

# Basler Hoffnung für Sehkranken

Novartis sponsort das «Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel»

Von Martin Hicklin

**Basel.** Gerade mal eineinhalb Millimeter – die Grösse eines Streichholzkopfes – hat die kleine Einbuchtung im Hintergrund des Auges. Mitten im Gelben Fleck der Makula macht sie nur 0,2 Prozent oder zwei Tausendstel der ganzen Fläche der Netzhaut (Retina) aus. Gerade in diesem Moment ist sie unentbehrlich. Denn würde sie nicht funktionieren, wäre mit Zeitungslesen nichts.

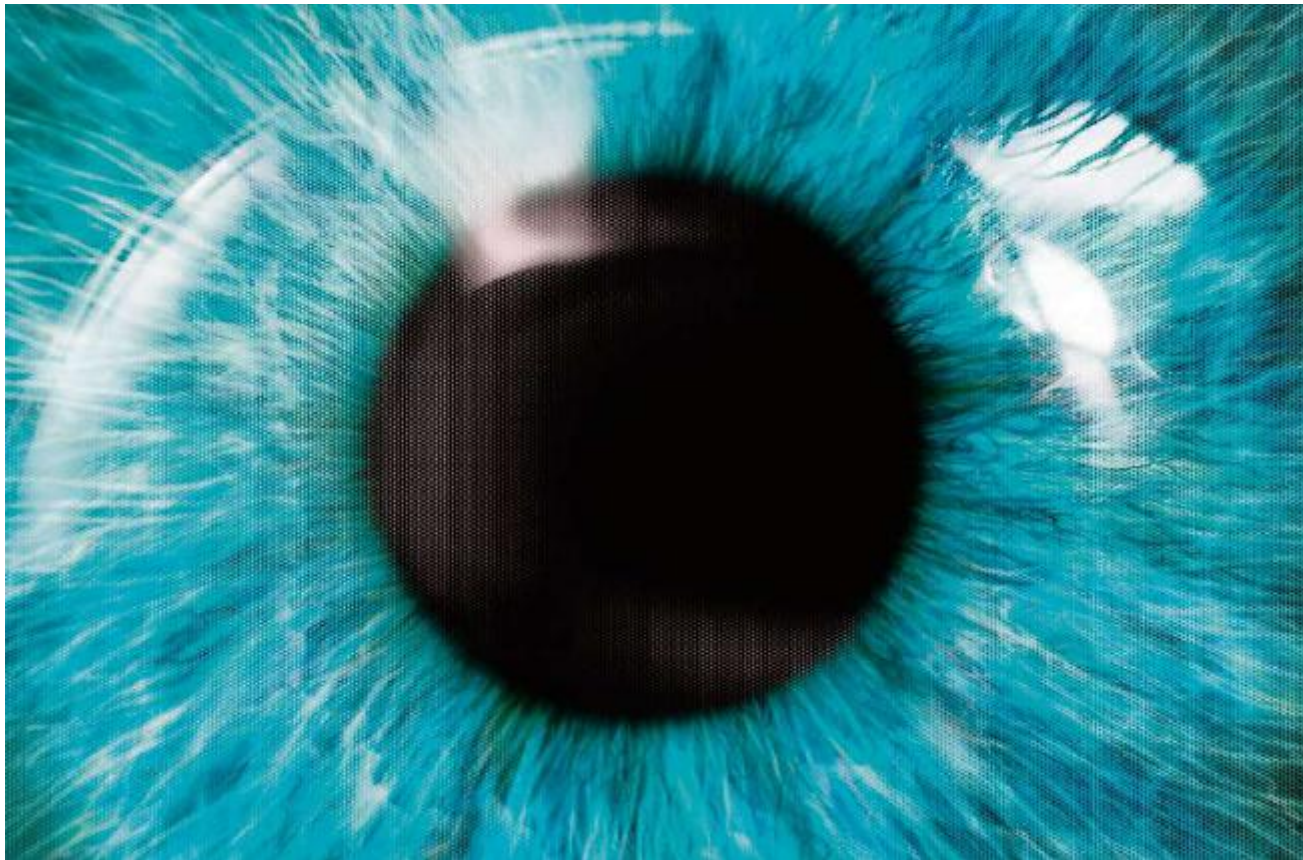
Die winzige Delle in der Netzhaut mit dem Namen Fovea (lateinisch für Grube, Fallgrube) ist der Ort des scharfen Sehens. Ist sie beschädigt, bedeutet das starke Behinderung. Menschen, die an fortgeschrittener Makula-Degeneration leiden, können davon klagen.

