melanogaster* handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um den Kanal NOMPC („no mechanosensory receptor potential C“) oder TRPN1, der zur Familie der Transient-receptor-potential (TRP)-Kationenkanäle gehört [7]. Das molekulare Korrelat beim Säuger konnte jedoch bislang nicht identifiziert werden.

Da sich in Haarzellen das elektrochemische Potenzial für K^+ apikal und basal extrem unterscheidet, kann K^+ bei Öffnung der mechanosensitiven Kationenkanäle passiv in die Stereozilien der Haarzellen einströmen und basal wieder ausströmen. Der schallinduzierte Kaliumstrom führt zur Depolarisation der Haarzelle.

» Der schallinduzierte Kaliumstrom führt zur Depolarisation der Haarzelle

In den äußeren Haarzellen führt diese Depolarisation über den Spannungssensor Prestin zu spannungsabhängigen Kontraktionen der Haarzellen und damit einer Signalamplifikation. In der Tat führt der Verlust von Prestin zu einem Hörverlust von etwa 40 dB. In den inneren Haarzellen führt die Depolarisation zur basolateralen Ausschüttung von Glutamat und damit zur Signalübertragung an Neurone des Ganglion spirale, die die akustischen Informationen in Form von Aktionspotenzialen über den Nervus cochlearis an den Hirnstamm weiterleiten. Eine für die Transmitterausschüttung entscheidende Rolle spielt dabei offenbar der spannungsabhängige Kalziumkanal $\text{Ca}_v1.3$, da dieser mit einer autosomal-rezessiv erblichen Taubheit (und zusätzlicher Bradykardie aufgrund seiner Funktion im Sinusknoten) assoziiert ist. Der basale K^+ -Efflux erfolgt zumindest in den äußeren Haarzellen über den Kaliumkanal KCNQ4 ($\text{K}_v7.4$). Dominant-negative Mutationen von KCNQ4 führen beim Menschen zu einer autosomal-dominanten langsam progredienten erblichen Schwerhörigkeit (DFNA2).

Kalium-Recycling

Nach dem K^+ -Recyclingmodell wird das aus den Haarzellen ausströmende K^+ durch ein System von verschiedenen Ionenkanälen, Ionentransportern und Gap-junction-Proteinen über die Perilymphe wieder zur Stria vascularis zurücktransportiert (■ **Abb. 2**; [9]). In direkter Nachbarschaft zu den äußeren Haarzellen befinden sich Deiters-Zellen, die die K^+ - Cl^- -Kotransporter KCC3 und KCC4 exprimieren [3]. KCC4 -Knock-out-Mäuse erlauben – wie KCNQ4 -Knock-out-Mäuse – innerhalb der ersten Lebenswochen. Möglicherweise transportiert KCC4 das aus den Haarzellen freigesetzte Kalium aus dem schmalen Spalt zwischen Haarzellen und Deiters-Zellen ab. Zwar transportieren K^+ - Cl^- -Kotransporter i. d. R. KCl aus Zellen heraus, jedoch kann die Transportrichtung durch eine hohe extrazelluläre Kaliumkonzentration umgekehrt werden. Aufgrund des Kaliumeffluxes über KCNQ4 sind entsprechend hohe lokale Kaliumtransienten im schmalen Spalt zwischen Deiters-Zellen und Haar-

medgen 2013 · 25:475–479 DOI 10.1007/s11825-013-0416-6
© Springer-Verlag 2013

A.K. Huebner · C.A. Hübner

Ionen-transport und Taubheit

Zusammenfassung

Durch die Identifizierung von Taubheitsgenen konnten die molekularen Mechanismen der am Hörvorgang beteiligten Ionen-transportprozesse im Innenohr in den vergangenen Jahren weitgehend aufgeklärt werden. Ihren Ausgang nimmt die Signaltransduktion am Trommelfell, das durch Schallwellen in Bewegung gesetzt wird. Diese Bewegungen werden über die Gehörknöchel in Form von Flüssigkeitsbewegungen an das Innenohr übertragen. Dadurch kommt es zur lokalen Auslenkung der Stereozilien der Haarzellen. Die Folge ist das Öffnen mechanosensitiver Ionenkanäle in den Stereozilien. Da diese in die mit Endolymphe gefüllte Scala media ragen, kommt es aufgrund der hohen Ka-

