

Lässt sich die körpereigene Regeneration des Gehörs aktivieren? ^[1]

Entdeckung ^[2]

Als ein Feuerwehrmann und aktiver Pfadfinderleiter im amerikanischen Mittleren Westen vor einigen Jahren sein Gehör verlor, drohte dem Mann, der damals im mittleren Alter war, auch der Existenzverlust. Lärm und Toxine hatten die für die Geräuschwahrnehmung zuständigen winzigen Haarzellen in seinem Innenohr beschädigt und sein Hörvermögen stark eingeschränkt. Um seiner Arbeit weiter nachgehen zu können, entschied er sich für die damals einzige verfügbare Option: Cochlea-Implantate. Mikrofone hinter dem Ohr übertragen dabei unter Umgehung der Haarzellen Geräusche direkt an implantierte Elektroden im Innenohr und erzeugen eine ungefähre elektronische Entsprechung des natürlichen Höreindrucks.

Heutzutage zeichnet sich für Patienten mit ähnlichem Hörverlust eine interessante Alternative ab. Im Mai 2014 begannen frühklinische Studien mit einem experimentellen Präparat von Novartis, das potenziell die Hörfunktion wiederherstellen könnte. Anders als die elektronische Lösung scheint das Medikament in der Lage zu sein, die körpereigene Regeneration der empfindlichen Haarzellen anzuregen und die natürlichen Hörmechanismen des Ohrs zu reparieren. Vor den Forschern liegt noch viel Arbeit, sollte sich das Prüfpräparat CGF166 in der Studie jedoch als wirksam und sicher erweisen, so könnte dies zu einem wichtigen Durchbruch bei der Therapie von Hörverlust führen.

«Dies ist ein völlig neuer Ansatz, um ein Medikament für eine bedeutende Innenohrerkrankung zu entwickeln», stellt Hinrich Staecker, Kopf- und Halschirurg am University of Kansas Medical Center in den USA und Leiter der Studie, fest. «Es gibt viele Möglichkeiten, die aus dem Hörverlust resultierenden Probleme zu umgehen, dieser stellt im Alltag jedoch noch immer eine grosse Einschränkung dar.»

Hörverlust kann frustrierend und behindernd sein und die Betroffenen isolieren – wie sehr, das machten die Reaktionen auf den Start von Staeckers Studie deutlich. Nach einem [Bericht über die klinische Studie](#) ^[3] in der Zeitschrift *New Scientist* im April 2014 gingen bei Staecker über 600 E-Mails und täglich Dutzende von Anrufen von potenziellen Patienten ein.

Bedarf trifft Wissenschaft

Nach Auskunft der Weltgesundheitsorganisation leiden weltweit 360 Millionen Menschen – und rund ein Drittel aller über 65-Jährigen – an einem behindernden Hörverlust. In den USA ist bei fast der Hälfte der Menschen über 75 das Hörvermögen signifikant eingeschränkt. Trotz dieses breiten Bedarfs bestehen wenige Therapiemöglichkeiten. «Es gibt zwar Hörgeräte, aber keine Medikamente gegen Hörverlust», erklärt Lloyd Klickstein, der als Leiter des Bereichs Translationale Medizin der New Indications Discovery Unit in den Novartis

Institutes for BioMedical Research die neue Therapie vorangetrieben hat.

Dies ist ein völlig neuer Ansatz, um ein Medikament für eine bedeutende Innenohrerkrankung zu entwickeln.

Hinrich Staecker, Kopf- und Halschirurg, University of Kansas Medical Center, USA.

2009 erhielten Klickstein und sein Team den Auftrag, neue Entwicklungsmöglichkeiten für Novartis zu identifizieren. Sie sollten sich dabei auf Erkrankungen konzentrieren, die wissenschaftlich weitgehend erforscht sind, für die es bisher jedoch nur wenige Behandlungsmöglichkeiten gibt. Zusammen mit seinen Kollegen nahm Klickstein 6.000 Krankheiten unter die Lupe. «Dabei kristallisierten sich Hör- und Gleichgewichtsstörungen als Kandidaten heraus», stellt er fest. Das Team bat die Strategic Alliances-Gruppe von Novartis, mögliche Partnerschaften mit Hochschulen und Biotech-Unternehmen zu sondieren.

Doch nicht nur ein medizinischer Bedarf war eindeutig vorhanden: Auch die wissenschaftlichen Fakten waren hochinteressant. 1999 identifizierten Wissenschaftler das Gen atonal, das als eine Art «Hauptschalter» für das Wachstum der Haarzellen im Innenohr fungiert. Diese Zellen erfassen Schallwellen und wandeln sie in elektrische Signale im Gehirn um. Menschen kommen mit Haarzellen auf die Welt, der atonal-Schalter wird jedoch bei der Geburt ausgeschaltet. Eine spätere Schädigung der Haarzellen ist somit irreversibel. Vögeln hingegen sind in der Lage, verlorene Haarzellen zu ersetzen.



