

На пути к оптическому кохлеарному импланту: оптогенетическая стимуляция слуховых проводящих путей

Тобиас Мозер (Tobias Moser) – руководитель программы кохлеарной оптогенетики в Гёттингене

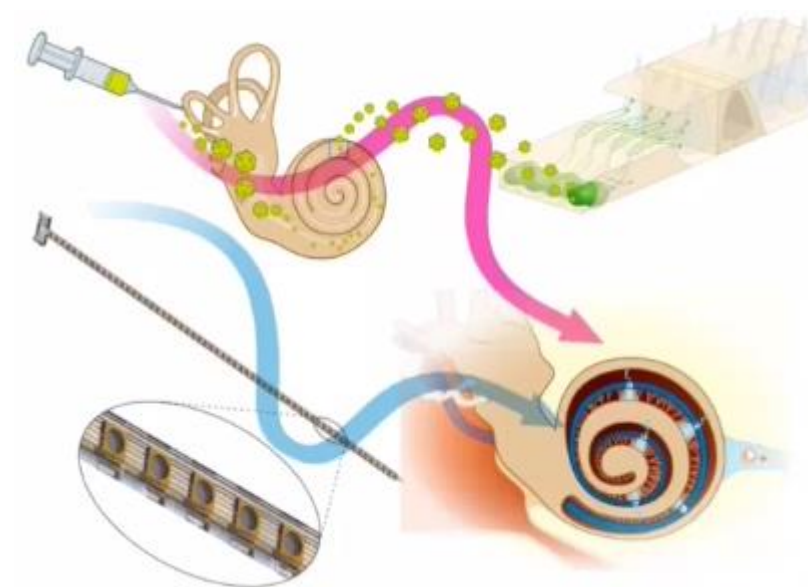
Институт слуховой неврологии и лаборатория внутреннего уха (InnerEarLab) при Медицинском центре Гёттингенского университета

Немецкий центр приматов (Гёттинген)

Институт биофизической химии и экспериментальной медицины Макса Планка (Гёттинген)

Кластер передового опыта в области мультимасштабной биовизуализации

Сооснователь и генеральный исполнительный директор  OptoGenTech



Обзор

- Введение
- Применение и характеристики оптогенетической стимуляции слухового нерва у грызунов
- Развитие технологий
- Выводы

Ухо и биологические виды, которыми мы занимаемся...



Мышь



Песчанка



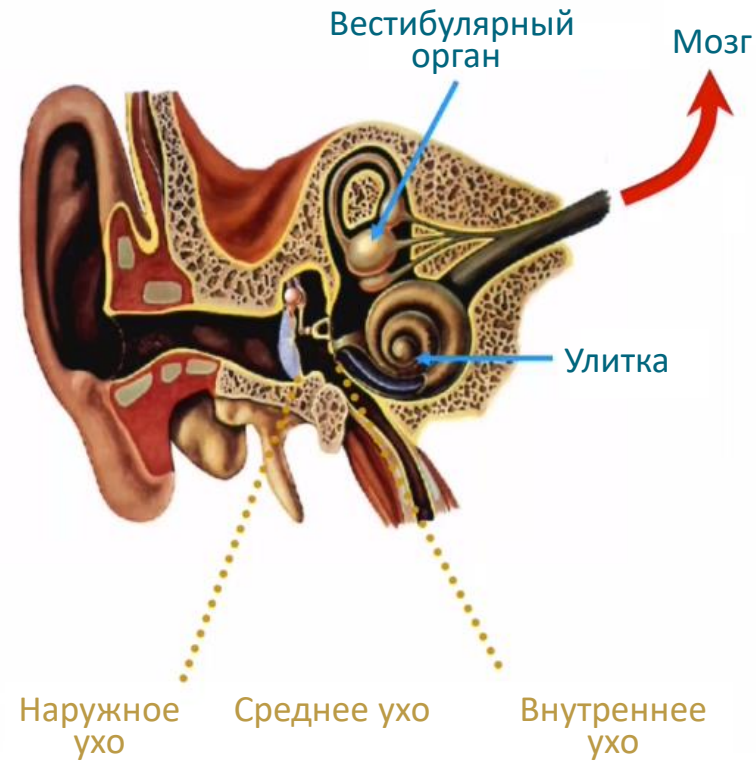
Крыса



Марышка



Клиническая
аудиология



www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition
<http://www.dkfindout.com/uk/animals-and-nature/rodents/rats/>
<https://www.fgh-info.de/hoertest/>

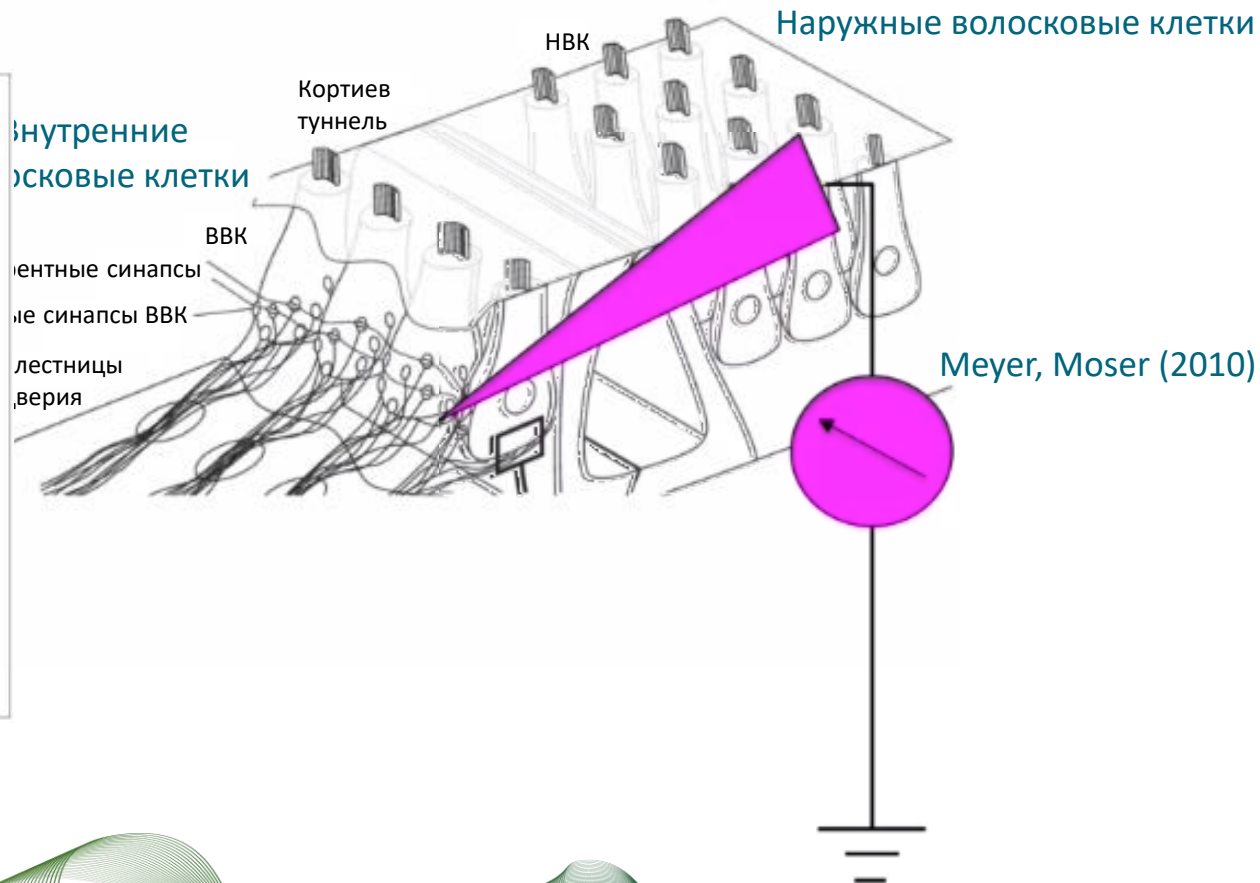
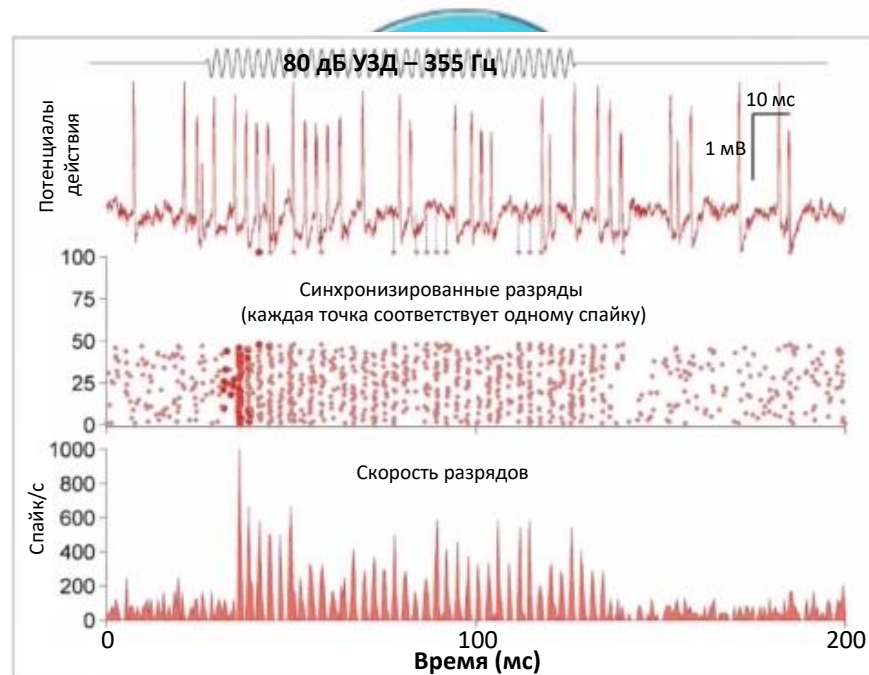
Спектральное и временное кодирование в нейронах спирального ганглия...