liumkonzentration der Endolymphe zu einem Kaliumeinstrom und zur Depolarisation der Haarzellen. Infolgedessen wird Transmitter ausgeschüttet, wodurch postsynaptisch elektrische Signale generiert werden, die über den Hörnerv weitergeleitet werden. Der für den Hörvorgang ausschlaggebende Ionengradient zwischen Haarzellen und Endolymphe wird durch die Stria vascularis, ein hochspezialisiertes Epithel in der lateralen Wand der Scala media, generiert.

Schlüsselwörter

Hören · Ionenkanäle · Innenohr · Signaltransduktion · Kalium-Recycling

Ion transport and hearing impairment

Abstract

The identification of deafness genes helped to unravel the molecular mechanisms of ion movements that underlie the hearing process in the inner ear. Sound waves cause movements of the tympanic membrane that are transmitted as fluid movements to the inner ear by the middle ear bones. The sound-induced movements deflect hair cell stereocilia, which are bathed in endolymph. These movements cause the opening of mechanosensitive ion channels. Because of the high potassium concentration of the endolymph, potassium floods into the hair cells, which

then depolarize. This results in transmitter release and the generation of postsynaptic electrical signals which are transmitted via the cochlear nerve. The unique ion gradient between hair cells and the endolymph is generated by a highly specialized epithelium in the lateral wall of the scala media, the stria vascularis.

Keywords

Hearing · Ion channels · Ear, inner · Signal transduction · Potassium recycling

zellen zu vermuten. Der KCl -Abtransport über KCC4 würde durch eine niedrige intrazelluläre Chloridkonzentration in Deiters-Zellen begünstigt. Diese Rolle könnte durch KCC3 übernommen werden, denn sowohl Deiters-Zellen als auch benachbarte epitheliale Zellen des Corti-Organs exprimieren KCC3 .

Bemerkenswerterweise sind Deiters-Zellen und die epithelialen Zellen des Corti-Organs über ein Gap-junction-System verbunden [4], sodass Kalium entlang dieses Synzytiums diffundieren könnte. Erst die Typ-II-Fibrozyten in der basalen lateralen Wand der Scala media sind nicht mehr mit den epithelialen Zellen des Corti-Organs gekoppelt. Sie stehen stattdessen über Gap junctions mit den Fibrozyten im Bereich der Stria vascularis

in Verbindung. Statt KCC3 exprimieren Typ-II-Fibrozyten den Na^+ - K^+ - 2Cl^- -Kotransporter NKCC1 , der den Natriumgradienten nutzt, um Kalium in Zellen hinein zu transportieren. Damit gelangt Kalium in das zweite Gap-junction-System, das mit den Basal- und Intermediärzellen der Stria vascularis verbunden ist. In der Tat sind Mutationen in den Genen, die für im Innenohr exprimierte Gap-junction-Proteine, wie Connexin-26, -30, -31 und ggf. auch -43, kodieren, oft Ursache für autosomal-rezessiv erbliche Taubheit [1].