Lloyd Klickstein und Susan Stevenson: Gentherapie verspricht eine potenzielle Behandlung von Hörverlust

Basierend auf dieser Entdeckung entwickelte das Biotech-Unternehmen GenVec ein Verfahren zur Reaktivierung des Schalters. GenVec verwendete einen viralen Vektor – ein Virus, das durch entsprechende Modifikationen entschärft wurde –, um das atonal-Gen in die Zelle einzuschleusen. Das Virus transportiert das atonal-Gen in die Zellen, die das Innere der Ohrschnecke auskleiden. Ein Teil dieser Zellen ist in der Lage, sich in Haarzellen zu verwandeln. Das Gen kann offenbar die entsprechende Veränderung in diesen Zellen anstossen. Von den neu gebildeten Haarzellen entstehen dann Verbindungen zum lautverarbeitenden Teil des Gehirns.

Gemeinsam mit akademischen Labors konnten Forscher von GenVec 2005 zeigen, dass ihr Vektor, mit einer Mausversion des Gens versehen, bei tauben Nagetieren zu einer

Wiederherstellung des Gehörs führte. 2011 demonstrierten Wissenschaftler, dass das Arzneimittel auch einen gestörten Gleichgewichtssinn von Nagetieren wiederherstellt.

Als Klickstein von der GenVec-Technologie erfuhr, bat er Susan Stevenson um Hilfe. Stevenson hatte bereits früher in ihrer beruflichen Laufbahn mit Gentherapie gearbeitet und stark gehofft, dass diese zur Entwicklung leistungsfähiger Medikamente führen würde. Ihre Erwartungen waren damals jedoch enttäuscht worden. «Als ich die Arbeit von GenVec sah, dachte ich: Hier hat die Gentherapie endlich ihre Bestimmung gefunden», erinnert sich Stevenson.

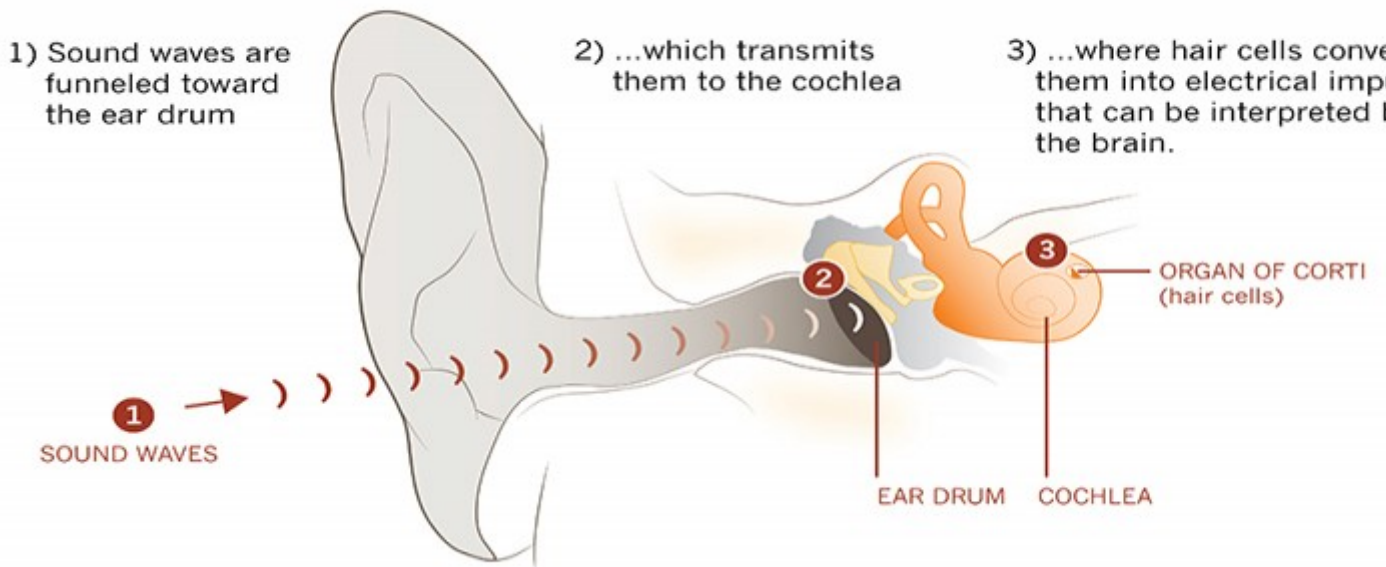
Dass die Gentherapie gegen Hörverlust eingesetzt werden konnte, war für Stevenson ein Augenöffner. Statt zu versuchen, lebenslange Veränderungen im gesamten Körper hervorzurufen, wirkt das experimentelle Präparat nur auf das Innenohr. Eine einmalige Anwendung genügt zudem, um die Regeneration anzustossen. «Nicht die technologischen Grundlagen der Gentherapie haben sich geändert, sondern unser Verständnis dafür, wo sie am erfolgversprechendsten eingesetzt werden kann», so Stevenson.

