

# „Wissenschaftlicher Fortschritt braucht langen Atem“

In Göttingen arbeitet Prof. Dr. Tobias Moser mit seinem Team seit 2008 an einem optischen Antrieb für das Cochlea-Implantat. Auch zur Entwicklung einer Gentherapie von Otoferlin-Taubheit hat der HNO-Arzt und Neurowissenschaftler mit seiner Grundlagenforschung beigetragen.

**Der in Marokko geborene 11-jährige Aissam kann zum ersten Mal in seinem Leben hören, dank einer neuen Gentherapie. Ursache seiner Taubheit war ein Otoferlin-Defekt, weltweit sind davon rund 200.000 Menschen betroffen. Dieser Erfolg ist auch auf eine Entdeckung von Ihnen und Ihren Kollegen zurückzuführen. Welche genau?**

Wir haben seit 2003 an diesem Otoferlin-Gen gearbeitet und erforscht, was Otoferlin beim Hören so besonders macht. Wir haben viele grundlegende Einsichten in die Funktion dieses Haarzellproteins beim Hören gewonnen. Mittels Nachbildungen von Otoferlin-Mutationen in Mausmodellen sowie in Kooperation mit Kolleginnen und Kollegen, die Betroffene klinisch betreuen, konnten wir herausarbeiten, was genau bei der Otoferlin-Schwerhörigkeit passiert und dass es ein ganzes Spektrum von Otoferlin-bedingten Krankheiten gibt, von Körpertemperatur-abhängiger Schwerhörigkeit, zu Schwierigkeiten beim Sprachverstehen trotz erhaltenem Hörvermögen bis hin zu vollständiger Taubheit.

## Was waren Ihre Erkenntnisse?

Wir haben erkannt, dass die Synapse, also der Input in die Nervenzelle, betroffen ist, wohingegen die Haarzellen intakt sind und bleiben. Das ist ein wichtiger Unterschied zu anderen genetischen Schwerhörigkeiten, da es ein Fenster für Gentherapien eröffnet.

Otoferlin ist gleich für mehrere wichtige Aspekte der Haarzellsynapse zwingend erforderlich. Die akustischen Informationen können also nur aufgrund von fehlendem, mangelnden oder defekten Otoferlin nicht oder nicht ausreichend weitergegeben werden. Basierend auf Otoferlin sind wir hier in Göttingen daher zu dem Konzept einer auditorischen Synaptopathie gekommen und haben viele Werkzeuge für die gentherapeutische Arbeit in Tierexperimenten generiert, zum Beispiel eine Immunfärbung für die Synapse, die jetzt weltweit eingesetzt wird. Wir haben dann in Göttingen auch systematisch auf die Gentherapie im Innenohr hingearbeitet. Für die Otoferlin-Gentherapie musste aber noch das Problem gelöst werden, die große DNA-Sequenz für Otoferlin mittels der besonders

geeigneten, aber kleinen AAV-Genfähren in Haarzellen zu bringen. Dies wurde 2018 in Göttingen erstmals mittels zweier komplementärer AAVs (dual-AAV) unter Federführung von Ellen Reisinger (jetzt Heisenberg-Professorin in Tübingen) und anschließend mit einem einzigen überladenen AAV in Mausmodellen erreicht. Der dual-AAV-Ansatz ist nun in klinischer Prüfung.

Die kürzlich vorgestellten Ergebnisse US-amerikanischer und chinesischer Wissenschaftler sind wirklich beeindruckend. Die behandelten Kinder haben tatsächlich Hörreaktionen bis hin zu Sprachverstehen. Man muss sicher noch ein wenig vorsichtig sein und genau beobachten, ob die Wiederherstellung der Funktion ausreichend für den Spracherwerb ist. Aber insgesamt sehen wir eine große Begeisterung sowohl in der Hörforschung als auch bei den Patienten.