<http://www.neuoreille.com>



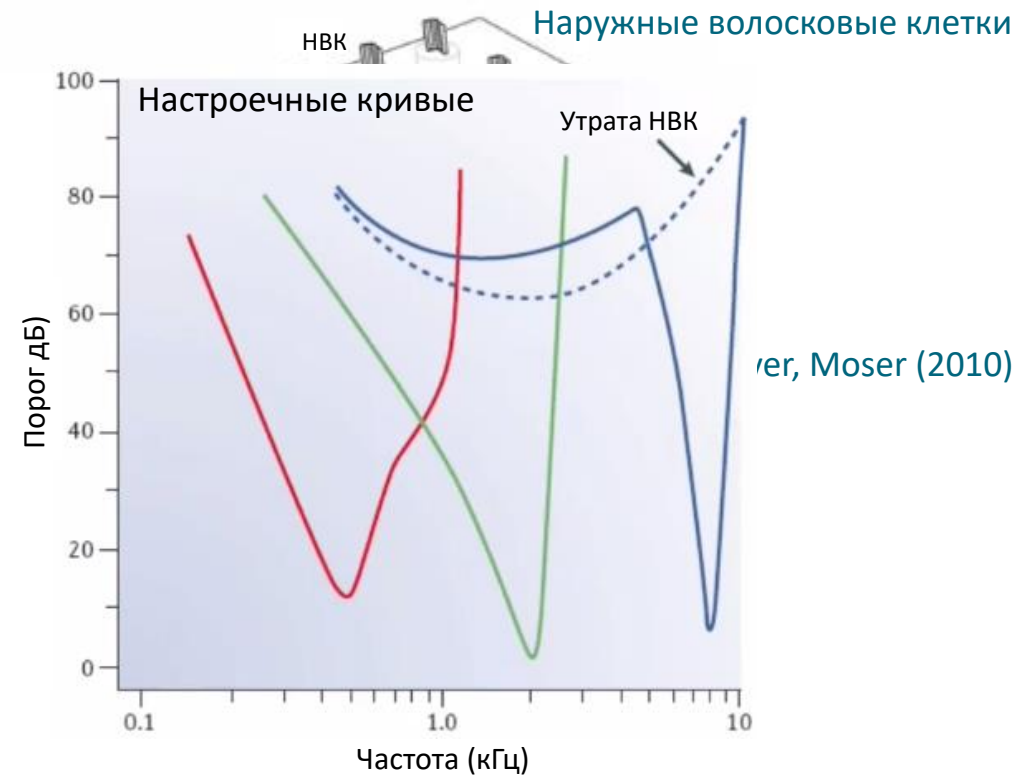
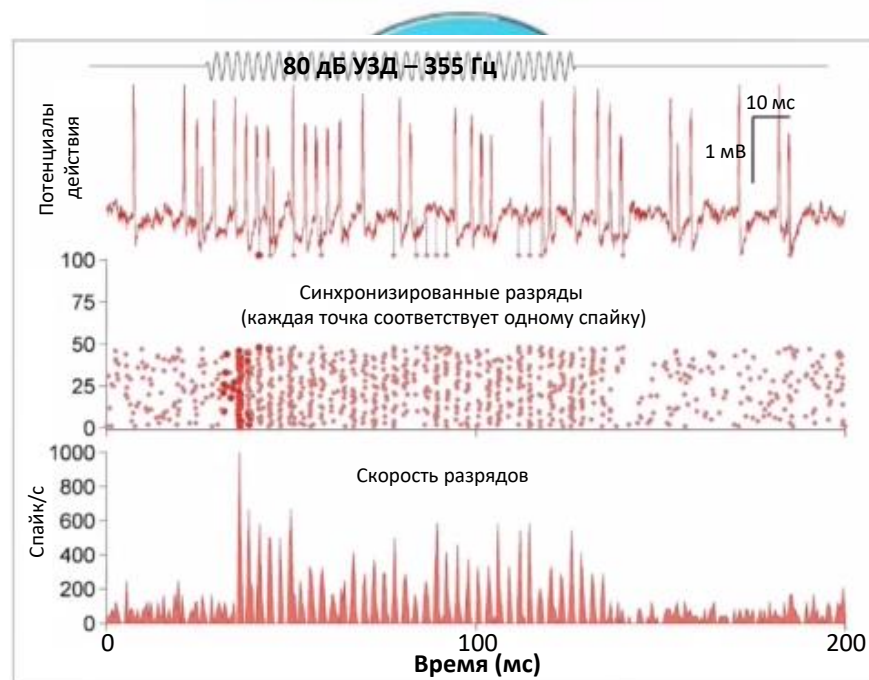
Временное кодирование (фазовая синхронизация)

<http://www.neuroreille.com>



Частотное кодирование (кодирование места)

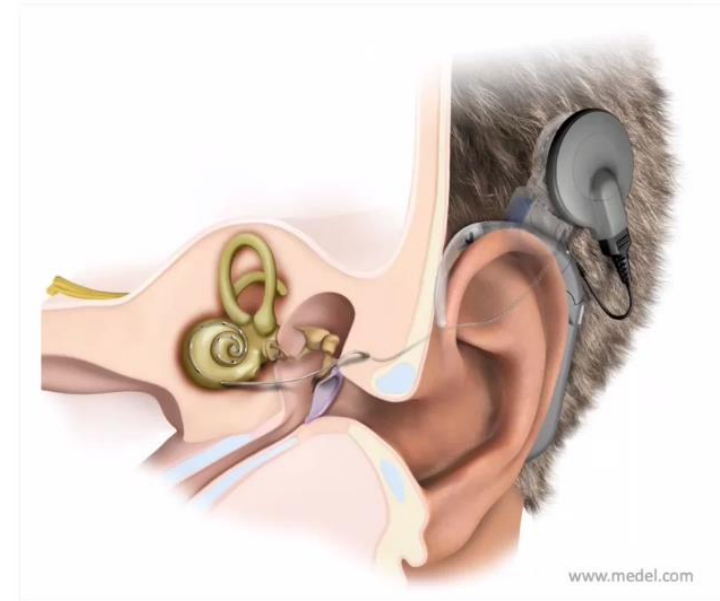
<http://www.neuroreille.com>



Fettiplace & Hackney,
Nat Rev Neurosci 2006, с изменениями

Кохлеарный имплант – самый успешный нейропротез

Хорошая разборчивость речи у большинства пользователей,
универсальное решение

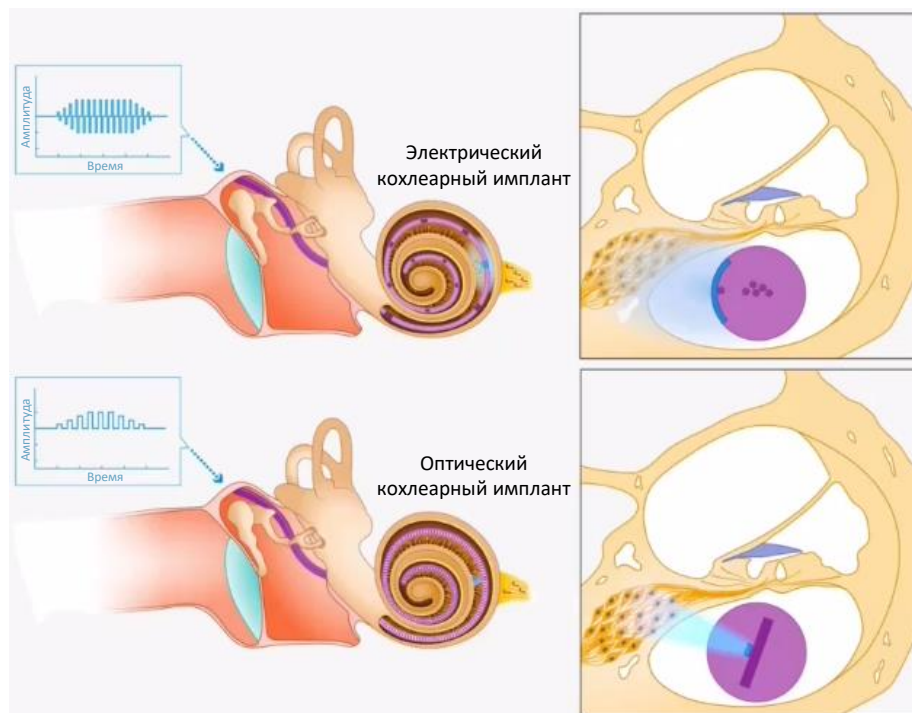


Кохлеарный имплант – самый успешный нейропротез

Хорошая разборчивость речи у большинства пользователей,
универсальное решение



Сравнение электрического и оптического КИ



Электрический слух

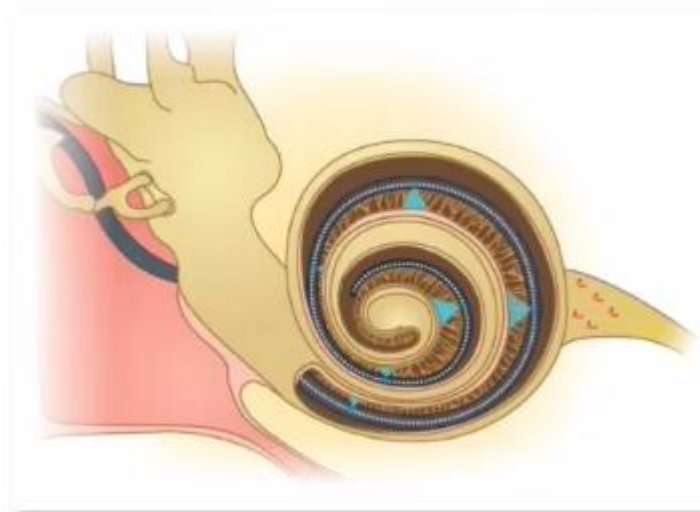
- широкая активация за счет распространения тока в полости, заполненной соляным раствором
- 12-24 канала