Produktion der Endolymphe

Die kaliumreiche Endolymphe wird durch die Stria vascularis in der lateralen Wand der Scala media gebildet. Dieses Epithel

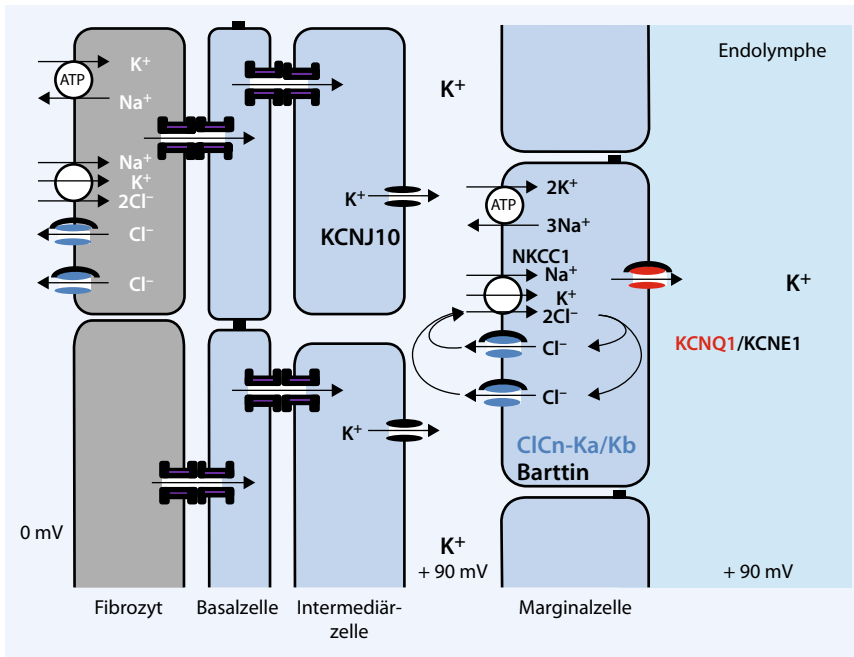


Abb. 3 ▲ Querschnitt durch die Stria vascularis. Die Stria vascularis besteht aus 3 unterschiedlichen Zelltypen: Basalzellen, Intermediärzellen und Marginalzellen. Basalzellen und Intermediärzellen sind durch Gap junctions mit den Fibrozyten in der lateralen Wand der Cochlea verbunden. Kalium wird über den $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Kotransporter NKCC1 von den Marginalzellen aufgenommen und über die apikalen KCNQ1-/KCNE1-Kaliumkanäle (rot) sezerniert. Chlorid wird dabei über ClC-K-/Barttin-Chloridkanäle (blau) recycelt. Das endocochleare Potenzial entsteht an Intermediärzellen, die Kalium über KCNJ10 freisetzen

besteht aus 3 unterschiedlichen Zelltypen: den Marginalzellen, die mit ihrer apikalen Seite an die Scala media angrenzen, den darunterliegenden Intermediärzellen sowie den Basalzellen (Abb. 3). Intermediärzellen sind durch Gap junctions mit Basalzellen verbunden, die wiederum Gap junctions mit den angrenzenden Fibrozyten ausbilden, sodass Kalium und andere Moleküle entlang dieses Synchroniums diffundieren können. Durch den Kaliumkanal KCNJ10 tritt Kalium apikal aus den Intermediärzellen aus, wobei das endocochleare Potenzial entsteht. Mutationen in *KCNJ10* sind die Ursache einer syndromalen Taubheit mit Epilepsie, Ataxie und renalen Auffälligkeiten (EAST-Syndrom). Das Kalium wird basolateral über den $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Kotransporter NKCC1 von Marginalzellen aufgenommen und apikal über KCNQ1-/KCNE1-Kaliumkanäle in die Scala media sezerniert. Im NKCC1-Knock-out-Mausmodell kommt es infolge der gestörten Endolymphsekretion zu einem Kollaps der Reissner-Membran mit Taubheit. Loss-of-function-Mutationen in *KCNQ1* oder *KCNE1* führen zum autosomal-rezessiven

Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom, bei dem Taubheit in Kombination mit Herzrhythmusstörungen auftritt. Dominant-negative Mutationen sind mit dem Romano-Ward-Syndrom assoziiert, das sich durch Herzrhythmusstörungen ohne Taubheit auszeichnet [2]. Offenbar ist die Restleitfähigkeit für den Funktionserhalt im Innenohr, nicht aber im Herz ausreichend. Über NKCC1 basolateral aufgenommenes Chlorid wird über die Chloridkanäle ClC-Ka und ClC-Kb, die mit der β -Untereinheit Barttin heteromerisieren, recycelt. Das Fehlen von ClC-K-Chloridkanälen in der Niere durch Mutationen in ClC-Kb (Bartter-Syndrom III) oder Barttin (Bartter-Syndrom IV) führt zu einem renalen Salzverlust. Im Falle von Barttin tritt dieser in Kombination mit Taubheit auf, während Patienten mit Bartter-Syndrom III i. d. R. nicht ertauben. ClC-Ka und ClC-Kb sind im Innenohr also offenbar funktionell redundant, sodass nur Patienten mit kombinierten Mutationen in ClC-Kb und ClC-Ka ertauben.

Weitere mit Taubheit assoziierte Ionentransporter

Neben den direkt am Kaliumtransport beteiligten Proteinen führen auch Mutationen in Pendrin (SLC16A4), einem $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher, zu autosomal-rezessiv erblicher Taubheit, die in Kombination mit einer eu- oder hypothyreoten Struma auftritt (Pendred-Syndrom). Schätzungen gehen davon aus, dass Pendrinmutationen für 4–10% der Fälle von hereditärer Schwerhörigkeit verantwortlich sind. In den meisten Fällen mit Pendrinmutationen ist die Taubheit mit knöchernen Anomalien des Innenohrs assoziiert (Mondini-Dysplasie). Im Innenohr ist Pendrin in verschiedenen epithelialen Zellen wie auch im endolymphatischen Sack exprimiert. Der Verlust von Pendrin führt unter anderem zu einer Azidifizierung der Endolymphe und zum Verlust der Expression von KCNJ10 im Innenohr [8].

Auch Mutationen in den Genen *ATP6B1* und *ATP6V0A4*, die für unterschiedliche Untereinheiten der V-Typ-ATPase kodieren, führen zu autosomal-rezessiver Taubheit mit knöchernen Innenohrauffälligkeiten. In beiden Fällen geht die Innenohrschwerhörigkeit mit einer renal tubulären Azidose einher, wobei die Wahrscheinlichkeit einer schweren Hörstörung offenbar bei Verlust der B1-Untereinheit größer ist [1]. Wie Pendrin sind beide Untereinheiten der V-Typ-ATPase apikal in den Epithelzellen des endolymphatischen Sacks exprimiert. Möglicherweise spielen V-Typ-ATPase und Pendrin für die Flüssigkeitshomöostase im sich entwickelnden Innenohr eine wichtige Rolle. Der Verlust von Pendrin ist zumindest im Mausmodell besonders kritisch zwischen Embryonaltag 16.5 und Postnataltag 2.

Diagnostik

Falls es aufgrund der Familienanamnese möglich ist, ist die Zuordnung eines Erbgangs für das molekulargenetische diagnostische Vorgehen hilfreich. Bei nicht-syndromaler angeborener autosomal-rezessiv erblicher Schwerhörigkeit sollte z. B. zunächst an eine Untersuchung des *GJB2*- und *GJB6*-Gens gedacht werden. Bei knöchernen Auffälligkeiten des In-

nenohrs ist insbesondere an eine Analyse von *SLC26A4* zu denken.

