

# Live.

N°19

MÄRZ — JUNI 2025

## **Die Augenheilkunde nachhaltig verändern.**

Nur wenige Jahre nach seiner Gründung steht das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) an der Schwelle zu einer medizinischen Revolution.



# Unsere Podcasts



## Live.Audio

Live.Audio bietet Ihnen einige der unterhaltsamsten Beiträge des *live*-Magazins im Audioformat. Hören Sie Geschichten über bahnbrechende Forschungsergebnisse unserer Wissenschafts- und Entwicklungsteams, erfahren Sie mehr über die Anstrengungen im Bereich des Arzneimittelzugangs und vor allem darüber, wie unsere Teams Innovationen vorantreiben.



## How's your job? (Englisch)

Die Arbeitswelt von heute verändert sich schnell. Dies ist nicht nur auf die Pandemie zurückzuführen, die die Arbeitsgewohnheiten von Millionen von Menschen durcheinandergewirbelt hat. Der Wandel, der sich auf die Arbeitswelt auswirkt, ist viel tiefgreifender und hängt eng damit zusammen, wie die Menschen versuchen, Sinn und Zweck in ihrer täglichen Arbeit zu finden. Dazu gehört auch, über schwierige Situationen zu sprechen, die bis vor kurzem noch eine Art Tabu waren.



## Daring new directions (Englisch)

Gemäss Albert Einstein kann man Probleme niemals mit derselben Denkweise lösen, durch die sie entstanden sind. Dem stimmen wir zu. Um die heutigen Herausforderungen im Gesundheitswesen zu bewältigen, braucht es neue Ansätze in Wissenschaft, klinischer Forschung und beim Zugang zur Gesundheitsversorgung. Diese Veränderungen müssen nicht immer revolutionär sein. Oft genügen schon kleine Anpassungen. Ausserdem muss die Innovation nicht unbedingt aus etablierten Quellen stammen. Die besten Ideen kommen oft von lokalen Akteuren.

## Mitwirkende

**Dr. Kristin E. D. Coan** (\*1981) wurde als chemische Biologin und Arzneimittelforscherin ausgebildet, bevor sie in die Wissenschaftskommunikation wechselte. Sie verfügt über mehr als ein Jahrzehnt Erfahrung als wissenschaftliche und medizinische Autorin für globale Kunden.

**Regina Dziallas** (\*1986) ist mehrfach ausgezeichnete selbstständige Art-Direktorin aus München und spezialisiert auf digitales Storytelling. Seit 2013 entwickelt sie neue Formate und schafft visuelle Welten für Magazine, Web-Dokumentationen und Einzelunternehmen.

**Nicolas Heitz** (\*1993) ist Filmmacher und Partner der Film- und Fotoproduktion Jensen+Heitz. Seit 2018 dreht er Werbespots und Dokumentarfilme. Sein Schwerpunkt liegt auf Regie und Kameraarbeit.

**Laurids Jensen** (\*1990) ist ein deutsch-dänischer Fotograf und Regisseur. Seine Arbeiten wurden in zahlreichen Magazinen auf der ganzen Welt veröffentlicht. Mit seinem geschulten Auge hat er in den letzten zehn Jahren Fotos aufgenommen und zahlreichen Marken dabei geholfen, ihr Publikum zu erreichen.

**Jean-Paul Käser** (\*1964) übersetzt aus dem Französischen und lektoriert/korrigiert hauptsächlich auf Deutsch, ist seit dreissig Jahren freiberuflich tätig und arbeitet gerne mit allen möglichen toten und lebenden Sprachen.

**Lehel Kovács** (\*1981) wurde in Siebenbürgen geboren. Er arbeitet heute als freiberuflicher Illustrator in Budapest. Seine Grafiken erschienen unter anderem im *New Yorker*, der *Los Angeles Times*, der *New York Times*, dem *Wall Street Journal* und dem *Economist*.

**Laurent Maréchal** (\*1967) ist Design- und Werbefachmann. Seit 1987 ist er Inhaber und Gestalter des Werbeunternehmens Cube Werbung. Seine Berufserfahrung reicht von Arbeiten und Entwürfen für die Pharmaindustrie bis hin zu Zeitschriften und Anzeigen für Swiss International Air Lines.

**Claudia Marolf** (\*1962) ist Linguistin und lektoriert auf Deutsch, Englisch und Französisch. Vor 20 Jahren hat sie sich unter dem Namen notabene selbstständig gemacht – mit bis heute ungebrochener Leidenschaft für Sprache.

**Dr. Goran Mijuk** (\*1970) ist Journalist und Kommunikations-experte. Seit 2012 leitet er das *live*-Magazin. Zuvor schrieb er über 15 Jahre für Reuters und das *Wall Street Journal*.

**Michael Mildner** (\*1960) arbeitete als Laborleiter bei Ciba und führte Kommunikationsabteilungen innerhalb und ausserhalb der chemischen Industrie. Seit über 10 Jahren ist er für das *live*-Magazin tätig.

**Dr. Martin Oeggerli** (\*1974) ist ein Schweizer Molekularbiologe, der zum Künstler wurde. Er erforscht die Welt um uns herum visuell mit dem Rasterelektronenmikroskop. Sein künstlerischer Prozess erfordert umfangreiche Recherchen und die Zusammenarbeit mit Experten aus verschiedenen Bereichen.

**Moritz Schermbach** (\*1990) ist ein in Basel ansässiger Fotograf. Nicht immer mit einem bestimmten Genre im Hinterkopf, geht es in seiner Arbeit darum, Atmosphäre zu schaffen, indem er dem Motiv und der Szenerie volle Aufmerksamkeit und Vertrauen schenkt.

**Ann Weber** (\*2003) sammelt seit kurzem beim *live*-Magazin wertvolle Erfahrungen im Journalismus. Sie liebt das Geschichtenerzählen und ist neugierig auf die Dinge, die unsere Welt prägen. Sie hofft, mit tiefgründigen Erkundungen fesselnde Geschichten zu schreiben.

## Impressum

*live* ist das globale Magazin von Novartis. Es wird in englischer und deutscher Sprache veröffentlicht. <https://live.novartis.com>, Chefredakteur: Goran Mijuk, Herausgeberin: Novartis International AG, Redaktion *live*, Postfach, CH-4002 Basel, [live.magazine@novartis.com](mailto:live.magazine@novartis.com). Design: Laurent Maréchal, redaktionelle Unterstützung: Reinhardt Verlag, Basel, Tel. 061 264 64 64.

*live* 18 war das Novartis Pavillon-Special «Travels in Medicine». Die Publikation wurde in limitierter Auflage gedruckt und wird auch online verfügbar sein.



# Grundlagen zur Entwicklung innovativer Therapien

Liebe Leserin, lieber Leser

Im Jahr 2017, als wir beschlossen, das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) zu gründen, trafen zwei wichtige Entwicklungen in der Augenheilkunde aufeinander: Erstens ermöglichte der technologische und wissenschaftliche Fortschritt ein besseres Verständnis der Entstehung vieler Augenkrankheiten und die Arbeit an neuen Therapien. Zweitens bot Basel die akademische, personelle und industrielle Infrastruktur, um die Lücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu schliessen, die im Laufe der Jahre mangels überzeugender medizinischer Durchbrüche immer grösser geworden war.

Die Universität Basel, das Universitätsspital Basel und Novartis nutzten diese Chance und gründeten ein Institut, das diese wachsende Kluft schliessen sollte. Ziel war es, mehr Schnittstellen zwischen Wissenschaft und Klinik zu schaffen und die jüngsten Durchbrüche in der Gen- und Organoidforschung zu nutzen. Zusammengenommen bildeten diese Entwicklungen die Grundlage für die dringend benötigten Fortschritte in der Ophthalmologie, deren Innovationskraft in den vergangenen Jahren nachgelassen hatte.

Die Institutsgründung hat sich bisher als erfolgreich erwiesen. Das IOB hat nicht nur in der Forschung und im klinischen Bereich rasante Fortschritte gemacht. Auch innerhalb der Wissenschaftsgemeinde hat sich das Institut eine Spitzenposition erarbeitet und sich zu einem der weltweit führenden Zentren für translationale Forschung entwickelt. Seit seiner Gründung hat das IOB mehr als 140 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus über 30 Ländern angezogen, fast 80 Auszeichnungen gewonnen und seine Publikationsleistung von 13 Publikationen im Jahr 2018 auf über 500 im Jahr 2023 gesteigert.

Vor allem aber hat sich seine Forschungsstrategie, nämlich sich auf Krankheitsbereiche zu konzentrieren, die sich für die Entwicklung neuer Therapien eignen, als richtig erwiesen. Nicht einmal sieben Jahre nachdem das IOB mit nur einigen wenigen Mitarbeitenden in einem kleinen Büro in Basel seine Arbeit aufgenommen hatte, konnte es bereits eines seiner ersten Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Optogenetik auslizenzieren, das heute durch die RhyGaze AG weitergeführt und von Venture-Capital-Gesellschaften finanziert wird. Weitere Projekte können in ähnlicher oder anderer Form folgen – stets jedoch mit dem Ziel, effiziente Therapien für Patienten mit Sehbeeinträchtigung oder Sehverlust zu entwickeln.

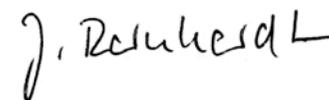
Diese Arbeit ist dringend notwendig. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation leiden weltweit über 2 Milliarden Menschen an einer Sehschwäche, was jährliche globale Kosten von über 400 Milliarden US-Dollar verursacht. In einer im *International Journal of Ophthalmology* veröffentlichten Umfrage nannten Fachleute weit verbreitete Augenerkrankungen wie trockene altersabhängige Makuladegeneration, feuchte altersabhängige Makuladegeneration, Glaukom, diabetisches Makulaödem und trockene Augen als die grössten unmittelbaren medizinischen Bedürfnisse.

Aber es gibt noch viele weitere Erkrankungen, für welche die medizinische Fachwelt noch keine Antwort gefunden hat. Viele dieser Leiden führen zur Erblindung, was bei Betroffenen und ihren Familien oft zu grossen seelischen und finanziellen Belastungen führt. Zwar lassen sich einige seltene, erbliche Formen der Blindheit bereits heute mithilfe neuartiger Gentherapien behandeln, trotzdem sind in diesem Forschungsfeld bloss erste zaghafte Schritte unternommen worden. Die Wissenschaft wird ihre Anstrengungen verstärken müssen, um innovative Therapien zu entwickeln, die das Los der Patientinnen und Patienten tatsächlich verbessern können.

Das IOB ist dafür gerüstet. Derzeit arbeiten sieben wissenschaftliche Gruppen an einer Reihe von Forschungsprojekten, die neuartige Ansätze zur Bekämpfung von Kurzsichtigkeit, Morbus Stargardt, Netzhautdystrophie und Usher-Syndrom beinhalten, um nur einige zu nennen. Gleichzeitig beschäftigt sich das IOB intensiv mit neuen Technologien, die die Entwicklung innovativer Therapien beschleunigen können. Das Institut hat unter anderem an hochmodernen Organoid-, Protein-Engineering- und Virenplattformen gearbeitet, die für ein tieferes Verständnis der Krankheitsmechanismen entscheidend sind.

Die Geschwindigkeit, mit der das IOB arbeitet, spiegelt auch das Engagement seiner Mitarbeitenden wider. Die Frauen und Männer bilden ein vielfältiges Team aus hochkarätigen Forschenden, das von Informatikern und Optikingenieuren bis hin zu klinischen Experten reicht, die täglich mit Patienten in Kontakt stehen und deren unmittelbare Bedürfnisse kennen. Durch diese Kombination zeichnet sich das IOB innerhalb der Ophthalmologie aus, die nun im Basler Klybeck-Quartier – einst Hauptsitz des Novartis Vorgängerunternehmens Ciba – wichtige Impulse zur Weiterentwicklung erhalten wird.

Mit Blick auf die Zukunft bin ich überzeugt, dass das IOB mit der Zeit einen substanziellen Mehrwert schaffen wird, nicht nur im Bereich der Ophthalmologie. Auch die Basler und Schweizer Forschungsgemeinde dürften vom IOB profitieren. Ähnlich wie 1970 bei der Gründung des Friedrich-Miescher-Instituts, als die Novartis Vorgängerunternehmen Ciba und Geigy sich mit der Universität Basel zusammenschlossen, um eines der heute führenden Forschungsinstitute Europas aufzubauen, wird das IOB mit seinen Ergebnissen dazu beitragen, neuartige Therapien zu entwickeln und den Schweizer Forschungsplatz insgesamt zu stärken.



**Jörg Reinhardt**

Verwaltungsratspräsident von Novartis (bis März 2025)

# Inhalt

## Editorial

### Grundlagen zur Entwicklung innovativer Therapien — Seite 4

Vorwort von Jörg Reinhardt, ehemaliger Verwaltungsratspräsident von Novartis

## Weichen stellen

### «Der ultimative Gradmesser unseres Erfolgs ist, wenn wir das Leben der Menschen verändern können» — Seite 8

IOB-Direktor Botond Roska und der ehemalige Co-Direktor Charles Gubser erörtern die Mission des IOB.

### Ein goldener Mittelweg zwischen Wissenschaft und Industrie — Seite 14

Der Forscher Bence György fand am IOB das ideale Umfeld, um die Gentherapie von der experimentellen Forschung bis zur klinischen Anwendung voranzutreiben.

### Im Scheinwerferlicht — Seite 20

Matej Znidaric leistet Pionierarbeit bei der Entwicklung von optogenetischen Therapiemodellen für Retinitis pigmentosa.

### Fit für die Zukunft — Seite 28

Das IOB haucht einer historischen Forschungseinrichtung in Basel neues Leben ein und macht sie zu einem hochmodernen Zentrum der Vision Science.

## Durchbrüche

### Ein visionäres Projekt mit durchschlagenden Erfolgen — Seite 36

Ein mutiges Forschungsprojekt am IOB zur Untersuchung mitochondrialer Therapien eröffnet neue Möglichkeiten zur Behandlung von Optikusneuropathien und weiteren Erkrankungen.

### Entschlüsselung der zellulären Mechanismen der Myopie — Seite 44

Zwei IOB-Forscher gewannen neue molekulare und genetische Erkenntnisse über Myopie und ebneten so den Weg für innovative Therapien.

### Ein wissenschaftlicher Verdacht und eine glückliche Fügung — Seite 52

Magdalena Renners Arbeit an Netzhaut-Organoiden führte zu unerwarteten Durchbrüchen.

### Ein Nebenprojekt mit Wirkung — Seite 60

Eine scheinbar kleine Forschungsinitiative am IOB führte zu unerwarteten Ergebnissen.

## Blick in die Zukunft

### Eine Chance, die es zu nutzen gilt — Seite 66

Essay von Werner Kübler zum Austritt aus dem IOB-Stiftungsrat.

### Wie sich der Blick im Lauf der Jahrhunderte schärfte — Seite 68

Der Weg von der Diagnostik zur Gentherapie.

### Eine attraktive Vision — Seite 73

Die Teams hinter den Durchbrüchen am IOB.

### Visionäre Talente — Seite 86

PhD-Programme sind für das IOB von entscheidender Bedeutung, um Talente zu gewinnen und das Wissen in verschiedenen Bereichen zu vertiefen.

### «Ich warte auf Heilung» — Seite 94

Hanna Renner berichtet über ihr Leben mit Sehkraftverlust und die Bedeutung der bahnbrechenden Forschung am IOB.

### Starstecher, Spaltlampe und die Basler Augenklinik — Seite 102

Die Augenklinik kann auf eine lange und bewegte Geschichte zurückblicken.

### Forschung und Praxis auf Augenhöhe — Seite 108

Das IOB fördert eine einzigartige Zusammenarbeit zwischen Laborforschern und Klinikern.



52

Erfolg durch Schaben.



36

Mitochondrien verwalten.



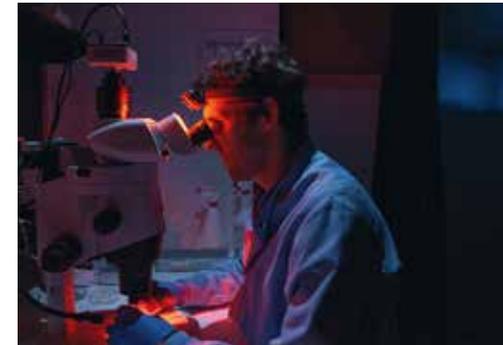
28

Verjüngung.



92

Leben mit Blindheit.



22

Verändernde Erkenntnisse.



108

Augenklinik.



72

Rockende Forscher.

Das Titelbild von Martin Oeggerli zeigt eine künstliche menschliche Netzhaut, die auf der IOB-Plattform von Magdalena Renner hergestellt wurde.

# «Der ultimative Gradmesser unseres Erfolgs ist, wenn wir das Leben der Menschen verändern können»

Interview mit Botond Roska, Direktor des Instituts für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB), und dem ehemaligen IOB-Co-Direktor Charles Gubser. Das Interview führte **Goran Mijuk**, Fotos von **Laurids Jensen**.



Es war bereits kurz nach 10 Uhr morgens, und wir warteten auf Charles Gubser, als Botond Roska die Nachricht erhielt, Gubser werde sich um einige Minuten verspäten. Er sei noch am Telefon, um einige Details zu einer wichtigen Transaktion zu klären, die ihn in den letzten Wochen beschäftigt hatte.

Der besagte Deal, der zu einer weiteren 20-minütigen Unterbrechung unseres Interviews an diesem Vormittag führte, war ein Meilenstein für das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel. Es ging um die Weitergabe eines optogenetischen Projekts an ein neues Unternehmen, RhyGaze AG, das die Entwicklung einer neuartigen Behandlung für eine erbliche Form der Blindheit fortsetzen sollte.

Der gerade bevorstehende Vertragsabschluss spiegelte nicht nur die dynamische Herangehensweise des rund sieben Jahre zuvor gegründeten IOB wider, sondern zeigte auch, wie das Institut seine Forschungsarbeit nutzen konnte, um Finanzmittel zu generieren und einige seiner wichtigsten Forschungsergebnisse in bahnbrechende Therapien umzusetzen.

Kurz gesagt: Die Transaktion steht für die Vision, die Novartis, die Universität Basel und das Universitätsspital Basel 2017 dazu bewogen hat, gemeinsam das IOB ins Leben zu rufen. Durch die Verbindung von Grundlagenforschung und Augenklinik sollte das IOB in der Lage sein, neue ophthalmologische Behandlungen zu entwickeln und dem damals herrschenden Defizit an Behandlungsmöglichkeiten in der Augenheilkunde entgegenzuwirken.

«Ich habe hohe Erwartungen an dieses neue Wissenschaftszentrum. Ich bin überzeugt, dass das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie durch die Bündelung unserer Expertise in der ophthalmologischen Forschung und klinischen Entwicklung sowie durch den Einsatz neuer Technologien wie der Gentherapie die medizinische Praxis verändern und Patienten auf der ganzen Welt helfen wird, ihre Sehkraft und ihre Lebensqualität zu verbessern», sagte Jörg Reinhardt, der ehemalige Verwaltungsratspräsident von Novartis, der zu dieser Zeit eine der treibenden Kräfte für die Gründung des Instituts war.

Dass das IOB so schnell greifbare Resultate generieren sollte, war für alle Beteiligten eine positive Überraschung. Zu Beginn war das Institut nur eine Idee, getragen von einer Handvoll Menschen, die den Mut hatten, den Weg für ein Forschungs- und Ent-

wicklungszentrum zu ebnen, um der Ophthalmologie aus ihrer Krise herauszuhelfen.

Ein grosser Teil der anfänglichen Hoffnung beruhte auf der Arbeit von IOB-Direktor Botond Roska, einem ehemaligen Teamleiter am Friedrich-Miescher-Institut in Basel. Er hatte mehrere wegweisende Arbeiten veröffentlicht, in denen er sich eingehend mit der Netzhautforschung befasste und Möglichkeiten zur Behandlung von Augenerkrankungen mit neuen Gentechnologien prüfte.

Seine Forschung eröffnete einen neuen Weg zur Behandlung einiger schwerer Augenerkrankungen, dennoch bedurfte es mehrerer bahnbrechender Entwicklungen, um einige seiner grundlegenden Forschungsideen in die Realität umzusetzen. Eine davon war die Entwicklung von Gentherapien per se, die um die Jahrtausendwende in eine Sackgasse geriet. Eine andere war die Erkenntnis, dass sich die Erforschung von Augenkrankheiten zu stark auf Tiermodelle stützte, die den Forschern falsche Anhaltspunkte lieferten.

All dies änderte sich vor einigen Jahren mit dem Aufkommen leistungsfähigerer Gentechnologien, dem Einzug der Organoidforschung und dem weiteren Fortschritt der Augenforschung. «Innovationen in der Ophthalmologie sind eine grosse Herausforderung, nicht zuletzt, weil das molekulare und das zelluläre Verständnis des Auges nur langsam vorangeschritten sind», unterstreicht Charles Gubser, ehemaliger Co-Direktor des IOB.

«Ein Bereich, in dem wir Fortschritte machen mussten, war, eine Vorstellung davon zu bekommen, wie die Netzhaut Informationen aufnimmt, sie verarbeitet und an das Gehirn weiterleitet. Das ist ein Bereich, mit dem sich nur Botond und einige andere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler intensiv beschäftigt hatten und deshalb in der Lage waren, dieses System zu verstehen und zu manipulieren», ergänzt Gubser.

Neben den grundlegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen war für Roska auch die Erkenntnis wichtig, dass Tieraugen als Modelle nicht ausreichen. «Sowohl in der Industrie als auch in der Grundlagenforschung hat man erkannt, dass die Übertragung von Mausmodellen auf den Menschen problematisch ist», führt Roska aus. «Und die meisten Erkrankungen, vor allem die weit verbreiteten, sind bei Mäusen nicht vorhanden, weil ihnen die wichtigste Struktur in

unserer Netzhaut fehlt, die Fovea oder Makula, die für das Sehen wichtig ist.»

Mit dem Zusammenwirken dieser Aspekte war ein günstiger Zeitpunkt gekommen, ein Institut wie das IOB zu gründen, das klinische und Grundlagenforschung miteinander verbindet, fügt Roska hinzu. Mit der Aufnahme von Charles Gubser, der von Novartis kam, wo er unter anderem in der globalen Arzneimittelentwicklung tätig war, verfügte das IOB dann über die nötigen translationalen Kompetenzen, um an neuen Therapien zu arbeiten.

Für Gubser ist die Grundlagenforschung am IOB zwar wichtig, aber das Institut muss sich weiterhin auf seine Forschungsarbeit konzentrieren, um Ergebnisse zu erzielen, die den Patienten zugutekommen. «Wissenschaftliches Publizieren, als wichtiger Treiber und Erfolgsmassstab am IOB, ist ein Aspekt. Aber der eigentliche Massstab für unseren Erfolg ist, wenn wir das Leben der Menschen verändern. Um dies zu erreichen, muss der Fokus stärker auf das Gewinnen und das Optimieren von Erkenntnissen gesetzt werden, die sich in Medikamente umsetzen lassen», betont er.

#### **Herr Roska, ist mit der Gründung des IOB ein Traum für Sie wahr geworden?**

Die Entstehung des IOB geht auf eine bemerkenswerte Lücke in der Ophthalmologie zurück. Obwohl das Auge für Behandlungen und Diagnostik in einzigartiger Weise zugänglich ist, gab es einen eklatanten Mangel an therapeutischen Möglichkeiten, gemessen an unserem Reichtum an anatomischem und zellulärem Wissen. Diese Diskrepanz zwischen vorhandenem Wissen und der Zweckmässigkeit von Therapien hat uns veranlasst, das IOB zu gründen, mit dem Ziel, dieses ungenutzte Potenzial für die Entwicklung konkreter Lösungen zu erschliessen. Für mich persönlich, der ich bereits seit über zwei Jahrzehnten auf dem Gebiet tätig war, ging damit ein Traum in Erfüllung.

#### **Herr Gubser, welche weiteren Faktoren waren wichtig?**

Fortschritte auf molekularer und zellulärer Ebene machten es endlich möglich, prädiktive Wissenschaft zu betreiben und an therapieversprechenden Projekten zu arbeiten. Andererseits zeichnet sich das IOB durch die Zusammenarbeit von Klinik und Forschung

auf molekularer Ebene aus. Aus finanzieller Sicht war es der richtige Zeitpunkt, um über das IOB in Innovationen in der Ophthalmologie zu investieren. Möglicherweise führt dies zu einem echten Wandel in der Art und Weise, wie wir die Wissenschaft vom Auge, die klinische Praxis und dann hoffentlich auch die therapeutischen Ansätze angehen.

#### **Brauchten die Gründer Mut?**

Ich denke, dass aus der Sicht der Gründer, zu denen Novartis, die Universität Basel und das Universitätsspital Basel gehören, die Fortschritte in der Ophthalmologie insgesamt einen Wendepunkt darstellten, der sie veranlasste, das Risiko einzugehen und das Institut zu gründen. Mut war dennoch notwendig. Es gab keine Garantie, dass es funktionieren würde.

#### **Herr Roska, was die Forschung betrifft, so haben Sie auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten wichtige Fortschritte gemacht. Wie geht es jetzt weiter?**

Ich denke, aus wissenschaftlicher Sicht war es sinnvoll, sich zunächst auf seltene Krankheiten zu konzentrieren, da wir über Tier- und Humanmodelle von Krankheiten verfügten und genabhängige und genunabhängige Therapieansätze entwickeln konnten. Aber natürlich wollen wir auch im Bereich weit verbreiteter Indikationen wie der Kurzsichtigkeit arbeiten, dem Bereich mit dem grössten Bedarf. In Zukunft werden der molekulare Mechanismus und die Behandlung der Kurzsichtigkeit ein zentrales Thema des IOB sein. Unser Ziel ist es, ihn aus verschiedenen Blickwinkeln anzugehen, um das Fortschreiten der Kurzsichtigkeit zu verlangsamen.

#### **Welche weiteren Erkenntnisse haben die ersten sieben Jahre des IOB erbracht?**

Zu Beginn waren wir sehr entschlossen, an der Grundlagenforschung zu arbeiten und dort Fortschritte zu erzielen. Bei der Umsetzung dieser Erkenntnisse in potenzielle Medikamente standen wir allerdings vor einigen Herausforderungen. Mit der Unterstützung von Charles Gubser und Wissenschaftlern wie Bence György gelang es dem IOB, die notwendigen translationalen Kompetenzen zu gewinnen und Expertise in der Translation aufzubauen. Verglichen mit der Arbeit eines Grundlagenwissenschaftlers, der sich mitunter nur von seiner persön-

lichen Neugier leiten lässt, und der Tätigkeit in der Klinik, die sich auf die Pflege konzentriert, ist die translationale Kompetenz etwas, das wir erst entwickeln mussten.

**Herr Gubser, können Sie etwas über dieses translationale Mindset und die dafür benötigten Kompetenzen erzählen?**

Letztlich geht es darum, auf quantitativer Ebene zu verstehen, wie eine mögliche Therapie und ein Mechanismus funktionieren. In unserem fortschrittlichsten Programm, dem optogenetischen Ansatz zur Wiederherstellung des Sehvermögens, bestand eine der zentralen Aufgaben darin, die gesamte Kette von Ereignissen in einer Therapie eindeutig zu verstehen. Ohne diese Quantifizierung ist es sehr schwierig zu beurteilen, ob das, was Sie tun, nur eine Spielerei oder Glück ist, oder aber translationales Potenzial hat.

**Was bedeutet das für die Grundlagenforschung?**

Ohne exzellente Grundlagenforschung kann man keine gute Translation leisten. Wenn Sie also das System nicht in der Tiefe verstehen, können Sie es nicht wirklich zuverlässig manipulieren. Dabei gilt es zu bedenken, dass ein Grossteil dieser Grundlagenforschung davon abhängt, dass wir mit den richtigen Modellen arbeiten, nicht nur mit Tiermodellen wie bisher, sondern mit menschlichem Gewebe und mit Organoiden. Auch hier hat das IOB gewaltige Fortschritte gemacht. Darüber hinaus ist und bleibt die Zusammenarbeit mit den Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik entscheidend.

**Herr Roska, stimmen Sie dieser Feststellung zu?**

Absolut. Die Zusammenarbeit mit der Klinik macht das IOB einzigartig in der Welt der Ophthalmologie. Aber auch bei der quantitativen Kompetenz sind wir auf dem Vormarsch. Um nur ein Beispiel zu nennen: Einer unserer Gruppenleiter ist Professor für theoretische Physik, der genau deshalb zu uns stiess, weil unser Ansatz so datenorientiert ist und wir bis ins kleinste Detail die Prozesse, an denen wir forschen, verstehen wollen.

**Spiegelt sich dies auch in Ihrem PhD-Programm wider?**

Ja. Ein Schwerpunkt unseres PhD-Programms liegt auf diesem quantitativen Ansatz. So sind zum Bei-

spiel Programmier- und Statistikkurse sowie verschiedene andere Fächer, die der Entwicklung dieser spezifischen Fähigkeiten dienen, für die Studierenden die Pflichtfächer.