Оптический слух

- узкая активация, ограниченная в пространстве
- 64 канала
- НО: необходима генетическая модификация

Dieter, Keppeler, Moser EMBO Mol Med 2020
Также: Kleinlogel et al., Physiol Rev 2020

Задача: разработка оптического кохлеарного импланта для лучшего восстановления слуха



:UMG

DPZ



DFG

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung OptoGenTech

Задача: разработка оптического кохлеарного импланта для эффективного восстановления слуха

Institute for
Auditory Neuroscience



Мышь



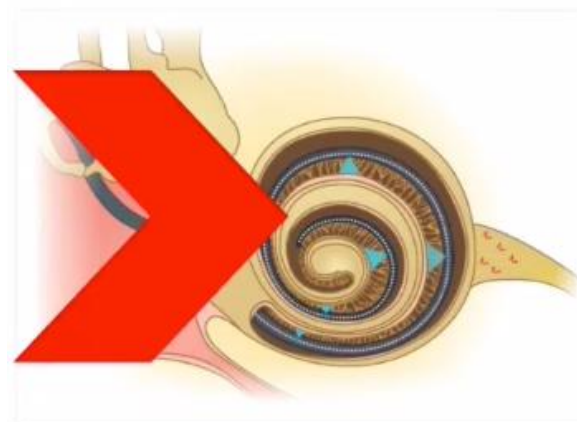
Песчанка



Крыса



Мартышка



Человек

medel.com



OptoGenTech

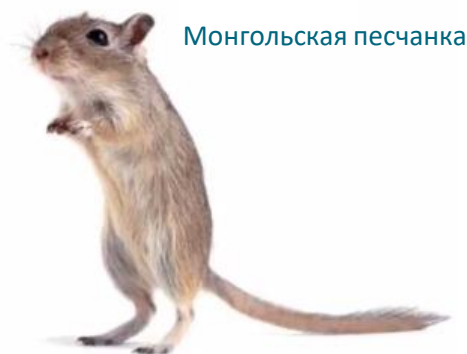
Обзор

- Введение
- Применение и характеристики оптогенетической стимуляции слухового нерва у грызунов
- Развитие технологий
- Выводы

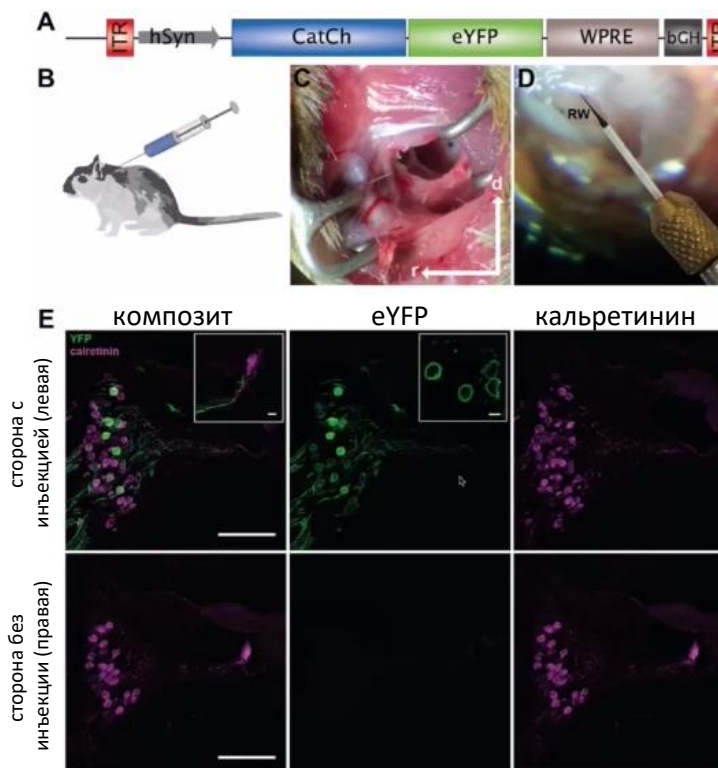
Постнатальный AAV*-перенос гена в нейроны спирального ганглия взрослой песчанки



Кристиан
Вробель



Монгольская песчанка



Первая задача – сделать нейроны улитки светочувствительными. Для этого в улитку вводят вирус-носитель гена светочувствительности.

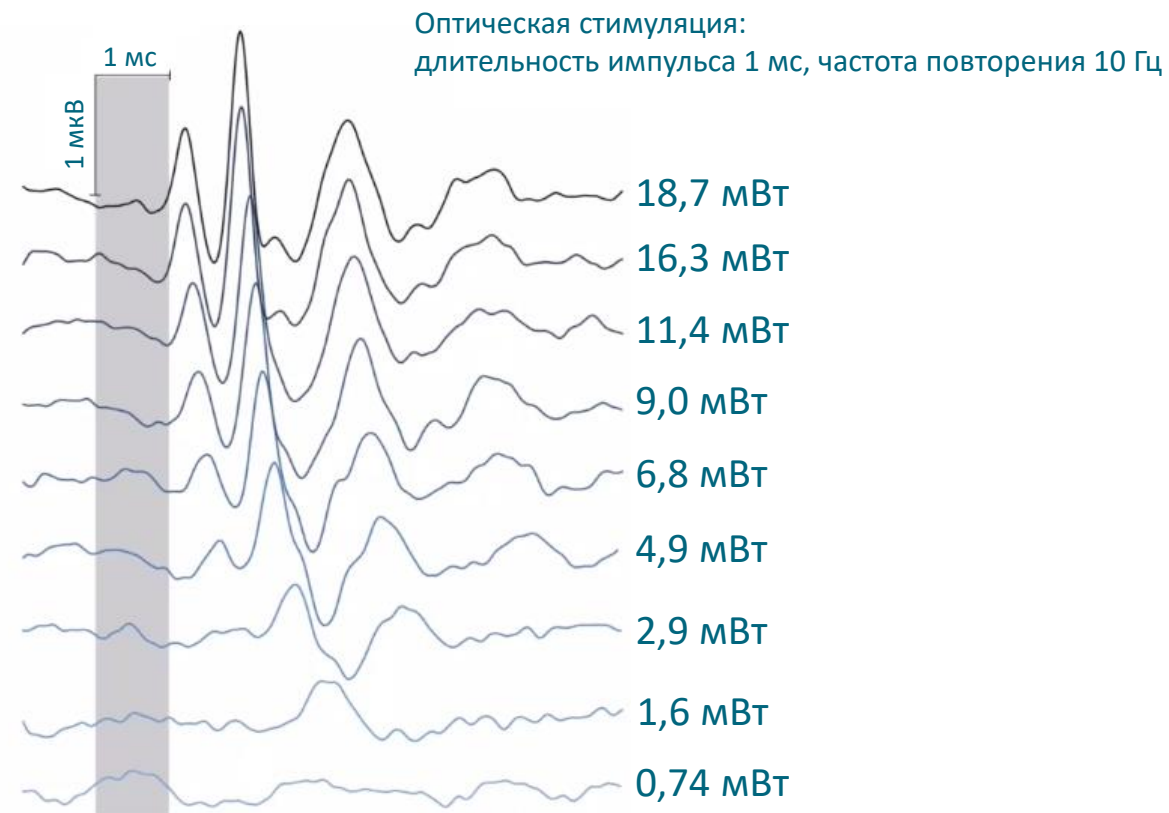
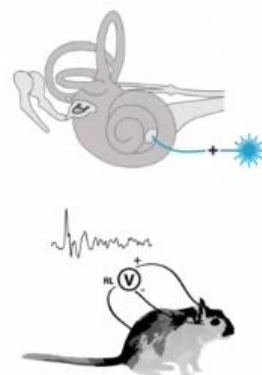
Wrobel, Dieter et al., Sci Translat Med, 2018

*AAV = аденоассоциированный вирус

Оптически вызванные слуховые потенциалы ствола мозга (oABR)



Кристиан
Вробель

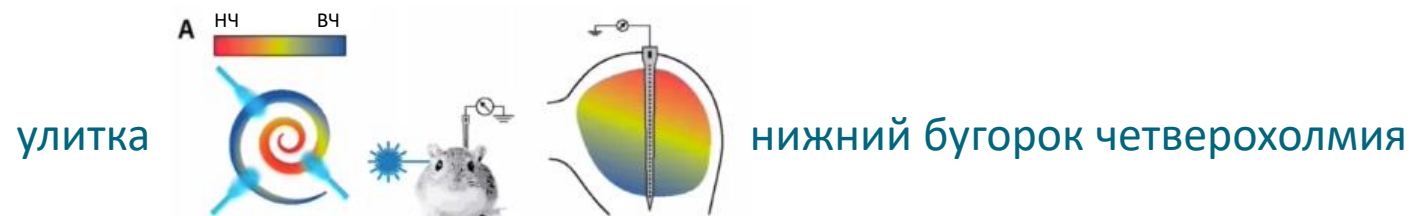


Wrobel, Dieter et al., Sci Translat Med, 2018

Распространение возбуждения в улитке: спектральная избирательность оптогенетической стимуляции

