

medgen 2017 · 29:193–194
DOI 10.1007/s11825-017-0144-4
Online publiziert: 11. Juli 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017



Bernhard H. F. Weber

Institut für Humangenetik, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

Therapieoptionen bei erblichen Netzhauterkrankungen

Es ist 14 Jahre her seit im Jahre 2003 die Entschlüsselung der ersten humanen DNA Sequenz ihren vorläufigen Abschluss fand. Seit dieser Zeit haben die Vorstellungen hin zu einer personalisierten Medizin, in jüngerer Zeit auch unter dem Begriff der Präzisionsmedizin, weiter an Fahrt aufgenommen. Hierunter wird eine verbesserte Prädiktion, Prävention, Diagnose und Behandlung einer Erkrankung auf der Basis von Patienten-spezifischen Faktoren, wie z. B. genetischen Varianten oder Gewebe-spezifischen Expressionsprofilen, verstanden.

Das letzte Themenheft der Zeitschrift *medizinische Genetik* zum Thema „Degenerationen der Netzhaut – Klinik, Genetik, Therapie“ ist mit der 2. Ausgabe im Jahre 2003 ebenfalls vor 14 Jahren erschienen (Abb. 1). Damals waren etwa 80 ursächliche Gene für monogene Netzhautdystrophien bekannt, die Genetik von komplexen Netzhauterkrankungen steckte noch in den Kinderschuhen und es waren noch keine genomweit signifikanten genetischen Risikofaktoren bei den häufigen Krankheitsbildern wie der altersabhängigen Makuladegeneration oder dem Glaukom bekannt. Zugrundeliegende Mechanismen wurden intensiv erforscht, jedoch verfolgten therapeutische Interventionen eher konventionelle Ansätze, beispielsweise über Nahrungsergänzungsmittel, pharmakologische Interventionen oder chirurgische Eingriffe. Innovative Behandlungsansätze waren fast ausnahmslos experimenteller Natur obwohl bereits über Stammzelltherapien und somatische Gentherapien nachgedacht und solche Verfahren in ersten präklinischen Studien zur Umsetzung gebracht wurden.

Das nun vorliegende Themenheft fokussiert personalisierte therapeutische

Strategien bei erblichen Netzhauterkrankungen und dokumentiert damit die umwälzenden Entwicklungen, die in diesem speziellen Fachgebiet der Medizin in den letzten Jahren stattgefunden haben. Es zeigt sich, dass die Ophthalmologie und die interventionellen Errungenschaften in diesem Bereich sehr nahe dem Epizentrum der dramatischen Veränderungen in der translationalen Forschung stand und noch immer steht und wesentlich die Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin in all ihren Schattierungen mit vorangetrieben hat.

Somit erscheint es geboten, kurz inzuhalten und sich den aktuellen Stand dieser Entwicklungen im wahrsten Sinne des Wortes vor Augen zu führen. Dabei ist das Spektrum an therapeutischen Ansätzen außergewöhnlich vielfältig. Es fußt heute, nicht nur bei den monogenen Netzhautdystrophien, sondern in ersten klinischen Studien auch bei den komplexen Netzhautdegenerationen, allen voran bei der altersabhängigen Makuladegeneration, auf genetischen und molekularen Kenntnissen der grundlegenden Pathologien dieser Erkrankungen. Auf diesen tieferen Zusammenhang weist der Beitrag von *Grassmann und Weber* hin und macht deutlich, dass die Entwicklungen von innovativen und zum Teil personalisierten Behandlungsstrategien eng verzahnt sind mit Kenntnissen der genetischen Grundlagen und dem Verständnis der molekularen Pathologien und Krankheitsmechanismen. Die diversen Behandlungsstrategien werden dann in den weiteren Übersichtsbeiträgen vertieft und behandeln sowohl genterapeutische (siehe Beitrag von *Ochakovski et al.*) wie auch zelltherapeutische (siehe Beitrag von *Brandl*) Verfahren. Während für den ersteren Ansatz

mit der personalisierten Genersatztherapie seit 2007 Erfahrungen bei der erblichen frühkindlichen Leberschen kongenitalen Amaurose gesammelt werden konnten, ist die allogene und besonders die autologe Zelltherapie aufgrund rasanter Entwicklungen im Bereich der induzierten pluripotenten Stammzellen und der Möglichkeiten einer gezielten Reprogrammierung dieser Zellen in funktionelle Netzhautzellen, in jüngerer Zeit verstärkt in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Aufsehen erregt hat hierbei die erste Behandlung einer japanischen Patientin mit altersabhängiger Makuladegeneration im Jahre 2014, die mit einer autologen Zellschicht reprogrammierter retinaler Pigmentepithelzellen, welche ursprünglich aus Hautfibroblasten der Patientin stammten, behandelt wurde.



Abb. 1 ▲ Titelblatt des Themenheftes „Degenerationen der Netzhaut – Klinik, Genetik, Therapie“ (medgen, Heft 2, Juni 2003, 15. Jahrgang)

Ein sehr interessantes Beispiel präzisionsmedizinischer Herangehensweise stellt der Beitrag von *Wiechers et al.* vor. Die Autoren verfolgen eine pharmakogenetische Behandlungsstrategie am Beispiel des Usher-Syndroms und nutzen chemische Substanzen, die ein Überlesen von Nonsense-Mutationen in der kodierenden Sequenz des ursächlichen Gens unterstützen und somit einen frühzeitigen Abbruch der Proteintranslation in der Zelle verhindern. Nach Schätzungen könnten mithilfe dieser Methode immerhin bis zu 30 % aller Fälle von autosomal rezessiven Retinopathien behandelt werden.

