

Z Audiol 2016; 55 (3) 94-104 - Asan, Balk, Bieber, Hatzenbühler, Heuer, Hillebrandt, Lewin, Lichter

Shedding

light on gene therapy as a future treatment
for sensory disorders – from gene
replacement to optogenetics

Gentherapie sensorischer Erkrankungen – zukünftige Behandlungsmöglichkeiten zwischen Gensatz und Optogenetik Asan, Balk, Bieber, Hatzenbühler, Heuer, Hillebrandt, Lewin, Lichter, Oertel, Petkidis, Reichel, Weber, Wicht, Pangrsic, Vogl

Abstract:

Hearing impairment and blindness are common sensory deficits greatly compromising patients' quality of life. As yet, there are few – if any – causal therapies for sensorineural disorders of the eye and the ear such that hearing aids, cochlear and retinal implants serve as the most common options for sensory rehabilitation. Recent advances in diagnostics and treatment show great potential and may eventually induce a shift towards causal treatment. The use of viral vectors to either replace a defective gene or introduce a light-sensitive construct is a promising approach for the future treatment of sensory disorders. Both visual and auditory defects can be subdivided into inherited and acquired disorders; therefore, similar approaches could be used in the respective therapies. Gene transfer was used successfully in the treatment of Leber's congenital amaurosis, a monogenic disease of the retina, in a phase 1 clinical trial. Other pioneering gene therapy studies in animal models indicate that similar approaches will be effective in combating other sensory disorders in the near future. However, in most approaches, further improvements will be necessary before they can safely be applied in the treatment of patients. Our review aims to summarize the upcoming methods and targets in the treatment of hearing and visual impairments.

Keywords:

gene therapy, optogenetics, cochlear hair cells, retina, ophthalmology, audiology, translational medicine

Zusammenfassung: Schwerhörigkeit und Blindheit sind weitverbreitete Sinnesdefizite, welche die Lebensqualität der beeinträchtigten Patienten erheblich einschränken. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es für Erkrankungen an Auge und Ohr nur wenige kausale Behandlungsansätze. Daher bilden Hörgeräte und Cochlea-Implantate nach wie vor die gängigsten Ansätze zur Rehabilitation des Hörens, während die Retinaimplantate dies für das Sehen in weit geringerem Umfang ermöglichen. Die Kombination von modernsten Diagnoseverfahren mit neu entwickelten Therapiemethoden macht nun Hoffnung auf effizientere Behandlungsoptionen. Hierbei könnten zukünftig gentherapeutische Ansätze zum Einsatz kommen, bei denen virale Vektoren dazu verwendet werden, entweder defekte Gene durch funktionsfähige Varianten zu ersetzen, oder Gene welche licht-sensitive Proteine kodieren, in das Zielgewebe einzubringen und diese über optische Prothesen zu stimulieren. Da Erkrankungen des visuellen wie auch des auditorischen Systems erblich bedingt, aber auch erworbener Natur sein können, lassen sich gemeinsame gentherapeutische Konzepte erarbeiten, die eine spezifische und adäquate Behandlung der jeweiligen Krankheit ermöglichen. So wurden vor kurzem die ersten Phase I klinischen Studien unternommen, um die Lebersche kongenitale Amaurose, eine monogene, degenerative Erkrankung der Retina, gentherapeutisch zu behandeln – nach bisherigen Erkenntnissen mit äußerst positivem Befund. Obwohl die Methodik der Gensatztherapie noch in den Kinderschuhen steckt und sowohl Verträglichkeit als auch Langzeiteffizienz noch im Detail getestet werden müssen, geben die Ergebnisse zahlreicher weiterer

Studien an verschiedensten Tiermodellen sensorischer Erkrankungen dennoch Grund zur Hoffnung zukünftig bessere Behandlungserfolge erzielen zu können. Dieser Übersichtsartikel beleuchtet diese zukunftssträchtigen Therapieansätze im Detail und diskutiert ihre Relevanz für die moderne Behandlung von sensorischen Erkrankungen.

Schlüsselwörter: Gentherapie, Optogenetik, cochleäre Haarzellen, Retina, Ophthalmologie, Audiologie, translationelle Medizin