**Herr Gubser, wie wichtig ist Kompetenzvielfalt am IOB angesichts der Tatsache, dass der Schwerpunkt auf quantitativer Forschung mit einer starken Ausrichtung auf datengestützte Fähigkeiten liegt?**

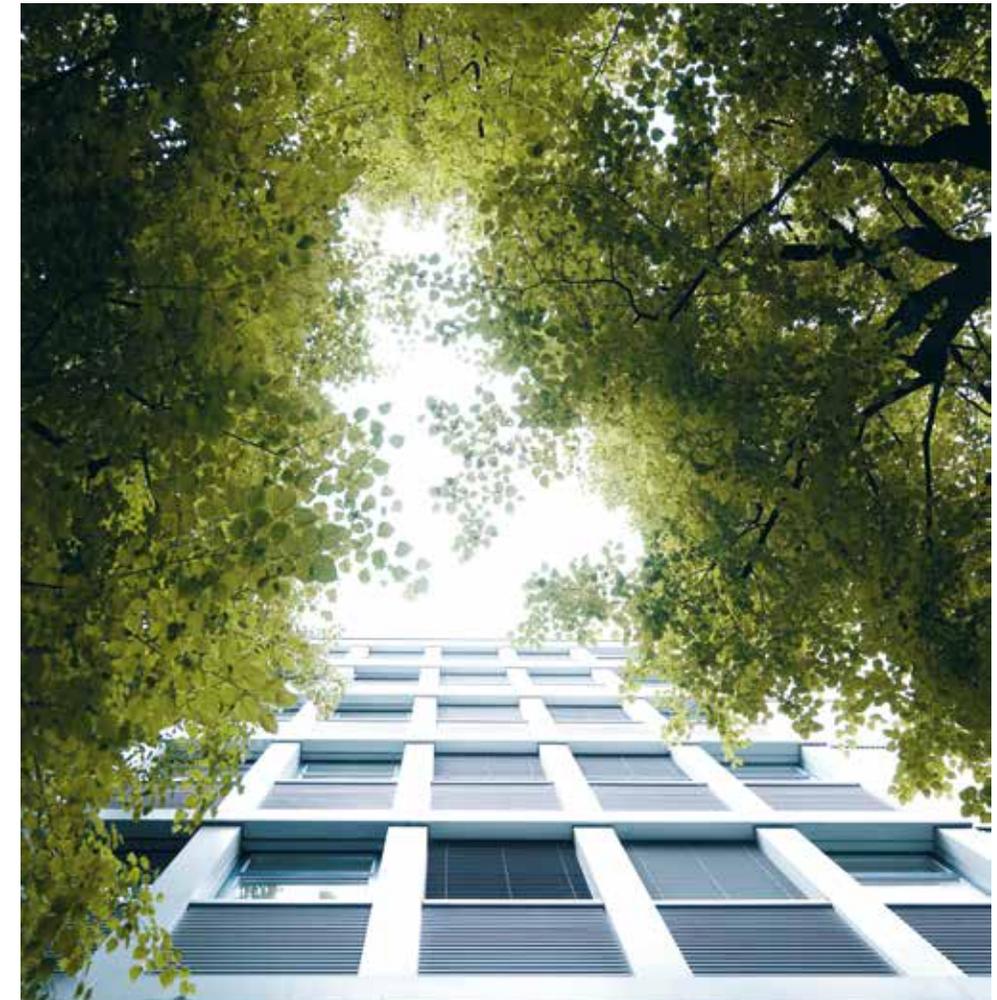
Ich denke, die Vielfalt der wissenschaftlichen Disziplinen am IOB ist einzigartig. Wir haben Frauen, Männer, Physiker, Mathematiker, Biologen, Chemiker sowie Mitarbeitende, die Mikroskope bauen oder biologische Systeme manipulieren können. Das ist wirklich sehr vielfältig. Diese Zusammensetzung ist bewusst so gewählt, um eine Bandbreite von Aufgaben zu unterstützen, die sich alle auf das Auge konzentrieren. Auch die kulturelle Vielfalt ist gross. Wir haben Leute aus Kasachstan, Portugal, den USA, Brasilien und vielen weiteren Ländern. Ihre Hintergründe und Interessen sind sehr unterschiedlich, und das ist in der Regel auch gut so, denn die Menschen vereint das, was sie wirklich tun wollen, nämlich grossartige Wissenschaft zu leisten.

**Herr Roska, könnte das IOB angesichts dieser Vielfalt seinen Hauptsitz auch anderswo haben?**

Die Entstehung des IOB ist eng mit Basel verbunden. Kaum ein anderer Ort auf der Welt konnte das Know-how, den Mut und die finanziellen Mittel aufbringen, um ein solches Institut zu gründen. Aber die Schweiz bietet noch viele weitere Vorteile. Die Schweiz ist kulturell sehr offen. Sie fügt über eine starke Wissenschaftsgemeinde und ein Finanzierungssystem, das es Forschern ermöglicht, Spitzenforschung zu betreiben. All das macht die Schweiz und Basel zu einem sehr erfolgreichen Standort.

**Herr Gubser, können Sie auch über die Förderung sprechen?**

Die Mittelbeschaffung ist in der akademischen Welt immer eine Herausforderung. Wir hatten das besondere Privileg, von unseren Gründern grosszügig unterstützt zu werden. Diese Unterstützung wurde bei der Gründung des IOB zeitlich begrenzt. Ich bin zuversichtlich, dass wir die nächste Finanzierungsrunde mit den ehemaligen Gründern und möglicherwei-



*Sogar im Klybeck, einem ehemaligen Industriequartier, gibt es etwas Grün.*

se auch mit einigen anderen Beteiligten bestreiten können, um das IOB voranzubringen. Aber natürlich hängt es auch von unserer Arbeit ab. Hier bin ich optimistisch angesichts des Erfolgs mit dem Zapfen-Optogenetik-Projekt.

**Mit der Übertragung Ihrer optogenetischen Assets haben Sie einen Weg gefunden, nicht nur wissenschaftliche Erkenntnisse in eine mögliche Therapie umzusetzen, sondern auch die zukünftige Finanzierung zu sichern. Wie wollen Sie nun weiter vorgehen?**

Wir sind offen für verschiedene Ansätze. Aber auch die Mittelbeschaffung für ein Asset, das über die Grenzen des IOB hinausgeht und sich möglicherweise zu einem Arzneimittel entwickeln lässt, ist eine Herausforderung, die Arbeit, Mühe und Erklärungen erfordert. Ich denke also, dass wir einen Teil dieser Arbeit übernehmen werden. Aber in Sachen Finanzierungsmodell haben wir uns nicht festgelegt. Für unsere Arbeit im Bereich der Optogenetik konnten wir uns eine Venture-Finanzierung mit der RhyGaze AG sichern. Die nächsten Transaktionen könnten anders aussehen. 

# Ein goldener Mittelweg zwischen Wissenschaft und Industrie

Als IOB-Direktor Botond Roska Bence György im Jahr 2018 an das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) holte, passte das für beide perfekt: György war auf der Suche nach einer wissenschaftlichen und medizinischen Herausforderung und Roska hatte ein Forschungsprojekt, das er schnell in die Klinik bringen wollte. Jetzt, sechs Jahre später, kann das IOB bereits seinen ersten Gentherapie Kandidaten vorweisen. György erklärt dieses Bravourstück mit der idealen Position des Instituts zwischen Wissenschaft und Industrie.

Text von **Goran Mijuk**, Fotos von **Moritz Schermbach**

Bence György bereut es nicht, die grossstädtische und geschäftige akademische Welt von Boston für die Beschaulichkeit Basels und die Übersichtlichkeit des Instituts für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) eingetauscht zu haben, das sich in einem ehemaligen Ciba-Geigy-Forschungsgebäude in einem Industriequartier am Rheinufer befindet.

Denn genau das wollte György. Nach seinem Studium der Medizin und Molekulargenetik an der Semmelweis-Universität in Budapest und Postdoc-Aufenthalten an der Harvard Medical School sowie am Massachusetts General Hospital war er mit der akademischen Welt bestens vertraut, was ihre Möglichkeiten, aber auch ihre Grenzen anbelangt.

Er suchte einen Ort, an dem er seine Expertise in der Gentherapie einbringen und an Forschungsprojekten arbeiten konnte, die sich

möglicherweise in Therapien umsetzen liessen. Er strebte weder eine Karriere im akademischen Elfenbeinturm noch die hektische Betriebsamkeit eines Biotech-Start-ups an – Wege, die er in Boston problemlos hätte einschlagen können.

«In den USA wird die Translation von Technologien in Therapien oftmals in kleinen Unternehmen realisiert, die wirtschaftlich nicht unabhängig sind und ihre Experimente eilig vorantreiben, um die Anleger zufriedenzustellen», erzählt György bei unserem Treffen im Spätfrühling 2024 am IOB. «Die akademische Welt hingegen, die sich an Grundprinzipien orientiert und dem ständigen Druck ausgesetzt ist, Fördermittel zu beschaffen und Publikationen herauszugeben, ist für gross angelegte, zielgerichtete Projekte ungeeignet, da diese den klassischen akademischen Rahmen



Bence György

und die vorgegebenen Budgets sprengen würden. Ich suchte also nach einem dritten Weg.»

Als ihm Botond Roska einen Platz im IOB anbot, öffnete sich dieser neue Weg deutlich vor seinen Augen. «Als ich mit Botond in Basel über meine Pläne sprach, bestätigte sich, dass das IOB mit seinen akademischen Freiheiten und seiner Ausstattung für strukturierte, zielgerichtete translationale Programme ein idealer Ort für mich war», so György.

Zudem war ihm wichtig, dass das 2017 von Novartis, der Universität Basel und dem Universitätsspital Basel gegründete Institut eng mit Leuten aus der Klinik zusammenarbeitet. «Darüber hinaus war der Austausch des Instituts mit Ärzten und Patienten ein weiterer entscheidender Aspekt für die von mir angestrebte translationale Arbeit, die mich nach Basel zog», ergänzt György.

### Das richtige Modell

Das erste Forschungsprojekt von György am IOB befasste sich mit Optogenetik. Auf diesem Gebiet hatte Roska ein Jahrzehnt zuvor wichtige Fortschritte erzielt, als er feststellte, dass Patienten mit Retinitis pigmentosa, einer erblichen Augenerkrankung, welche die lichtempfindliche Netzhaut angreift und zur Erblindung führt, von einer Gentherapie-Intervention profitieren könnten – Ergebnisse, die er in einem Artikel in der Zeitschrift *Science* publiziert hatte.

Roska hatte gezeigt, dass er Zapfen-Fotorezeptorzellen durch genetische Veränderungen zur Bildung lichtempfindlicher Proteine anregen und die Sehkraft von Mäusen wiederherstellen konnte. Zwar waren die Ergebnisse in der frühen Forschungsphase vielversprechend, aber György musste nun eine beim Menschen wirksame Therapie entwickeln. Doch die frühe Forschung an Mäusen, die Roska vorangetrieben hatte, sollte bald in eine Sackgasse geraten.

Was bei Mausmodellen funktioniert hatte, auf denen die anfängliche Forschung beruhte, funktionierte beim Menschen nicht. «Die Konstrukte, die bei der Maus sehr gut funktionierten, erbrachten auf der menschlichen Netz-

haut überhaupt keine Wirkung. Im ersten Jahr war es schon erschütternd, dass wir nicht eine einzige Zelle vorweisen konnten, die exprimierte, was wir erwarteten», erinnerte sich György.

Das Mausmodell diente zwar als erfolgreicher Machbarkeitsnachweis, der das Potenzial dieses Ansatzes zur Behandlung von Blindheit aufzeigte, doch zahlreiche andere Fragen blieben noch offen, die einer kreativen Lösung bedurften.

Zum einen war unklar, ob die Therapie überhaupt auf die menschliche Netzhaut übertragbar ist. Zum anderen herrschte Ungewissheit, ob alle blinden Patienten von dieser Therapie profitieren können oder ob sie nur für bestimmte Patientengruppen geeignet sein würde.

### Optimierung, Optimierung und nochmals Optimierung

Zunächst begann György mit humanen Netzhautmodellen sowie mit Netzhaut-Organoiden zu arbeiten, also netzhautähnlichen Strukturen, die mithilfe induzierter pluripotenter Stammzellen aus menschlichen Hautzellen gezüchtet werden. Bei der Erzeugung dieser Zellen in grossem Massstab spielte das IOB eine Vorreiterrolle. Die entsprechende strategische Entscheidung war für den weiteren Projektverlauf ausschlaggebend.

Doch die Aufgabe gestaltete sich alles andere als einfach, da György und sein Team einen Grossteil der in Roskas Originalarbeit von 2010 beschriebenen Prozesse erneut durchführen musste. Für die Therapie musste das Team den gesamten Prozess von Grund auf neu entwickeln. Dazu gehörte die Prüfung genregulatorischer Elemente wie des Promotors – des Kontrollschalters, der die Aktivität eines bestimmten Gens einschaltet – oder das Kapsid, also die Proteinhülle eines Virus, die verwendet wird, um therapeutische Gene in menschliche Zellen einzuschleusen.

Die Arbeit zur Entwicklung einer möglichen Therapie war komplex und zugleich anstrengend. György beschreibt sie zusammenfassend mit «Optimierung, Optimierung und nochmals Optimierung». «Man kann sich kaum

vorstellen, wie viel iterative Optimierung notwendig war, bis wir zu einem Konstrukt kamen, das robust genug war – und mit «robust» meine ich nicht für eine wissenschaftliche Publikation, sondern für eine klinische Therapie.»

Ein wichtiger Durchbruch gelang György und seinem Team, als sie nicht nur Roskas ursprünglichen Machbarkeitsnachweis in menschlichen Netzhäuten und Netzhaut-Organoiden replizierten, sondern auch eine neue Methode entwickelten, die eine funktionelle Bewertung optogenetischer Instrumente in menschlichen Netzhaut-Explantaten ermöglichte. Hierfür entwickelten sie ein massgeschneidertes Elektroden-Array-System zur Erkennung, ob die optogenetische Gentherapie die elektrische Aktivität der menschlichen Netzhaut reaktiviert hatte.

«Die Messung der Ganglienzellen hat uns eine funktionelle Auslesung ermöglicht», führt György aus. Einfach erklärt: Als das Team die menschliche Netzhaut mit Licht stimulierte, wurden die Ganglienzellen, also die Brückenneuronen, die den retinalen Eingang mit den visuellen Verarbeitungszentren verbinden, aktiviert, ähnlich wie bei einem normalen Auge. «Das war für uns der Durchbruch.»

### Klinische Expertise

Aber das Ende war damit noch nicht erreicht. Um die Therapie so effizient wie möglich zu gestalten, entschied sich György zudem frühzeitig für eine Stratifizierung der Patienten und nahm den Augenarzt und Doktoranden Lucas Janeschitz-Kriegl von der Augenklinik des Universitätsspitals in sein Team auf, um herauszufinden, welche Patientinnen und Patienten am meisten von der Therapie profitieren würden.

Dazu sammelte das Team Augenscans und funktionelle Daten blinder Patientinnen und Patienten aus aller Welt, darunter von Zentren aus Pittsburgh, Budapest, Miami und London. Damit ist die Studie eine der grössten Querschnittsstudien der Welt. Das Team, so Janeschitz-Kriegl, nutzte künstliche Intelligenz, um die Daten auszuwerten und die Anzahl der anvisierbaren Zapfen in der Netzhaut zu bestimmen.

Die Netzhaut besteht aus zwei Arten von Fotorezeptoren: Stäbchen und Zapfen. Die Stäbchen sind für das Sehen bei schwachem Licht und die Zapfen für das hochauflösende Farbsehen zuständig. Der lichtempfindliche Teil dieser Fotorezeptoren ist das sogenannte Aussensegment, ein Teil der Zellen, der wie eine Antenne funktioniert. Das Aussensegment enthält die für die Lichtdetektion kritischen Proteine.

Sowohl bei erblichen Netzhauterkrankungen als auch bei altersabhängiger Makuladegeneration degenerieren die Stäbchen-Fotorezeptoren. Bei manchen Patienten degenerieren die Zapfenzellkörper jedoch nicht, obwohl ihre Zapfen-Fotorezeptoren die Aussensegmente verlieren. Mit anderen Worten: Die Zapfen «ruhen».

Wie häufig diese ruhenden Zapfen bei blinden Patientinnen und Patienten vorkommen, war vor der Studie völlig unbekannt. Es ist aber von entscheidender Bedeutung, wenn es um Therapien zur Wiederherstellung des Sehvermögens geht, die auf diese Zellen abzielen.

«In dieser Therapie soll die Sehkraft in den besagten ruhenden Zapfen-Fotorezeptoren durch die Abgabe eines lichtempfindlichen Proteins mithilfe eines viralen Vektors wiederhergestellt werden. Deshalb wollten wir Patientinnen und Patienten mit anvisierbaren Zapfen finden», erklärt Janeschitz-Kriegl. «Zu unserer Überraschung stellte sich heraus, dass zwei Drittel der blinden Patientinnen und Patienten immer noch ruhende, nicht funktionierende Zapfen-Fotorezeptoren besitzen.»

Dies bedeutete, dass die Therapie einer potenziell grossen Anzahl von Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen sowie mit altersabhängiger Makuladegeneration helfen würde, was die Chancen auf eine erfolgreiche klinische Anwendung erhöhte.

Diese Erkenntnis ist von zentraler Bedeutung, da sie dem Team helfen könnte, die Fallstricke anderer ophthalmologischer Studien zu vermeiden, bei denen sich solide Machbarkeitsnachweise nicht in aussagekräftige Patientenergebnisse umsetzen liessen. In diesen Fällen seien die krankheitsbiologischen und



Lucas Janeschitz-Kriegl

die spezifischen Aspekte der Erkrankung, die sich aus der Therapie ergeben, nicht parallel untersucht worden, so Janeschitz-Kriegl.

Für György war die klinische Studie ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal der Arbeit am IOB und bestätigte ihn zusätzlich in seiner Entscheidung, am Institut in Basel zu arbeiten, um in der translationalen Wissenschaft etwas zu bewirken, da die Zusammenarbeit mit der Klinik einen wesentlichen Unterschied bedeutet.

#### In grossen Dimensionen denken

Dank der Zusammenarbeit und der Qualifikationsdiversifizierung am IOB konnten György und seine Kolleginnen und Kollegen ein umfassendes Terrain abstecken und machten zahlreiche Neuentdeckungen: Sie waren die Ersten, die eine Therapie zur Wiederherstellung des Sehvermögens direkt im menschlichen System entwickelten, und sie waren die Ersten, die den Anteil der blinden Patienten mit anvisierbaren Zapfen-Fotorezeptorzellen bestimmten.

«Wir hatten die Möglichkeit, diese Therapie aus allen Blickwinkeln zu untersuchen», so György. «Das liegt auch daran, dass wir viel Wert auf Teamarbeit legen. Statt uns in isolierte Projekte aufzusplitten, wie es für die akademische Welt typisch ist, haben wir uns stark auf die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Fachbereichen und vor allem zwischen Klinik und Labor konzentriert», unterstreicht er.

Janeschitz-Kriegl geht davon aus, dass diese Teamarbeit künftig greifbare Ergebnisse bringen wird. «Obwohl die Ophthalmologie bei der Diagnostik und dem Verständnis des Auges bedeutende Fortschritte gemacht hat, fehlen uns bei vielen Augenerkrankungen noch die entscheidenden Durchbrüche. Manchmal hat man als Arzt den Patientinnen und Patienten nicht viel anzubieten.»

Der kollaborative Ansatz könnte das ändern. «Das IOB kann noch mehr erreichen, weil Ärztinnen und Ärzte die Bedürfnisse ihrer Patientinnen und Patienten verstehen und unsere Forschenden über die Erkenntnisse ver-

fügen, um an innovativen Gentherapien zu arbeiten», erläutert Janeschitz-Kriegl. «Sobald die Studien am Menschen beginnen, könnten viele Patienten davon profitieren.»

Die ersten Durchbrüche verheissen Gutes für den gesamten Bereich, in dem dringend neue Medikamente benötigt werden. Weltweit leiden über 2 Milliarden Menschen an einer Sehbeeinträchtigung. Die Zahl der Blinden wird auf rund 43 Millionen geschätzt und soll bis 2050 auf 61 Millionen ansteigen.

Unter anderem arbeitet das IOB unter der Leitung von György an einem Gentherapieprojekt zum Morbus Stargardt, einer seltenen, genetisch bedingten Augenerkrankung, bei der sich Fett an der Makula ablagert. Da die Krankheit durch ein einziges fehlerhaftes Gen verursacht wird, arbeiten György und sein Team an einem Ansatz, der die fragliche mutierte Gensequenz mithilfe von Basen-Editierung korrigieren soll.

Derzeit, so Janeschitz-Kriegl, versuchen die Ophthalmologen beispielsweise, den Morbus Stargardt zu behandeln, indem sie den Vitamin-A-Zufluss zum Auge verringern. «Das IOB und Bence arbeiten mit seinem Team an einer Gentherapie, um den fehlerhaften genetischen Code zu korrigieren. Das wäre eine willkommene Alternative und die bestmögliche Lösung», ist er überzeugt.

Die sechs Jahre am IOB haben Bence György noch lange nicht müde gemacht, und er sehnt sich nicht danach, in die akademischen Kreise von Boston zurückzukehren oder in ein Biotech-Unternehmen einzusteigen. Das IOB ist für ihn ein goldener Mittelweg, der das Beste aus zwei Welten vereint und Millionen von Patientinnen und Patienten zu neuen Behandlungsmöglichkeiten verhelfen könnte.

«Das Hauptziel des IOB ist es, Probleme zu lösen, sei es, die Ursache einer Krankheit zu verstehen oder eine Therapie dafür zu entwickeln», so György. «Dafür brauchen wir brillante Menschen und wir müssen ihnen ein wichtiges Ziel vorgeben. Das zeichnet das IOB aus und wird seinen Weg auch in Zukunft bestimmen.» 



# Im Scheinwerferlicht

In enger Zusammenarbeit mit Bence György entwickelte Matej Žnidarič eines der ersten optogenetischen Therapiemodelle für die Behandlung von Retinitis pigmentosa. Die Augenerkrankung befällt die zapfenförmigen Fotorezeptorzellen und kann zur Erblindung führen.

Text von **Goran Mijuk**, Fotos von **Laurids Jensen**



Die Bandbreite der von Matej Žnidarič verwendeten Lichtimpulse reicht von einfachen Blitzen bis hin zu komplexen Mustern.

Wenn Matej Žnidarič im Physiologielabor des IOB mit Netzhautproben arbeitet und sie Lichtimpulsen aussetzt, tut er das in fast vollkommener Dunkelheit. Nur ein rotes Licht gibt ihm ein wenig Orientierung.

Žnidarič arbeitet sowohl mit menschlichen als auch mit tierischen Netzhautproben. Die menschlichen Proben erhält er von Partnerspitälern in Budapest und Basel.

Der ausgebildete Physiologe und Biologe präpariert die Gewebeproben, indem er die Netzhaut in winzige Stücke schneidet. Anschließend misst er das Verhalten genetisch veränderter Zapfen-Fotorezeptorzellen unter künstlichen Lichtbedingungen.

Bevor er mit den Messungen beginnen kann, werden die bei bestimmten Erkrankungen degenerierenden zapfenförmigen Fotorezeptoren der Netzhaut mit speziellen lichtempfindlichen Proteinen behandelt, die über einen viralen Vektor eingebracht werden.

Die lichtempfindlichen Proteine, die vier bis fünf Wochen brauchen, um sich im Gewebe einzubetten, können Licht einfangen und diese Impulse an andere Zellen der Netzhaut senden. Diese Zellen leiten die Signale dann an Ganglienzellen weiter, welche die Netzhaut mit dem Gehirn verbinden.



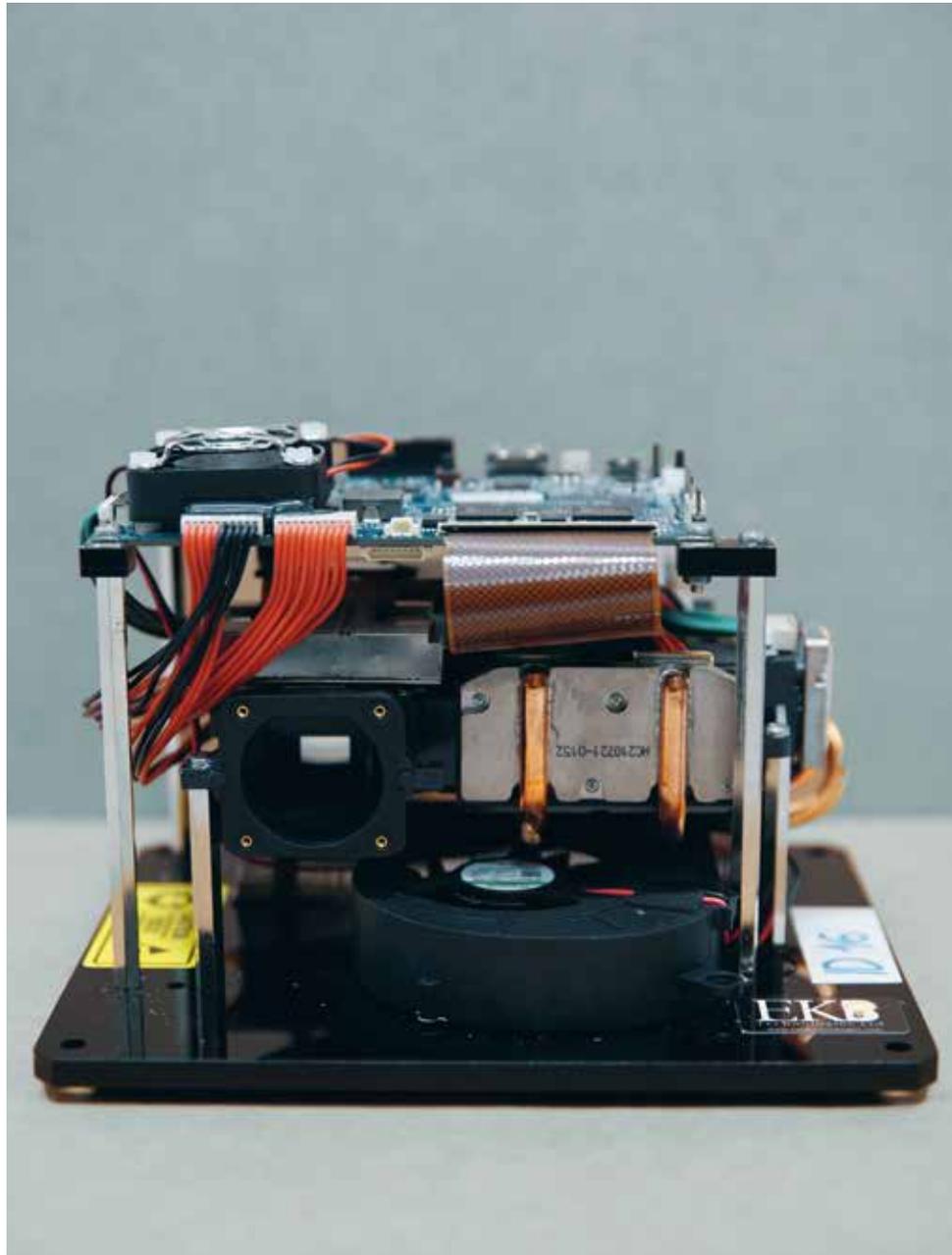
Žnidarič verwendet hochspezialisierte Instrumente für die äusserst empfindliche Vorbereitung seiner Proben.

Für Laien mag dieses Gerät aufgrund der sichtbaren Okulare wie ein Mikroskop aussehen. Es handelt sich jedoch um einen massgeschneiderten Sensorapparat, mit dem sich das Zellverhalten umfassend und exakt testen lässt.

Žnidarič hat ihn selbst entworfen und gebaut. Dabei hat er Elemente wie Chips und Software von mehreren Drittanbietern verwendet.

An der Vorderseite des Geräts befindet sich eine Reihe von Instrumenten, welche die Gewebeproben am Leben erhalten, Spannungsänderungen aufzeichnen und die elektrischen Signale an eine Software weiterleiten.