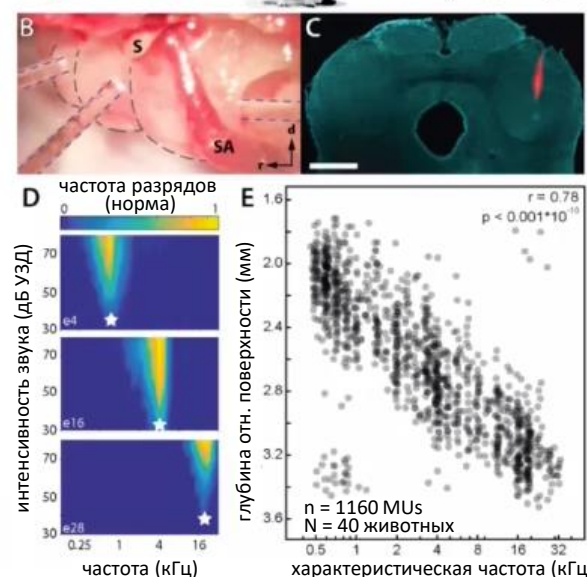


Александр Дитер



улитка

нижний бугорок четверохолмия



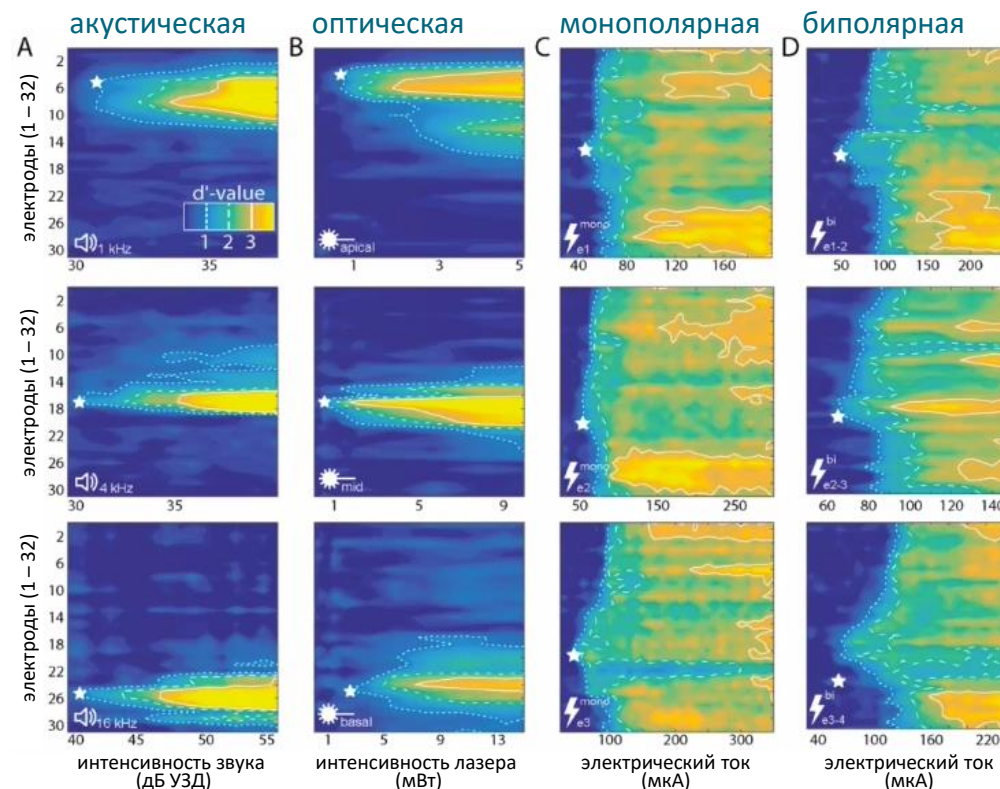
Для подтверждения частотной специфичности оптической стимуляции регистрировали активность слухового проводящего пути с помощью 32-канального электрода, введенного в colliculus inferior.

Dieter et al., Nat Commun 2019

Распространение возбуждения: сравнение акустической, оптической и электрической стимуляции



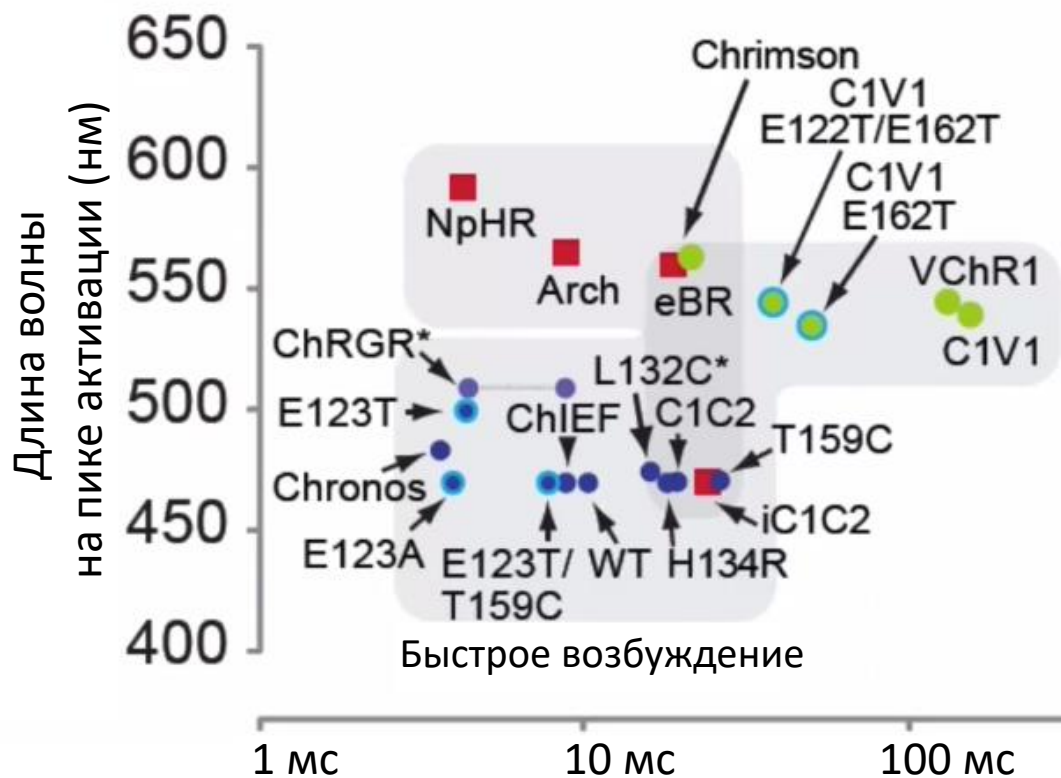
Александр Дитер



Монополярная (C) и биполярная (D) электрическая стимуляция не слишком различаются по широте распространения возбуждения (биполярная чуть лучше). Зато оптическая стимуляция (B) сопоставима с акустической (A).

Dieter et al., Nat Commun 2019

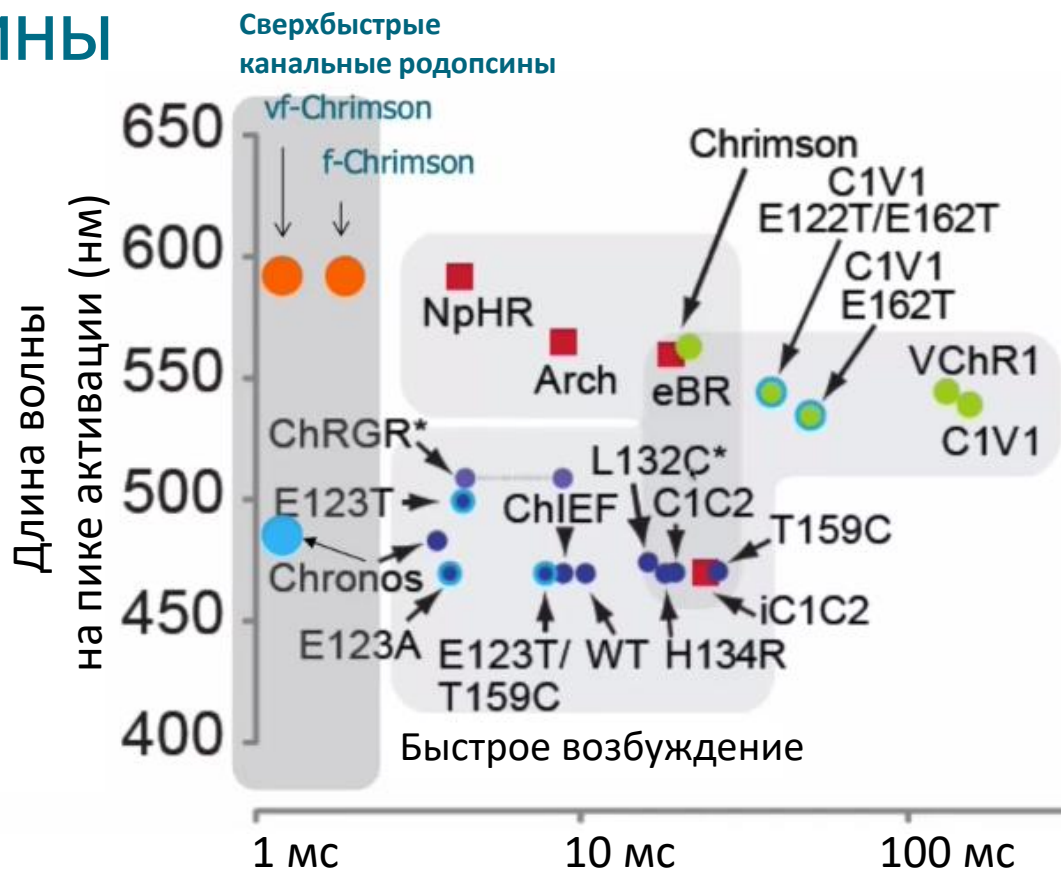
Для восстановления слуха нужны сверхбыстрые канальные родопсины



Изначально световые каналы закрываются очень медленно.