Fazit für die Praxis

- Gerade die Identifizierung von Taubheitsgenen ist ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie die moderne Genetik unser Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie des Hörens erweitert hat.
- Weiterhin offene Fragen sind unter anderem die molekulare Identität des mechanosensitiven Kationenkanals der Haarzellen sowie die genaue Bedeutung des Gap-junction-Systems des Innenohrs.
- Zelltypspezifische Knock-out-Mausmodelle werden in dieser Beziehung in Zukunft sicher weitere wichtige Informationen liefern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C.A. Hübner
 Institut für Humangenetik,
 Universitätsklinikum Jena,
 Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Kollegiengasse 10, 07743 Jena
 christian.huebner@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.K. Huebner und C.A. Hübner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Hennings JC, Picard N, Huebner AK et al (2012) A mouse model for distal renal tubular acidosis reveals a previously unrecognized role of the V-ATPase a4 subunit in the proximal tubule. *EMBO Mol Med* 4:1057–1057
2. Hübner CA, Jentsch TJ (2002) Ion channel diseases. *Hum Mol Genet* 11:2435–2445
3. Hübner CA, Rust MB (2007) Physiology of cation chloride co-transporters. In: Pusch M (Hrsg) *Advances in molecular and cell biology*. Elsevier, London, S 241–277
4. Kikuchi T, Adams JC, Miyabe Y et al (2000) Potassium ion recycling pathway via gap junction systems in the mammalian cochlea and its interruption in hereditary nonsyndromic deafness. *Med Electron Microsc* 33:51–56
5. Kubisch C (2005) Genetische Grundlagen nichtsyndromaler Hörstörung. *Dtsch Arztebl* 102:A2946–A2953

6. Scott CA, Kessel DP (2011) Key functions of gap junctions in skin and hearing. *Biochem J* 438:245–254
7. Sidi S, Friedrich RW, Nicolson T (2003) NompC TRP channel required for vertebrate sensory hair cell mechanotransduction. *Science* 301:96–99
8. Wangemann P (2011) The role of pendrin in the development of the murine inner ear. *Cell Physiol Biochem* 28:527–534
9. Zdebik AA, Wangemann P, Jentsch TJ (2009) Potassium ion movement in the inner ear: insights from genetic disease and mouse models. *Physiology* 24:307–316

Neue Gentherapie bei Netzhautdefekten

Für verschiedene erblich bedingte Gendefekte, die zur Netzhaut-Degeneration führen, könnte bald eine Gentherapie mit ausgewählten Vektoren eine riskante Operation am Auge überflüssig machen. Netzhautdefekte führen häufig innerhalb weniger Jahre zur Blindheit. Bei einigen erblichen Krankheiten, die durch Genmutationen entstehen, ist die Netzhautstruktur zu Beginn noch intakt. An diesem Punkt setzt die Gentherapie an: Bevor die Genmutation zu einer Degeneration der Netzhaut führt, kann dieser Abschnitt der DNA durch einen DNA-Strang ohne Mutation ersetzt werden. Dafür werden adeno-assoziierte Viren (AAV) als Transporter für die intakte DNA eingesetzt und in das Auge injiziert. Erste klinische Studien zeigten, dass das Sehvermögen nach der Behandlung, vor allem bei Kindern und Jugendlichen, marginal zunahm. Der Grund liegt u.a. darin, dass die Viren in dem relativ dichten Gewebeverband der verschiedenen Schichten der Netzhaut nur einen Teil der defekten Zellen erreichen.

Nun schafften Forscher, durch Einsatz einer „in-vivo-directed-evolution“, mittels Selektion aus unterschiedlichen Virushüllen effektivere Transporter zu finden, die fast alle Zellen der Photorezeptoren und des Pigmentepithels in Mäusen erreichten. Im letzten Jahr ließ die Europäische Arzneimittelbehörde EMA die AAV-Viren bei Hyperchylomikronämie, einer seltenen erblichen Stoffwechselkrankheit, zu. In Zukunft könnte dies auch bei der Leberschen kongenitalen Amaurose (LCA) der Fall sein, einer erblichen Form der Netzhaut-De-generation.

Literatur: Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR et al (2013) In Vivo-Directed Evolution of a New Adeno-Associated Virus for Therapeutic Outer Retinal Gene Delivery from the Vitreous. *Sci Transl Med* 5:189ra76

Quelle: Berkeley, University of california www.berkeley.edu