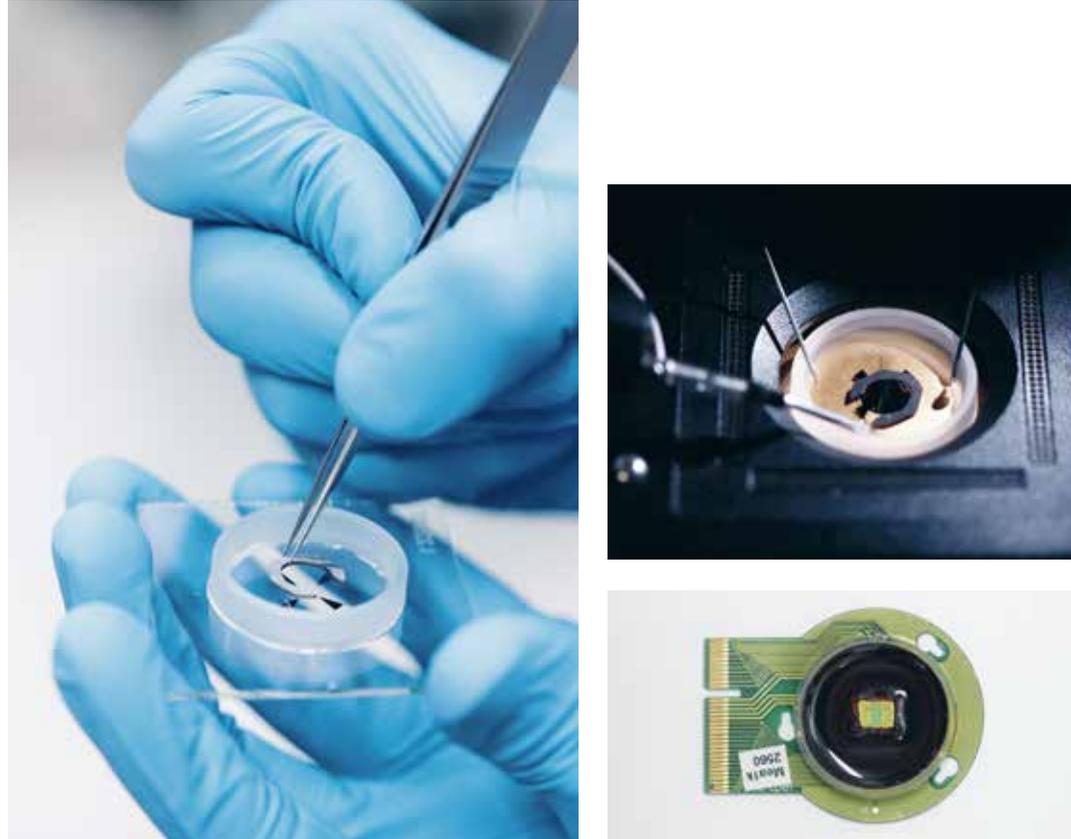
Der Lichtprojektor (im Bild ist eine neue, noch nicht eingebaute Version zu sehen) wird auf der Rückseite des Geräts installiert.



Um die Netzhautproben während des Experiments am Leben zu erhalten, werden sie mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt.



Die von einer Pumpe gesteuerte Durchflussmenge beträgt konstant 4 bis 5 Milliliter pro Minute.



Stücke der geschnittenen Netzhaut werden in 6-Well-Gewebekulturplatten gelagert, wo sie an einer dünnen Membran befestigt sind. Dort verbleiben die Gewebeprobe vier bis sechs Wochen, wobei ihr Medium regelmässig gewechselt wird. Beginnt Žnidarič mit dem Experiment, nimmt er die Proben aus den Wells, löst sie von den Membranen und überträgt sie auf einen Chip. Auf dem Chip werden sie von einer Metallhalterung mit dünnen Drähten «bedeckt», die das Gewebe an Ort und Stelle halten.

Den Kern des Apparats bildet das Mikroelektroden-Array, ein Sensor mit Elektroden. Das derzeit von Žnidarič verwendete Array (im Bild durch das Mikroskop unter Rotlicht zu sehen) ist mit 16 mal 16 Elektroden im Abstand von jeweils 100 Mikrometern ausgestattet. Das IOB testet auch von der ETH entwickelte Arrays (grün), die über 25000 Elektroden verfügen.

Bei der Messung werden die Lichtimpulse von den Zapfen-Fotorezeptorzellen, die auf dem Gewebe liegen, direkt aufgenommen. Von dort gelangen die Signale durch eine Zellkaskade in der Netzhaut bis zu den Ganglienzellen am unteren Ende des Gewebes. Dabei verändern die Ganglienzellen ihr Membranpotenzial, was eine Spannungsänderung zur Folge hat, die von den Elektroden registriert wird. Die Elektroden übertragen das Signal anschliessend an den Computer.



Der Aufbau der Experimente ist komplex und datenintensiv. Eine Berechnungslinie zeichnet die Lichtimpulse auf, die andere identifiziert die elektrische Übertragung der Elektroden. Beide Linien müssen genau aufeinander abgestimmt werden, damit sich die Daten korrekt auslesen lassen. Das Verfahren muss präzise ablaufen, denn die Zeitdifferenz zwischen den Lichtimpulsen und den Spannungsänderungen in der Ganglienmembran wird in Millisekunden gezählt. Das Datenvolumen aus einem einzigen Experiment kann leicht ein Terabyte erreichen.

Die Software zeichnet die Spannungsänderung in den Ganglienzellen auf. Die Sensorfelder des Chips werden auf dem Bildschirm als Raster dargestellt. Matej Žnidarič muss ermitteln, wie viele der Netzhautzellen auf Lichtstimulation reagieren und welche Eigenschaften die Reaktionen aufweisen. Zeigen die Ganglienzellen auf dem Bildschirm zackenförmige Ausschläge, empfangen sie Impulse der «geretteten» Fotorezeptorzellen. Das bedeutet, dass die Netzhaut also wieder in der Lage ist, Licht zu verarbeiten. Für eine mögliche optogenetische Therapie bedeutet dies, dass Menschen ihr Sehvermögen wiederherstellen können. Nach dem Experiment werden die Netzhautproben mit einem fluoreszierenden Protein eingefärbt, um die zapfenförmigen Fotorezeptoren zu identifizieren. Das Team am IOB nimmt mithilfe eines Spinning-Disk-Konfokalmikroskops auch hochauflösende Bilder auf. **L**

44

# Fit für die Zukunft

2019 bezog das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) ein altes Ciba-Gebäude und belebte somit das Klybeck-Quartier – einst das weitläufige Zentrum der chemischen Industrie in der Schweiz. Das Gebäude mag zu Beginn nicht ideal gewesen sein, ist aber heute fit für die Zukunft, nicht zuletzt dank Tamas Szikra.

Text von **Michael Mildner**, Fotos von **Laurids Jensen** und **Moritz Schermbach**

*Als die Chemieindustrie in Basel tonangebend war, befand sich hier der Eingangsbereich.  
Das Besuchertor wurde inzwischen abgerissen.*

# D

Die Pforte an der Klybeckstrasse 141 in Basel, deren nicht immer gut gelauntes Personal tagtäglich hunderte von Mitarbeitenden begrüsst, ist längst verwaist. Mittlerweile hat die elektronische Zutrittskontrolle seine Aufgabe übernommen.

Es ist ein Zeichen der Zeit. Klybeck, wo im 19. Jahrhundert die Farbstoffproduktion ihren Anfang nahm und in den letzten 100 Jahren Chemie- und Pharmaunternehmen die Oberhand hatten, definiert sich neu, nachdem Novartis das Areal an Stadtentwickler verkauft hat, die Start-ups und Privathaushalte anziehen wollen.

Zu den Neuankömmlingen zählt neben Künstlern, kleinen Manufakturen und Biotech-Unternehmen auch das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel, das in ein siebenstöckiges Gebäude aus den frühen 1970er-Jahren eingezogen ist.

Ins Leben gerufen wurde das IOB im Jahr 2017, als Botond Roska, ein ehemaliger Forscher am Friedrich-Miescher-Institut, die Organisation mitgründete. Der Neurowissenschaftler Tamas Szikra, der seitdem für das Institut tätig ist, war an der Ansiedlung des IOB vor rund sechs Jahren massgeblich beteiligt, nachdem die Gruppe zuvor einen Standort auf dem Novartis Campus eröffnet hatte.

Die ersten Tage waren voller Spannung. «Wir füllten einen Lastwagen mit unserer Laborausstattung, die wir vom FMI gekauft hatten, und fuhren vom Standort Rosental auf die andere Rheinseite», erinnert sich Szikra an den ersten Umzug auf den Campus. «Bald darauf zogen wir ins Klybeck.»

Ihr neues Zuhause wurde das Gebäude WKL-420 – WKL steht für «Werk Klybeck» – das ursprünglich als Qualitätssicherungseinrichtung für die Ciba diente und Labors und Archive umfasste. Als Szikra das Gebäude zum ersten Mal besuchte, war er beeindruckt vom umfangreichen Papierarchiv und den zahlreichen Chemielabors – eindeutig Hinterlassenschaften einer anderen Epoche.

### Heisse Tage und festsitzende Aufzüge

Der Umzug vom Novartis Campus an den Standort im Klybeck fand mitten in der Pandemie statt. «Anfang 2019 begann der Umbau unseres neuen Standorts, und im September desselben Jahres konnten die ersten Mitarbeitenden die Etagen 3 bis 6 beziehen», erzählt Szikra.



*Der Neurowissenschaftler Tamas Szikra war massgeblich daran beteiligt, das IOB zum Laufen zu bringen.*

Zu diesem Zeitpunkt beschäftigte das IOB, das mit einem kleinen Team um Co-Direktor Botond Roska begonnen hatte, bereits rund 60 Mitarbeitende und plante, weiter zu wachsen. «Wir schätzten uns glücklich, dass wir am neuen Standort noch Platzreserven hatten, die wir dann Etage für Etage ausbauen konnten», erinnert sich Szikra.

Es war jedoch eine Herausforderung, das ehemalige Chemie- und Archivgebäude so zu renovieren, dass es die hohen Anforderungen von Biosicherheitslabors erfüllt. «Besonders die Lüftung und Klimatisierung hat meinem Team und mir in den ersten Jahren schlaflose Nächte beschert», fügt Szikra hinzu. Die Anspannung von damals ist noch deutlich in seiner Stimme zu hören.

Die warmen Sommer stellten uns vor besondere Schwierigkeiten: «In den ersten zwei Jahren nach dem Umzug ging ich bei den sommerlichen Hitzewellen jeden Abend um 22 Uhr ins Institut, um alle Fenster zu öffnen und anschliessend Eiswürfel vor die Ventilatoren zu stellen. Um 6 Uhr ging ich dann wieder hin, um alles zu schliessen, in der Hoffnung, dass uns diese Massnahmen und die damals noch recht rudimentäre Klimaanlage durch die heissen Tage bringen würden», erklärt er.

Nachdem die Lüftungs- und Kühlsysteme repariert waren, kämpfte das Team mit den Aufzügen. «In der Anfangsphase hatten wir praktisch jede Woche Besuch von der Werkfeuerwehr, die jemanden aus dem Aufzug retten musste», erinnert sich Szikra, während er mich durch das Gebäude führt. Der Aufzug war so alt, dass nicht einmal die Fachleute des Herstellers wussten, wie er zu reparieren war. Nach langen Verhandlungen mit Swiss Life, dem neuen Eigentümer des Gebäudes, konnte schliesslich ein moderner Aufzug eingebaut werden.»

### Moderner Arbeitsplatz

Solche hektischen Tage sind längst Vergangenheit. Heute geniessen die Mitarbeitenden von der Dachterrasse im siebten Stock, zu der auch eine Cafeteria und Konferenzräume gehören, einen herrlichen Blick über die Stadt Basel. Von dort führt mich Tamas Szikra Etage für Etage durch das Gebäude.

«Die sechste Etage bietet Arbeitsplätze für mehr als 60 Personen», erklärt Szikra. «Die Arbeitsplätze waren von Anfang an als offener Raum konzipiert. Unsere Mitarbeitenden bewegen sich zwischen den Labors in den unteren Etagen und den Büros auf dieser Etage, so dass immer genug Platz für alle da ist.»

In den unteren Etagen unterhält das IOB eine Reihe von Spitzenlabors mit massgefertigten Mikroskopen und Analyseinstrumenten, die den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern helfen, die Funktionsweise des gesunden und des kranken Auges zu erforschen.

Ungenutzt ist lediglich noch die zweite Etage. Sie wird für zukünftiges Wachstum vorbehalten. Hier ist die einstige Ciba-Atmosphäre noch spürbar. «Beim Umbau haben wir so viel wie möglich von der ursprünglichen Laboreinrichtung behalten, um Kosten zu sparen», sagt Szikra und zeigt auf die Schränke und Möbel.



*Im zweiten Stock des Gebäudes verfügt das IOB noch über einige Reserveflächen, die derzeit mit Überresten aus der Zeit von Ciba-Geigy vollgestopft sind.*



Mittagspause.



Kunst an der Wand.

### **Nicht perfekt, aber zweckmässig**

Auch wenn der Bau nicht perfekt ist, freut sich Szikra darüber, wie das IOB das Gebäude K-420 umfunktionieren konnte und dass es den Forscherinnen und Forschern nun bietet, was sie für ihre Arbeit benötigen. Einige von ihnen haben sogar Nischen gefunden, in denen sie sich wie im Homeoffice fühlen.

«Besonders stolz sind wir auf die Möglichkeit, alle Kompetenzen in einem Gebäude auf kleinem Raum zu vereinen: von der Molekularbiologie über die Zellbiologie bis hin zu Elektrophysiologie und Modellierung, unter Einbezug translationaler und klinischer Aspekte», so Szikra. «Es gibt nicht viele Orte auf der Welt, an denen Kliniker und Biologen, Ingenieure und mathematische Modellierer so eng zusammenarbeiten, um neue Therapien gegen den Sehkraftverlust zu entwickeln», fügt er hinzu.

Für die Klybeck-Stadtentwickler, wo Produkte wie das Ferrarirot, Voltaren, Glivec und Araldit entstanden, ist die Ansiedlung des IOB ein gutes Zeichen für die Zukunft des Quartiers: Innovative Geister, jetzt auch aus dem Biologiebereich, werden nach wie vor von diesem Ort angezogen. 

# Ein visionäres Projekt mit durchschlagenden Erfolgen

Das Bestreben, Veränderungen in der Ophthalmologie herbeizuführen, ist der rote Faden, der das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel zusammenhält. Mit diesem Ziel vor Augen arbeitete ein kleines Forscherteam an einem visionären Projekt zur Bekämpfung von mitochondrialen Sehnervenerkrankungen. Seine Erkenntnisse könnten nicht nur den Weg für die Behandlung von Optikusneuropathien ebnen, sondern auch dazu beitragen, eine neue Klasse von Medikamenten zu entwickeln, um neurologische und andere Störungen zu behandeln, die mit mitochondrialer Dysfunktion in Verbindung stehen.

Text von **Goran Mijuk**, Fotos von **Laurids Jensen** und **Moritz Schermbach**

Temurkhan Ayupov steckte zu Beginn der Coronapandemie in Oxford fest, als er im April 2020 einen Anruf von Botond Roska erhielt, um mögliche Projekte für seine Doktorarbeit am Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie zu besprechen.

«Es war ein typischer Aufruf für Botond», sagt der energische 26-jährige Forscher aus Kasachstan. «Er schlug mehrere Projekte vor, darunter einige riskante, aber visionäre Projekte – eigentlich normal für ihn –, an denen ich in Oxford arbeiten sollte.»

In einem dieser Projekte wurde Ayupov mit der Aufgabe betraut, neue Wege zur Behandlung von Erkrankungen zu entwickeln, die durch dysfunktionale Mitochondrien ausgelöst werden. Frühere Studien hatten gezeigt, dass mitochondriale Beeinträchtigungen bei verschiedenen Augenerkrankungen wie dem Glaukom oder der hereditären Optikusneuropathie eine Rolle spielen. «Dies brachte uns dazu, dass wir die Mitochondrien als primäres Ziel betrachteten und ein universelles Instrument zum Schutz der retinalen Ganglienzellen entwickeln wollten», so Ayupov. «Von diesem Zeitpunkt an konzentrierten wir uns darauf, verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Mitochondrienfunktion zu untersuchen.»

Für Ayupov, der an den Universitäten in Helsinki, Zürich und Oxford studiert und dort seine Masterarbeit abgeschlossen hatte, sah das Projekt zunächst wie ein bedeutender Richtungswechsel in seiner Karriere aus, da er zuvor in der Pflanzenbiologie gearbeitet hatte.





*Denkansätze jenseits der Norm veranlassten die IOB-Forscher, neue Wege zur Arbeit an Mitochondrien zu testen. Zwar verwendeten sie Standardausrüstungen, aber ihr Ansatz war insofern einzigartig, als sie ein kühnes Ziel anstrebten.*

Aber der Sprung zu der von ihm angestrebten Humanbiologie war nicht so gross, wie es anfangs schien. Zuvor hatte sich Ayupov hauptsächlich auf Chloroplasten konzentriert – pflanzliche Zellorganellen, die für die Photosynthese zuständig sind. Obwohl sie sich unterscheiden, weisen sie doch einige funktionelle und strukturelle Ähnlichkeiten mit den Mitochondrien auf, die für die Energieerzeugung in der Zelle verantwortlich sind.

«Meine ersten Forschungsprojekte konzentrierten sich auf die Interaktion zwischen Pflanzen und Krankheitserregern. Danach habe ich mich mit Chloroplasten beschäftigt», erzählt Ayupov. «Sowohl Chloroplasten als auch Mitochondrien gelten als symbiotische Organellen, die einst unabhängige Einheiten waren, dann aber zu integralen Bestandteilen der Zelle wurden.»

«Das Faszinierende an diesen Organellen ist, dass sie über eine eigene DNA verfügen, was Chloroplasten und Mitochondrien einzigartig macht. In meiner frühen Forschungsarbeit konzentrierte ich mich darauf, zu verstehen, wie Chloroplasten funktionieren und welche Mechanismen ihre Qualitätskontrolle regulieren», fügt er hinzu.

Trotz dieser Gemeinsamkeiten war das Mitochondrien-Projekt für das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB), das zu seiner Doktorarbeit wurde, wirklich riskant und alles andere als einfach, zumal es galt, gesunde Mitochondrien in bestimmte Zelltypen von Patienten zu transplantieren.

### **Eine virale Idee**

Frühere Studien, erläutert Ayupov, hätten erwiesen, dass sich Mitochondrien auf natürliche Weise von einer Zelle zur anderen bewegen können. So wurde beispielsweise nachgewiesen, dass Astrozyten – also Gliazellen im Gehirn – bei einer ischämischen Verletzung Mitochondrien absondern können.

«Als wir mit unserer Arbeit begannen, war in einigen Studien bereits versucht worden, Mitochondrien auf Zellen anzuwenden. Diese waren jedoch kaum wirksam und zielten nicht auf bestimmte Zelltypen ab», erklärt Ayupov. «Man berichtete über ein gewisses Potenzial zur Verbesserung der Mitochondrienfunktion in diesen Zellen.»

Im menschlichen Körper werden Mitochondrien durch Sekretion oder durch die Bildung von Nanoröhrchen übertragen, die eine Brücke zwischen den Zellen bilden und ihnen so die Übertragung von Mitochondrien ermöglichen.

Nach diesem Prinzip isolierte Ayupov gesunde Mitochondrien und injizierte sie in Augenproben. Aber es passierte nicht viel. «Was wir beobachteten, war ein Mangel an Zielspezifität und eine generelle therapeutische Unwirksamkeit», so Ayupov.

Dann folgte Ayupov einem von Roska bereits zuvor entwickelten Denkansatz und überlegte mit ihm zusammen, wie sich Viren im Körper ausbreiten, indem sie von Zelle zu Zelle springen und dabei spezialisierte Proteine verwenden, die es ihnen ermöglichen, die Zellmembranen zu durchbrechen und den Viruskern in die Zellen einzubringen.

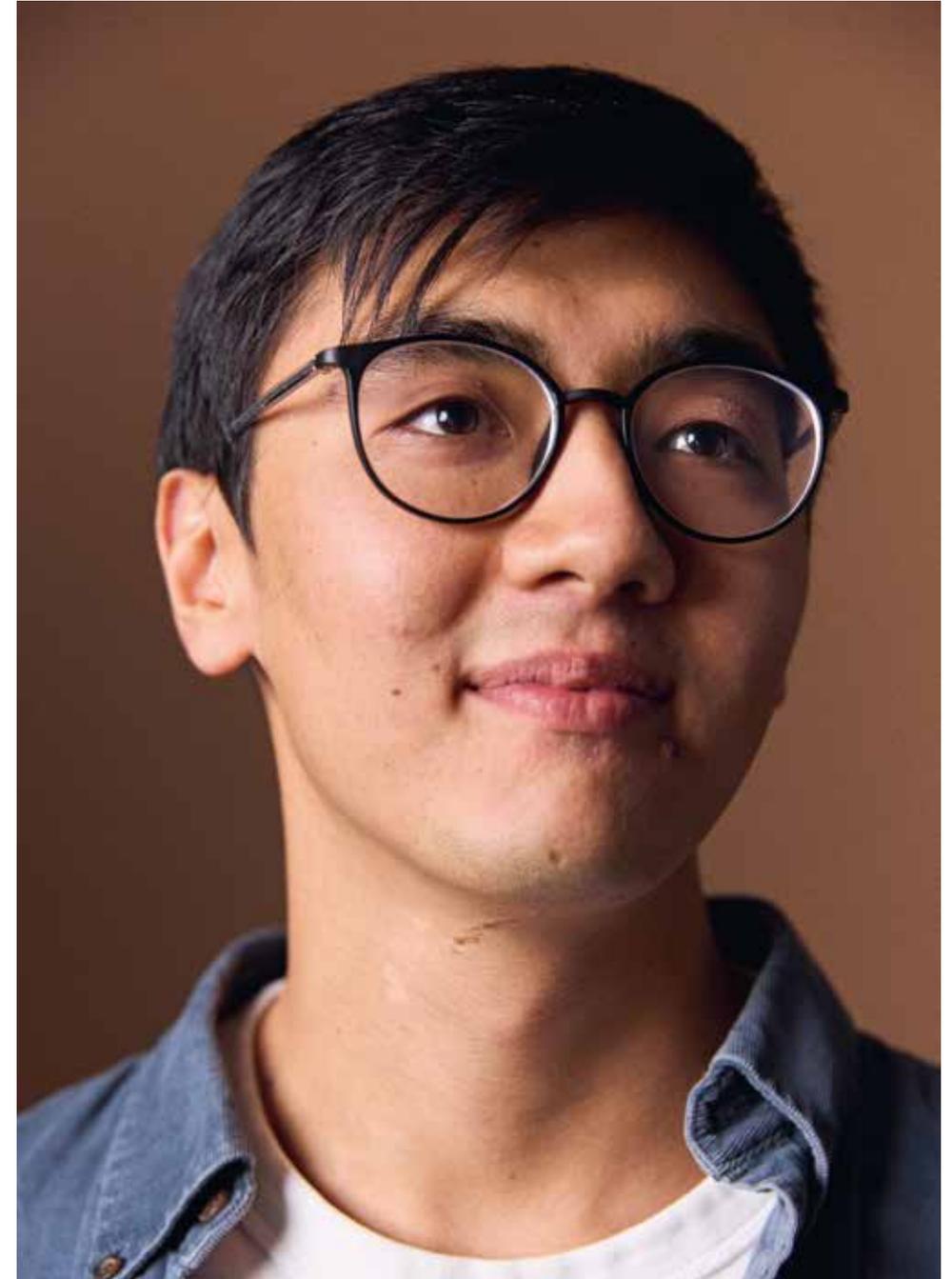
«Wir wurden von Viren und der Art, wie sie Zellen infizieren, inspiriert. Viren interagieren mit Zelloberflächenproteinen und binden sich an diese so, dass sie in die Zelle eindringen können. Wir dachten, es könnte möglich sein, diese Ineffizienzen beim Targeting zu beheben, indem wir entweder die Mitochondrien oder die Oberflächenproteine der Zielzelle modifizieren», führt Ayupov aus.

### **Erzeugung von Bindemitteln**

Die Idee bestand darin, spezielle Bindemittel zu entwickeln, die dabei helfen, Mitochondrien zu bestimmten Zellen zu transportieren, die Membran zu durchbrechen und dann die gesunden Mitochondrien freizusetzen, um so eine therapeutische Wirkung auszulösen.



*Simon Hansen*



*Temurkhan Ayupov*

«Wir wussten bereits, dass wir die Oberfläche der Zielzellen verändern konnten, der beste therapeutische Ansatz dafür lag hingegen nicht auf der Hand. Sollen wir die Oberfläche der Mitochondrien oder jene der Zielzellen verändern oder gar nichts tun und stattdessen spezifische Bindemittel verwenden, um verschiedene Rezeptoren zu aktivieren? Schliesslich haben wir alle drei Möglichkeiten zur Manipulation von Mitochondrien untersucht.»

Für diese Arbeit benötigten sie einen Spezialisten, den sie in der Person von Simon Hansen fanden, der als Leiter der Protein Engineering Platform des IOB mit mehreren Teams neue therapeutische Proteine erforschte.

Hansen, der in der Lebensmittelwissenschaft begann, sagt dazu, dass er sich schon früh in seiner Karriere für die Grundlagenforschung interessierte und dass es der Mut zu visionären und riskanten Projekten war, der ihn zum IOB zog. «Ich habe immer schon an In-vitro-Selektionen von technisch hergestellten Proteinen geforscht – eine zeitsparende und kostengünstige Arbeitsweise, die sich gut in ein schnelllebiges Forschungsumfeld wie dieses einfügt. Bei meiner Einstellung wurde jemand mit meinem Profil gesucht, und ich hatte den Eindruck, das passe gut», so der 39-jährige Forscher.

«Ich habe früher bereits in der Industrie gearbeitet, aber ich vermisste die innovative Seite der Forschung, die Suche nach kreativen Lösungen und die gemeinsame Arbeit an unkonventionellen Ideen. Hier arbeite ich nicht nur an modernster Technologie, sondern sehe auch ihre Umsetzung in sinnvollen Projekten, insbesondere in der Ophthalmologie», erklärt Hansen.

Zu Beginn seiner Arbeit tüftelte Hansen an verschiedenen Ansätzen, ging aber bald zu sogenannten Nanokörpern über, die für das angestrebte Ziel die bestgeeigneten Bindemittel zu sein schienen.

Nanokörper sind im Wesentlichen kleine Antikörper. Im Gegensatz zu herkömmlichen Antikörpern, die sich aus zwei schweren und zwei leichten Ketten zusammensetzen, bestehen Nanokörper nur aus einer einzigen schwermolekularen Region. Heute werden Nanokörper für verschiedene Therapien eingesetzt. Das erste Medikament wurde bereits 2019 zugelassen.

«Diese Proteine sind deutlich kleiner, was ein Vorteil ist, weil sie sich dadurch leichter handhaben lassen», erläutert Hansen. «Da es sich um eine einzige Proteindomäne handelt, ist es auch einfach, sie in Systeme zu integrieren.»

### Systemdurchbruch

Nachdem Hansen 2023 dazugestossen war, nahm die von Roska und Ayupov seit mehreren Jahren betriebene Forschung weiter an Fahrt auf. «Gerade in den frühen Stadien der Grundlagenforschung ist Schnelligkeit ein entscheidender Faktor. Da wir viele verschiedene Proteine herstellen, muss jedes einzelne kosteneffizient sein, damit wir damit arbeiten können», so Hansen.

Das Team, dem neben anderen auch Verónica Moreno-Juan angehörte, entwickelte ein neues System, mit dem gesunde Mitochondrien zu den von ihnen vorgesehenen Zellen transportiert werden. Das MitoCatch genannte System kann mithilfe verschiedener Arten von Proteinbindemitteln Mitochondrien an bestimmte Zelltypen abgeben. Diese Bindemittel binden entweder an die Mitochondrien, an die Zielzelle oder an beide.

Durch den Einsatz von MitoCatch konnte das Team nachweisen, dass Spender-Mitochondrien effizient transportiert, internalisiert und in den Zielzellen fusioniert und gespalten werden. «Das ist wirklich der Durchbruch», sagt Botond Roska, der das Projekt leitete. «Wir waren nicht die Ersten, die auf die Idee kamen, Mitochondrien zu transplantieren», fügt Roska hinzu. «Doch unser System war das Erste, das spezifische Zellen anzielt und gesunde Mitochondrien effizient in die Zellen einbringen konnte. Dies birgt ein grosses Potenzial von Anwendungsmöglichkeiten in vielen verschiedenen Bereichen der Medizin.»

Die drei verschiedenen Ansätze zur Abgabe von Mitochondrien ermöglichten es dem Team nicht nur, die Wirksamkeit der Abgabe gesunder Mitochondrien zu optimieren. Sie zeigten auch, dass das System in den Sehnervzellen und vielen anderen Zelltypen funktioniert. Darüber hinaus könnte MitoCatch selbst die Grundlage für eine neue Klasse von Therapien sein.

«Was Grösse und Komplexität anbelangt, so schliesst unser Ansatz die Lücke zwischen Biologika und Zelltherapien, indem wir Zellorganellen als therapeutische Einheit verwenden», erklärt Hansen. «Hier gibt es ein grosses Potenzial für neuartige Behandlungsmethoden, insbesondere angesichts des eindeutigen Zusammenhangs zwischen mitochondrialer Dysfunktion und verschiedenen Erkrankungen.»