Yizhar с соавт. (2011) и Jeschke, Moser (2015) [с изменениями]

Для восстановления слуха нужны сверхбыстрые канальные родопсины



Работали с двумя версиями быстрых родопсинов – "канальных переключателей".
vf = очень быстрый,
f = быстрый

Yizhar с соавт. (2011) и
Jeschke, Moser (2015)
[с изменениями]

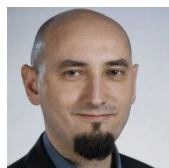
Сверхбыстрые канальные родопсины для восстановления слуха: оптимизированный для переноса Chronos



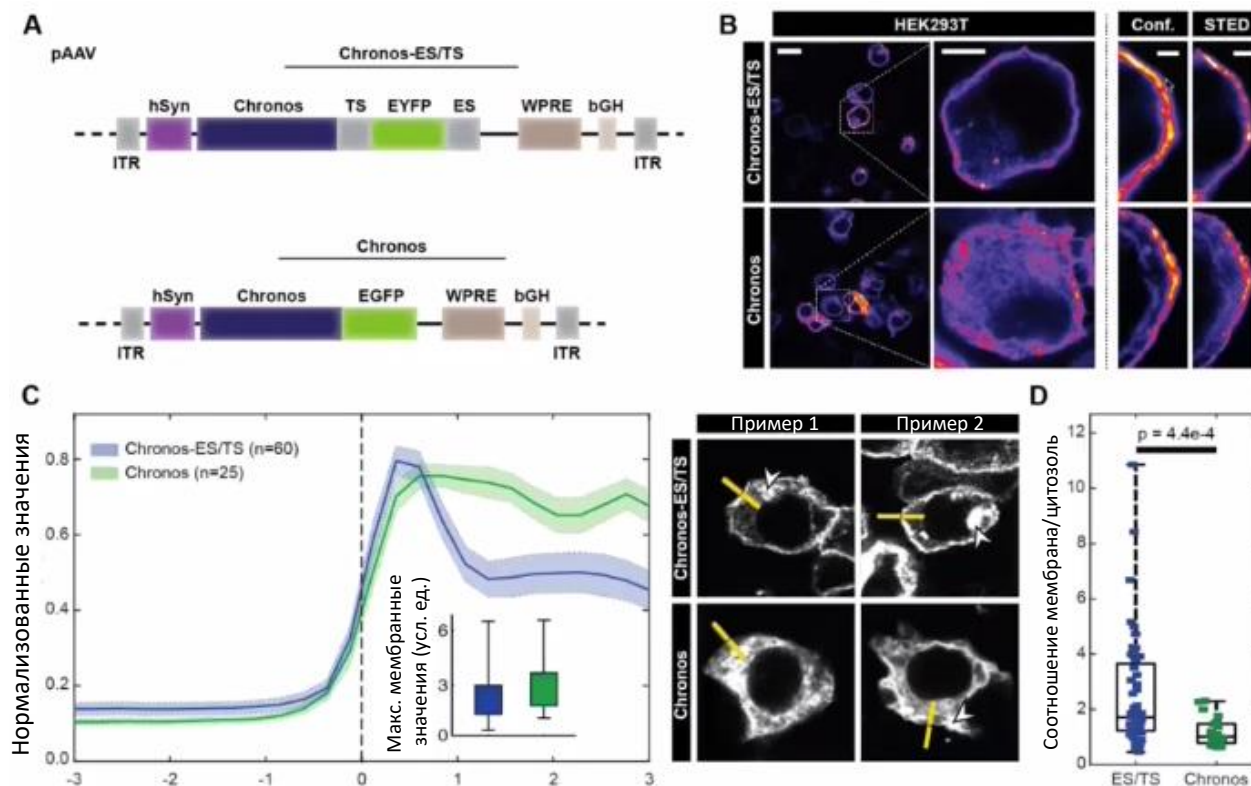
Даниэль Кеппелер



Бурак Бали



Владан Ранкович



Keppeler, Merino, Lopez et al., EMBO J 2018

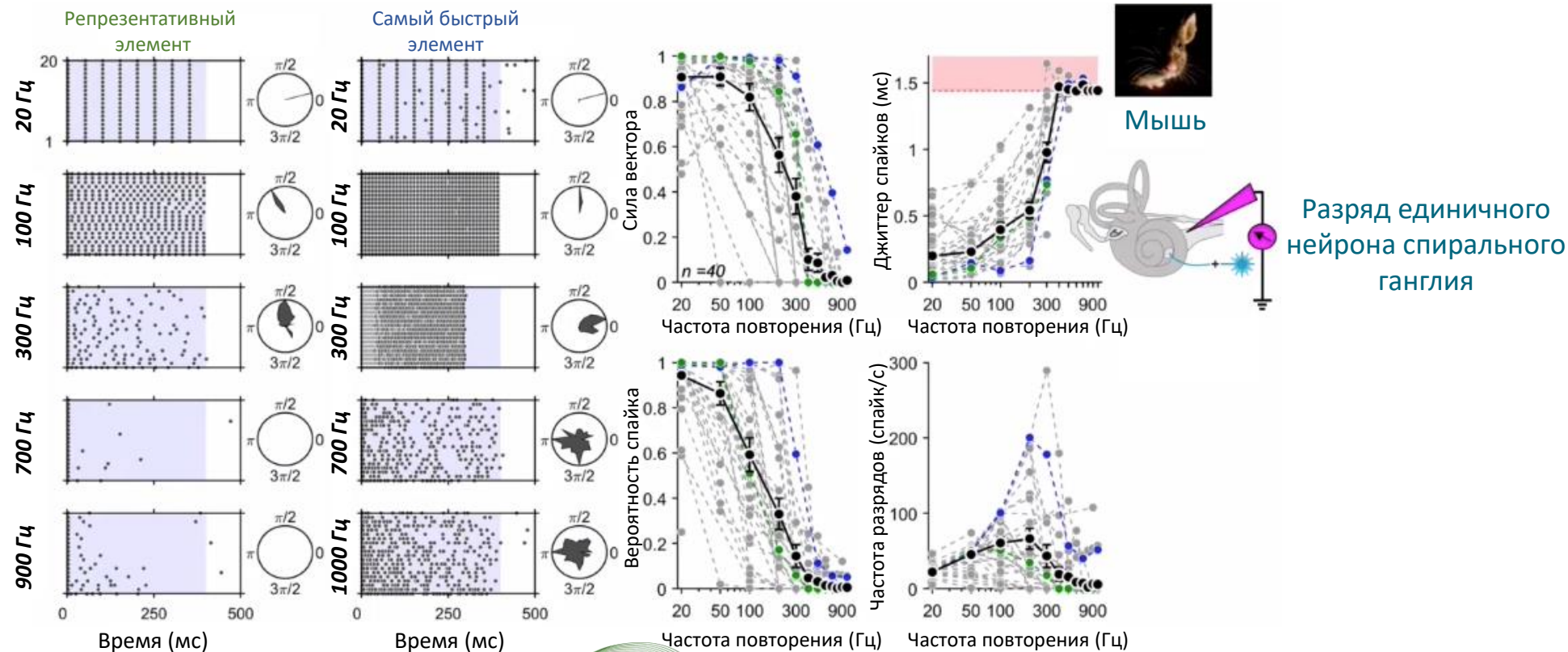
Сверхбыстрые каналные родопсины для восстановления слуха: оптимизированный для переноса Chronos



Давид Лопес



Антуан Юэ

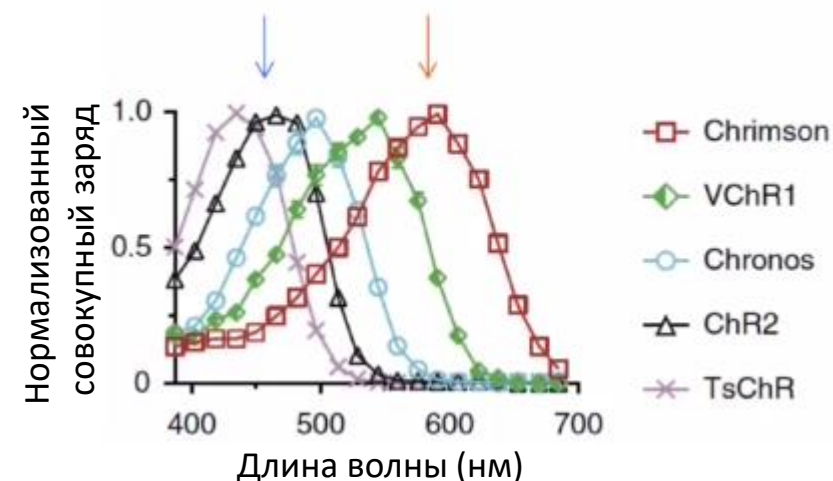


Keppeler, Merino, Lopez et al., EMBO J 2018

Оптогенетическое восстановление слуха с использованием красного света: быстрый и очень быстрый канальный родопсин Chrimson с красным смещением 45 нм

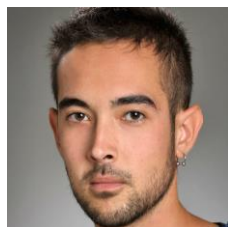
Преимущества оптогенетики с красным смещением

- Меньшее рассеивание света
- Лучшее проникновение в ткани
- Меньшая фототоксичность или её отсутствие



Клапоетке с соавт. (2014)

f-Chrimson поддерживает скорость разрядов нейронов спирального ганглия (НСГ) до нескольких сот герц