Ein noch längst nicht ganz verstandenes, perfekt ausgestattetes Wunderwerk ist hier an der Arbeit. Sind in der Netzhaut im Hintergrund des Auges immerhin so um die 3000 farbempfindliche Zapfen pro Millimeter versammelt, von denen sich ein paar zusammen ein Ganglion teilen müssen, um Signale ans Gehirn weiterzusenden, so sind es in der Fovea ganze 150 000 Zapfen, die sich hier pro Quadratmillimeter zusammendrängen. Jede dieser farbempfindlichen Zellen ist erst noch mit einer eigenen Ganglienzelle verschaltet. Das sorgt für die hohe Auflösung und Sehschärfe, die uns sogar einen Punkt unterscheiden lassen. Die ganze übrige Netzhaut dient sozusagen nur zu und verschafft uns ein Bild der weiteren Umgebung um den scharf gesehenen Punkt. Lesen kann man in diesem Aussenbereich, ohne neu zu fixieren, nichts.

## Ein Fall für zwei

Will man sehbehinderten Menschen helfen, dann ist meist hier der Ort, wo man ansetzen muss. Allerdings besitzen nur der Mensch und ihm verwandte Primaten eine solch scharfsichtige Grube. Das bedeutet, dass etwa an Mausmodellen nur bedingt herausgefunden werden kann, wie eine menschliche Retina genau funktioniert. Doch in jüngerer Zeit seien die Möglichkeiten, hier mehr zu erfahren und zu tun, enorm gewachsen, sagt der 48-jährige Neuroforscher Botond Roska. Die Zeit sei gerade reif geworden, diese Chancen zu packen. In Basel mit einem Institut, das ehrgeizige Ziele hat und unvergleichbar werden soll.

Roska, seit dreizehn Jahren am Friedrich Miescher-Institut (FMI) in Basel mit der Erforschung der Netzhaut beschäftigt und sehr bekannt im Feld, ist einer der beiden wissenschaftlichen



**Tiefer Blick.** Das Auge ist ein noch längst nicht verstandenes Wunderwerk. In Basel wird weiter daran geforscht.

In der Augenklinik des Universitäts-spiitals selber ist Hendrik Scholl seit Herbst 2016 Chef. Der 49-jährige Augenarzt ist der zweite wissenschaftliche Co-Direktor am IOB. Vertritt er in Ungarn aufgewachsene und 2005 von der Harvard University nach Basel gelockte Neurophysiologe Roska das «Molecular» im IOB, so ist der in Deutschland ausgebildete Hendrik Scholl als spezialisierter Kliniker für das «Clinical» verantwortlich. Die bevorstehende Gründung des IOB ist schliesslich der Grund, warum der in den USA an hervorragenden Institutionen tätige Scholl überhaupt an die Basler Augenklinik gewechselt hat.

Ziemlich Power, was sich da zusammen tut. Sie wird multipliziert durch den Umstand, dass Roska und Scholl sich glänzend verstehen. «Wir reden jeden Tag zum Teil Stunden miteinander», sagt Roska und lacht, «auch am Sonntag.» Beide haben Erfahrungen und besten Ruf in den USA, beide aber lieben Europa.