**In Deutschland kommen jährlich 500 Kinder taub zu Welt, bei 60 Prozent ist die Ursache genetisch bedingt. Wann und bei wem wird nach einer genetischen Ursache geschaut?**

Ich denke, dass wir derzeit noch zu wenig genetisch diagnostizieren. Für die kindliche Schwerhörigkeit sollte diese Untersuchung unbedingt ein Standard der Diagnostik sein, wobei die finale Entscheidung dafür bei den Eltern beziehungsweise Patienten liegt. Bei der Erwachsenenschwerhörigkeit muss man es tatsächlich von der Anamnese und dem Befund abhängig machen, ob man die Entscheidung für eine Gendiagnostik trifft oder nicht.

**Die Otoferlin-Gentherapie befindet sich in klinischer Prüfung. Werden Gentherapien in Zukunft eine konventionelle Versorgung mit Hörsystemen ersetzen können?**

Die große Aufregung momentan ist sicher auch dadurch bedingt, dass es sich um die erste Gentherapie bei Taubheit handelt. Es bleibt spannend zu sehen, ob und wann es eine Nachfolge-Gentherapie geben kann. Wir haben sehr viele Taubheitsgene, mehr als 150 sind bekannt, und es ist nicht zu erwarten, dass wir für jedes Taubheitsgen ein solches Medikament zur Verfügung haben werden. Aber auch wenn diese Otoferlin-Gentherapie nur wenigen helfen können wird und die weitere Entwicklung noch offen ist, ist es ein ganz wichtiger Schritt auch für das optische Hören, da es zeigt, dass eine Gentherapie im Ohr sicher umsetzbar ist.

**Das optische Hören ist seit Jahren Ihr Forschungsgebiet. Woran forschen Sie dabei genau?**

Im Grunde genommen versuchen wir, den Antrieb für das Cochlea-Implantat zu wechseln und den Reizstrom durch Licht zu ersetzen. Unsere Hoffnung ist, auf diese Weise mehr Tonhöhenin-

**Prof. Dr. Tobias Moser:** Der Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Neurowissenschaftler ist Professor für Auditorische Neurowissenschaften, Direktor des Instituts für Auditorische Neurowissenschaften und Oberarzt an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an der Universitätsmedizin Göttingen. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Funktion der inneren Haarsinneszellen, synaptische Prozesse in Innenohr und Hörbahn, gentherapeutische und optogenetische Behandlungsansätze.  
Foto: Sven Pfortner



formationen an den Patienten geben zu können, da sich Licht besser im Raum begrenzen lässt als Strom und man mit Licht daher punktgenauer reizen kann. So könnte das optische CI ein selektiveres Hören von Tonhöhen und einen natürlicheren Höreindruck ermöglichen. Um mit Licht hören zu können, müssen die Nervenzellen aber erst durch eine Gentherapie sozusagen lichtempfindlich gemacht werden. Die Forschung zum optischen CI setzt sich daher aus zwei Bereichen zusammen: der Gentherapie und dem Medizinprodukt, also dem CI.

### Wie ist der aktuelle Stand?

In beiden Bereichen geht es voran. Bei der Gentherapie sind wir weiterhin dabei, die Genfähre, also spezielle nicht-vermehrungsfähige Viren, und den Inhalt, die therapeutischen Gene, zu optimieren, damit es möglichst gut fürs Hören funktioniert und möglichst viele Nervenzellen erreicht. Da wünschte ich manchmal, wir wären einfach mal fertig. Aber das ist ein dickes Brett.

Beim Medizinprodukt haben wir tatsächlich die ersten Vorstufen des humanen Prototyps. Dabei können wir mit Laser-Dioden-Arrays, also Ansammlungen von Laserdioden, Mikro-Linsen und Wellenleitern, einen optischen Stimulator aufbauen und damit die Hörschnecke reizen. So eine Entwicklung braucht seine Zeit, weil auch die Aspekte der Langzeitfunktion und der Energieeffizienz stimmen müssen. Klar ist: wissenschaftlicher Fortschritt braucht langen Atem. Das elektrische Cochlea-Implantat setzt einen sehr hohen Qualitätsstandard, an dem wir gemessen werden und mit dem wir uns selbst messen. In der Regel halten sie Jahrzehnte, und diesen Anspruch muss auch das optische Cochlea-Implantat erfüllen.