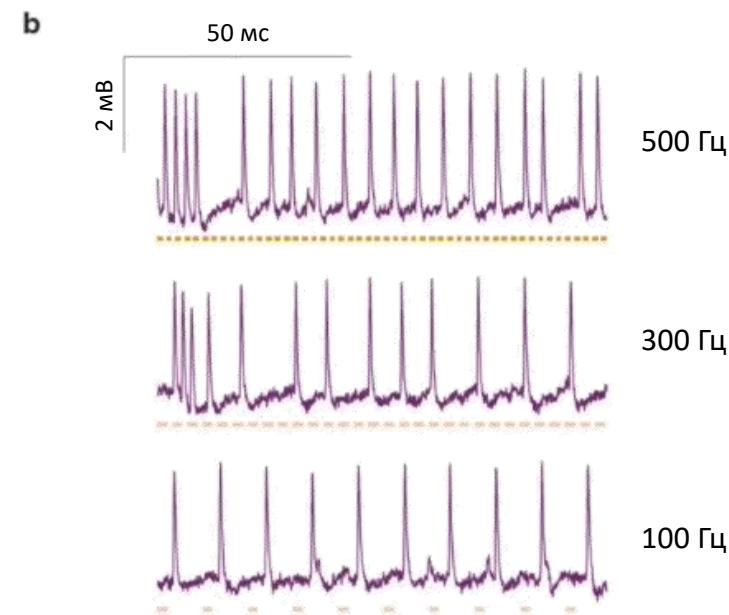
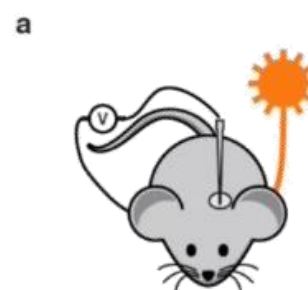
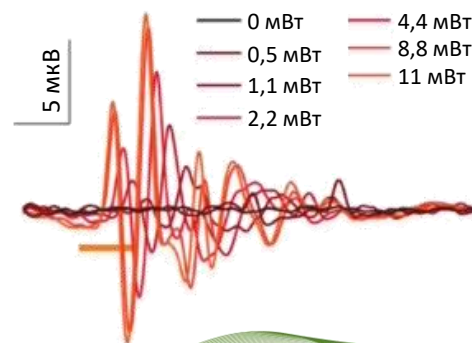
Давид Лопес



Томас Магер



Эрнст Бамберг



Mager, Lopez et al., Nat Commun 2018

Обзор

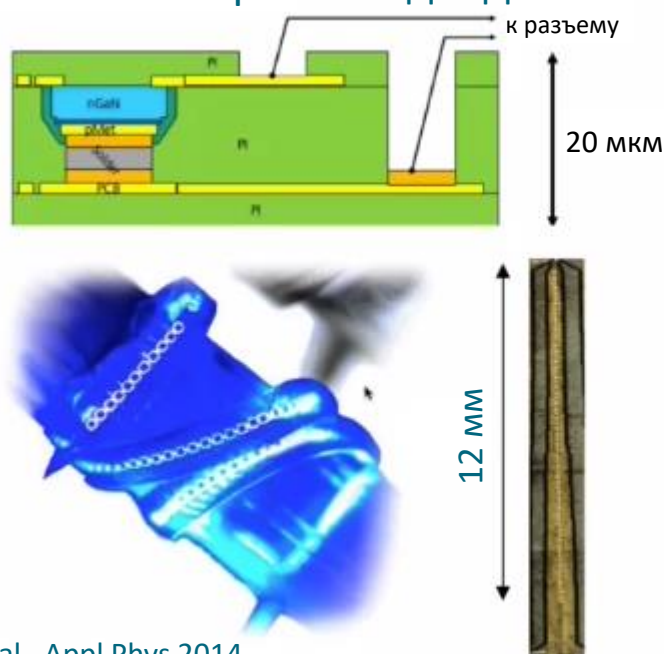
- Введение
- Применение и характеристики оптогенетической стимуляции слухового нерва у грызунов
- Развитие технологий
- Выводы

Разработка оптических кохлеарных имплантов



Ульрих Шварц, Кристиан Гослер, Михаэль Шверцле, Патрик Рутер (Фрайбург, Хемниц)
программа оптического КИ @Göttingen Campus

Массив микро-светодиодов



Массив волноводов



Разработаны два варианта оптической стимуляции:
светодиодная и лазерная (оптоволоконная)

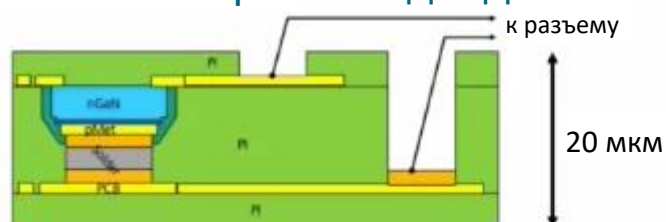
Gossler et al., Appl Phys 2014
Klein et al., Front Neurosci 2018
Dieter et al., EMBO Mol Med 2020

Разработка оптических кохлеарных имплантов



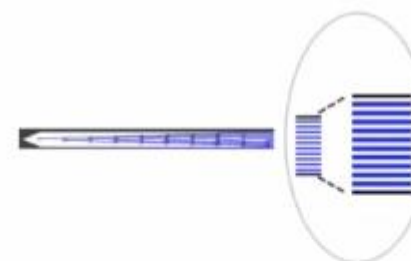
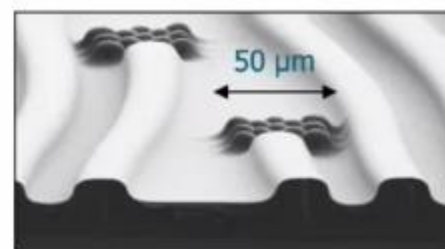
Ульрих Шварц, Кристиан Гослер, Михаэль Шверцле, Патрик Рутер (Фрайбург, Хемниц)
программа оптического КИ @Göttingen Campus

Массив микро-светодиодов

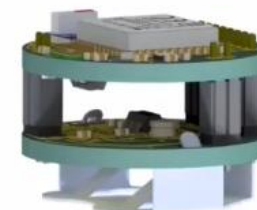
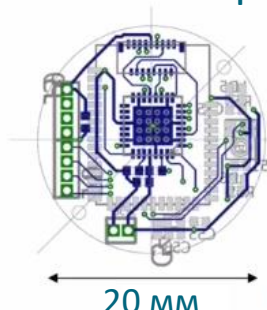


Gossler et al., Appl Phys 2014
Klein et al., Front Neurosci 2018
Dieter et al., EMBO Mol Med 2020