### Über das Auge hinaus

Das IOB ist davon überzeugt, dass MitoCatch eine universelle Strategie sein könnte, erkrankte Zelltypen mit Mitochondrien in Organen anzuheilen, die von Erkrankungen betroffen sind, welche mit mitochondrialer Dysfunktion einhergehen.

Dies wäre ein weiterer Schritt auf dem Gebiet der Mitochondrien und könnte sogar neue Wege in der Behandlung zahlreicher schwer fassbarer Erkrankungen eröffnen, von denen angenommen wird, dass sie teilweise durch mitochondriale Dysfunktion ausgelöst werden.

Die grundlegende Funktionsweise der Mitochondrien wurde bereits im 20. Jahrhundert geklärt. Zu den jüngsten Fortschritten auf diesem Gebiet gehört die Mitochondrien-Ersatztherapie, bei der defekte Mitochondrien ausgetauscht werden. Andere Forschungsarbeiten befassen sich mit der Rolle der Mitochondrien bei Krebs, in der Immunantwort und beim Stoffwechsel.

Die Ergebnisse des IOB könnten diese Liste ergänzen. «Es gibt zwei Arten von mitochondrialen Erkrankungen. Die primäre Form tritt auf, wenn ein Protein, das an der Funktion der Mitochondrien beteiligt ist, beeinträchtigt ist. Dies wirkt sich direkt auf die Mitochondrien aus und führt zum Zelltod, ähnlich wie bei retinalen Ganglienzellen», erklärte Ayupov. «Der sekundäre Typ liegt vor, wenn Mitochondrien aufgrund von Faktoren wie oxidativem Stress oder gestörter Qualitätskontrolle ohne direkte genetische Ursache funktionsunfähig werden.»

Die Auswirkungen dürften sich im Bereich der Neurologie am stärksten bemerkbar machen, da die häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson mit einer Fehlfunktion der Mitochondrien in Zusammenhang stehen. Beispielsweise führen Mutationen im Parkin-Gen, das am Abbau geschädigter Mitochondrien beteiligt ist, zum Zelltod. «Unsere Therapie, die auf die Verbesserung der Funktion von Ganglienzellen abzielt, um ihnen zu helfen, unter Stress zu überleben, könnte möglicherweise für primäre und sekundäre mitochondriale Erkrankungen von Nutzen sein.»

Das Engagement von Ayupov, seinen Kolleginnen und Kollegen kennt keine Grenzen, da sie Millionen von Patientinnen und Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen helfen wollen. «Es gibt zwar noch keine einzige zugelassene Therapie für primäre mitochondriale Erkrankungen, aber es befinden sich bereits mehrere in der klinischen Erprobung, betont Ayupov. «So wurde versucht, die mitochondriale Funktion zu verbessern und sogar Mitochondrien in Krebstherapien anzuheilen, um Zellen abzutöten. Diese Ansätze waren jedoch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden und nicht sehr erfolgreich. Wir hoffen, dass unser Ansatz das ändern kann.»

Bevor jedoch ein solcher Schritt möglich wird, müssen Ayupov, seine Kolleginnen und seine Kollegen noch viel Arbeit leisten, um zu beweisen, dass sich das Konzept in einen tragfähigen klinischen Prozess umsetzen lässt. Dies könnte Jahre dauern. Dessen ungeachtet dürften ihre zahlreichen Durchbrüche – darunter eine potenzielle neue Medikamentenklasse, die sich bei Neuropathien des Sehnervs und in anderen Krankheitsbereichen einsetzen lässt – das Interesse der Industrie an Mitochondrien erheblich steigern, was zukünftige Entwicklungen beschleunigen könnte. 

# Entschlüsselung der zellulären Mechanismen der Myopie

Angesichts der weltweit stark ansteigenden Zahl von Myopie-Diagnosen werden dringend neue medizinische Behandlungen benötigt, um die Kurzsichtigkeit von Millionen von Betroffenen zu korrigieren. Mit der Untersuchung der zellulären und genetischen Faktoren, welche die Erkrankung zu verursachen scheinen, hat das IOB neue Ansätze herausgearbeitet, die innovative Medikamente hervorbringen könnten.

Text von **K.E.D. Coan**, Fotos von **Laurids Jensen**

«Wir gehen davon aus, dass unsere Erkenntnisse die Art und Weise, wie die Wissenschaft über Kurzsichtigkeit denkt, grundlegend verändern werden», sagt Tiago Rodrigues, Augenarzt und Doktorand am Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel, kurz IOB.

Seit seiner Gründung im Jahr 2017 ist es eine der Kernaufgaben des IOB, Myopie – also Kurzsichtigkeit – besser zu verstehen und darauf aufbauend die Grundlagen für zukünftige Therapien zu schaffen. Unter der Leitung von Cameron Cowan, Leiter der wissenschaftlichen Rechenplattform, und Bontond Roska, Direktor des IOB, arbeiten Rodrigues und seine Kolleginnen und Kollegen seit einigen Jahren an der Entschlüsselung des sogenannten Rätsels der Myopie, einer Fehlfunktion, die sich dadurch auszeichnet, dass ihre Verbreitung stark zunimmt, und deren Ursachen hinter einem scheinbar komplexen Schleier verborgen sind.

Kurzsichtigkeit ist eine der häufigsten Augenerkrankungen und betrifft weltweit mehr als 30 Prozent aller Menschen. Trotz ihrer Häufigkeit gibt es keine wirksamen Therapien, die auf die molekularen und zellulären Veränderungen abzielen, die zur Kurzsichtigkeit führen – vor allem, weil die Entstehung der Erkrankung noch wenig erforscht ist.

In den vergangenen fünf Jahrzehnten haben Forschende grundlegende Erkenntnisse darüber gewonnen, wie sich Kurzsichtigkeit in Modellorganismen mithilfe von Linsen und anderen optischen Techniken hervorrufen oder verhindern lässt. Eine der wichtigsten Erkenntnisse aus dieser Forschung ist, dass bei Kurzsichtigkeit die visuelle Verarbeitung ein verzerrtes Wachstum des Auges bewirkt.

Ausgehend von dieser Erfahrungsbasis nähern sich Rodrigues und Cowan dieser medizinischen Herausforderung aus einem neuen Blickwinkel, indem sie neue Technologien einsetzen, die einzelne Zell-



typen und Gene untersuchen und so ein tieferes molekulares Verständnis dieses Phänomens gestatten.

«Bis zu unserer Arbeit gab es viele offene Fragen darüber, welche Zellen und Gene involviert sind», erklärt Cowan. «Um wirksame und zielgerichtete Therapien entwickeln zu können, brauchen wir dieses grundlegende mechanistische Verständnis – und genau auf diese Forschungsarbeit haben wir uns am IOB spezialisiert. Wir hoffen, dass dies als Grundlage für viele Jahrzehnte der Myopieforschung und für die Entwicklung therapeutischer Strategien am IOB und anderswo dienen wird.»

### Die Sehkraft junger Menschen

Beim IOB will man den mechanistischen Aspekten einer Reihe von Augenerkrankungen auf den Grund gehen, indem die Forscherinnen und Forscher die zellulären Schaltkreise in Auge und Gehirn untersuchen und diese Erkenntnisse in die präklinische Entwicklung neuer Therapien einfließen lassen. Neben der Kurzsichtigkeit sind auch andere, insbesondere altersbedingte Augenerkrankungen auf dem Vormarsch. Doch nur wenige haben so weitreichende Auswirkungen auf die Gesellschaft wie die Myopie. Dies liegt daran, dass sie häufig schon im Säuglings- oder Kindesalter beginnt und das Sehvermögen in den produktivsten Lebensjahren beeinträchtigt.

Kurzsichtigkeit wird häufig mit Faktoren der modernen Umwelt in Verbindung gebracht, etwa der längeren Konzentration auf nahe gelegene Objekte wie Computer und Telefone und die Zeit, die man in Innenräumen verbringt. Diese Gegebenheiten haben sich während der Coronapandemie weiter verschärft, was die Verbreitung und den Verlauf der Erkrankung beschleunigte. Prognosen zufolge wird bis 2050 die Hälfte der Weltbevölkerung von Kurzsichtigkeit betroffen sein.

«Besorgniserregend ist, dass etwa ein Zehntel der Menschen mit Kurzsichtigkeit eine starke Kurzsichtigkeit entwickeln. Bei diesen Patienten verursacht das übermässige Wachstum des Auges eine mechanische Instabilität, die zu Netzhautrissen, Netzhautablösung, Sehnerv-Atrophie und/oder myoper Makuladegeneration führen kann», so Rodrigues. «Ein beträchtlicher Teil der Bevölkerung könnte also Gefahr laufen, aufgrund von Kurzsichtigkeit zu erblinden.»

Massnahmen, die auf eine Veränderung der Umgebung abzielen, können dem Risiko der Kurzsichtig-

keit entgegenwirken, beispielsweise mehr Aufenthalt im Freien und weniger Nahsehen, etwa beim Benutzen elektronischer Geräte und beim Lesen. Hat sich die Kurzsichtigkeit erst einmal entwickelt, ist sie nur schwer wieder rückgängig zu machen. Brillen und Kontaktlinsen ermöglichen zwar die Korrektur von Sehveränderungen, verlangsamen aber das weitere Fortschreiten der Erkrankung nicht.

«Die bisherigen Strategien verfolgen empirische, auf eine Veränderung der Umgebung abzielende Massnahmen. Ein klares Verständnis der biologischen Mechanismen fehlt jedoch», erläutert Cowan, der sich darauf spezialisiert hat, wie das Auge die visuellen Informationen verarbeitet, die es dem Gehirn übermittelt. Zuvor leitete Cowan die Entwicklung eines Atlas menschlicher Netzhautzelltypen. «Unser erstes Ziel war es, herauszufinden, welche Zellen und Gene sich bei Beginn und während der Entwicklung von Kurzsichtigkeit verändern», so Cowan.

### Wachsendes Verständnis

Die vielen offenen Fragen zur Kurzsichtigkeit sind nicht etwa mangelnden Bemühungen aufseiten von Forschung und Klinik weltweit geschuldet. Das Auge ist ein komplexes Organ mit über hundert Zelltypen, die jeweils Teil verschiedener biologischer Schaltkreise mit ihren speziellen Funktionen sind.

Obwohl Rodrigues und Cowan zunächst die gewaltige Aufgabe in Angriff nahmen, nach Veränderungen in all diesen verschiedenen Zelltypen zu suchen, hatten sie zwei wichtige Anhaltspunkte, die ihnen halfen, ihre Suche einzugrenzen. Erstens haben frühere Forschungen gezeigt, dass das Auge das Erkennen von Unschärfen kompensieren kann, indem es wächst, sodass Objekte wieder scharf gestellt werden. Bei Kurzsichtigkeit spielt das Feedback, das diesem System zugrunde liegt, jedoch verrückt, und das Auge verlängert sich unkontrolliert. Je stärker die Kurzsichtigkeit, desto grösser und verformter das Auge und desto höher ist das Risiko eines Sehverlusts.

«Es ist wirklich phänomenal und einzigartig – es gibt kein anderes Organ im Körper, in dem das Wachstum über die Sinneswahrnehmung gesteuert wird», sagt Rodrigues. «Dieses Verständnis ebnete den Weg für die heute zur Verfügung stehenden empirischen Ansätze und auch für unsere eigene Arbeit.»

Der zweite Hinweis war die Tatsache, dass dieser Mechanismus – die Verlängerung des Auges als Reaktion auf eine anhaltende Defokussierung – bei einer Vielzahl von Spezies vorkommt. So konnte das Team seine Suche verfeinern, indem es nach Gen- und Zellmustern suchte, die bei verschiedenen Spezies immer wieder auftraten. Mit diesen Hinweisen startete das Team sein ambitioniertes, interdisziplinäres Projekt, um die biologischen Mechanismen der Kurzsichtigkeit zu erforschen.

### Eine Zelle nach der anderen

Alle visuellen Signale werden von den Zellen im Augenhintergrund empfangen und verarbeitet. Deshalb begannen Rodrigues und Cowan ihre Suche mit einer umfassenden Messung, welche dieser Zellen sich während der übermässigen Verlängerung des Auges und der Entwicklung von Kurzsichtigkeit verändern. «Wir begannen mit einer Baseline-Messung aller Zelltypen im Augenhintergrund», erklärt Cowan. «Dann veranlassten wir das Auge zu einer myopischen Verschiebung, um einen Überblick darüber zu gewinnen, welche Zelltypen und Gene diese Reaktion auslösen könnten.»

Dazu sammelten sie Augengewebeproben verschiedener Modellspezies und trennten die einzelnen Zellen, aus denen sich diese Gewebe zusammensetzen. Nachdem sie die Zellen isoliert hatten, führten sie die RNA-Sequenzierung einer Zelle nach der anderen durch, um zu messen, welche Gene normal und anschliessend nach der Defokussierung exprimiert wurden.

Der Grund für die Untersuchung von RNA- anstelle von DNA-Veränderungen rührt von der Erkenntnis her, dass Kurzsichtigkeit im Allgemeinen schwach mit genetischen, also DNA-basierten Variationen assoziiert ist. Wenngleich die DNA die genetische Vorlage für die Produktion zellulärer Komponenten wie Proteine enthält, so zeigen die RNA-Spiegel, wie viele bestimmte Proteine zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. ob sie überhaupt produziert werden.

«Für uns war es viel sinnvoller, den RNA-Spiegel zu betrachten, da biologische Systeme durch die Regulierung der RNA-Transkriptwerte verschiedener Gene sehr schnell und dynamisch auf Veränderungen reagieren können, wohingegen die DNA statischer ist», erklärt Rodrigues. Anhand dieser Informationen identifizierte das Team, welche Zelltypen die

grössten Veränderungen aufwiesen. Sie ermittelten auch, welche speziellen Gene für diese Veränderungen verantwortlich sind. Im Anschluss priorisierten sie ihre Ergebnisse anhand der Zelltypen und Gene, die bei sämtlichen getesteten Spezies konsistente Veränderungen zeigten.

All diese Zellen durchzugehen, war eine mühsame und herausfordernde Aufgabe, doch schliesslich fand das Team eine Auswahlliste zellulärer und genetischer Kandidaten, die neue mechanische Einblicke in die Kurzsichtigkeit gestatteten. Allerdings musste das Team noch klären, ob einer dieser Kandidaten Kurzsichtigkeit tatsächlich verursacht.

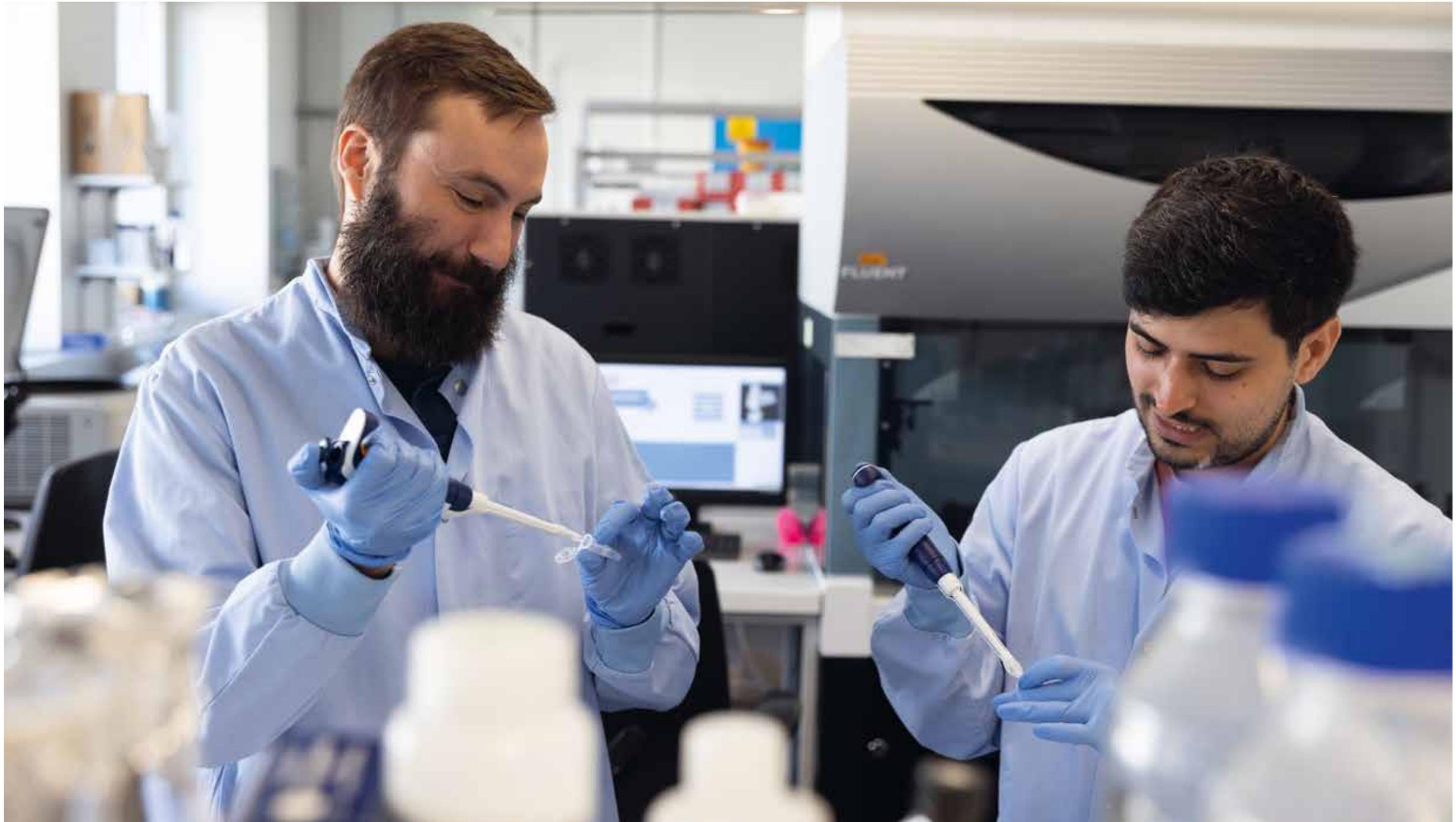
### Bestätigung der Ursache

«Die Einzelzellstudien zeigten, dass es zahlreiche Veränderungen in der Genexpression gibt, dies aber nur, weil sie mit der Augenverlängerung korrelieren. Das allein war kein Beweis für die Kausalität, deshalb mussten wir validieren, welche dieser Veränderungen Kurzsichtigkeit auslösen», so Rodrigues. «Dafür mussten wir ein Modellsystem entwickeln, das näher an dem ist, was im menschlichen Auge passiert.»

Einige der Modelle, die der menschlichen Biologie am nächsten kommen, sind künstlich hergestellte Miniaturorgane, sogenannte Organoide. Diese vereinfachten Organe, die normalerweise weniger als einen Millimeter gross sind, werden aus menschlichen Stammzellen gezüchtet und sind somit das am besten geeignete Modell für Humantests, ohne mit Probanden arbeiten zu müssen.

Hier galt es, das Gewebe zu miniaturisieren, das an den nachgelagerten Auswirkungen der genetischen und zellulären Veränderungen beteiligt ist. Das betroffene Gewebe, die Sklera, bildet die äussere Hülle des Auges und kontrolliert dessen Form während seiner normalen, aber auch bei einer abnormen Entwicklung wie der Kurzsichtigkeit. Die Sklera tut dies durch Veränderung ihrer biomechanischen Eigenschaften wie Steifigkeit oder Elastizität.

«Niemand hatte zuvor Sklera-Organoiden hergestellt, also fingen wir bei null an», fügt Rodrigues hinzu. «Zusätzlich zu den Herausforderungen, die das Züchten der Organoiden an uns stellte, mussten wir eine Methode entwickeln, mit der sich Veränderungen der Sklera messen lassen. Wir verbrachten etwa drei Jahre damit, dieses Modell zu entwickeln und zu optimieren.»



*Für ihre Studie arbeiteten Cameron Cowan und Tiago Rodrigues oft in Laboren in den Vereinigten Staaten, die über die notwendige Ausrüstung verfügten.*



Das Zerkleinern der Zellen und die Analyse der DNA  
glichen einem riesigen Puzzle.



Die Lösung war eine Methode namens Nanoindentierung, bei der eine winzige Sonde verwendet wird, die sich sanft an das Sklera-Organoid anlegt. Diese Sonde drückt auf die organoide Oberfläche und verursacht dadurch kleine Verformungen, die es ermöglichen, eine Vielzahl biomechanischer Eigenschaften zu messen. Keines dieser Merkmale ist in der Abbildung sichtbar.

Das Team stellte die Organoide her, indem es menschliche Stammzellen in Sklerazellen umwandelte und anschließend Schichten dieses Modellgewebes züchtete. Als die Organoide geformt und für die Tests bereit waren, stellte sich als nächste Frage, ob einer der vom Team priorisierten Gen- und Zellkandidaten tatsächlich die biomechanischen Eigenschaften des miniaturisierten Skleragewebes beeinflusste.

«Wir wissen, dass sich die biomechanischen Eigenschaften der Sklera während der Entwicklung der Kurzsichtigkeit verändern. Daher konnten wir mit diesen Organoiden bestätigen, dass mehrere Gene und die von ihnen codierten Proteine diese Veränderungen auslösen und somit eine ursächliche Rolle bei der Erkrankung spielen», führt Rodrigues aus.

«Obwohl wir noch nicht so weit sind, dass wir Therapien entwickeln können, gehen wir davon aus, dass diese Sklera-Organoide auch ein nützliches Modell für die Erprobung von Molekülen sein werden, die in Zukunft zu Therapien führen könnten», ergänzt Rodrigues.

#### Ein Fundament für die Zukunft

«Das zu erreichen, war ein enormer Aufwand, aber die dabei entstandenen Datensätze sind qualitativ sehr hochwertig, und wir sind überzeugt, dass wir aus dem gewonnenen Wissen solide Schlussfolgerungen ziehen können», so Rodrigues.

Das Team hat auf Basis der ersten Erkenntnisse bereits eine Vielzahl von Vorhersagen geprüft. Viele dieser Tests haben ihre Hypothesen erfolgreich validiert. «Schon jetzt sind unsere Ergebnisse überraschend und eindrucksvoll», sagt Cowan.

Cowan und Rodrigues heben hervor, dass das einzigartige Umfeld des IOB entscheidend dazu beigetragen hat, einen solch umfassenden Datensatz zu erstellen. Zu ihrem Team gehörten Spezialistinnen und Spezialisten für Optik, Molekularbiologie, Zelltechnik, Einzelzellgenomik, Computermodelle und

natürlich Experten auf dem Gebiet der Kurzsichtigkeit. Sie würdigen auch die Beiträge ihrer Kolleginnen und Kollegen an Universitäten in New York und Texas.

«Für diese Forschung waren viele Techniken und unterschiedliches Know-how vonnöten. Wir können uns glücklich schätzen, dass das IOB ein Umfeld schafft, das all dies zusammenbringt», sagt Rodrigues. «Das Zusammenspiel der verschiedenen Komponenten machte unsere Arbeit erst möglich – eine Seltenheit, vor allem im Bereich der Kurzsichtigkeit. Wir hoffen sehr, dass die neuen mechanistischen Erkenntnisse aus unserer Forschung den Fortschritt hin zu einer besseren Behandlung der Kurzsichtigkeit beschleunigen», fügt er hinzu. 

# Ein wissenschaftlicher Verdacht und eine glückliche Fügung

Magdalena Renner vom Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) war mit der Aufgabe betraut, Netzhaut-Organoiden in ausreichender Menge zu produzieren, um den Forschenden am IOB qualitativ hochwertige Studienproben zur Verfügung zu stellen.

Dabei geriet sie jedoch schon früh an eine Hürde. Erst nachdem sie das vorherrschende Produktionsprotokoll infrage gestellt hatte, verhalf sie dem Institut zu einer Führungsposition in der Organoid-Forschung und -Produktion.

Text von **Goran Mijuk**, Fotos von **Laurids Jensen**



*Magdalena Renner*

Magdalena Renner war skeptisch und frustriert. Monatelang hatte sie versucht, Netzhaut-Organoiden in ausreichender Menge zu züchten, um die Grundlagenforschung am Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) voranzutreiben. Aber die Dinge entwickelten sich nicht so, wie sie sich das gewünscht hatte.

Sie und ihr Team waren zwar in der Lage, hochwertige Organoiden herzustellen, die es den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern erlaubten, mithilfe dieser künstlichen Fotorezeptorgewebe die Funktion und Krankheitsgenese zu untersuchen, doch bewegte sich die Zahl der Organoiden, die ihr Labor herzustellen vermochte, maximal bei mehreren Dutzend.

Sie wusste, dass dies zu wenig war, um etwas zu bewirken und die Wissenschaftler weniger abhängig von den schwer zu beschaffenden menschlichen Netzhäuten zu machen – oder von Netzhäuten von Mäusen, die keine perfekten Forschungsorganismen in der Ophthalmologie sind, da sie sich in wichtigen physiologischen Merkmalen von den menschlichen unterscheiden. Im Gegensatz zum menschlichen Auge haben Mäuse beispielsweise keine Fovea, die für das scharfe Sehen verantwortlich ist.

Sie musste etwas ändern, wusste zwar noch nicht, was, hatte aber eine Intuition, die nicht nur dazu beitragen würde, die Produktion dieser wichtigen Forschungsproben zu steigern, sondern auch die Fähigkeit des IOB zu beflügeln, Grundlagenforschung in grossem Massstab zu betreiben. Gemeinsam mit ihren Kolleginnen und Kollegen konnte sie zudem den Weg für das erste grosse Wirkstoff-Screening mit Netzhaut-Organoiden ebnen.

### Organoid-Pionierin

Renner war mit der Organoid-Forschung bestens vertraut. Schon früh in ihrer Karriere hatte sie sich mit diesem aufstrebenden Forschungsfeld beschäftigt, als sie in das Labor von Jürgen Knoblich am Institut für Molekulare Biotechnologie in Wien eintrat, das vor mehr als einem Jahrzehnt mit induzierter pluripotenter Stammzelltechnologie in der Neurologie den Grundstein in diesem Bereich legte.

Sie war u. a. Mitautorin einer wegweisenden Publikation, die 2013 den Entwicklungsprozess von Minigehirnen detailliert beschrieb. Parallel dazu befasste sie sich während ihrer Promotion in Wien als eine der ersten Wissenschaftlerinnen mit der Frage, wie sich Minigehirne als Krankheitsmodelle nutzen lassen.

Nach ihrer Tätigkeit in der österreichischen Hauptstadt, wo sie auch mit neuen Gentechnologien wie CRISPR/Cas9 arbeitete, die eine präzise Genmanipulation ermöglichen, wechselte Renner zu Novartis und zum Friedrich-Miescher-Institut. Dort wurde sie im Jahr 2017 vom IOB-Mitgründer und heutigen IOB-Direktor Botond Roska zur Mitarbeit am frisch gegründeten IOB eingeladen, um an Netzhaut-Organoiden zu arbeiten – einem damals noch wenig erforschten Feld, das von Grund auf neu aufzubauen war.

«Die Netzhaut ist ein Teil des Gehirns», erklärt Renner. «Für mich war die Umstellung von Gehirn- zu Netzhaut-Organoiden also nicht schwierig. Die Protokolle weisen viele Parallelen auf, und die Herausforderungen sind ähnlich.»