Scholl ist Spezialist für genetisch bedingte Augenerkrankungen, wie die Stargardt-Krankheit, die Retinitis pigmentosa und andere. Er hat am Wilmer Eye Institute in den USA ein Zentrum für Stammzellen und Regenerative Augenmedizin gegründet und behandelte Patienten sowohl medizinisch als auch

Gute Voraussetzungen für das IOB. Es soll, darunter geht es nicht, zu einem Ort mit Weltruf werden. Scholl weist darauf hin, dass er und Roska mit Jahrgang 1969 gleich alt sind. «Wir haben darum beide eine ähnlich lange Perspektive in die Zukunft. Gleich viel Zeit, um Neues zu wagen und zu realisieren: Das IOB ist eine einmalige Chance in einem Leben. Die wollen wir gemeinsam nutzen.»

Wenn Roska von seiner Forschung an der Retina erzählt, gerät er in Fahrt. Auf seinem Laptop lässt er bei unserem Gespräch vor einem Strassencafé in der Nähe des FMI Signalkaskaden schneiden. 30 000 Elektroden haben gleichzeitig mit der Lichtreizung die Signale aus den Sehzellen einer lebenden Netzhaut abgegriffen. Im Versuch hat sie fünfzehn Stunden lang gearbeitet, dann waren die Zellen ausgebrannt.

Das Besondere daran: Zum ersten Mal hat man Anfang Jahr in Basel eine gespendete Netzhaut beim Arbeiten beobachtet. Roska drückt mit allen Fasern aus, dass das ein aufregender Moment gewesen sein muss. Es ist so faszinierend wie kompliziert, was da in dieser papierdünnen, mit starken Membranen geschützten Schicht von auf Farben oder Hell und Dunkel empfindlichen Sehzellen (Zapfen und Stäbchen) und dem dazugehörigen verschalteten Zell-Apparat geschieht: «In der Netzhaut kennen wir heute über hundert in ihren Aufgaben unterscheidbare Zellen.»

## Keine Befehle vom Gehirn

Es könnten noch mehr werden. Roska konnte mit seinem Team am FMI zeigen, dass diese Zellen Teil eines Rechners sind und die Sehsignale bereits aufbereiten, um sie in verschiedenen Varianten dem Sehzentrum zuzuleiten. Dieses macht sich daraus dann ein gegenwärtiges «Bild». «Die Netzhaut ist der einzige Teil des Gehirns, der nur Signale sendet und keine Befehle vom Gehirn bekommt.»

Der in den Augenhintergrund gestülpte Hirnteil schickt über den optischen Nerv im Einbahnmodus datenbeladene Impulse in die Zentrale. Umgekehrt geht nichts. Als Roska das realisiert hatte, war sein Entschluss gefasst, die Retina in den Mittelpunkt des Forschens zu rücken. Dabei hätte er auch als Cellist berühmt werden können. Ein Unfall am Daumen der Bogenhand liess aber kein tagelanges Üben mehr zu, ohne das auch ein talentierter Profi nicht auskommt.

Der 18-Jährige wendet sich darum zuerst der Mathematik und dann der Medizin zu. Mit einem Schritt in die Psychiatrie kommt er dem Gehirn näher, bis ihm schliesslich die Retina als ideales Objekt für Forschung, die das Gehirn verstehen will, begegnet. Mathematik dient Roska heute noch als «Hirn-Yoga»: Jeden Tag führt er mathe-

matische Beweise nach. Und am Sonntag ist Bach mit seinen Suiten zu Gast: «Ohne Musik könnte ich nicht leben.»

Dass die Netzhautforschung enorme Attraktivität gewonnen hat, verdankt man auch technischen Fortschritten. «Wir können Ihre Netzhaut, so wie sie arbeitet, heute in 200 Tagen im Labor züchten», sagt Roska. Aus einem Stückchen Haut. Das hat ein japanischer Forscher entdeckt. Es bedeutet, dass man im Glas gezielt versuchen kann, Defekten oder Problemen eines Patienten auf die Spur zu kommen.