**Künftig findet die Forschung am optischen Cochlea-Implantat im Rahmen des Else Kröner Fresenius Zentrums für optogenetische Therapie „Light-2Treat“ statt, für welches Sie jüngst eine Förderzusage für die nächsten zehn Jahren erhalten haben. Dort wird es aber nicht nur um das Hören gehen. Was sind Ihre konkreten Pläne?**

Insgesamt wollen wir mit dieser Förderung an vier Anwendungsbereichen forschen. Sehen und Hören sind dabei sicherlich die Schwergewichte an diesem

Zentrum. Außerdem wollen wir an optogenetischen Ansätzen für einen neuen Magenschrittmacher bei Magenlähmung sowie an Gehirn-Computer-Schnittstellen arbeiten. Bei letzterem geht es darum, dass Menschen mit einer Querschnittslähmung oder verlorenen Gliedmaßen in Zukunft in die Lage versetzt werden könnten, mittels ihrer Hirnströme Prothesen zu steuern. Mit einem Zentrum sehen wir die Chance, voneinander zu lernen und idealerweise eine Plattformlösung zu entwickeln, um gemeinsam schneller voranzukommen als parallel an verschiedenen Orten.

Damit einher geht eine große Verantwortung. Es ist ja schon ausreichend anstrengend und komplex, das optische Cochlea-Implantat umzusetzen, wenn man jetzt noch das Sehen, einen Magenschrittmacher und ein Computer-Interface als Forschungsfelder hinzunimmt, muss man das natürlich hochskalieren, damit nicht eins auf der Strecke bleibt.

### Wie sehen die nächsten Schritte aus?

Nachdem am vergangenen 8. März der Vertrag zwischen der Stiftung und der Universitätsmedizin unterschrieben worden ist, beginnt nun im zweiten Quartal die Förderung, das heißt, wir können Ausschreibungen machen, Mitarbeiter anstellen, auch ein Gebäude ist geplant. Bis dahin müssen wir mit Zwischenlösungen und den Räumen arbeiten, die da sind.

### Und welche Ziele haben Sie für die zehn Jahre Förderzeitraum?

Der Plan ist, innerhalb der ersten fünf Jahre mit einer Studie im Bereich Hören loszulegen, zum einen gilt es die Sicherheit der Gentherapie beim optischen CI zu testen, zum anderen zielen wir auf einen akuten Machbarkeitsnachweis der optogenetischen Reizung im Operationssaal ab. Man muss hoffen, dass dann alles so funktioniert, wie es die Tierversuche nahelegen. Diese Zwischenschritte sind wichtige Voraussetzung, um in das Testen der Kombination beider Komponenten gehen zu können. Das ist dann ebenso wie eine Studie zum Sehen in der zweiten Förderperiode geplant. Und wenn wir diese drei Studien in dem EKFZ schaffen, dann werde ich sehr glücklich sein. 🐼

Das Interview führte Marisa Strobel.

# Kompetente Anpassung und Einstellung mit Feingefühl für Ihr Cochlea Implantat und Hörgerät! ♥



Unser Team eröffnet Ihnen die ganze Welt des Hörens.

- ✔ Professionelle Anpassung
- ✔ 25 Jahre Erfahrung und Innovation
- ✔ Umfangreiches Zubehör
- ✔ Schneller Service
- ✔ Unkomplizierte Beratung
- ✔ Gute Vernetzung mit den Kliniken
- ✔ Inhaber geführtes Familienunternehmen.
- ✔ Schnelle Handlungsfähigkeit durch ein großes Ersatzteillager aller CI Hersteller.



**hörwelt**  
Freiburg

hörwelt Freiburg GmbH  
Breisacher Straße 153  
79110 Freiburg  
Telefon: +49 (0)761-70 88 94 0  
E-Mail: info@hoerwelt.de



**hoerwelt.de**