

Press release**Ludwig-Maximilians-Universität München
LMU**

02/22/2021

<http://idw-online.de/en/news763570>Research results
Medicine
transregional, national**Bessere Genfähren für die Behandlung erblicher Netzhauterkrankungen**

- Erbliche Erkrankungen der Netzhaut können schon in frühen Jahren zur Erblindung führen. - Um die dafür ursächlichen Gendefekte zu kompensieren, sind zunehmend gentherapeutische Ansätze in der Entwicklung. - Ein internationales Wissenschaftlerteam hat jetzt die Genfähren dafür so optimiert, dass sich die Therapeutika risikoärmer als bislang in die defekten Zellen schleusen lassen.

Schon in frühen Jahren kaum mehr sehen zu können oder gar ganz zu erblinden – dieses Schicksal trifft nicht wenige. Allein fünf Millionen Menschen weltweit leiden an angeborenen sogenannten Netzhautdystrophien, die zur Blindheit führen können. Ausgelöst werden diese erblichen retinalen Erkrankungen durch Defekte in Genen, die die Bauanleitungen für Schlüsselproteine des Sehprozesses tragen. Mitunter sind es nur kleine Dreher im Erbmaterial, doch sie können die Funktion von Fotorezeptoren oder Pigmentepithelzellen der Netzhaut zerstören.

Rund 150 verschiedene solcher Defekte sind inzwischen bekannt. Bis vor Kurzem gab es keine Möglichkeit der Behandlung. Mittlerweile ist es jedoch gelungen, spezielle Virusstrukturen zu entwickeln, die Heilung versprechen. Mit ihnen ist es möglich, intakte Kopien des defekten Gens in die betroffenen Zellen der Netzhaut zu schleusen. Sie sollen die Produktion der fehlenden Proteine vermitteln und so die Sehkraft zumindest in Teilen wiederherstellen.

Neue Vektoren lassen sich einfacher applizieren

Stylianos Michalakis, Professor für Gentherapie von Augenerkrankungen an der Augenklinik des LMU Klinikums, arbeitet seit Jahren an der Konstruktion solcher Genfähren, sogenannte Vektoren auf der Basis Adeno-assoziiierter Viren (AAV). Jetzt ist es ihm zusammen mit Hildegard Büning, Professorin für Infektionsbiologie des Gentransfers an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und einem internationalen Team gelungen, die Vektoren in Experimenten so zu optimieren, dass sie besser zu applizieren sind: Bislang mussten sie direkt unter die Netzhaut injiziert werden. Solche Eingriffe können nur Experten in spezialisierten Zentren durchführen, und sie sind mit dem Risiko verbunden, dass dabei die fragile Netzhaut geschädigt wird. Außerdem lässt sich mit einer solchen Injektion jeweils nur ein kleiner Teil der Netzhaut behandeln.

In Experimenten am Tiermodell und an Kulturen menschlicher Netzhautzellen konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die jetzt gentechnisch verbesserten AAV-Vektoren und ihre Genfracht die lichtsensitiven Fotorezeptoren auch erreichen, wenn sie direkt in den Glaskörper des Auges gespritzt werden. Eine solch risikoarme Injektionstechnik ist mittlerweile klinischer Standard, etwa bei der Behandlung der Makuladegeneration, und „kann durch jeden Augenarzt durchgeführt werden“, sagt Michalakis.

Die Studie ist in Kooperation mit Hildegard Büning von der MHH entstanden, maßgeblich beteiligt waren auch weitere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Michigan State University (Professor Simon Petersen-Jones), der Augenklinik des LMU Klinikums (Professor Siegfried Priglinger) und des Departments Pharmazie der LMU (Professor Martin Biel).

contact for scientific information:

Prof. Dr. Stylianos Michalakis
Leiter der Arbeitsgruppe Genterapie von Augenerkrankungen
LMU Klinikum, Augenklinik
Tel.: +49-(0)89-2180-77325 (Labor)
Tel.: +49-(0)89-4400-53083 (Klinik)
E-Mail: stylianos.michalakis@med.lmu.de

Original publication:

M. Pavlou, C. Schön, L.M. Ocelli, A. Rossi, N. Meumann, R.F. Boyd, J.T. Bartoe, J. Siedlecki, M.J. Gerhardt, S. Babutzka, J. Bogedein, J.E. Wagner, S.G. Priglinger, M. Biel, S.M. Petersen-Jones, H. Büning, S. Michalakis:
Novel AAV capsids for intravitreal gene therapy of photoreceptor disorders
EMBO Molecular Medicine, 2021