Dass solche «Organoide» auch als Testmaterial für gezielte Therapien zur Verfügung stehen, gibt enormen Schub. Die neuen Möglichkeiten, einen einzelnen angetroffenen Defekt genau zu verstehen und verallgemeinernd in die Therapie umzusetzen, will man am IOB nutzen.

## Heilung noch nicht möglich

Auf dem Gelände der Augenklinik startet das Forschungsinstitut zuerst als Provisorium. Auf dem Novartis-Campus werden vorübergehend gemietete Labors bezogen, Büros in der Augenklinik umgenutzt. Am Ende soll das Institut mit freiem Zugang und Programm an der Mittleren Strasse rund 150 Mitglieder haben. Ein Laborgebäude im Containerlook, für das das Baugesuch demnächst eingereicht wird, soll das forschungszentrierte Improvisieren verdeutlichen, verrät Scholl.

Die Suche nach interessierten Talenten, die darin arbeiten werden, ist längst gestartet. Das Interesse ist gross, berichtet Roska. Eben war eine Professur für Genetik der Augenerkrankungen ausgeschrieben, man sucht ein Team für Bildgebung im Auge. Alles neue Felder, die in jüngster Zeit technisch enorm gewonnen haben. «Outstanding people» werden gesucht. Für die Arbeit auf der Krone der vordersten Welle.

Denn vieles ist möglich. Obwohl die Netzhaut nur papierdünn ist, kann man ihre Komplexität immer besser ausleuchten. Mit optisch-genetischen Methoden zum Beispiel. Schliesslich geht es darum, zu verstehen, was es braucht, damit dieser zentrale Teil unseres Auges und unseres Lebens funktioniert. Und es braucht Methoden und Massstäbe, wie man therapeutischen Fortschritt verlässlich messen kann.

Als Zugang bieten sich die Situationen des Mangels, zum Beispiel Leiden wie die Stargardt-Krankheit, bei der ein genetischer Verschreiber dazu führt, dass das für Transport-Eiweisse im Auge verantwortliche Gen nicht richtig funktioniert. Schon in jungen Jahren bleibt seinetwegen Abfall liegen. Die wichtigsten Felder des Sehens, die Makula und Fovea, nehmen durch Littering Schaden. Eine Heilung ist (noch) nicht möglich.

Gut 200 andere einzelne Schreibfehler in der Erbinformation sind heute identifiziert. Sie können sehbehin-

dernde Krankheiten wie die Lebersche Amaurose zur Folge haben. Einzelne Formen sind enorm selten, jedoch wegen ihres eindeutigen, oft nur von einem einzigen Fehler im Gen verursachten Mangels erstmals einer Therapie zugänglich.

Letztes Jahr wurde in einem klinischen Versuch bewiesen, dass man bei der Leberschen Amaurose ein defektes Gen therapeutisch ersetzen und die Sehfähigkeit wieder herstellen kann. Als Genfähre dienten dabei sogenannte Adeno-assoziierte Viren (AAV). Sie sind für ihre Vermehrung auf ein Adenovirus als Helfer angewiesen, heissen darum «Dependo»viren und können sich ohne helfende Adenoviren nicht vermehren. Ihr Nachteil ist, dass der Stauraum für transportierte Zusatzgene relativ klein ist. Aber das wird wohl überwunden werden. Etwa durch Aufteilen auf mehrere Transporter.

Das Verfahren am Auge ist – sozusagen als «Medikament» – unter dem Namen Luxturna seit Anfang 2018 in den USA zugelassen – und ziemlich bekannt geworden. Nicht nur, weil es die erste funktionierende Gentherapie am Auge ist, sondern auch, weil sie für beide Augen über 800 000 Franken kosten wird.

«Es gibt nur 2000 Patienten auf der Welt, die in Frage kommen», erklärt Scholl als Augenarzt. Novartis, durch den Erwerb der amerikanischen Alcon und der Behandlung von Ursachen der Makuladegeneration mit Antikörpern strategisch in der Augenmedizin engagiert, hat die Rechte für das Verfahren vom amerikanischen Unternehmen Spark Therapeutics erworben. Die Zulassung in Europa und anderen Ländern der Welt ist beantragt.