Generell unterstreichen genetisch heterogene Krankheitsbilder, wie die der erblichen und komplexen Netzhautdegenerationen, die Notwendigkeit therapeutischer Ansätze, die eher einen häufigeren Mutationstyp, einen gemeinsamen Reaktionsweg, oder einen definierten Erkrankungsmechanismus als Zielbereich der Intervention anstreben, jedoch möglichst nicht individuell die fast unüberschaubare Anzahl an Genen und Genmutationen, die sich bei solchen Krankheitsbildern in der Regel findet. Auch für solche Vorgehensweisen liefern die Netzhauterkrankungen vielfältige Beispiele, die in den letzten drei Beiträgen dieses Themenheftes behandelt werden. Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass Störungen im menschlichen (angeborenen) Immunsystem eng mit der Entwicklung monogener aber auch komplexer Netzhauterkrankungen verbunden sind. Damit bieten sich hier eine Reihe von Zielstrukturen als neuartige Adressaten einer immunmodulierenden Behandlung an (siehe Beitrag von *Karlstetter et al.*). Ähnlich eröffnet die Kenntnis degenerativer Mechanismen von Netzhauterkrankungen die Möglichkeit das Überleben der Photorezeptoren, unabhängig von der individuellen genetischen Ursache, über neuroprotektive Ansätze zu unterstützen (siehe Beitrag von *Landfried und Grimm*). Mehrere solcher Substanzen wurden bereits in klinischen Studien, wenn auch mit unterschiedlichem Erfolg, getestet. Eine denkbare Behandlungsoption könnte jedoch sein, eine Neuroprotektion in Kombination mit anderen Therapien einzusetzen, um so Netzhautzel-

len, die über lange Zeiträume hinweg geschädigt wurden, im Genesungsprozess zu unterstützen. Schließlich wird das Themenheft durch einen Beitrag zur Optogenetik und deren Einsatz zur Wiedererlangung von verlorengegangenem Sehvermögen bereichert (siehe Beitrag von *Mutter et al.*). Dieses höchst innovative und beinahe futuristisch anmutende Feld hat in den letzten Jahren weitreichende Fortschritte erzielen können, die einen Einsatz der durchaus komplexen Technologie beim Patienten greifbar erscheinen lassen. Dieser Ansatz gewinnt seine große Bedeutung dadurch, dass er gerade jenen Patienten Hoffnung gibt, die ihr Sehvermögen über die Jahre vollständig verloren haben. Lichtempfindliche Proteine werden dabei in spezielle Zellen der Netzhaut eingebracht, die diese dann gezielt über Licht beeinflussen können. Somit kann eine Netzhaut, die aufgrund eines jahrelangen Krankheitsprozesses keine oder nur noch wenige Photorezeptoren besitzt, beispielsweise über lichtaktivierbare Ganglienzellen Lichtsignale aufnehmen und verarbeiten.

Dieses Themenheft bietet vielfältige Einblicke in die Möglichkeiten hoch innovativer therapeutischer Vorgehensweisen am Beispiel der menschlichen Netzhauterkrankungen. Aufgrund der großen Vielfalt solcher Ansätze kann die Thematik notgedrungen jedoch nur an einer kleinen Auswahl veranschaulicht werden. Der Leser mag daher den einen oder anderen Aspekt vermissen, für eine vollständige Liste aktueller klinischer Studien sei jedoch auf die Webseite von ClinicalTrials.com verwiesen. Dort lassen sich beispielsweise über das Stichwort „retinal disease“ derzeit 3145 klinische Studien mit ihren Zielvorgaben, den gewählten Ansätzen und den Angaben zur Patientenrekrutierung finden. Hier kann auch gezielt der aktuelle Status für eine definierte Netzhautentität abgefragt werden. Im Schlusssatz zur Einleitung des Themenheftes von 2003 wurde dezidiert, damals jedoch noch ohne eine genauere Vorstellung zu dem „wie“ und „wann“, auf die Konzeption einer „molekularen Medizin“ hingewiesen. Heute, nur 14 Jahre später, werden Patienten mit umfassenden Genpanels und entsprechenden Hochdurchsatz-Verfahren

auf ihre individuelle pathologische Veränderung im Erbgut untersucht, was ihnen in immer größerem Maße die Möglichkeit eröffnet, an einer der vielen klinischen Therapiestudien teilzunehmen. Viele Jahre und Jahrzehnte der Grundlagenforschung münden in immer kürzeren Zeitabständen in eine direkte Umsetzung nicht zuletzt von präzisionsmedizinischen Therapien am Patienten. Das sprichwörtliche Licht am Ende des Tunnels lässt Hoffnung für die vielen Patienten mit massiven Sehbeeinträchtigungen aufgrund von degenerativen Netzhautveränderungen aufkeimen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. B. H. F. Weber
Institut für Humangenetik, Universität
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg, Deutschland
bweb@klinik.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt. B. H. F. Weber gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.