Массив волноводов



Речевой процессор



Keppeler et al., Sci Translat Med 2020
Jablonski, Harzcos et al., bioRxiv 2020

Разработка доклинических систем оптических кохлеарных имплантов



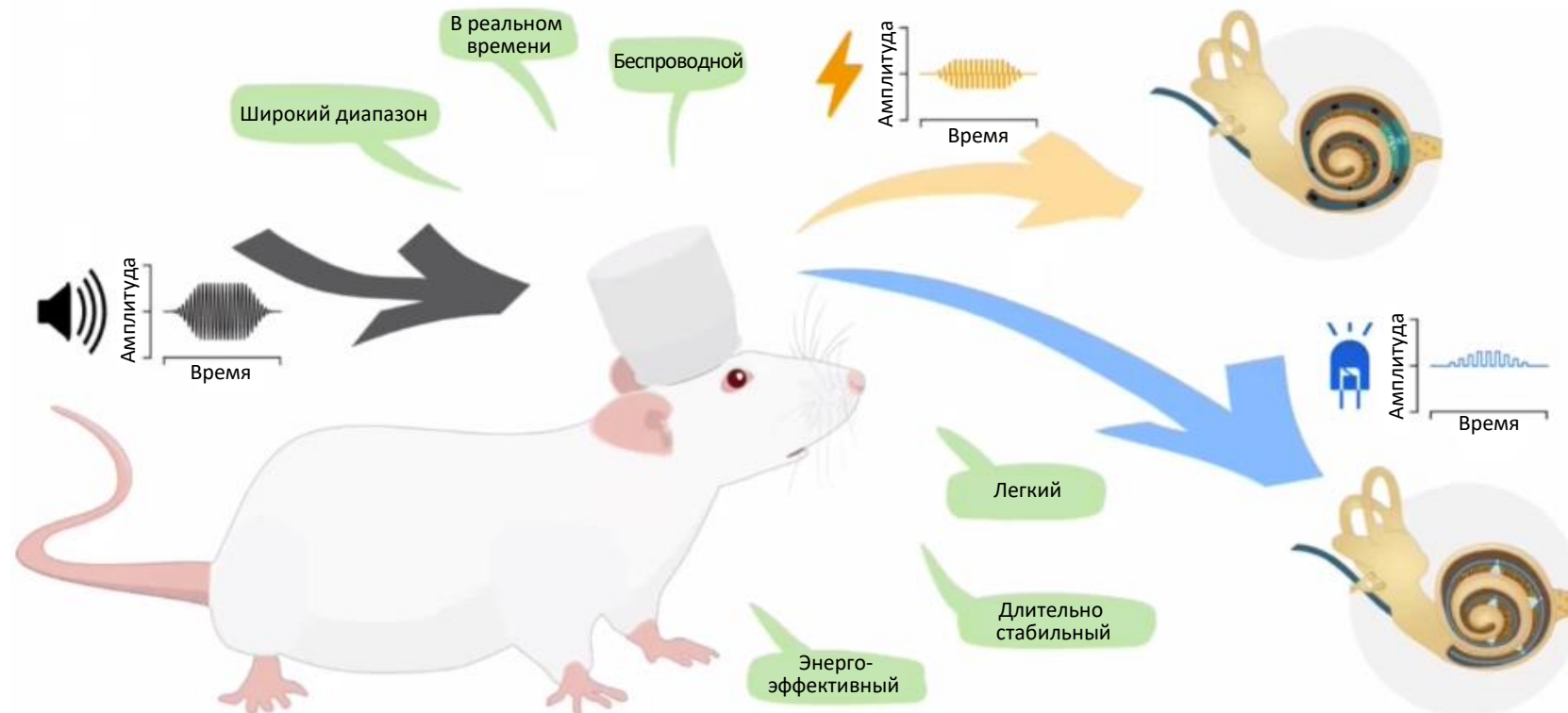
Лукаш Яблонский



Томаш Харцош



Герхард Хох



Jablonski, Harczos et al., bioRxiv 2020

Разработка доклинических систем оптических кохлеарных имплантов



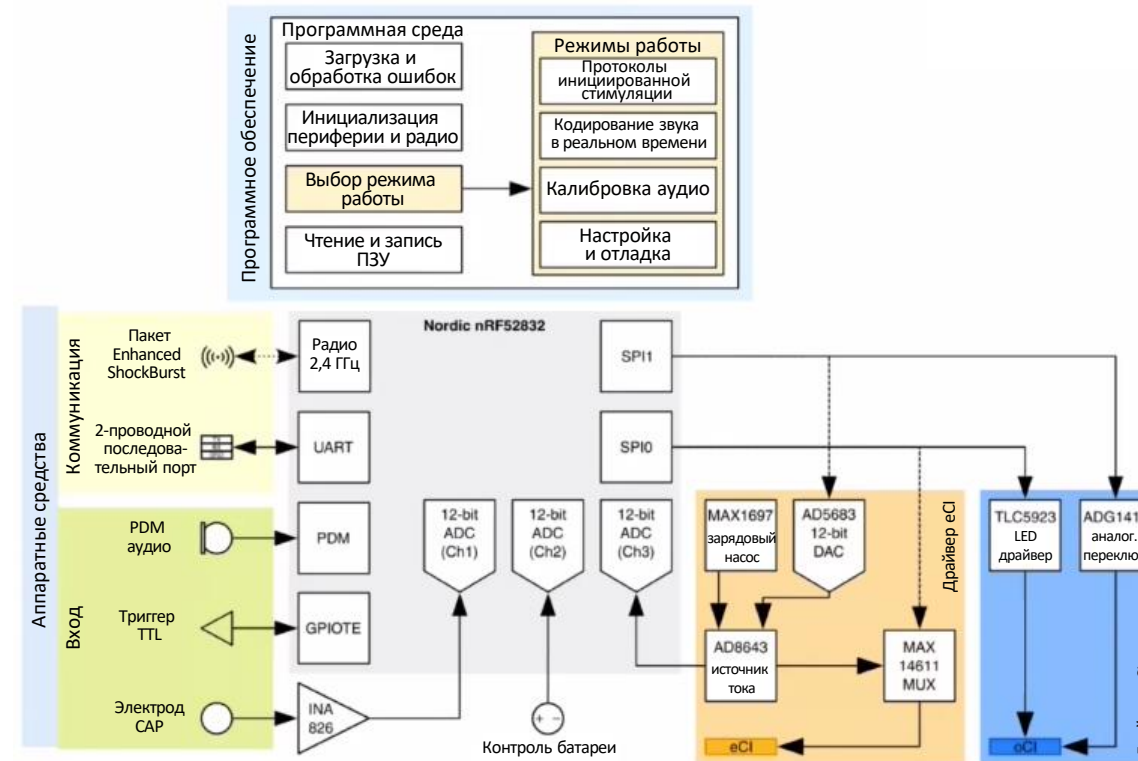
Лукаш Яблонский



Томаш Харцош



Герхард Хох



Jablonski, Harczos et al., bioRxiv 2020

Разработка доклинических систем оптических кохлеарных имплантов



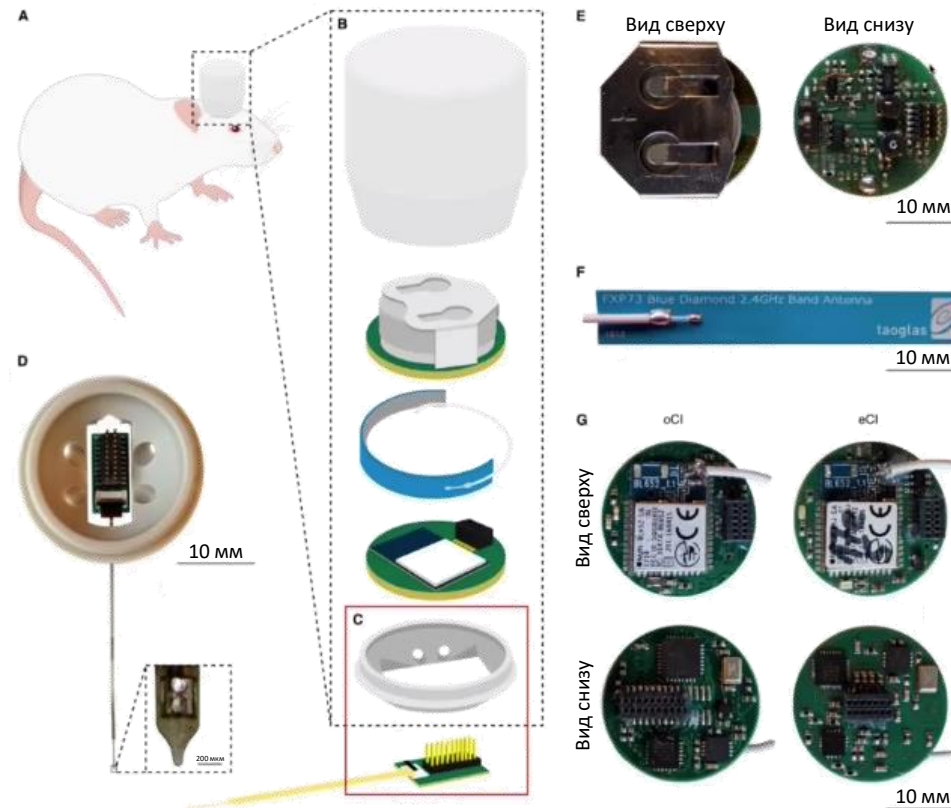
Лукаш Яблонский



Томаш Харцош



Герхард Хох



Jablonski, Harczos et al., bioRxiv 2020

Первая многоканальная оптогенетическая стимуляция посредством микромеханических LED-oCI



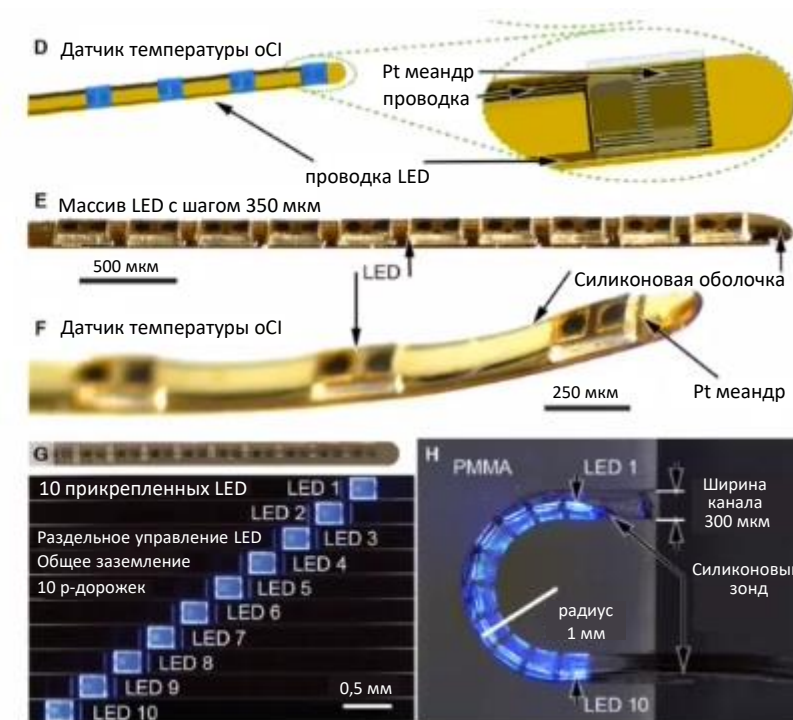
Патрик Рутер



Михаэль Шверцле



Даниэль Кеппелер



В первых оптогенетических имплантах использовались коммерческие (довольно крупные) светодиоды (LED)

Keppeler, Schwarzle, Harczos et al., Sci Translat Med 2020

Первая многоканальная оптогенетическая стимуляция посредством микромеханических LED-oCI



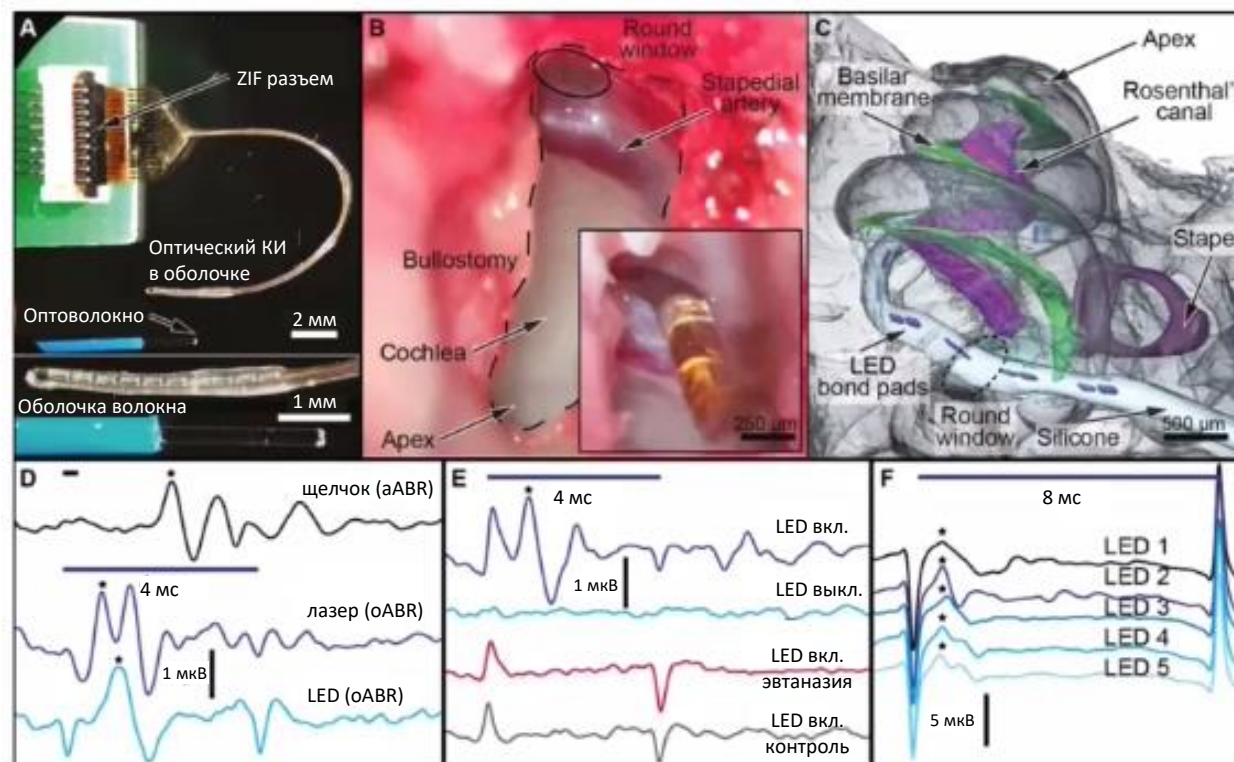
Даниэль Кеппелер



Томаш Харцощ



Герхард Хох



Надписи на рис. В (начиная сверху, по часовой стрелке):
 круглое окно
 стременная артерия
 250 мкм
 верхушка
 улитка
 булlostома (аналог кохлеостомы у грызунов)