## Novartis sichert sich Know-how

Sieht aus, als ob das erst der Anfang wäre. Denn gerade die engen Verhältnisse am Auge machen eine Gentherapie einfacher. Es braucht relativ wenig Material, und die Orte, wo die Gen-Ladung gewechselt werden soll, sind vom Körper und seinem Immunsystem isoliert. Die AAV-Methode hat wohl einige Zukunft.

Dass die Augenmedizin von Alcon nun bei Novartis in Basel ist, aber auch der Umstand, dass der zweite Gigant – die Roche – sich für das Auge interessiert, ist für Roska ein Glücksfall. Man tauscht sich aus. Schliesslich hat man das auch im von Novartis getragenen FMI so gehalten. Nicht zum Schaden der Partner.

Die Expertise im Umgang mit AAV-Genfähren wird bei Novartis gerade massiv ausgebaut. Im November kaufte sie von Homology Medicines eine AAV-Plattform und – welch ein Zufall: Auch die eben von Novartis für den stolzen Preis von 8,7 Milliarden Dollar erworbene AveXis hat eine Gentherapie für die bei Kleinkindern lebensbedrohliche Spinale Muskelatrophie SMA nahe am Ziel. Als Fähren dienen wiederum Adeno-assoziierte Viren, die auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden können.

## Magnet für Augenpatienten

Klar, dass von der neuen Dynamik des IOB auch die Patientinnen und Patienten profitieren sollen. Auch Christian Prünke, Chef der Augenklinik in Liestal, geht in Basel ein und aus. «Ein hervorragender Chirurg», sagt Scholl. Gut möglich, dass das IOB und die Augenklinik des Unispiitals Basel auch international zum Magneten werden.

Im Nachhinein wird jedenfalls klarer, warum Scholl bei seiner Berufung vom Johns Hopkins Hospital in Baltimore nach Basel so zitiert werden konnte: «Die Augenheilkunde ist eines der sich am schnellsten entwickelnden Fächer der Medizin. Vor allem bei den Netzhauterkrankungen steht uns eine Vielzahl neuer Therapieformen zur Verfügung. Wir werden Basel als einen der bedeutendsten Life-Science-Cluster der Welt nutzen, um die Erforschung von Makuladegeneration, Netzhauterkrankungen und des Glaukoms weiterzubringen.» Botond Roska und Hendrik Scholl werden noch manchen Sonntag zu diskutieren haben.



**Ehrgeizige Ziele.** Die beiden Co-Leiter des Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology, die Professoren Hendrik Scholl (l.) und Botond Roska.

Co-Direktoren des im Dezember gegründeten «Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel» (IOB). Die Hälfte (aber nie mehr) oder zehn Millionen Franken pro Jahr der Kosten des IOB werden in den ersten zehn Jahren von Novartis getragen, die andere von der Universität Basel, dem Universitätsspital Basel und dem Kanton Basel-Stadt.

Jetzt wechselt das neue Forschungsinstitut in rasantem Tempo von der Planung in die Realisierung. Es wird seinen Standort auf dem Areal der Augenklinik an der Mittleren Strasse haben und hat dort Anfang Mai bereits die Gänge höher geschaltet.

chirurgisch. Auch er schwärmt im Gespräch an der Mittleren Strasse von der Partnerschaft zwischen Medizin und Grundlagenforschung.

Die beiden Leitfiguren haben viel vor: Das international vernetzte Institut soll nicht nur eine freie, besondere Forschungskultur an der Spitze des Feldes leben, sondern auch exemplarisch zeigen, wie man translational arbeitet, was heisst, dass grundlegend Forschende und klinisch am Patienten Tätige eng auf ein Ziel hin zusammenarbeiten. Die beiden Co-Direktoren waren sich an Kongressen im Ausland erstmals begegnet und hatten sich von Anfang an gut verstanden.