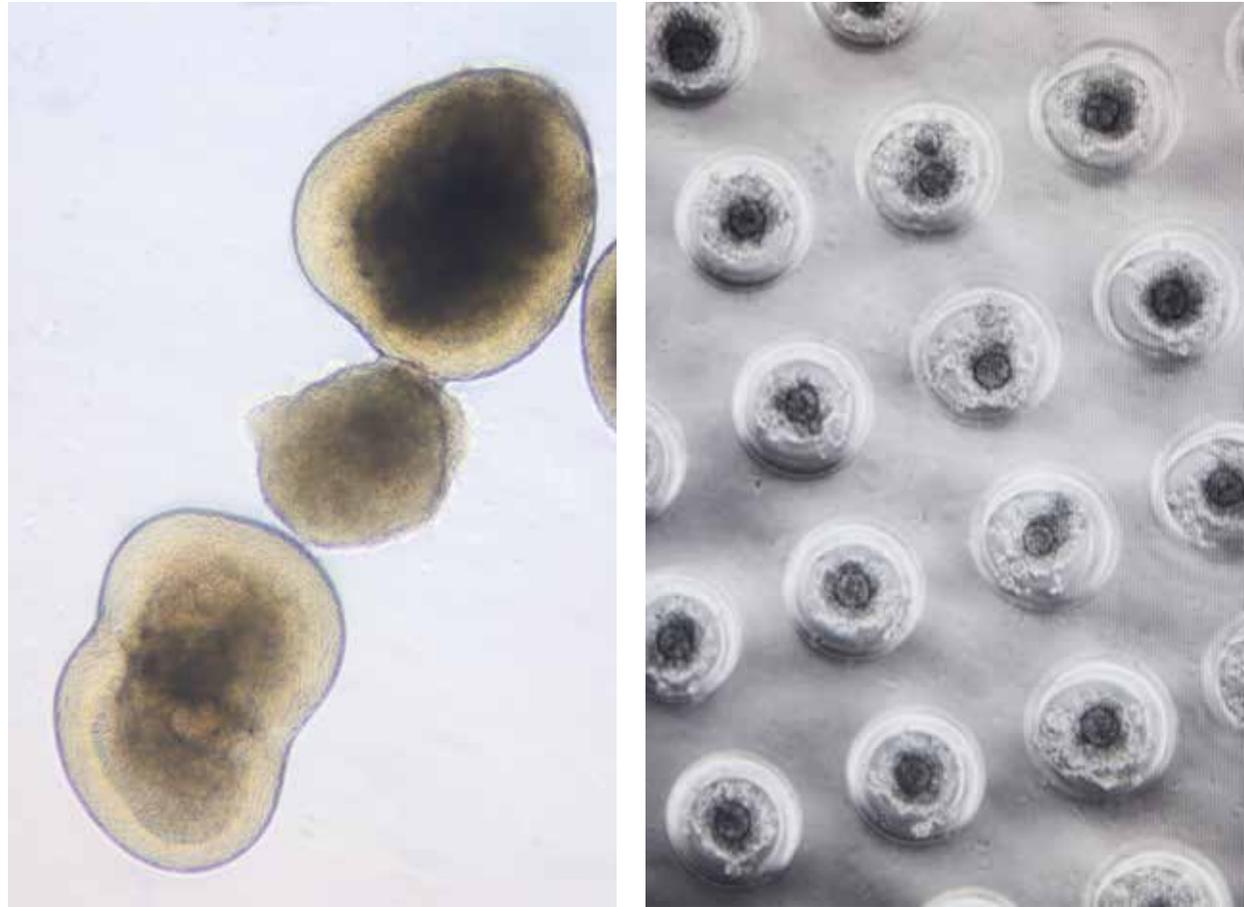
### Schritt für Schritt

Im Rahmen des Produktionsprozesses mit induzierten pluripotenten Stammzellen nahm Renner menschliche Zellen und verwandelte sie in Stammzellen zurück – eine Zellart, die sich zu jedem anderen Zelltyp des Körpers entwickeln kann. Anschliessend versuchte sie, diese zu Netzhaut-Organoiden zu entwickeln.



*Bevor Magdalena Renner begann, künstliche Netzhäute abzukratzen, konnten sie und ihr Team nur ein Dutzend Netzhäute pro Versuch herstellen. Heute produziert ihr Team Tausende und trägt so zur Förderung der Forschung bei.*





Künstliche Netzhäute unter dem Mikroskop.

Bei dieser Technologie werden Haut- oder Blutzellen in einen embryonalen Zustand umprogrammiert. Durch den Umkehrprozess erhalten die Zellen das Spendergenom. Auf diese Weise können die Forschenden später entweder gesunde oder erkrankte Organoide untersuchen. Sie können auch Organoide mit spezifischen Mutationen genetisch entwerfen, um einen biologischen Vorgang oder einen Aspekt einer Krankheit besser zu verstehen.

Nach der Umwandlung in Stammzellen setzte Renner den Wachstumsprozess in Gang, indem sie die Zellen auf kleine Platten legte, ein Zellkulturmedium hinzufügte und abwartete, bis die Netzhäute unter dem Mikroskop sichtbar wurden und eine hufeisenförmige Struktur aufwiesen.

Renner löste sie dann mit einer Nadel aus der Platte und übertrug sie in ein anderes Nährgefäß, wo sie sich zu vollständigen Organoiden entwickelten. Dem damaligen Industriestandard folgend, nahm Renner nur jene Organoide aus der Platte, die eine Hufeisenform aufwiesen, und verwarf die anderen.

Das Ergebnis nach einem halben Jahr war jedoch, dass sie und ihr Team nur wenige Netzhäute im Kultivierungsgefäß vorfanden, zu wenig, um grosse Wellen zu schlagen oder gar ein Wirkstoff-Screening in Betracht zu ziehen, mit dem Ziel, eine Therapie zu testen oder die genetische Zusammensetzung eines Organoids oder Zelltyps zu verstehen.

#### Der Intuition folgen

«Der Prozess dauert sehr lange, und das ist frustrierend», erklärt Renner. Als sie sich bemühte, den Prozess zu beschleunigen, stellte sie auch das etablierte Entwicklungsprotokoll infrage: «Mich machte stutzig, dass zum Feststellen, welche Organoide sich für die Weiterverarbeitung eignen, belastbare Kriterien fehlten», führt sie weiter aus.

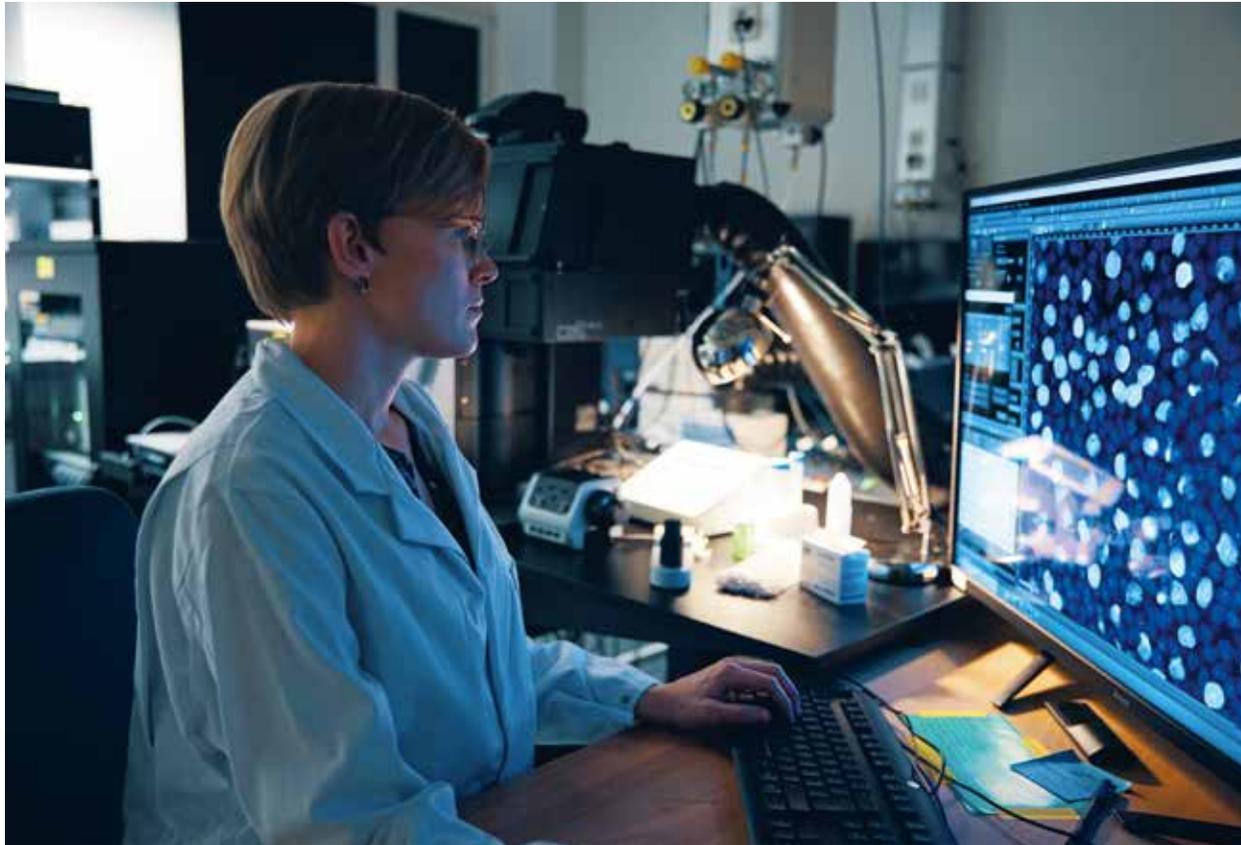
Eines Tages beschloss sie, statt mühsam die hufeisenförmigen Organoide herauszufischen, alle Organoide auf der Platte zu sezieren und sie in das Nährgefäß zu transferieren. «Statt diese Strukturen einzeln von der Zellkulturschale abzuschneiden, nahm ich eine Pipette, zeichnete damit ein Gitter und schabte alle Zellen auf meiner Schale ab, ohne mir Gedanken darüber zu machen, wie sie aussahen», sagt Renner.

Die Intuition, diesen Weg einzuschlagen, rührte nicht nur daher, dass sie von der etablierten Methode mit ihren mangelnden Vorgaben zur Form der Organoide nicht völlig überzeugt war, sondern auch von ihrer Beobachtung, dass sich bei der Entnahme der Hufeisen-Organoide – ein Vorgang, der oft Tage dauerte – Organoide auf der Platte bildeten, wo sie es nicht erwartet hatte.

Sie wagte den Sprung ins kalte Wasser und beschloss, ein neues Verfahren auszuprobieren. «Ich wollte die Platte ohnehin wegwerfen. Es hat mich also nichts gekostet, einfach alles wegzukratzen und zu sehen, was da war. Zu meinem grossen Erstaunen ist die Zahl der Organoide in kürzester Zeit von zwanzig auf mehrere hundert angestiegen.»

Diese glückliche Fügung kam überraschend für sie. Sie räumt zwar ein, ein Grossteil des Entwicklungsprozesses von Organoiden bleibe im Dunkeln. Selbst Wissenschaftler staunten darüber, dass sich induzierte pluripotente Stammzellen zu Miniaturorganen entwickeln können, aber ihr Glück beruhte auf der wissenschaftlich fundierten Entscheidung, einen anderen als den etablierten, ineffizient scheinenden Weg zu gehen.

Dieser Schritt zahlte sich nicht nur mit Blick auf das Projekt aus, sondern zeigt auch, dass das IOB kurz nach der Gründung seinem Anspruch gerecht wurde, führende Talente anzuziehen, die bereit waren, die Ophthalmologie zu transformieren und den Status quo zu verändern.



*Eine Forscherin analysiert virtuelle Netzhäute. Die schiefe Anzahl galt noch vor wenigen Jahren als unerreichbar.*

### Hohe Qualität

Renners Team produzierte Organoide von hoher Qualität. «Wir haben sie mit den Netzhäuten von Erwachsenen verglichen. Und die Zellen, insbesondere die Zapfen-Fotorezeptoren, waren verblüffend ähnlich», so Renner.

Auch wenn Organoide im Vergleich zu echten Organen winzig sind, so müssen sie doch die lebenswichtigen Bestandteile enthalten, die für die Studien wichtig sind. Dies hilft den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, ihr Verständnis der zugrunde liegenden Biologie zu vertiefen. Darüber hinaus können sie die Organoide auch für Gentests einsetzen, die sich mit dem Aufkommen der Präzisions-Gentechnologie rapide verbessert haben.

Die Technologie der induzierten pluripotenten Stammzellen und die CRISPR/Cas9-Gentechnologie sind ein Segen für die Wissenschaft. Sie helfen Forschenden, Tierversuche zu minimieren und sich von der kontroversen Stammzellforschung fernzuhalten. Neben Mini-Gehirnen und Mini-Nieren arbeiten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weltweit an einer Reihe neuartiger Organoide.

Für Renner haben Organoide ein enormes Potenzial, die wissenschaftliche Forschung voranzutreiben, wenn die Qualität der Organoide die notwendigen Kriterien erfüllt. «Unsere Organoide bestehen aus fünf Schichten, die denen der menschlichen Netzhaut von Erwachsenen ähneln, darunter drei Kernschichten, in denen sich die retinalen Zellkörper befinden, und zwei synaptische Schichten, welche die Zellkommunikation erleichtern», erklärt Renner.

Dank der hohen Qualität und funktionellen Ähnlichkeit mit der menschlichen Netzhaut gehen die Forschenden heute bereitwillig zu Organoiden über und haben sogar mit umfassenden Wirkstoff-Screenings begonnen. Einer der ersten Vorstöße in diese Richtung war ein Projekt unter der Leitung von Stefan Spirig vom IOB, der gegen 3000 Wirkstoffe mit rund 20000 Organoiden aus dem Labor von Renner testete. Weitere IOB-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler zogen nach.

### Neue Horizonte

Für Renner und ihre Mitarbeitenden geht die Arbeit weiter, denn sie wenden sich nun neuen Modellorganismen zu, etwa dem retinalen Pigmentepithel, einem wichtigen Zelltyp, den das Team in einer sehr reinen Form zu züchten versucht. «Diese Zelltypen sind für die Interaktion ausschlaggebend und spielen eine wichtige Rolle bei Erkrankungen. Sie als Organoide zu haben, ist wichtig.»

Das Team hat erfolgreich ein neues Protokoll entwickelt, das die Erzeugung solcher Zellen in Hochdurchsatz-Screenings ermöglicht, ähnlich wie bei den von Spirig verwendeten Netzhaut-Organoiden.

Zudem hat das Team eine Methode erarbeitet, mit der sich feststellen lässt, ob diese Zellen als Gentherapie-Vorscreening-Tool eingesetzt werden können, um die besten Kandidaten für die Validierung in den schwer zu kultivierenden humanen Explantatkulturen auszuwählen.

«Wir versuchen viele Dinge parallel», erläutert Renner, «um Modellorganismen zu entwickeln, welche die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus der Abhängigkeit von der Netzhaut von Menschen oder Mäusen lösen. Das übergeordnete Ziel ist, ein besseres Modell des Auges zu bauen und damit den Forschenden zu helfen, unser Verständnis der Ophthalmologie weiter zu vertiefen.» **L**

# Ein Nebenprojekt mit Wirkung

Nur wenige Jahre nach seiner Gründung gelang es dem Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB), sein erstes grosses Wirkstoff-Screening mit selbst entwickelten Netzhaut-Organoiden durchzuführen. Dies lieferte neue Erkenntnisse für die Bekämpfung degenerativer Augenerkrankungen und ebnete den Weg für mögliche Therapien mit niedermolekularen Wirkstoffen oder Gentherapien.

Text von **Goran Mijuk**, Fotos von **Adriano A. Biondo**

Stefan Spirig sass am Steuer, während ein Kollege von ihm ein Gefäss mit einem seltenen und kostbaren Inhalt im Schoss hielt: mehrere Tausend Netzhaut-Organoiden, die am Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie monatelang mühsam präpariert worden waren.

Spirig musste das Material vom Hauptsitz des IOB im Klybeck- zum Novartis Campus im Basler St.-Johann-Quartier überführen, um sein Projekt mit einem umfassenden Wirkstoff-Screening fortzusetzen. Er und einer seiner Kollegen mussten die kurze Fahrt mehrmals absolvieren, da es insgesamt rund 20 000 Organoiden zu transportieren galt.

Auf dem Campus machte sich Spirig daran, die Organoiden mit rund 3000 Molekülen aus der Wirkstoffbibliothek von Novartis zu testen, um herauszufinden, ob eines der therapeutischen Moleküle einen Einfluss auf degenerierte Zapfen-Fotorezeptoren hat, die oft die Ursache für schwere Erkrankungen wie Makuladegeneration oder Retinitis pigmentosa sind.

Es handelte sich um eines der ersten Screenings bei Novartis mit 3D-Gewebeproben. Diese haben sich als wertvolle Alternative zu den schwer zu beschaffenden menschlichen oder tierischen Zellen erwiesen, die den Forschenden oft falsche Hinweise lieferten, wenn sie später an Humantherapien arbei-

ten wollten – ein Umstand, der die Ophthalmologie schon seit langer Zeit ausgebremst hatte.

Das Screening war der Höhepunkt einer Entwicklung, deren Anfänge einige Jahre zurückliegen, als Spirig nach seinem Studium in Zürich ein Gentherapieprojekt für seine Promotion anstrebte. Er erhielt denn auch die Chance, am IOB zu arbeiten, wo ihm IOB-Direktor Botond Roska zwei Projekte zuwies.

«Ich konnte einerseits sofort an einem Gentherapieprojekt mitarbeiten. Botond beauftragte mich jedoch auch mit einem Wirkstoff-Screening», erzählt Spirig und fügt hinzu, das Screening-Projekt sei für ihn weniger interessant gewesen, da es zunächst nicht auf Gentechnologie ausgerichtet war.

«Beide Projekte waren riskant, und einige Monate später geriet das Gentechnologieprojekt tatsächlich in eine Sackgasse», so Spirig. «Aber wie so oft in der Wissenschaft entfaltete das Nebenprojekt ganz unerwartet ein enormes Potenzial, ich begann, mich sehr für die Arbeit mit Organoiden zu interessieren, und schliesslich gipfelte es in einem Gentherapieprojekt.»

## Vorbereitung des Screenings

Obwohl Spirig vor seinem Eintritt in das IOB nur wenig mit Organoiden vertraut war, arbeitete er sich

schnell ein, nachdem er mit dem Labor von Magdalena Renner zusammengearbeitet hatte, einer Expertin auf diesem Gebiet. Sie war zudem die erste Wissenschaftlerin, die Netzhaut-Organoiden in grosser Zahl züchten konnte und deren Methode entscheidend war, um die 20 000 für das Screening benötigten Organoiden herzustellen.

Zwar ist die Entwicklung von Netzhaut-Organoiden langwierig und komplex, aber das Labor von Magdalena Renner ist heute in der Lage, Tausende davon herzustellen. Noch vor ein paar Jahren konnten sie und ihr Team meist nur einige Dutzend Organoiden von hoher Qualität erzeugen.

Auf die Frage von Botond Roska, wie viele sie für ein Wirkstoff-Screening kultivieren könnten, berechneten Renner und Spirig, dass 10 000 funktionieren sollten. Botond schlug vor, die Zahl zu verdoppeln. «Das ist sein typischer Ehrgeiz, mit dem er die Dinge voranbringen will», sagen Spirig und Renner lachend.

Nach einem Brainstorming mit Roska, erinnert sich Spirig, hätten sie sich für ein Wirkstoff-Screening entschieden, um potenzielle Therapien für Erkrankungen zu testen, die aufgrund einer Degeneration der Zapfen-Fotorezeptoren Erblindung hervorrufen und für die es noch keine Therapie gibt.

«Unser Ziel war die Entwicklung einer therapeutischen Intervention, um diese Art der Degeneration zu verlangsamen oder zu stoppen», fügt Spirig hinzu. «Wir stellten uns ein gross angelegtes Experiment vor, in dem die Degeneration der Zapfen-Fotorezeptoren mit Organoiden simuliert werden sollte, um den Zustand von altersabhängiger Makuladegeneration und Retinitis pigmentosa nachzubilden, was häufige Gründe für Erblindung sind.»

Durch den Entzug von Glukose, der primären Energiequelle für diese Organoiden, konnte Spirig einen Hungerzustand auslösen und beobachtete einen raschen Zelltod, insbesondere in den Zapfen-Fotorezeptoren. «Dieses Modell ermöglichte es uns, Medikamente zu testen, die das Überleben dieser wichtigen Zellen potenziell verlängern», erklärt er.

In diesem Experiment liessen sie alle Zapfen-Fotorezeptoren in den Organoiden verhungern und fügten später die Wirkstoffe hinzu, um herauszufinden, ob einige der therapeutischen Moleküle das Absterben dieser Zellen zu verhindern oder so weit wie möglich hinauszuzögern vermochten.

## Zusammenarbeit mit Novartis

Im Laborgebäude Virchow 16, wo Novartis ihre gewaltige Wirkstoffbibliothek mit über einer Million potenziellen therapeutischen Molekülen lagert und eine automatisierte Hochdurchsatz-Screening-Technologie installiert hat, begann das Team von Spirig mit der Vorbereitung des Tests und arbeitete dafür mit Kolleginnen und Kollegen von Novartis zusammen.

Der Einsatz der Geräte und der Molekülbibliothek in Virchow 16 gab den Ausschlag. Spirig konnte den Versuchsaufbau am IOB zwar vorbereiten, benötigte jedoch den technologischen Rahmen bei Novartis, um mit dem Screening fortzufahren und die Wirkstoffe einzusetzen.

Daniel Baeschlin, Forscher bei Novartis und zuständig für die Wirkstoffbibliothek und das automatisierte Hochdurchsatz-Screening des Unternehmens, sagt, nicht nur die Zusammenarbeit habe gut funktioniert, sondern er und sein Team seien auch vom Aufbau des Screenings und der Energie von Spirig und seinen Leuten beeindruckt gewesen.

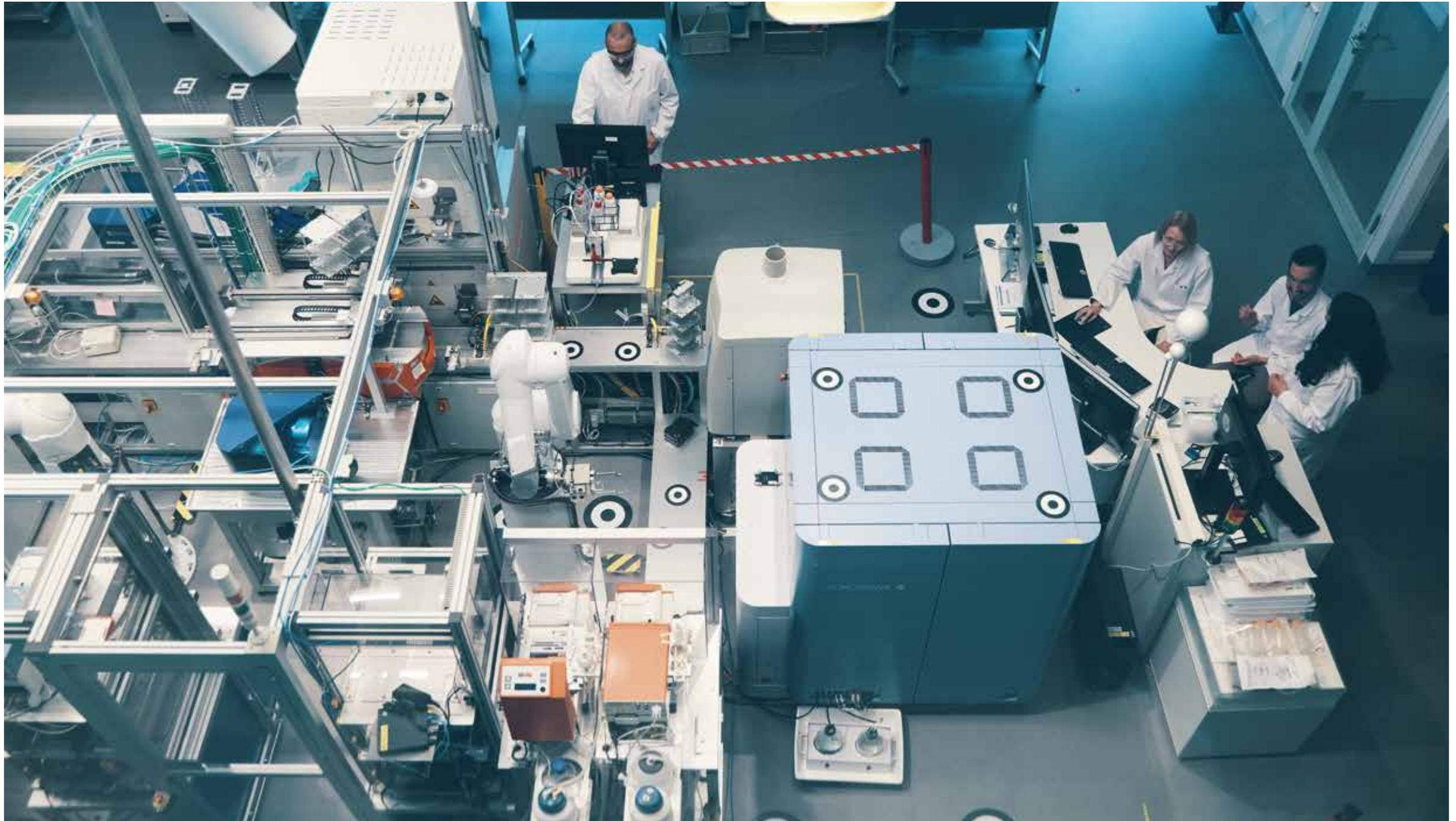
«Man spürte, wie hochmotiviert sie waren», fügt Baeschlin hinzu. «Aus unserer Sicht war es ein sehr ambitioniertes Programm und mit Abstand eines der komplexesten Organoid-Screenings, das wir hier durchführen mussten, da es eine so grosse Anzahl künstlicher Netzhäute umfasste.»

Anders als bei automatisierten Hochdurchsatz-Screenings, bei denen Wirkstoffe gegen 2D-Zellen getestet werden, musste das Team mit seinen 3D-Organoiden, für die es noch kein vollautomatisiertes System gab, viel Handarbeit leisten.

«Wir begannen bei null, indem wir einen Screening-Aufbau mit Mikrotiterplatten erstellten, die jeweils ein einziges Organoid enthielten, das verschiedenen Medikamenten ausgesetzt war. 20 000 Organoiden mussten also einzeln in diese Platten gegeben werden», gibt Spirig zu bedenken.

Nach der Vorbereitung der Organoiden in den Mikrotiterplatten fügte das Team jeweils eine der 3000 Verbindungen hinzu. «Bei Novartis werden manchmal eine Million Wirkstoffe auf einmal gescreent», so Spirig. «Aber für uns war das unmöglich.»

Zum einen hatte das Team nicht so viele Proben. Zum anderen war derselbe Wirkstoff mehrfach an mehreren Organoiden zu testen, da Organoiden so variabel sind. Das Hinzufügen der Wirkstoffe erfolgte ebenfalls in teilweise automatisierten Schritten.



*Die Zusammenarbeit zwischen dem IOB und Novartis Biomedical Research war für dieses Projekt von entscheidender Bedeutung.*



Echte Meilensteine können nur gemeinsam erreicht werden.

«In der Regel musste ich einige Knöpfe drücken», sagte Spirig.

#### Mehrere Treffer

Nachdem das Team die Zapfen-Fotorezeptor-Organoiden verhungern liess und mit einem grün fluoreszierenden Protein gefärbt hatte, nahm es hochauflösende Bilder der Organoiden mithilfe eines Spinning-Disk-Konfokalmikroskops auf, das schnelle Aufnahmen ermöglicht.

Eine Woche später fügten sie den Wirkstoff hinzu und nahmen anschliessend ein weiteres hochauflösendes Bild auf, um zu sehen, ob die Zapfen-Fotorezeptoren degeneriert oder noch intakt waren. Der gesamte Prozess, der etwa zwei Jahre in Anspruch nahm, um alle 20000 Organoiden zu entwickeln, zu screenen und zu bewerten, führte zu mehreren Treffern. «Ich bin sehr zufrieden, dass wir mehrere Wirkstoffe identifizieren konnten», so Spirig. Zwei der Moleküle sind Kinase-Inhibitoren, welche die Zapfen sowohl kurz- als auch langfristig vor Degeneration schützten. Eine andere Gruppe von Molekülen schützte die Zellen zunächst, schädigte sie aber später. Auch andere Inhibitoren zeigten interessante Aktivitäten.

Dank diesem Projekt konnte Spirig mit seiner Forschung zur Erstellung einer umfangreichen Datenbank beitragen, die das IOB über die Website <https://conetargetedcompoundscreen.iob.ch/> Forschern weltweit zugänglich machen wird. Sie könnte eines Tages die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapien bilden, die das Fortschreiten von Erkrankungen wie der Makuladegeneration verlangsamen oder sogar verhindern können.

#### Gentherapieprojekt

Für Spirig geht die Reise indes weiter. Der Kreis schliesst sich insofern, als sich das Projekt inzwischen zu einem Gentherapieprojekt entwickelt hat, etwas, das er seit seinem Eintritt in das IOB vor mehr als fünf Jahren angestrebt hatte.

Während Spirig daran arbeitete, die genauen Targets der Proteine zu identifizieren, nahm er auch die Gene unter die Lupe, die an der Entstehung dieser Proteine beteiligt sind. Dies ermöglichte ihm ein besseres Verständnis des genetischen Prozesses, der eine Degeneration der Zapfen-Fotorezeptoren verursachen kann.

«Jetzt, da wir die genetischen Targets kennen, können wir Gentherapien untersuchen, die diese Gene herunterregulieren», führt Spirig aus. «Damit können wir tatsächlich an einer potenziellen Gentherapie arbeiten, die der Degeneration dieser Zellen vorbeugt.»

Auch wenn diese Etappe der Forschungsreise wieder einige Jahre in Anspruch nehmen dürfte – das IOB hat das Potenzial, diesen Weg zu gehen. Weniger als ein Jahrzehnt nach der Gründung des Instituts haben die Forschenden hier bereits neue und grundlegende Erkenntnisse gewonnen, den Weg für eine optogenetische Gentherapie zur Behandlung einer erblichen Form von Blindheit geebnet, und sie arbeiten an einem ähnlichen Projekt zur Behandlung von Morbus Stargardt, einer Erkrankung der Makula.