Von der Maus zum Mann

Stevenson arbeitete mit den Kollegen von GenVec zusammen und leitete das Team, das die GenVec-Technologie zu einer am Menschen testbaren potenziellen Therapie weiterentwickeln sollte. Die Forscher fügten die menschliche Version des Gens in den viralen Vektor ein und demonstrierten, dass damit bei Tieren eine Wiederherstellung des Hörvermögens möglich ist.

Hörverlust hat viele mögliche Ursachen. Genetische Faktoren können eine Rolle spielen, und bei älteren Menschen macht sich oft die kumulative Wirkung lebenslanger Lärm- oder Toxineinwirkungen oder Infektionen bemerkbar. In bestimmten Fällen lässt sich der Hörverlust jedoch zu einem bestimmten Ereignis zurückverfolgen, beispielsweise auf die Anwendung von Kanamycin, eines starken Antibiotikums, das die Haarzellen zerstört. Das Team verwendete Kanamycin, um menschlichen Hörverlust an der Maus zu modellieren.

How Hearing Works



So funktioniert das Gehör

Kanamycin bewirkt im Innenohr von Mäusen eine stärkere Zerstörung als beim Menschen. Trotz des Ausmasses des Schadens gelang es mit der experimentellen Behandlung jedoch, das Hörvermögen der Mäuse teilweise wiederherzustellen. Auch die Haarzellen regenerierten sich wieder auf die Hälfte ihres normalen Niveaus. Falls weitere Untersuchungen an Menschen ähnliche Ergebnisse zeigen, könnte das neue Medikament lebensverändernd für Hörgeschädigte sein, indem es sie aus der sozialen Isolation befreit und ihnen die Rückkehr ins Arbeitsleben ermöglicht. «Es ist möglich, den Arbeitsplatz entsprechend den Bedürfnissen von Menschen mit starkem bis hochgradigem Hörverlust zu modifizieren», meint Staecker. «Aber wäre es nicht besser, wenn sie weiter der Arbeit nachgehen könnten, die ihnen Freude macht?»

Zur Verabreichung des Präparats ist ein neuartiges chirurgisches Verfahren erforderlich. Mit der Eröffnung des Innenohrs sind Chirurgen bereits durch das Einsetzen von Cochlea-Implantaten vertraut. Das Prüfpräparat erfordert jedoch ein ganz neues Verfahren: Die Flüssigkeit muss ins Innenohr, einen erbsengrossen, von Knochen umschlossenen Hohlraum, injiziert werden.

Staecker hofft, den ersten solchen 45-minütigen Eingriff im Sommer 2014 am University of Kansas Medical Center vornehmen zu können. Die Dosis von 20 Mikrolitern (etwa die Menge eines halben Tropfens) wird einmalig injiziert und entspricht dem Volumen eines Cochlea-Implantats.

Mit dem experimentellen Medikament hofft Staecker, einen starken Hörverlust wie bei dem eingangs beschriebenen Feuerwehrmann so weit beheben zu können, dass ein Hörgerät angepasst werden kann. Damit liesse sich eine bedeutend natürlichere Klangqualität erzielen als mit einem Cochlea-Implantat. Aus Patienten mit mittlerem Hörverlust könnten leicht schwerhörige oder normalhörige Personen werden. Die Evaluation des ersten Patienten beginnt in wenigen Monaten, Studienergebnisse werden jedoch erst in mehreren Jahren

vorliegen. Erst dann werden die Forscher genau wissen, wie wirksam und verträglich das Medikament ist.

Falls die Ergebnisse der Studie positiv ausfallen, könnte das Präparat langfristig zur Entwicklung zahlreicher weiterer Innenohr-Medikamente zur Behandlung von Hör- und Gleichgewichtsstörungen führen.

Source URL: <https://www.novartis.ch/de/stories/entdeckung/laesst-sich-die-koerpereigene-regeneration-des-gehors-aktivieren>

Links

[1] <https://www.novartis.ch/de/stories/entdeckung/laesst-sich-die-koerpereigene-regeneration-des-gehors-aktivieren>

[2] <https://www.novartis.ch/de/stories/entdeckung>

[3] <https://www.newscientist.com/article/mg22229662.400-deaf-people-get-gene-tweak-to-restore-natural-hearing>