«Es ist wirklich spannend, und obwohl ich mich anfangs weniger für Organoiden interessierte, muss ich zugeben, dass ich sie inzwischen richtig liebe gewonnen habe, ähnlich wie damals, als ich nach einem Gentherapieprojekt suchte», erklärt Spirig. **L.**

# Eine Chance, die es zu nutzen gilt

Die Gründung des Instituts für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) im Jahr 2017 war ein Glücksfall für den regionalen und nationalen Forschungsstandort. Das partnerschaftliche Modell des Instituts könnte sich auch in anderen Bereichen der Medizin als erfolgsversprechend erweisen.

Essay von **Werner Kübler**,

Spitalkdirektor und Vorsitzender der Spitalleitung des Universitätsspitals Basel  
sowie ehemaliges Mitglied des Board of Trustees des IOB

Als wir vom Universitätsspital Basel vor rund sieben Jahren von Novartis kontaktiert wurden, ob wir Interesse hätten, im Bereich der Augenheilkunde zusammen mit der Universität Basel ein neues Forschungs- und Entwicklungsinstitut zu gründen, konnte meine Antwort nur ein Ja sein. Denn erfolgreiche Forschung – heute mehr denn je – wird von der Interaktion unterschiedlicher Wissenschaftsbereiche vorangetrieben.

In der Medizin ist diese Zusammenarbeit zentral. Dies ist nicht nur der rasanten technologischen Entwicklung geschuldet, die einen intensiveren interdisziplinären Dialog erfordert, sondern auch dem Umstand, dass sich medizinische Praxis und Forschung oft in Silos bewegen. Auf der einen Seite stehen Spitäler, Kliniken und Arztpraxen, die sich hauptsächlich den Patientenbedürfnissen widmen, auf der anderen Seite finden sich hochtechnisierte Labors, in denen Wissenschaftler versuchen, biologische Prozesse auf molekularer Stufe zu verstehen. Ein institutionelles Scharnier, das beide Welten mit ihren unterschiedlichen Fokustängen miteinander verbindet, fehlt in der Regel.

Diese Lücke zu füllen, war eines der tragenden Elemente des IOB: nicht nur reine Forschung zu betreiben, sondern die Arbeit im Labor in Zusammenarbeit mit erfahrenen Klinikern zu entwickeln und eng an die medizinischen Bedürfnisse der Patienten zu binden. Am IOB sollte an praxisnahen Lösungen zur Entwicklung neuer Therapien gearbeitet werden.

Diese Vision ist nicht nur inspirierend, sondern erlaubt auch, darüber nachzudenken, wie medizinische Forschung in Zukunft vorangetrieben werden kann. In einer Stadt wie Basel, die mit Roche und Novartis wie nur wenige Forschungsstandorte weltweit über zwei international führende Pharmaunternehmen verfügt, lässt sich dies vielleicht sogar besser tun als anderswo.

Dieser Gedanke ist weder überheblich noch anbiedernd, sondern er soll ausdrücken, was durch diese besondere Situation entstehen kann, wenn das Beste aus Akademie, Industrie und Klinik in einer Stadt zusammengeführt wird, in der heute bereits mehr als 700 Firmen aus dem Life-Science-Bereich angesiedelt sind. Das Wissen, das in diesen Firmen, Forschungsinstituten und in der medizinischen Praxis erarbeitet wird, gilt es durch kreative Zusammenarbeit zu potenzieren.

Kreative Zusammenarbeit und der Mut, neue Wege zu gehen, waren immer die besten Voraussetzungen dafür, Forschung voranzutreiben und bahnbrechende Erkenntnisse zu gewinnen. Dies war schon beim vom Roche geförderten Basler Institut für Immunologie der Fall, das vom Zeitpunkt seiner Gründung im Jahr 1969 bis zur Schliessung um die Jahrtausendwende drei Nobelpreisträger hervorbrachte: Georges J. F. Koehler, Niels K. Jeren sowie Susumu Tonegawa.

Der besondere Geist, der am Institut herrschte, brachte eine Generation Forscherinnen und Forscher hervor, die Basel jahrzehntelang prägten, darunter auch Marcel Tanner, den ehemaligen Leiter des Swiss Tropical and Public Health Institute (Swiss TPH).

Tanners Erfahrung am Institut, an dem man, wie er erzählte, «seinen Gedanken wirklich freien Lauf lassen und auf einer sehr grundlegenden Ebene forschen konnte», inspirierten nicht nur seine Arbeit im Labor und im Feld, sondern boten ihm auch eine Stütze, als es darum ging, eine robuste Führungs- und Arbeitskultur im rasch wachsenden Swiss TPH zu etablieren.

Ähnlich geht es auch am Friedrich-Miescher-Institut (FMI) zu, das von der damaligen Ciba-Geigy und der Universität Basel 1970 gegründet wurde, um die Grundlagenforschung voranzutreiben und eine Brücke zwischen Industrie und Akademie zu bauen. Diese wurde heuer weiter verstärkt: Das FMI ist nun auf dem Novartis Campus zu Hause und gibt ihm die Möglichkeit, einen neuen Rahmen zu schaffen, in dem sich universitäre und industrielle Forschung gegenseitig stützen können.

Das IOB, das seine Forschung im Klybeck betreibt, und die Augenklinik im St.-Johann-Quartier sind zwar geographisch getrennt. Doch das Institut strebt eine enge Verzahnung an, wenn es darum geht, Kliniker und Forschende zusammenzubringen und einen intensiven Austausch zu fördern. Neben regelmässigen Treffen zwischen Wissenschaftlern und Klinikern ist das Institut auch daraufhin ausgelegt, die translationale Medizin zu fördern. Diese entwickelt aus den Grundlagenkenntnissen robuste Prozesse, die in die medizinische und pharmazeutische Praxis überführt werden können.

Nur rund sieben Jahre nach der Gründung konnte das IOB bereits einen ersten Spin-off durchführen, im Rahmen dessen eine am Institut erarbeitete Gentherapie zur Behandlung eines erblichen Augenleidens nun durch das Start-up-Unternehmen RhyGaze AG weitergeführt wird. Das IOB hat dabei nicht nur eine überzeugende Proof-of-Concept-Studie entwickelt, sondern den technologischen und biologischen Prozess dieser Gentherapie so weit vorangetrieben, dass RhyGaze schon bald mit den ersten klinischen Versuchen beginnen und Patienten die Hoffnung auf eine neue Therapie geben kann.

Ähnliche Transaktionen dürften in Zukunft folgen, denn die Forscherinnen und Forscher am IOB haben ein grosses Ziel vor Augen: Sie wollen dem Feld der Ophthalmologie, das in den vergangenen Jahrzehnten im Vergleich zur Onkologie und Kardiologie zurückgefallen ist, neue Impulse verleihen. Die Entwicklung neuer Therapieansätze im Bereich der Bio- und Gentechnologie soll es ermöglichen, Krankheiten zu behandeln und vielleicht sogar zu heilen, für die es bislang keine oder nur unzureichende Therapiemöglichkeiten gibt.

Die jungen Forscherinnen und Forscher, die aus aller Welt nach Basel gekommen sind, werden – davon bin ich überzeugt – nicht nur die Augenheilkunde mit ihrer Arbeit revolutionieren. Sie werden vor allem auch den Forschungsstandort Basel stärken und ein Argument für engere Zusammenarbeit zwischen Akademie, Industrie und medizinischer Praxis liefern. Jeder Erfolg, den sie erzielen, wird nicht nur den Patienten zugutekommen, sondern auch dafür sorgen, dass neue Formen der Kollaboration entstehen, die die Medizin voranbringen und den Patienten helfen. Dies ist eine Chance für Basel und die Schweiz, die es zu nutzen gilt. **L**

# Wie sich der Blick im Lauf der Jahrhunderte schärfte

Die Geschichte der Ophthalmologie ist geprägt von einem wachsenden Verständnis der strukturellen, molekularen und genetischen Funktionen des Auges. Im 19. und frühen 20. Jahrhundert waren chirurgische Eingriffe die dominierende Methode in der Ophthalmologie, bevor die Entwicklung niedermolekularer Medikamente begann. Mit dem Aufkommen von Biologika und Gentherapien hat sich die Behandlung von Augenerkrankungen dramatisch verbessert, und es ist zu erwarten, dass sich diese Entwicklung fortsetzen wird, da die Grundlagenforschung und die translationale Forschung an Fahrt aufnehmen.

Text von **Goran Mijuk**, Illustrationen von **Lehel Kovács**

**Imhotep** (ca. 2650–2600 v. Chr.) gilt als der erste Arzt der Geschichte und trug mit frühen Operationstechniken, die vermutlich auch die Behandlung von Augenerkrankungen umfassten, zum Fortschritt in der Medizin bei.

Einen der frühesten Hinweise auf die medizinische Behandlung von Augenerkrankungen enthält der **Kodex Hammurabi** (2250 v. Chr.), der Belohnungen und Strafen für erfolgreiche und nicht erfolgreiche Augenoperationen festlegte.

Aristoteles (384–322 v. Chr.) vertiefte das Verständnis der Augenanatomie durch **Tiersektionen**, indem er den Sehnerv und verschiedene Augenschichten beschrieb.

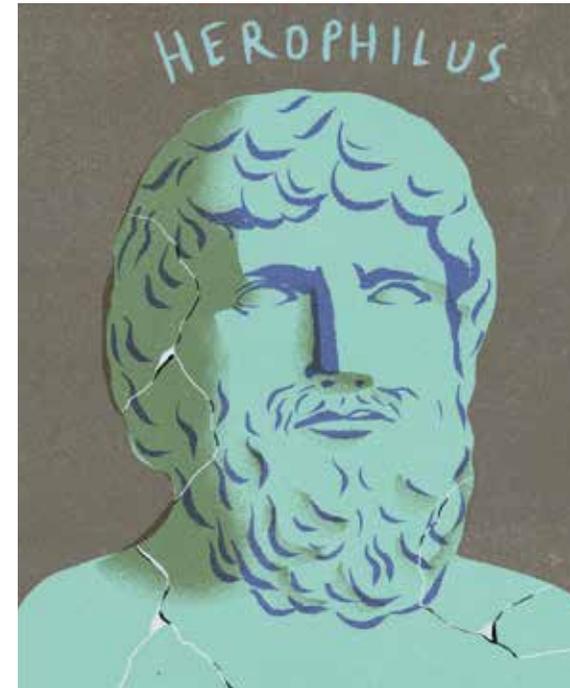
Herophilus (330–260 v. Chr.), auch als **Vater der Anatomie** bekannt, führte umfangreiche Sektionen durch und beschrieb die inneren Strukturen des Auges, einschliesslich des Sehnervs und der Linse.

**Der Kanon der Medizin** von Avicenna (980–1037 n. Chr.) beschreibt zahlreiche Erkrankungen und Behandlungen des Auges, die jahrhundertlang die medizinische Praxis beeinflussten.

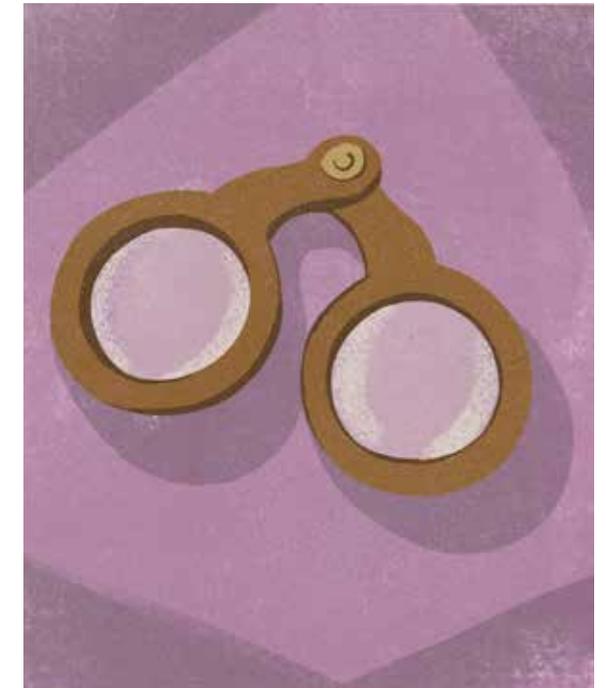
Die Erfindung der **Brille** in Italien (um 1286) verhalf Millionen von Menschen zur Verbesserung des Sehvermögens und gilt als einer der grössten Fortschritte in der Geschichte der Sehkorrektur.

Andreas Vesalius (1514–1564) leistete Pionierarbeit in der modernen Anatomie, einschliesslich **detaillierter Studien des Auges**, welche die Grundlage für die zukünftige anatomische Forschung bilden sollten.

Georg Bartisch (1535–1607), oft als Vater der modernen Ophthalmologie bezeichnet, veröffentlichte das erste umfassende Buch über Augenerkrankungen und -chirurgie mit dem Titel **Ophthalmodouleia**.



Herophilus beschrieb die inneren Strukturen des Auges.



Die Erfindung der Brille gilt als einer der grössten Fortschritte in der Geschichte der Sehkorrektur.

Sir Isaac Newtons (1643–1727) Arbeiten über **Licht und Optik**, insbesondere seine Theorien über Licht und Farbe, revolutionierten das wissenschaftliche Verständnis des Sehens.

Benjamin Franklin (1706–1790) erfand im 18. Jahrhundert **Bifokalgläser**, die ein besseres Sehen in verschiedenen Entfernungen ermöglichten.

Der deutsche Arzt Hermann von Helmholtz (1821–1894) erfand 1851 das **Ophthalmoskop**, ein bahnbrechendes Instrument, mit dem Ärztinnen und Ärzte in das Innere des lebenden Auges blicken können.

Ferdinand Ritter von Arlt (1812–1887) trug massgeblich zur Erforschung und Behandlung von Refraktionsfehlern bei und war der erste Arzt, der nachwies, dass Kurzsichtigkeit die Folge einer zu grossen Achsenlänge des Auges ist.

**Albrecht von Graefe** (1828–1870) entwickelte neue Operationstechniken zur Behandlung des Glaukoms und des Katarakts und gründete die erste spezialisierte Augenklinik.

Karl Koller (1857–1944), ein österreichischer Augenarzt, führte 1884 die Verwendung von Kokain als Lokalanästhetikum in der Augen Chirurgie ein.

Allvar Gullstrand (1862–1930), ein schwedischer Augenarzt und einziger Nobelpreisträger für Ophthalmologie, trug massgeblich zum Verständnis des optischen Systems des Auges und zur Entwicklung von **Korrekturlinsen** bei.

Eduard Zirm (1863–1944) führte 1905 die erste erfolgreiche **Hornhauttransplantation beim Menschen** durch und ebnete damit den Weg für die moderne Hornhauttransplantation.



Eduard Zirm führte 1905 die erste erfolgreiche Hornhauttransplantation beim Menschen durch.

Shinobu Ishihara (1879–1963) erzielte 1917 mit der Entwicklung des **Ishihara-Farbtests** einen Durchbruch bei der Diagnose von Farbblindheit.

In den 1920er-Jahren wurde Pilocarpin, ein Medikament **aus Pilocarpus**, zur Behandlung des Glaukoms eingeführt, was einen bedeutenden Durchbruch bei der Senkung des Augeninnendrucks bedeutete.

Harold Ridley (1906–2001) führte 1949 die erste **Int-raokularlinsen-Implantation** durch und legte damit den Grundstein für die moderne Kataraktchirurgie.

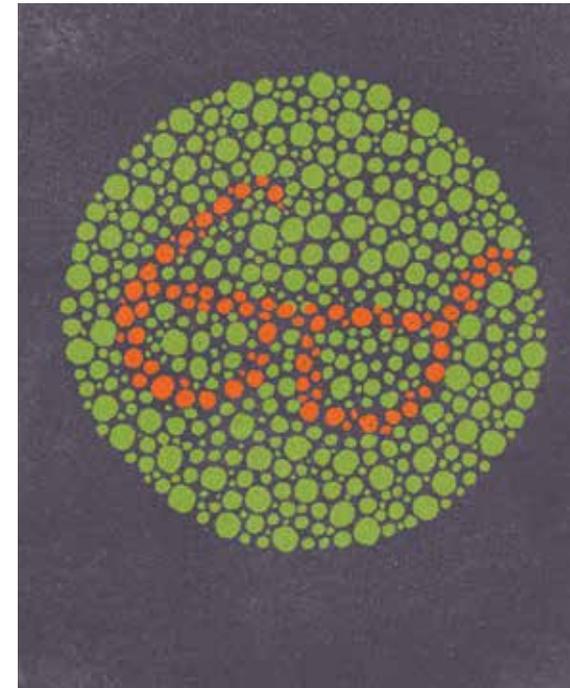
Charles Schepens (1912–2006) entwickelte das **binokulare indirekte Ophthalmoskop**, das die Diagnose des Augenhintergrunds und die Behandlung von Netzhauterkrankungen verbesserte.

**Antibiotika**, erstmals in den 1940er-Jahren eingeführt, revolutionierten die Behandlung bakterieller Augeninfektionen.

Die Einführung von **Kortikosteroiden** in den 1950er-Jahren wurde für die Behandlung entzündlicher Augenerkrankungen wie Uveitis und allergischer Bindehautentzündung unverzichtbar.

1961 verbesserte die **Fluoreszenzangiographie**, bei der ein Fluoreszenzfarbstoff zur Markierung von Blutgefäßen injiziert wird, die Diagnose und Behandlung von Netzhauterkrankungen.

Die Entwicklung von **Betablockern** im Jahr 1978 bildete die Grundlage für neue Therapien des Glaukoms, bei denen der Sehnerv betroffen ist.



Der Ishihara-Farbtests von Shinobu Ishihara.



Antibiotika revolutionierten die Behandlung bakterieller Augeninfektionen.

Die **antivaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Therapie (VEGF)** revolutionierte 2004 die Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration, bei der abnorme Blutgefäße im Augenhintergrund wachsen und die Makula schädigen.

Die Entwicklung und Verbreitung der **OCT-Technologie**, die Aufnahmen unter der Oberfläche des Auges erlaubt, ermöglichte ab den 1990er-Jahren eine hochauflösende Bildgebung der Netzhaut.

Die **Ultraschall-Bio-Mikroskopie**, die mithilfe von Hochfrequenzwellen detaillierte Bilder des vorderen Augenabschnittes erzeugt, einschliesslich der Hornhaut, der Iris, des Ziliarkörpers und der Linse, verlieh der Diagnostik zusätzliche Schubkraft.

2017 genehmigte die FDA die erste **Gentherapie** gegen eine erbliche Netzhauterkrankung und markierte damit einen bedeutenden Fortschritt bei der Behandlung genetisch bedingter Erblindungen.

Die laufende Forschung an Gen-Editier-Technologien wie **CRISPR** lässt auf die Heilung bisher nicht behandelbarer genetischer Augenerkrankungen und die potenzielle Heilung von Erkrankungen wie Retinitis pigmentosa und Morbus Stargardt hoffen. **L**

# Eine attraktive Vision

Im Gegensatz zu grossen Pharmaunternehmen, die Tausende von Forschern und Ärzten beschäftigen und sehr hierarchisch aufgebaut sind, ist das Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) klein, aber sehr attraktiv. Klein ist auch deshalb wichtig, weil die IOB-Führungskräfte davon überzeugt sind, dass echte Spitzenleistungen in der ophthalmologischen Forschung nur durch die Zusammenarbeit der talentiertesten Menschen erreicht werden können. Dies trägt nicht nur zur Erzielung überzeugender Ergebnisse bei, die sich positiv auf den Ruf des IOB auswirken, sondern es ist auch wichtig, um die Querdenker der Branche zu gewinnen, und schafft eine besondere Dynamik und einen Teamgeist, die für Spass und Wettbewerb stehen.

Fotos von **Moritz Schermbach**

Gruppe für quantitative visuelle Physiologie (Gruppenleiter: Felix Franke).  
Von links nach rechts, vorne: **Annalisa Bucci, Felix Franke**;  
hinten: **Marc Büttner, Federica Bianca Rosselli, Matej Žnidarič**.





Gruppe für translationale Augenforschung (Gruppenleiter: Bence György).  
Von links nach rechts, vorne: **Jane Matsell, Wibke Schwarzer, Simon Hostettler;**

hinten: **Tiana Koottungal, Duygu Sigurdsson, Lucas Janeschitz-Kriegl, Jay Zoellin, Beryll Klingler, Matej Žnidarič, Bence György.**



Gruppe für zentrale visuelle und menschliche Netzhautschaltkreise (Gruppenleiter: Botond Roska). Von links nach rechts, vorne: **Michael Altermatt, Rei Morikawa, Serena Curtoni, Akos Kusnyerik**; hinten: **Hannah Stabb, Fiona Muellner, Temurkhan Ayupov, Sarah Nadeau, Miklos Boldogkoi, Tamas Dalmay**.



Gruppe für zentrale visuelle und menschliche Netzhautschaltkreise (Gruppenleiter: Botond Roska). Von links nach rechts, vorne: **Ilaria Gregorio, Nicole Ledergerber, Veronica Moreno Juan, Tania Marzolla, Elsa Sigle**; hinten: **Mohammad Khani, Botond Roska, Tiago Rodrigues, Alex Fratzl, Dimitri Rey, Andrea Tóth, Giuseppe Vaccaro**.



Gruppe für ophthalmologische Genetik (Gruppenleiter: Carlo Rivolta).  
Von links nach rechts, vorne: **Francesca Cancellieri, Dhryata Kamdar, Sandrine Wallerich, Mukhtar Ullah**; hinten: **Elifnaz Celik, Karolina Kaminska,**

**Maria Cuadrado-Vilanova, Mathieu Quinodoz, Marc Folcher, Abigail Moye, Ji Hoon Han, Ana Iglesias-Romero.**



Human Organoid Plattform (Plattformleiterin: Magdalena Renner).  
Von links nach rechts: **Patricia Galliker, Larissa Utz, Magdalena Renner, Natasha Whitehead.**



Plattform für klinische Studienzentren (Plattformleiter: Nicolas Feltgen). Von links nach rechts, vorne: **Nils Schärer, Ursula Hall**; hinten: **Daniela Hauenstein, Nicolas Feltgen, Petra Rossouw, Georg Ansari.**



Plattform für Scientific Computing (Leiter: Cameron Cowan).  
Von links nach rechts: **Duygu Sigurdsson, Sarah Nadeau, Cameron Cowan, Susana Posada Céspedes.**



Plattform für Einzelzellgenomik (Leiter: Simone Picelli).  
Von links nach rechts, vorne: **Sara Crausaz, Mariana Ribeiro;**  
hinten: **Svitlana Malysheva, Rebecca Siwicki, Simone Picelli.**



Plattform für komplexe Viren (Leiterin: Josephine Jüttner).  
Von links nach rechts: **Josephine Jüttner, Jannick Imbach, Adrienn Volak** (sitzend), **Philipp Timo Kleindienst**.



Myopie-Forschungsgruppe:  
**Léa Ingrassia, Frank Schaeffel** (Leiter).



Gruppe für theoretische und computergestützte Neurowissenschaften (Gruppenleiter: Rava Azeredo da Silveira). Von links nach rechts, vorne: **Luke Ewig, Taniya Channa**; hinten: **Rava Azeredo da Silveira, Junjie Huang, Harper Wallace**.

# Visionäre Talente

Eine entscheidende Rolle für den künftigen Erfolg des Instituts für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel spielt die Gewinnung von Toptalenten, beispielsweise durch das hauseigene PhD-Programm. Ein besonderer Vorteil des Instituts ist, dass es jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit bietet, Augenerkrankungen in einer bisher unerreichten molekularen Detailtiefe zu verstehen und diese Erkenntnisse dann in neue Therapien umzusetzen.

Text von **K.E.D. Coan**, Fotos von **Moritz Schermbach**

«Während meiner Bachelor-Ausbildung hat mich fasziniert, wie Neuronen in Ensembles funktionieren, um uns zu dem zu machen, was wir sind», sagt die Neurowissenschaftlerin Hannah Stabb, die 2023 ihre Promotion am Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) begann.

«Ich habe mich schon immer für grundlegende Fragen interessiert, etwa dafür, was das Wesen der Intelligenz ist und wie sich ein Rechenmodell für die Mechanismen, die hinter unserem Denken stecken, entwickeln lässt», sagt Junjie Huang, ein weiterer Doktorand am IOB, der seine Heimat in Peking verlassen hat, um hier in Basel zu studieren.

Dies sind die Stimmen von Nachwuchswissenschaftlern aus aller Welt, die am PhD-Programm des IOB im Bereich der translationalen visuellen Neurowissenschaften teilnehmen. Alle diese Studierenden haben sich seiner einzigartigen Möglichkeiten wegen für das IOB entschieden: Das Institut hat bahnbrechende Fortschritte erzielt und bietet eine aussergewöhnliche Mischung aus Grundlagenforschung zu Augenerkrankungen und der Anwendung dieser Erkenntnisse auf die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung dieser Leiden.

Obwohl es das PhD-Programm erst seit einigen Jahren gibt, ist die Zahl der Studierenden stetig angestiegen. Bisher haben über 20 Studierende aus 18 verschiedenen Ländern aus Europa, Nordamerika, Asien und Afrika daran teilgenommen. Viele der Studierenden wurden dank der Spitzenforschung, dem Ruf der Fakultät und der einzigartigen Ausbildung auf das IOB aufmerksam.

«Das Alleinstellungsmerkmal unseres Programms besteht darin, dass unsere Studierenden sowohl praktisch als auch theoretisch in moderne Ansätze der translationalen Ophthalmologie eingeführt werden», sagt Lobna Maaroufi, Koordinatorin des PhD-Programms. «Unser Programm zielt darauf ab, die Lücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung in den visuellen Neurowissenschaften zu schliessen – und das gilt auch für die Doktorandinnen und Doktoranden, die zu uns kommen.»

## Eine ungewöhnliche Mischung

Das IOB wurde 2017 von der Universität Basel, dem Universitätsspital Basel und Novartis ins Leben gerufen, um die Grundlagenforschung von Augenerkrankungen voranzutreiben und innovative Therapien zur Wiederherstellung des verlorenen Sehvermögens zu entwickeln. Mit allen Freiheiten einer akademischen Einrichtung startete das IOB 2022 offiziell sein PhD-Programm zur Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

«Der Name des Programms, «Translationale visuelle Neurowissenschaften», bezieht sich auf das Forschungsgebiet, das die Lücke zwischen wissenschaftlichen Grundlagenkenntnissen über das visuelle System und praktischen Anwendungen zur Verbesserung des menschlichen Sehvermögens oder zur Behandlung von Sehstörungen schliessen soll», sagt Maaroufi. «Die Forschung am IOB deckt das gesamte Spektrum der Sehforschung ab, von der Grundlagenforschung bis zur patientenorientierten klinischen Forschung. Wir kennen nur zwei bis drei andere Institute, die eine solche Mischung aus Grundlagenforschung und klinischer Anwendung in der Ophthalmologie anbieten.»

In der Ophthalmologie und den meisten anderen Fachgebieten werden Grundlagenforschung und klinische Forschung oft getrennt, da beide Bereiche ein enormes Fachwissen voraussetzen. Die Erkenntnis, dass eine engere Zusammenarbeit zwischen diesen Disziplinen patientenorientiertere Forschung und Innovationen fördern kann, setzt sich indes immer mehr durch.

«Es ist ungemein wichtig, dass Klinik und Wissenschaft eng zusammenarbeiten, um die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu verbessern», sagt Jay Zoellin, ein angehender Arzt und Wissenschaftler, der 2024 sein Promotionsstudium am IOB begann. «Das ist einer der Aspekte, die mich am IOB gereizt haben.»

Das PhD-Programm des IOB steht auch Nachwuchsmedizinern offen, die einen Forschungsabschluss anstreben. Zoellin schloss sein Medizinstudium an der Universität Zürich 2024 erfolgreich ab. Er wusste schon seit Beginn seiner Ausbildung, dass er nicht nur ein Doktorat der Medizin, sondern auch ein Forschungsdoktorat absolvieren wollte, und das Auge zog ihn seit dem klinischen Wahlfach Ophthalmologie an der medizinischen Fakultät in seinen Bann.

Alle Studierenden des IOB sind offiziell an der Universität Basel immatrikuliert und haben dort neben der spezifischen Ausbildung des IOB auch Zugang zum gesamten Lehrangebot der Universität. Die Gruppen und Plattformen des IOB vereinen Erkenntnisse aus Neurowissenschaften, Ophthalmologie, Genetik, Molekularbiologie, Protein-Engineering, Zellbiologie, Biomedizintechnik, Datenwissenschaft, Mathematik und Computerbiologie sowie präklinischer und klinischer Arzneimittelentwicklung.

«Ich war fasziniert von der sorgfältig durchgeplanten, methodischen Forschung am IOB. Die rechnerischen und mathematischen Aspekte schienen eine wichtige Ergänzung zum klinischen Umfeld zu sein», so Zoellin. «Ich wollte einfach ein Teil davon sein.»

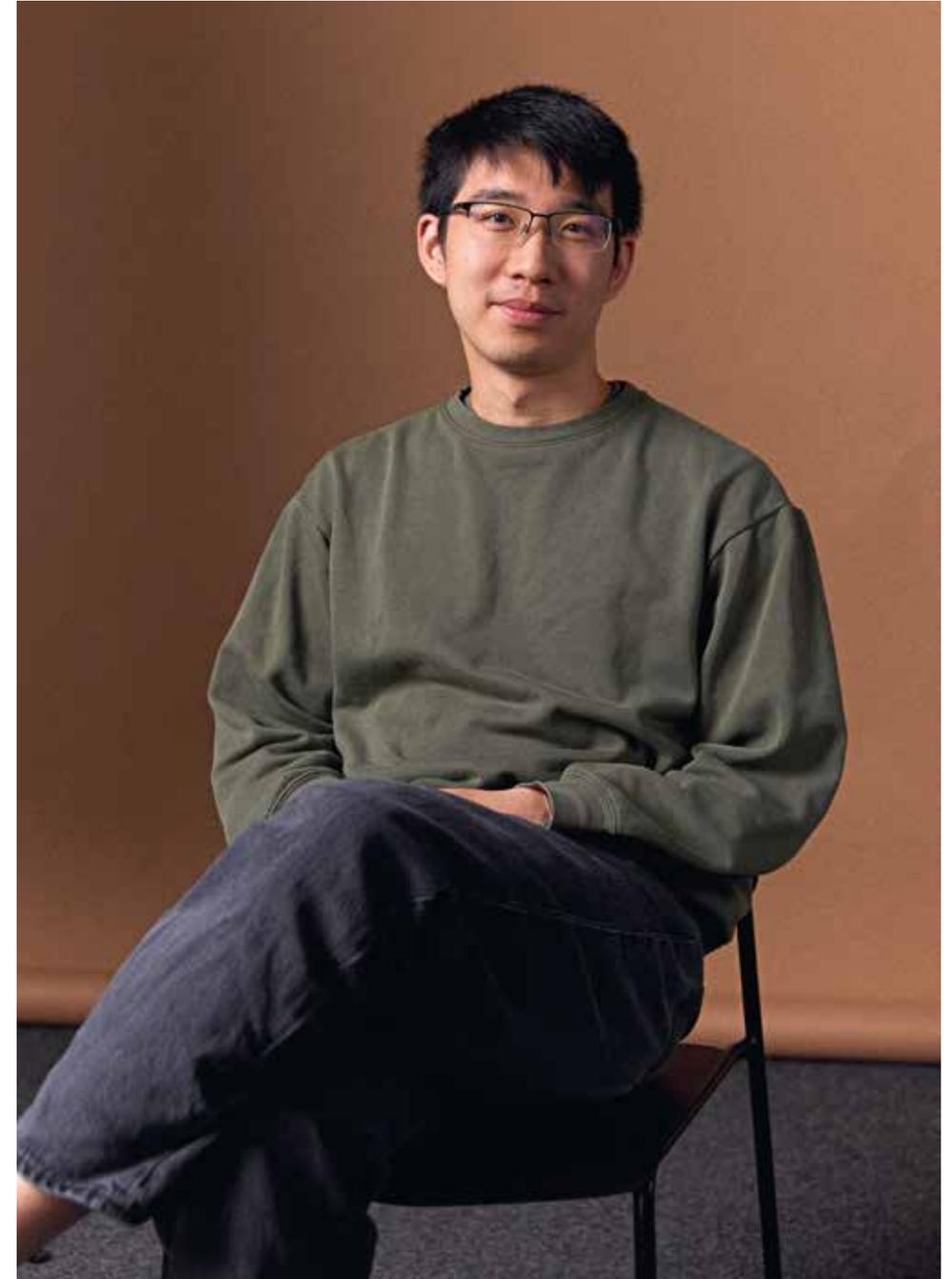
## Talentierte Mitarbeitende anwerben

Ein weiterer Aspekt, der viele Studierende für das Programm begeistert, ist die hochkarätige Forschung der Mitarbeitenden am IOB. «Botond Roska ist berühmt für seine Pionierarbeit auf dem Gebiet der optogenetischen Wiederherstellung des Sehvermögens», sagt Hannah Stabb, die Doktorandin, die sich einst den Neurowissenschaften verschrieb, um zu verstehen, wie neuronale Netzwerke unsere Charaktere formen.

Obwohl Stabb ursprünglich im Rahmen ihres Masterstudiums am University College of London von Roskas Forschung erfuhr, hörte sie seinen Namen auch häufig in den Medien ihres gemeinsamen Heimatlandes Ungarn.



*Hannah Stabb*



*Junjie Huang*



Jay Zoellin

«Alle in Ungarn sind sehr stolz auf ihn, und während meines Masterstudiums habe ich seine Publikationen verfolgt und wusste um seinen Ruf als guter Doktorvater», sagt Stabb. «Mir war klar, dass ich in sein Labor kommen wollte.»

Junjie Huang, der sich für computergestützte Denkmodelle interessiert, hat sich ebenfalls wegen der Forschung eines der IOB-Gruppenleiter für das Programm entschieden. Als Huang ein Mathematik- und Physikstudium an der Tsinghua-Universität in Peking absolvierte, war er vom Summer-School-Vortrag eines Gastprofessors fasziniert. Bei diesem Professor handelte es sich um Rava Azeredo da Silveira, Leiter der Theoretical and Computational Neuroscience Group des IOB und nun auch Huangs PhD-Mentor.

Obwohl beide in verschiedenen Labors tätig sind, arbeiten Stabb und Huang an einem gemeinsamen Thema, nämlich dem Mechanismus, wie eine spezielle Klasse von Neuronen, sogenannte Kopfrichtungsneuronen, die Orientierung berechnen. Entsprechend der interdisziplinären Expertise des IOB gehen Stabb und Huang ihre Projekte mit ganz unterschiedlichen, jedoch komplementären Ansätzen an.

«Unsere Projekte sind eng miteinander verbunden», sagt Huang. «In der Gruppe von Hannah liegt der Schwerpunkt auf experimenteller und molekularer Laborarbeit. Im Team von da Silveira hingegen entwickeln wir Theorien und Modelle, um die Laborergebnisse zu erklären und neue Vorhersagen zu treffen. Diese können dann von Hannahs Gruppe geprüft werden, um zu sehen, ob unsere Vorhersagen stimmen.»

«In vielen anderen PhD-Programmen, für die ich mich beworben habe, hätte ich ein Projekt gehabt, das sich ausschliesslich auf ein Fachgebiet beschränkt, aber ich strebte wirklich eine interdisziplinäre Sicht auf die Wissenschaft an», ergänzt Stabb. «Wir haben hier am IOB alles, um interdisziplinär zu forschen.»

#### **Anerkennung gewinnen**

Neben seinen einzigartigen Forschungsmöglichkeiten, seiner interdisziplinären Methodik und dem Ruf der Gruppenleiter hat das IOB auch dank den ersten Absolventinnen und Absolventen seines PhD-Programms Anerkennung erlangt: «Unsere ehemalige Doktorandin Dasha Nelidova hat eine innovative Technologie entwickelt, die den Weg für die Wiederherstellung des zentralen Sehens bei Patienten mit Makuladegeneration ebnen könnte», unterstreicht Maaroufi.

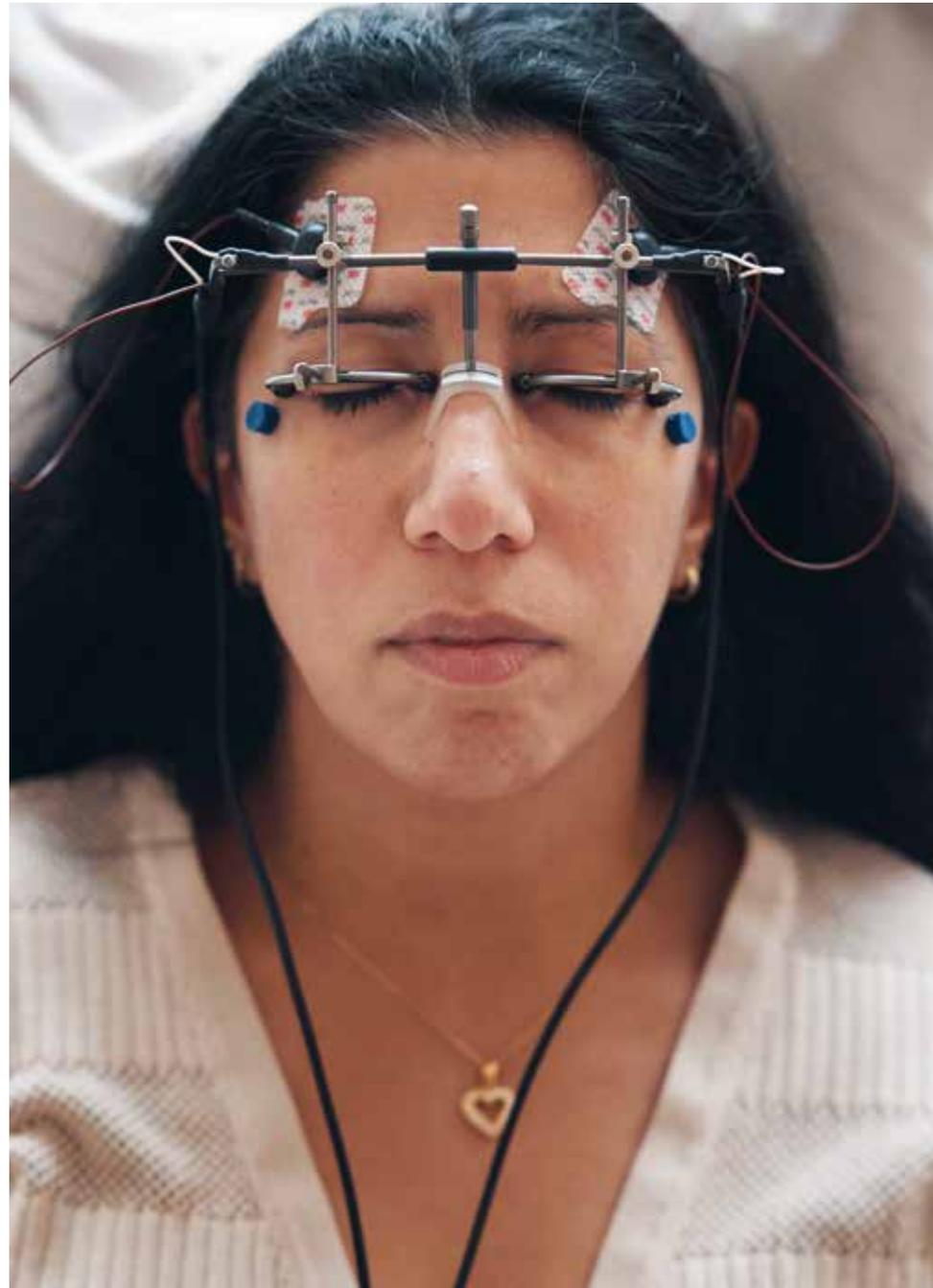
Nelidova war Absolventin des IOB und des ebenfalls in Basel ansässigen Friedrich-Miescher-Instituts, wo Botond Roska vor der Gründung des IOB tätig war. Ihre Forschung brachte ihr bereits 25 internationale Auszeichnungen ein, unter anderem den Pfizer-Forschungspreis 2021, einen der renommiertesten biomedizinischen Forschungspreise für Nachwuchswissenschaftler in der Schweiz.

«Ich bin sehr gespannt, ob wir so weit kommen, dass meine Forschung in die Klinik übertragen werden kann. Das wäre unglaublich, auch wenn es bis dahin noch ein weiter Weg ist», sagt Stabb, die auch an einem Projekt zur Wiederherstellung des Farbsehens arbeitet.

«Ich denke, es ist wichtig, sich immer das Ziel biomedizinischer Forschung – wenn nicht gar ihr Hauptziel – vor Augen zu halten, nämlich die Lebensqualität der Patienten zu verbessern», fügt Zoellin hinzu. **L**

**«Ich warte  
auf Heilung»**





Die elektrische Augenstimulation soll Hanna Renner helfen, mit der Krankheit umzugehen und das zu retten, was von ihrem Sehvermögen noch übrig ist.

Hanna Renner leidet seit ihrer Jugend an Retinitis pigmentosa, einer Netzhauterkrankung, die ihr Sehvermögen so stark beeinträchtigt hat, dass sie heute fast vollständig blind ist. Die Gefahr, ganz zu erblinden, ist gross. Doch sie hofft auf eine Therapie, die ihr ermöglicht, wieder ein normales Leben zu führen.

Text von **Goran Mijuk**, Fotos von **Laurids Jensen**

Hanna Renner begrüsst uns mit einem Lächeln auf dem Gesicht, als wir nach rund dreistündiger Fahrt in Enkenbach eintreffen, einem kleinen Vorort von Kaiserslautern. Das Haus der Familie ist leicht zu finden. Ganz in Weiss hebt sich der Neubau von den restlichen Häusern ab und nimmt neben der imposanten Dorfkirche, die aus dem typischen roten pfälzischen Sandstein gebaut ist, selbstbewusst seinen Platz ein.

«Kommen Sie rein», empfängt sie uns mit offenen Armen, und ich bin für einen Moment etwas verwirrt: Wir hatten nur telefonisch und über WhatsApp Kontakt gehabt und ich hatte keine rechte Vorstellung von ihr als blinder Person. Die Videos aus ihrer Zeit als Tänzerin und Fitnesstrainerin in Hamburg, die ich von ihr erhalten hatte, vermittelten mir keinen Eindruck davon, wie sie heute lebt.

Ich muss wohl unbewusst davon ausgegangen sein, dass sie sich mit Blindenstock und über das Gehör durch die Welt bewegt. Doch Hanna Renner entspricht nicht diesem Bild. Sie sieht uns ins Gesicht, reicht uns die Hand und bewegt sich ganz natürlich, als sie uns, noch bevor wir uns für das Interview in den Garten setzen, im Haus herumführt. Erst später erfahre ich, dass sie den Umgang mit Stock noch nicht gelernt hat und dass sie das Wenige an Augenlicht, das sie noch besitzt, zur Orientierung zu Hause nutzen kann.

Beim Rundgang stechen mir die kahlen Wände und die beinahe klinische Aufgeräumtheit ins Auge. Dies, so denke ich, sei dem Umstand geschuldet, dass die Familie erst seit Kurzem in Enkenbach lebt. Im grosszügigen Garten, den wir vom Wohnzimmer aus erahnen können, stehen die Mauerreste eines abgebrochenen Hauses, wo neben dem frisch gepflanzten Rasen eine Brache mit hochgewachsenem Unkraut liegt. Bretter und Kieselsteine sind hier und

dort aufgetürmt. Am Haus und in den Räumen, bin ich überzeugt, werde noch gearbeitet.

Wie wir die Treppen hochgehen, erklärt uns Hanna, mit der wir uns später auf das Du einigen, seien die Wände absichtlich bilderlos. «Früher mochte ich Deko überall, aber ich möchte das Haus heute so eingerichtet haben», erklärt sie. Neben dem Schlafzimmer, das nur aus einem Bett besteht, gibt es noch ein Schrankzimmer, das von zwei Seiten begehbar ist. Das grosse Bad ist ebenso aufgeräumt wie der Rest, fast wie in einem Hotel.

Nur vom Zimmer ihrer Tochter können wir keinen Augenschein nehmen. «Sie ist 17 und ein richtiger Teenie – auch etwas scheu», sagt Hanna. «Das Zimmer ist genau das Gegenteil vom Rest des Hauses. Da ist es für mich sogar gefährlich, wenn ich reingehen würde.» Irgendetwas könnte am Boden liegen und sie könnte ausrutschen und sich dabei verletzen, fügt sie an.

Das ist auch der Grund, weshalb das ganze Haus so schmucklos und kahl wirkt. Nichts versperrt den Weg, und alle Sachen, die in anderen Häusern und Wohnungen achtlos herumliegen, sind hier fein säuberlich verstaut. «Ich brauche diese Ordnung, sie rettet mir das Leben», erklärt Hanna.

Später deutet sie auf eine kleine Narbe auf der Stirn. Das sei passiert, als sie am Schuhschrank handelte und nicht bemerkte, dass eine Schranktür offen geblieben war. Bei einer anderen Gelegenheit hätte sie sich fast den Finger schwer verletzt, als sie in die Spüle griff und dort ein Messer lag, das normalerweise geschützt in einer Schublade versorgt ist.

#### **Stillstand**

Als wir uns in den Garten setzen, erzählt Hanna, wie vor rund vier Jahren alles anfang. Damals, kurz vor



*Das Zuhause der Familie Renner sieht so sauber und ordentlich aus, als wäre es neu. Für Hanna Renner ist der leere Raum lebensrettend.*

*Digitale Hilfsmittel wie Siri helfen Frau Renner, die Herausforderungen des Alltags zu meistern.*



Ausbruch der Coronakrise, lebte sie mit ihrer Familie noch in Hamburg, hatte zwei Jobs und führte ein erfülltes Leben.

Dass sie unter Retinitis pigmentosa leidet, einer Erbkrankheit, bei der Teile der lichtempfindlichen Netzhaut langsam absterben und die zur vollständigen Erblindung führen kann, wusste sie bereits mit rund 18 Jahren, als sie den Führerschein machte. Beim Kontrollblick nach hinten bemerkte sie einen dunklen Streifen im Blickfeld, worauf sie eine Klinik aufsuchte, die die Krankheit diagnostizierte.

«Damals war das noch ganz weit weg vom heutigen Stadium», sagt Hanna. «Da konnte ich noch alles allein machen, Auto fahren, Fahrrad fahren, arbeiten gehen, Briefe schreiben. Es war nur ein minikleiner, schwarzer Streifen, ganz, ganz hauchdünn. Der Rest war scharf. Es dauerte Jahre, bis dieser schwarze Streifen immer dicker wurde. Erst vor drei, vier Jahren ist die Krankheit richtig explodiert, wie eine Bombe. Dann habe ich gemerkt, okay, jetzt wirst du blind.»

Wie die Coronapandemie das öffentliche Leben lahmlegte, verlor Hanna nicht nur ihre Stellung beim Arbeitsamt in Hamburg, sondern sie konnte auch kaum noch Tanz- und Fitnessstunden geben. Als sich ihre Sehkraft dann noch rapide verschlechterte, kam ihr Leben über Nacht quasi zum völligen Stillstand.

Dann entschied die Familie, nach Enkenbach zu ziehen, wo ihr Mann bereits ein Grundstück besass. Der Entschluss wurde gefasst, ein Haus zu bauen und sich in der Pfalz niederzulassen. Ihr Mann fand im Atomkraftwerk in Philippsburg Arbeit und auch die Tochter war bereit für den Umzug. Doch einfach war der Wechsel nicht.

Sie kämpft noch heute mit den Tränen, wenn sie von diesen Momenten erzählt. «Ich bin jetzt schon fast in der Endstufe, wo ich sage, es ist nicht mehr zu ertragen», erklärt die 43-Jährige: «Ich lächle, aber innerlich blute ich.» Sie habe keine Gedanken an Selbstmord. Doch sie frage sich immer wieder, wofür es sich für sie zu leben lohne.

Die Antwort gibt sie gleich selbst, und es kommt wie aus der Pistole geschossen: «Ich lebe dafür, geheilt zu werden; und ich weiss, es gibt es eine Heilung. Ich weiss es, auf jeden Fall. Ich weiss, irgendwo auf der Welt gibt es eine Heilung, und ich warte auf diese Heilung. Und ich sage mir immer, ich schaffe es, warte, und das wird schon.»

### Neuer Alltag

Man versteht sofort, wie Hanna vor der Krankheit gewesen sein muss. Ein Mensch voller Energie mit der Direktheit der gebürtigen Berlinerin, die die Dinge beim Namen nennt, auch wenn sie damit aneckt, sei es bei Ärzten, die sie immer wieder angeht, um mehr über die Krankheit und mögliche Therapien zu erfahren, oder wenn sie für eine Benefizveranstaltung kämpft, um Gelder für die Forschung zu sammeln.

Mit 13 habe sie mit dem Tanzen begonnen. Zunächst mit Freundinnen aus einer Clique in Berlin. Sie hätten sich oft in der Disco ausgetobt und später auch vor Publikum getanzt, sogar etwas Geld dabei verdient und damit ihre Tanzkostüme finanziert. Während der Ausbildung verlor sie den Bezug zum Tanzen, kam dann aber per Zufall wieder ins Geschäft. Bald übernahm sie als Tanzlehrerin grosse Gruppen und verdiente damit einen Teil ihres Lebensunterhalts.

Heute bleibt sie meistens zu Hause. Den Umgang mit dem Stock muss sie noch lernen. Ein Blindenhund wird gerade für sie trainiert. Zuhause, wo sie sich auskennt und alles straff durchorganisiert hat, fühlt sie sich zwar wohl und genießt es, mit der Familie zu sein und für Mann und Tochter zu kochen. Aber ohne die Arbeit und die sozialen Kontakte fühle sie sich doch immer wieder einsam.

Doch sie gibt nicht auf. Sie plant, wieder regelmässig Tanzunterricht zu geben – mit Kindern – und will sich im Dorf für breitere Gehwege einsetzen. Heute sei es für sie fast nicht mehr möglich, nach draussen zu gehen. Zu viele Autos und die engen Gehwege verunmöglichen nur schon einen kurzen Spaziergang allein.

Nur mit ihrem Mann und ihrer Tochter wage sie sich nach draussen. Spass habe sie im Freien vor allem dann, wenn sie mit ihrem Mann das Tandem fährt, das sie vor Kurzem gekauft haben. «Das ist ein Bild für die Götter», lacht sie. «Wir sind dann im Partnerlook und radeln gemeinsam durch die Landschaft. Wir kommen immer wieder mit Leuten ins Gespräch, die sich jeweils wundern, dass ich tatsächlich blind bin.»

Viele realisieren nicht auf Anhieb, dass Hanna kaum etwas sieht. Ihre Bewegungen, vielleicht weil sie eine so gute Tänzerin war, sind so natürlich wie bei einem sehenden Menschen. Dies führt auch immer wieder zu Problemen. Ihr Mann kann ein Lied



Auf dem Weg ins Fitnessstudio.



Momente der Freude. Wenn sie Unterricht gibt, fühlt sich Hanna Renner wie früher, bevor ihre Krankheit ausbrach.

davon singen. Nicht selten werden sie angegangen, wenn sie zum Beispiel das Auto auf dem Behindertenparkfeld abstellen. «Es kommt immer wieder vor, dass die Leute dann ausfällig werden, weil sie meinen, Hanna sei nicht blind», sagt ihr Ehemann. «Da kann mir schon mal der Kragen platzen.»

Auch sonst sei der Alltag voller Hindernisse. Als Hanna nach einem Arzttermin in Frankfurt vom Taxifahrer nicht nach Hause gefahren wird, weil er den Transportschein nicht akzeptiert, der ihr eine kostenlose Fahrt ermöglicht, muss Hannas Mann in Phillipsburg die Arbeit verlassen, um sie abzuholen. «Ich war allein auf der Strasse und konnte nicht in die Praxis zurück, da sie schon geschlossen war. Es war schrecklich.» Ein anderer Taxifahrer fuhr sie schliesslich nach Hause.

### Kampfgeist

Doch solche Ereignisse bringen Hanna nicht so leicht aus dem Tritt. Sie weiss, was sie will, und ist bereit zu kämpfen, um ihre Sehkraft zumindest teilweise wieder herzustellen und wieder zu einer lebhaften Normalität zurückzufinden.

Zurzeit benutzt sie eine spezielle Brille, eine «eye cam», die es ihr ermöglicht, Dinge zu «sehen». Hält sie einen Geldschein vor sich, erkennt das Gerät mit eingebauter Kamera, ob es sich um einen 10- oder einen 20-Euro-Schein handelt. Zudem erhält sie bald Computerunterricht vom Blindenverband.

Auch Siri, die KI von Apple, hilft ihr, mit der Welt vernetzt zu bleiben. So kann sie Nachrichten abhören und im Internet surfen. Dort informiert sie sich auch über die neuesten Entwicklungen in der Medizin und schöpft Hoffnung, wenn sie erfährt, dass es neue Möglichkeiten zur Behandlung ihrer Krankheit gibt.

Grund zur Zuversicht gibt es. Denn weltweit wird zurzeit an über hundert klinischen Versuchen zur Behandlung von Retinitis pigmentosa gearbeitet. Neben neuen Gentherapien gibt es auch Versuche, bereits existierende Medikamente and Nahrungszusätze wie N-Acetyl-L-Cystein einzusetzen, um den weltweit rund 3 Millionen Menschen, die an dieser Krankheit leiden, Linderung oder gar Heilung zu bringen.

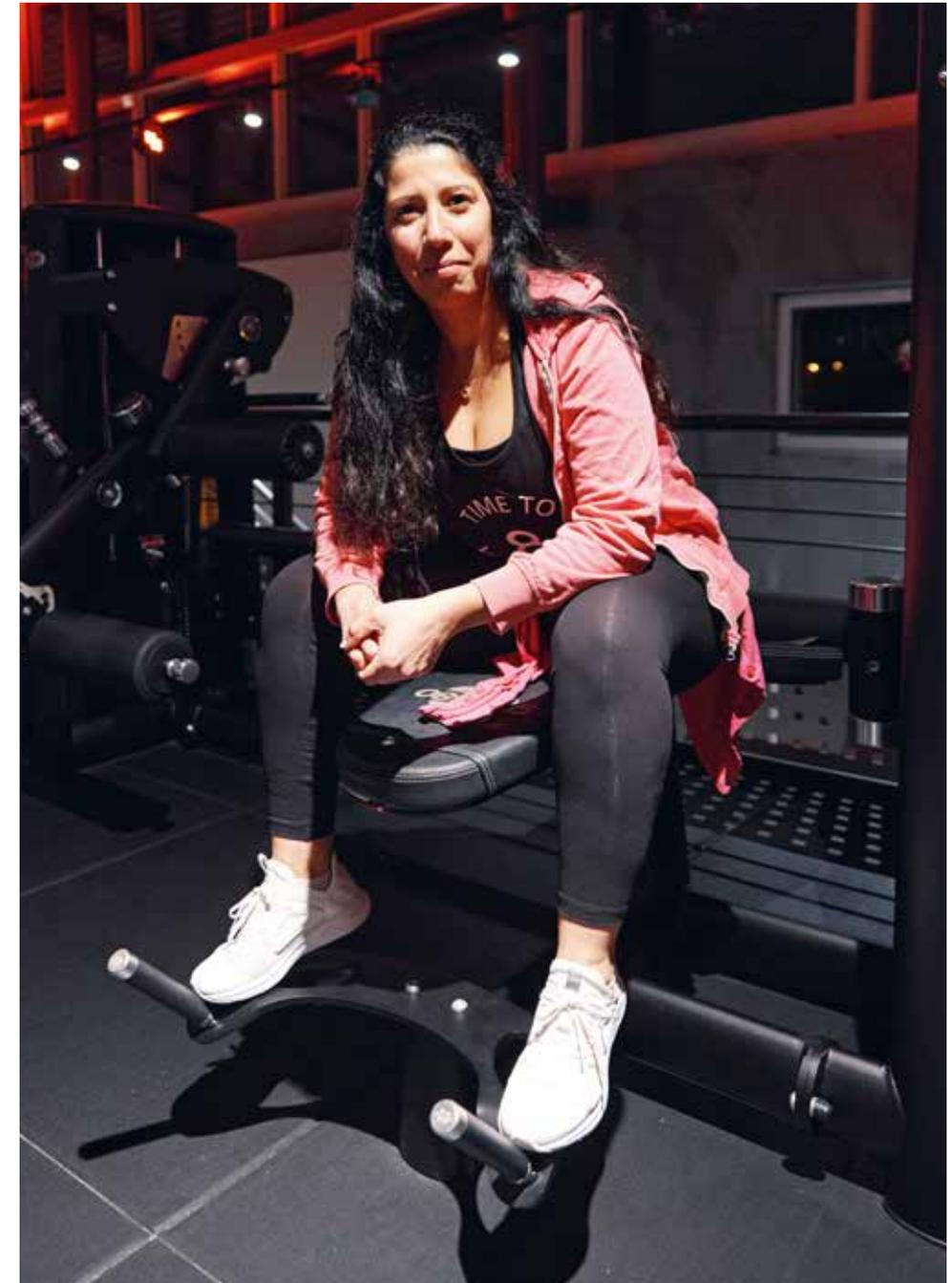
Für Hanna, die gegenwärtig vor allem das Elektrostimulationsgerät Oku-Stim benutzt, um das Fortschreiten der Krankheit einzudämmen, ist die Situation ernst. Ein Auge ist vollständig blind, mit dem anderen sieht sie nur noch wenig. Was sie registriert,

ist zudem verschwommen. «Da ich ja wirklich nur noch in einem Miniloch sehen kann, strenge ich mich sehr stark an, um überhaupt etwas zu erkennen. Aber für das bisschen, was ich sehe, kämpfe ich noch, um selbstständig zu sein, ohne zu viele Hilfsmittel. Ich versuche alles, mit aller Kraft noch so zu sein, dass ich nicht vollblind bin. Denn irgendwie will ich es nicht wahrhaben, dass ich irgendwann gar nichts mehr sehen kann.»

Unterstützung auf ihrem Weg erhält sie von Ärzten in Deutschland, aber auch in der Schweiz, an der Augenklinik des Universitätsspitals Basel, das zusammen mit Wissenschaftlern am Institut für klinische und molekulare Ophthalmologie Basel (IOB) an einer neuen Gentherapie arbeitet. «Es ist schon gut zu wissen, dass hier weiter geforscht wird und dass die Ärzte der Augenklinik so viel dafür tun, damit man wieder gesund wird», seufzt Hanna.

Die Therapie, für die am IOB die Grundlagen erarbeitet wurden, konnte im Sommer 2024 einen weiteren grossen Fortschritt erzielen, nachdem das Forschungsprojekt an das Start-up RhyGaze AG ausgelagert wurde, das nun die klinischen Studien fortführen soll. Läuft alles nach Plan, gäbe es für Hanna Renner und Tausende betroffener Patienten eine neue Chance, das Augenlicht teilweise zurückzugewinnen, indem lichtempfindliches Genmaterial in die beschädigte Netzhaut injiziert wird.

Genau auf solch ein «Wunder» wartet Hanna. «Jeder, der blind ist, wartet irgendwie. Wir warten darauf, dass irgendwas kommt, und wir hoffen. Das ist unser Leben: Warten», lacht sie, obwohl es ihr fast die Sprache verschlägt. «Es gibt natürlich immer noch schlimmere Krankheiten. Doch wenn ich einen Teil meines Augenlichts zurückbekomme, bin ich die glücklichste Frau auf der ganzen Welt, der glücklichste Mensch!» 



Hanna Renner wartet auf eine Behandlung. In der Zwischenzeit tut sie alles, um ein erfülltes Leben zu führen.

# Starstecher, Spaltlampe und die Basler Augenklinik

Die Geschichte der Augenheilkunde reicht mehr als 4000 Jahre zurück, als in den Hochkulturen des Nahen Ostens bereits Spezialisten für Augenbehandlungen tätig waren. Über die Okulisten und Starstecher des Mittelalters entwickelte sich die Ophthalmologie allerdings erst in den letzten Jahrhunderten zu einer wissenschaftlich fundierten, medizinischen Disziplin. Mit der Gründung des Augenspitals, der Vorläuferin der Augenklinik, durch Dr. Heinrich Schiess-Gemuseus im Jahr 1864 entstand in Basel die Basis für ein international renommiertes Behandlungs-, Lehr- und Forschungszentrum.

Text von **Michael Mildner**

Wer sich im alten Babylon als Augenarzt ausgab, konnte ein Vermögen verdienen, wie die mehr als 3600 Jahre alten Gesetzestafeln des Hammurabi berichten. Eine erfolgreiche Behandlung wurde mit 10 Schekeln belohnt. Ein Schekel hatte damals die Kaufkraft von 50 Kilogramm Mehl, 360 Fischen oder 2 Litern Dattelsirup. Allerdings waren die Konsequenzen bei einem Misserfolg durch ärztliche Kunstfehler drastisch: Dem Arzt wurden beide Hände abgehackt.

Der Ruf einer etwas zwielichtigen Tätigkeit blieb der Augenheilkunde auch im Lauf der folgenden Jahrhunderte erhalten, da die Komplexität des menschlichen Auges und die mangelhaften Instrumente zu dessen Erforschung den wissenschaftlichen Fortschritt über lange Zeit behinderten. So waren die Anatomie und die Funktionsweise des Auges bis zum 18. Jahrhundert unklar, und erst das Mikroskop ermöglichte es, Details zu erkennen und die dabei gewonnenen Erkenntnisse für Therapien zu nutzen. Zwar beschäftigten sich etwa die altindische Medizin und viele griechische Gelehrte wie Hippokrates mit der Anatomie und der Behandlung der Augen, doch ihre Erkenntnisse beruhten im Wesentlichen auf Untersuchungen an Tieraugen und waren kaum auf Menschen übertragbar.



Oben: Die erste «Heilanstalt für arme Augenkranke in Basel» wurde 1864 an der Missionsstrasse 45 mit acht Betten eröffnet.  
Unten: Die Basler Augenklinik an der Mittlere Strasse um 1925.

### Der Star und seine Stecher

Dieser unbefriedigende Wissensstand hinderte jedoch die praktizierenden Ärzte nicht daran, eines der am weitesten verbreiteten Augenleiden operativ zu behandeln, den grauen Star. Bereits um 140 n. Chr. wird von einem solchen chirurgischen Eingriff durch einen griechischen Arzt berichtet. Im Mittelalter entstanden dann umfangreiche theoretische Werke, die Beobachtungen und Erkenntnisse wie etwa die Pupillenreaktion bei Lichteinfall oder die Lichtaufnahme durch die Netzhaut beschrieben. Die praktischen Aufgaben wurden damals von spezialisierten Handwerkschirurgen ausgeübt, die auch als Starstecher und Okulisten bezeichnet wurden. So führte der im Mittelalter berühmte Dr. Eisenbarth die Operation des grauen Stars mit einem speziellen Messer durch, mit dem er die trübe Linse des Auges ins Augeninnere drückte.

Die damalige Situation beschreibt der deutsche Okulist Georg Bartisch 1583 in seinem Buch *Ophthalmodouleia*: «Die Augen soll man hoch schätzen und sich den Star nicht auf dem Markt stechen lassen. Der Okulist soll fromm sein, Anatomie studiert haben, subtile Hände und Finger und auf beiden Händen hurtig sein, nicht geldgierig, nicht Trunkenbold, nicht ruhmredig; solcher Okulisten sind wenige zu finden.»

Friedrich Rintelen, ehemaliger Leiter des Basler Augenspitals, gibt uns in seiner Abhandlung *Die Ophthalmologie in Basel zur Zeit des Barocks* Einblick in die Zustände im damaligen Basel. Auch hier waren die Starstecher bis ins 18. Jahrhundert am Werk, und die erfolgreichsten unter ihnen genossen ein hohes Ansehen. Für die medikamentöse Behandlung des grauen Stars empfiehlt der Stadtarzt von Basel, Bernhard Verzascha, gegen Ende des 17. Jahrhunderts folgendes Augenwasser: «Augentrostgeist, frische Baldrianwurzel, frische Schellkrautwurzel, frisch Eisenkraut und Rosmarin, Muskatnuss und Zimmet, frisch Rauten, Fenchel und Anis, frisch Augentrost; mische alles zusammen, vermache es, lass über Nacht stehen, destilliere es auf dem balneo Mariae und behalte es in einem wohlverwahrten Glas. Dieses Wasser kann man sowohl in- und auswendig gebrauchen.»

Rintelen beschliesst seine Abhandlung mit der Schlussfolgerung, dass die Augenheilkunde im Basel des 17. und im ersten Viertel des 18. Jahrhunderts ein sehr eigenartiges, aber für die barocke Kulturperiode typisches Gemisch war: «Ausgesprochen gute Leistung auf anatomischem und physiologischem Gebiet und wohl auch medizinisch-klinischem Erkennen, das die Herren der Fakultät lehrten und von ihren Dissertanten zum Ausdruck bringen liessen; wir dürfen annehmen, dass einige tüchtige Wundärzte und Starstecher am Werke waren. Und daneben blüht eine bedenklich primitive, pfuscherische therapeutische Praxis, würdig einer bissigen molièreschen Komödie.»

### Das Basler Augenspital

Als sich der Gründer des Basler Augenspitals, der Ostschweizer Arzt Dr. Heinrich Schiess-Gemuseus, 1861 in Basel niederliess, hatte sich der Wissensstand im Bereich der Augenheilkunde bereits wesentlich weiterentwickelt. Schiess seinerseits verfügte über ein umfangreiches ophthalmologisches Wissen, das er bei seinen Studien in Basel, Würzburg, München und Wien erlangt hatte. Er spezialisierte sich auf den Bereich Augenhistopathologie

und veröffentlichte im Lauf seines Lebens rund 60 Studien über klinische und histopathologische Themen. Schiess war übrigens auch der Augenarzt von Friedrich Nietzsche und Dozent für Augenheilkunde in Basel.

An der Basler Hochschule hatte der Medizinalprofessor C.G. Jung schon 1823 erste Vorlesungen über Augenerkrankungen gehalten, und Jung war es auch, der den Praktiker Schiess nach seiner Ankunft in Basel darin bestärkte, eine Klinik ausschliesslich für Augenkrankheiten in Basel zu eröffnen. Die Unterstützung für dieses Projekt war beim städtischen Spital und Kuratel allerdings so gering, dass es Schiess nur mithilfe der Bevölkerung gelang, genügend Geld und Boden für sein Vorhaben zu erwerben. 1864 gründete Schiess in einem kleinen Haus an der Missionsstrasse 45 die «Heilanstalt für arme Augenranke in Basel» mit acht Betten. Die pflegerische Betreuung der Patienten übernahmen Schwestern des Berner Diakonissenhauses.

Der Bedarf an einer kompetenten Behandlung von Augenerkrankungen und die Möglichkeit eines stationären Aufenthalts waren nicht nur in der Stadt Basel, sondern auch in der Umgebung so gross, dass sich das Augenspital rasch weiterentwickelte. 1877 wurde der Hauptbau des heutigen Augenspitals an der Mittleren Strasse bezogen; die Klinik verfügte damals bereits über 48 Betten, einen fest angestellten Assistenten, eine Oberschwester und eine Verwalterin. 1900 wurde im Gartenareal die erste Poliklinik erstellt, und mit der Erfindung der Spaltlampe, die der schwedische Mediziner Allvar Gullstrand 1911 entwickelte, stand den Ärzten des Spitals nun auch ein modernes Untersuchungsgerät zur Verfügung. Die Spaltlampe kann präventiv bei einer Routineuntersuchung, aber auch zur Diagnosefindung bei bestehenden Beschwerden verwendet werden.

Als Nachfolger von Heinrich Schiess übernahmen Carl Mellinger, Alfred Vogt und Anton Brückner zwischen 1896 und 1948 den Posten des Chefarztes im Augenspital. Während fast 30 Jahren, von 1948 bis 1974, leitete dann Friedrich Rintelen das Spital. In seiner Amtszeit entstanden von 1950 bis 1953 die heutige Augenklinik und das noch immer genutzte Bettenhaus. Gleichzeitig mit dem 500. Jubiläum der Universität Basel 1960 wurde auch der Neubau der Poliklinik fertiggestellt, in dem zurzeit mehr als 80 000 Konsultationen jährlich stattfinden. Die Poliklinik ist das Zentrum für die ambulante augenärztliche Grundversorgung und für die Ausbildung der Ärzteschaft.

In Rintelens Amtszeit, insbesondere in die 1950er- und 1960er-Jahre, fällt auch die weitreichende Spezialisierung der Augenheilkunde, die schliesslich dazu führte, dass die vielfältigen Themenbereiche nicht mehr durch einen einzigen Chefarzt übernommen werden konnten. 1965 wurden deshalb zusätzlich neue Leiter für die Bereiche Poliklinik, Elektrodiagnostik und Sehschule angestellt.

### Integration und Innovation

In den 1960er-Jahren entstand das erste Forschungslabor der Augenklinik, das von einem neu angestellten Grundlagenwissenschaftler geleitet wurde. Zu Beginn lag der Schwerpunkt auf der Erforschung von Problemen der Hornhaut-Physiologie; in den 1980er-Jahren wurde dieser Bereich aufgegeben und der Fokus lag nun auf der Glaskörper-Netzhautchirurgie. Unter Chefarzt Balder Gloor, der die Augenklinik von 1974 bis 1985 leitete, erlangte die



In den 1950er-Jahren wurde das Bettenhaus umgebaut (Blick vom Garten aus).

Ophthalmochirurgie einen hohen Stellenwert, und mit dem 1980 in Betrieb genommenen neuen Operationstrakt stieg auch die Zahl der Operationen stark an.

Mit der Übernahme der Klinikleitung durch Josef Flammer, der von 1987 bis 2013 als Chefarzt tätig war, änderte sich die Forschungsarbeit erneut, diesmal in Richtung Physiologie und Pharmakologie des Auges mit Schwerpunkt Glaukom. Flammer führte mehrere Teams für die Grundlagenforschung, aber auch für die klinische Forschung ein und intensivierte den wissenschaftlichen Austausch. Dazu wurden die Kontakte mit nahegelegenen Instituten wie dem Biozentrum, aber auch mit internationalen Partnern ausgebaut, und 2006 wurde in der Klinik eine zusätzliche Abteilung für Diagnostik, Lehre und Forschung eröffnet.

Mit der Integration in das Universitätsspital Basel (USB) eröffneten sich für die Augenklinik spannende neue Perspektiven im Bereich der interdisziplinären Zusammenarbeit mit der Inneren Medizin, der Neurologie und der Chirurgie. So ist das USB beispielsweise das Schweizer Zentrum für eine kürzlich zugelassene Gentherapie gegen die erbliche Netzhautdystrophie; eine seltene Krankheit, von der einer von 3000 Menschen in der Schweiz betroffen ist und die bereits im frühen Erwachsenenalter zur Erblindung führen kann. Das gentherapeutische Medikament wird mikrochirurgisch unter die Netzhaut appliziert, was neben den notwendigen Instrumenten auch beträchtliches Wissen und Können erfordert. Ein zwölfköpfiges Team der Augenklinik hat am 10. März 2021 die erste solche Operation in der Schweiz erfolgreich durchgeführt.

Ein weiteres Beispiel für die Zukunftsorientierung der Augenklinik ist die Partnerschaft mit dem Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB), mit dem die Augenklinik seit 2017 eine enge Zusammenarbeit pflegt. Beide Partner stehen für eine einzigartige Innovationskette in der Augenheilkunde – von der Grundlagenforschung bis zur Patienten-anwendung. Die Devise dieser translationalen Forschung lautet «From bench to bedside», also möglichst rasch vom Labor zur Patientin und zum Patienten. Damit Grundlagenforscher und Kliniker Hand in Hand an einem besseren Verständnis von Augenkrankheiten arbeiten können, wird seit der Gründung des IOB angestrebt, sie auch unter einem Dach unterzubringen.

Heute liegt die Leitung der Augenklinik a.i. bei Nicolas Feltgen. Für die Patientinnen und Patienten steht eine Poliklinik zur Grundversorgung mit einem 24-Stunden-Notfalldienst zur Verfügung, zusätzlich bietet die Augenklinik sämtliche Spezialsprechstunden der Augenheilkunde an. Um weiterhin an vorderster Front der medizinischen Innovation tätig sein zu können, wird die Chirurgie der Augenklinik derzeit umfassend auf digitale Mikroskopie umgestellt. Dabei wird auch eine Live-Bildgebung der Netzhaut während der Operationen ermöglicht. Für Operationen kann die Klinik auf erfahrene Spezialisten und modernste Technik zurückgreifen, bei Bedarf steht neben dem ambulanten Bereich auch eine Station zur Verfügung. **L**

# Forschung und Praxis auf Augenhöhe

Die Grundlagenforscher am Institut für molekulare und klinische Ophthalmologie Basel (IOB) und die Ärzte der Augenklinik des Universitäts-spi-tals Basel verbindet nicht nur die geringe Entfernung zwischen den Standorten, sondern auch ihr gemeinsamer translationaler Ansatz. Er erlaubt, Forschungsergebnisse für die Entwicklung neuer, innovativer Therapien so schnell wie möglich in die klinische Praxis zu übertragen. Die intensive Zusammenarbeit der beiden Partner bietet denn auch einzigartige Perspektiven für Patienten und Wissenschaft.

Text von **Michael Mildner**, Fotos von **Laurids Jensen** und **Kostas Maros**

Während seiner Ausbildung zum Augenoptiker lernte Nils Schaerer, Retinitis pigmentosa, eine erbliche Augenerkrankung, die häufig zur Erblindung führt, sei nicht behandelbar. Später, während seines Optometriestudiums an der Fachhochschule, wurde die Krankheit ausführlicher und in ihren verschiedenen Varianten diskutiert, aber das Fazit blieb dasselbe: keine Behandlungsmöglichkeit. Erst im Rahmen seiner Anstellung am IOB und seiner Tätigkeit als Studienkoordinator an der Augenklinik Basel erfuhr er, dass es bereits erste Gentherapien gab, die Behandlungsoptionen für eine der Krankheitsvarianten boten – und dass die Forschung mit Hochdruck an weiteren innovativen Ansätzen arbeitete.

Diese Perspektive und die tägliche Zusammenarbeit mit Patienten und Ärzten in der Augenklinik faszinieren und motivieren ihn auch heute noch – mehr als fünf Jahre nach seiner Entscheidung, den Beruf als Optometrist aufzugeben und als Studienkoordinator tagtäglich an der Schnittstelle zwischen Forschung und Praxis zu arbeiten.



### Breites Projektportfolio

IOB-Mitarbeitende, Studienkoordinatoren und Augenärzte der Augen- klinik treffen sich regelmässig, um vielversprechende Forschungsan- sätze so schnell wie möglich in die klinische Praxis und zum Wohl der Patienten umzusetzen. Für Nicolas Feltgen, seit April 2024 Chefarzt a. i. der Augenklinik Basel, ist dieser Austausch ein wertvolles Element der Zusammenarbeit. «Das IOB präsentiert seine Forschungsprojekte, beispielsweise im Bereich der gesellschaftlich relevanten Netzhauter- krankungen, und wir berichten über Themen aus dem klinischen Be- reich. Die wichtigsten aktuellen Themen sind die Myopieforschung und neue Möglichkeiten zur Vermeidung von Narbenbildung nach Augen- operationen. Diese intensiven Gespräche ermöglichen beiden Seiten, neue Erkenntnisse zu gewinnen und weitere Fortschritte zu erzielen. Vor allem aber bietet dies den Patienten die einmalige Chance, von den neuesten und innovativsten Behandlungsmöglichkeiten zu profitieren.»

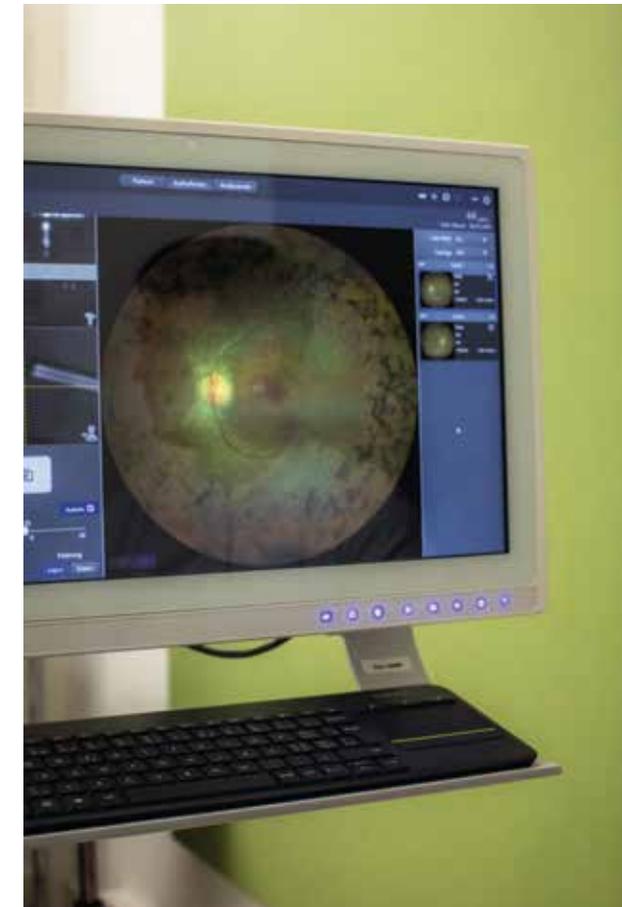
Feltgen und sein 24-köpfiges Ärzteteam haben verschiedene klini- sche Gruppen mit jeweils vier bis zwölf Teilnehmenden gebildet, die sie den Forschungsschwerpunkten des IOB zuordnen. Neben epidemio- logischen Projekten oder weit verbreiteten Krankheiten wie der Kurz- sichtigkeit liegt der Fokus der Zusammenarbeit nicht zuletzt auf Netzhautdystrophien, also Fehlbildungen von gesundem Gewebe, die unter anderem durch Gendefekte verursacht werden. «Die enge Zusammen- arbeit zwischen Grundlagenforschern und dem medizinischen Team ist in diesem ganz speziellen, noch wenig erforschten Bereich besonders wichtig. Hier leistet die Forschungsgruppe Ophthalmic Genetics des IOB Pionierarbeit», erläutert Nicolas Feltgen.

Der Austausch zwischen dem IOB und der Augenklinik findet in un- terschiedlichen Abständen und zu verschiedenen Anlässen statt. So trifft sich die Planungsgruppe alle zwei Wochen, das Dystrophie-Arbeits- team alle vier Wochen. Ausserdem finden jährlich mindestens vier medizinisch- wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltungen im Hörsaal der Augen- klinik statt. Zusätzlich gibt es einmal im Jahr ein mehrtägiges Retreat.

### Ansätze für die Genforschung

Diese regelmässigen Treffen und der Datenaustausch zwischen den Ärzten der Augenklinik und den Forschern auf dem Gebiet der Ophthal- mogenetik des IOB haben bereits dazu beigetragen, den Bereich und die Patientenversorgung voranzubringen.

«Es ist so wichtig, dass Ärzte und Wissenschaftler zusammenarbei- ten, denn jede neue Behandlung braucht beide Welten», unterstreicht Lucas Janeschitz-Kriegl, einer der wenigen klinischen Wissenschaftler am IOB. Zur Hälfte seiner Zeit ist er als Augenarzt in der Augenklinik und zur anderen Hälfte als Doktorand in der Gruppe von Bence György tätig. «Wir müssen die molekularen Details eines neuen pharmazeuti- schen Ansatzes verstehen und wissen, wie gut dieser den Patienten- bedürfnissen in der klinischen Praxis gerecht wird. Der Erfolg vieler Behandlungen hängt von der engen Zusammenarbeit zwischen diesen Disziplinen ab.»



Zwar ist sie bereits in die Jahre gekommen, aber die Augenklinik in Basel ist mit erstklassigen chirurgischen und analytischen Instrumenten ausgestattet.



Nicolas Feltgen im Hörsaal der Augenklinik in Basel.

Es gibt über 80 verschiedene bekannte genetische Variationen von Retinitis pigmentosa. Einer der wertvollsten Vorteile dieser Kooperationen ist die hohe Wahrscheinlichkeit, genau bestimmen zu können, welche Variante der Patient oder die Patientin hat. Das IOB bietet eine Vielzahl von genetischen Analysen mit neuesten Testmethoden, darunter am IOB entwickelte Instrumente, sowie modernste Methoden dank Kooperationen mit externen Unternehmen. Als letzter Schritt jeder Diagnose werden alle Befunde durch ein klinisch zertifiziertes externes Labor bestätigt.

Anhand dieser Informationen kann das Forschungsteam zudem Vorhersagen über die wahrscheinlichen molekularen Folgen jeder genetischen Variante treffen.

«Unsere hohe Erfolgsquote wird durch diese innovativen Methoden in Verbindung mit dem engen Austausch mit den Ärzten ermöglicht», erläutert Janeschitz-Kriegl. «Wir können beispielsweise genetische Befunde mit klinischen Symptomen vergleichen, bis wir uns in Sachen genetischer Diagnose sicher sind, was zu neuen Erkenntnissen sowie zu einer höheren Genauigkeit und Qualität für unsere Patienten führen kann im Vergleich zu dem, was in normalen Labors verfügbar ist.»

Einer der grössten Vorteile für das IOB ist die Menge an streng codierten Patientendaten, die die Ärzte mit den Genforschungsteams teilen können, um ihnen zu treffsichereren Vorhersagen zu verhelfen und Hypothesen über die Rolle spezifischer Gene und Genvarianten zu bestätigen. Die Ärzte haben auch die detailliertesten Erkenntnisse darüber, wie die Krankheit bei den Patientinnen und Patienten zum Ausdruck kommt und welche Behandlungen am vorteilhaftesten sein könnten.

In den meisten Instituten findet dieser Austausch, wenn überhaupt, selten in Echtzeit statt. Am IOB bieten die monatlichen Treffen hingegen ein Forum für einen regen Austausch von neuen Behandlungsideen, Patientenergebnissen und Behandlungsbedürfnissen der Patienten.

«Diese persönlichen Gespräche sind sehr fruchtbar und erleichtern den Austausch von Fragen und Ergebnissen zwischen Forschern und Ärzten sehr», schliesst Janeschitz-Kriegl. «Es ist eine Win-win-Situation für Ärzte, Forscher und Patienten.»

### **Zwischen zwei Tätigkeiten**

Im Zentrum aller gemeinsamen Projekte stehen klinische Studien, die in der Basler Augenklinik, aber auch in anderen Kliniken weltweit durchgeführt werden, wobei das IOB als Sponsor/Initiator fungiert. Aus regulatorischen Gründen hat das IOB keinen Zugang zu personalisierten Patientendaten. Die Studienergebnisse müssen von Mitarbeitenden des Universitätsspitals Basel, zu dem die Augenklinik gehört, gesammelt, verarbeitet und verschlüsselt an das IOB weitergeleitet werden.

Möglich macht dies ein Team aus vier Studienkoordinatoren und einem Prüfarzt, die Doppelfunktionen wahrnehmen: «Wir sind beim IOB angestellt, das auch unsere Gehälter zahlt. Da wir unsere Büros in der Augenklinik haben und die Patientenkontakte hier stattfinden, arbeiten



Das alte Gebäude erfüllt noch immer seinen Zweck und gehört zu den stillen architektonischen Schätzen der Stadt.

wir auch am Universitätsspital Basel mit, jedoch ohne Gehaltszahlung – und haben die gleichen Aufgaben wie alle Mitarbeitenden dort», erläutert Nils Schaerer. Dieses besondere Arrangement beschreibt er gerne wie folgt: «Es ist wie im Fussball. Wir sind bei einem Verein angestellt, werden aber für bestimmte Aufgaben und mit einer anderen Rolle an einen anderen Verein ausgeliehen. Es besteht immer Erklärungsbedarf, damit die Sache mit den zwei verschiedenen Tätigkeiten richtig verstanden wird.»

Nils Schaerer und seine vier Kollegen übernehmen Aufgaben und Patientenkontakte im Rahmen der Studien, die den Mitarbeitenden des IOB nicht gestattet sind. Wenn sie ihr Büro verlassen, um in die Klinik zu gehen, ziehen sie den weissen Kittel an oder setzen sich – bildhaft gesprochen – den Augenklinik-Hut auf und legen ihre IOB-Identität ab.

### Linderung des Patientenleidens

Patienten, die an Krankheiten wie Retinitis pigmentosa leiden, kommen seit mehreren Jahren alle sechs Monate zur regelmässigen Untersuchung in die Augenklinik Basel. Bei diesen Routineuntersuchungen wird ihr Gesichtsfeld getestet und es werden Bilder der Netzhaut gemacht. Die Ergebnisse werden dann analysiert und besprochen.

Das Team der Studienkoordinatoren ist das Bindeglied zwischen Klinik und Forschungsinstitut. «Als Klinikpersonal empfangen wir die Patienten und informieren sie gemeinsam mit einem Arzt über die Studien. Zudem führen wir Sehtests durch, sammeln die genetischen Proben der Patienten und nehmen die Studienfragebögen von den Ärzten entgegen, die diese bei den Untersuchungen der Patienten von Hand ausfüllen», erläutert Nils Schaerer.

Zurück im Büro übernehmen die Studienkoordinatoren je nach Projekt wieder ihre IOB-Rolle: Sie bereiten Studienanträge für die Ethikkommission vor, anonymisieren und transferieren Daten und Bilder zur Speicherung in einer Datenbank, optimieren Prozesse und beantworten Fragen von Gruppenleitern und Doktoranden oder unterstützen die Rekrutierung für neue Studien.

In ihrer Doppelfunktion als Teil des IOB und der Augenklinik spielen die Studienkoordinatoren eine wichtige Rolle und beteiligen sich aktiv an gemeinsamen Treffen der beiden Abteilungen. Bei diesen Treffen bringen sie ihr Fachwissen ein, sofern dies nötig ist. «Die wissenschaftlichen und klinischen Diskussionen überlassen wir den Spezialisten des IOB und der Augenklinik. Aber wir beteiligen uns gerne an der Diskussion, wenn es um die Studienplanung, regulatorische Aspekte oder Details des Humanforschungsgesetzes und der guten klinischen Praxis geht», legt Nils Schaerer dar. **L**