Надписи на рис. С (начиная сверху, по часовой стрелке):
 верхушка
 канал Розенталя
 стремя
 500 мкм
 силикон
 круглое окно
 контактные площадки светодиодов
 основная мембрана

Keppeler, Schwärzle, Harczos et al., Sci Translat Med 2020

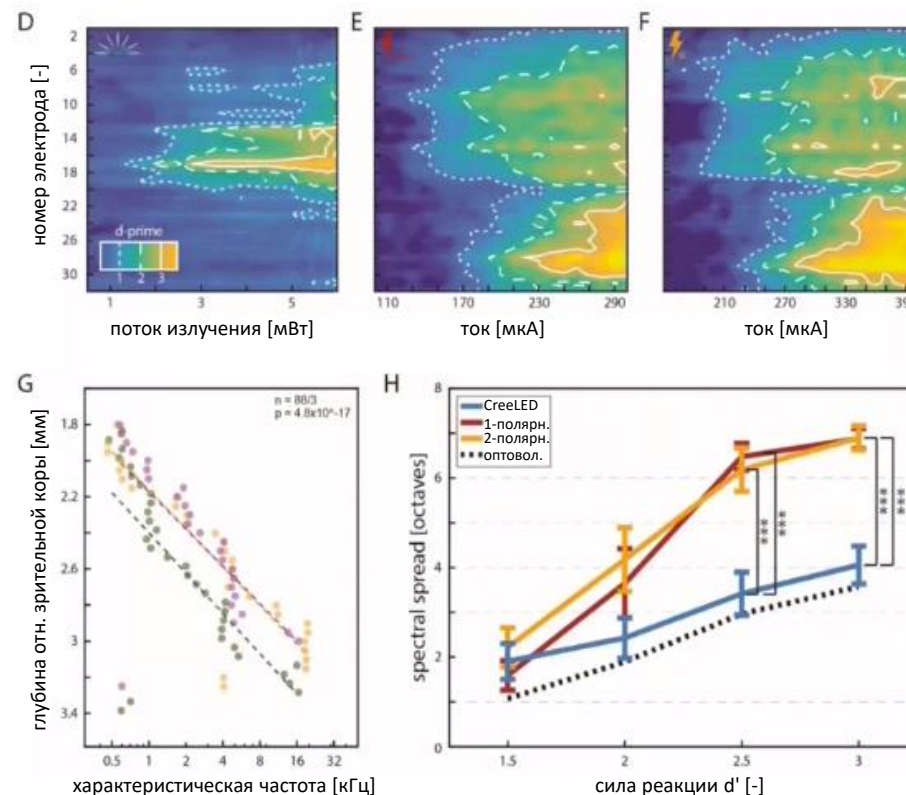
Первая многоканальная оптогенетическая стимуляция посредством микромеханических LED-oCI



Александр Дитер



Даниэль Кеппелер



Keppeler, Schwärzle, Harczos et al., Sci Translat Med 2020

Первая многоканальная оптогенетическая стимуляция посредством микромеханических LED-oCI



Беттина Вольф



Герхард Хох



Томаш Харцош



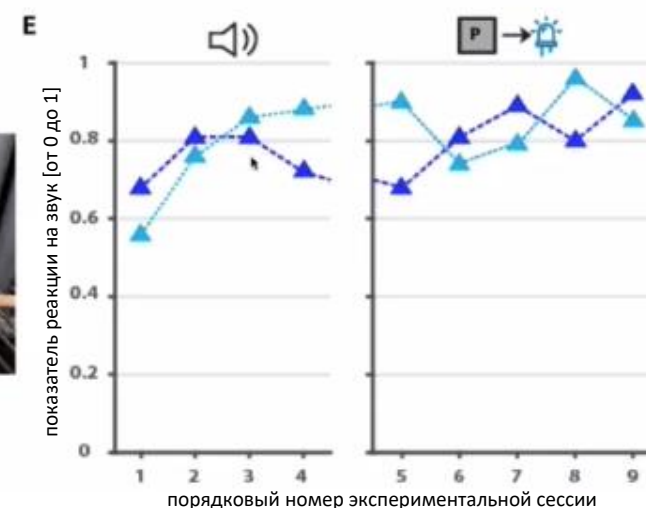
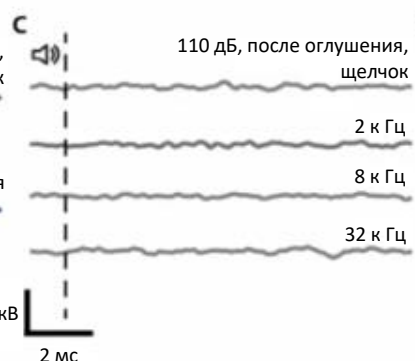
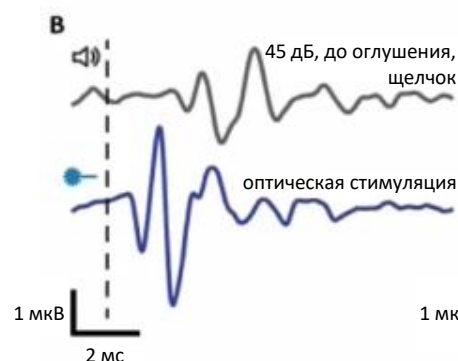
Александр Дитер



Лукаш Яблонский



Даниэль Кеппелер



Keppeler, Schwärzle, Harczos et al., Sci Translat Med 2020

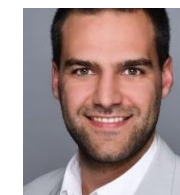
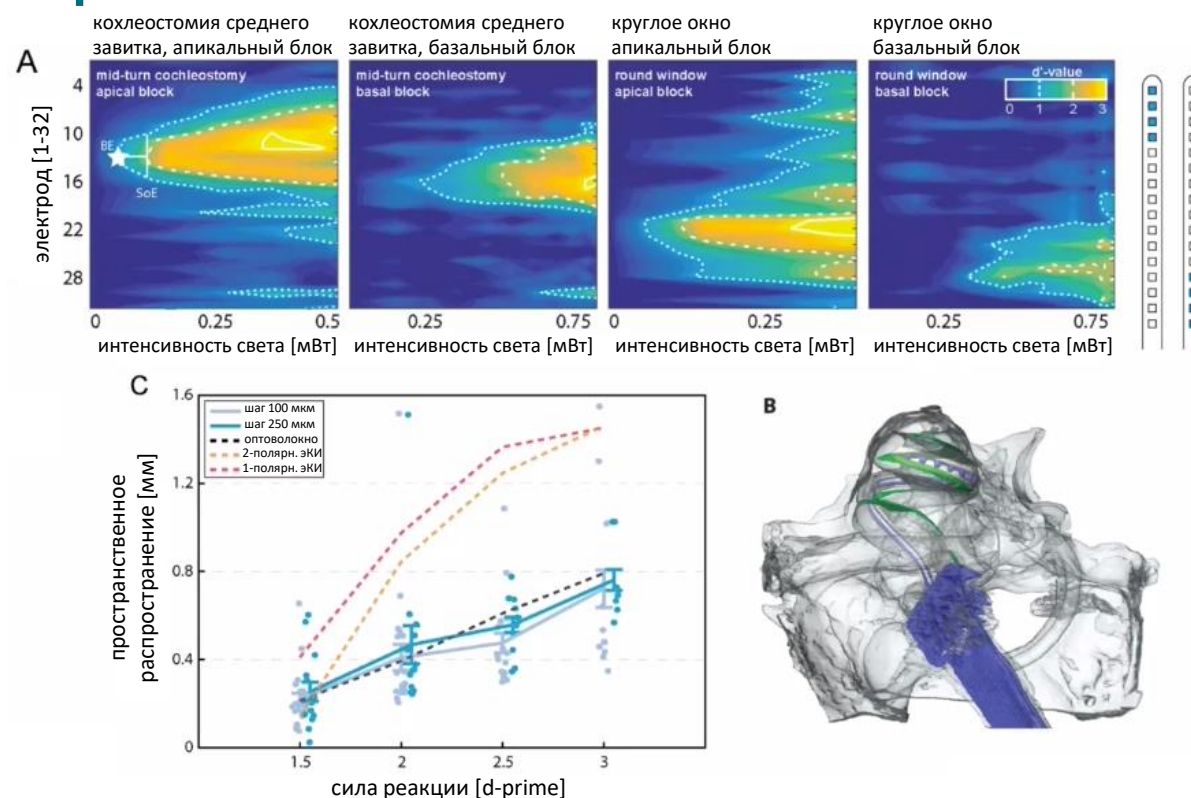
Первая многоканальная оптогенетическая стимуляция посредством μ LED-оСИ



Александр Дитер



Даниэль Кеппелер



Эрик Кляйн



Патрик Рутер

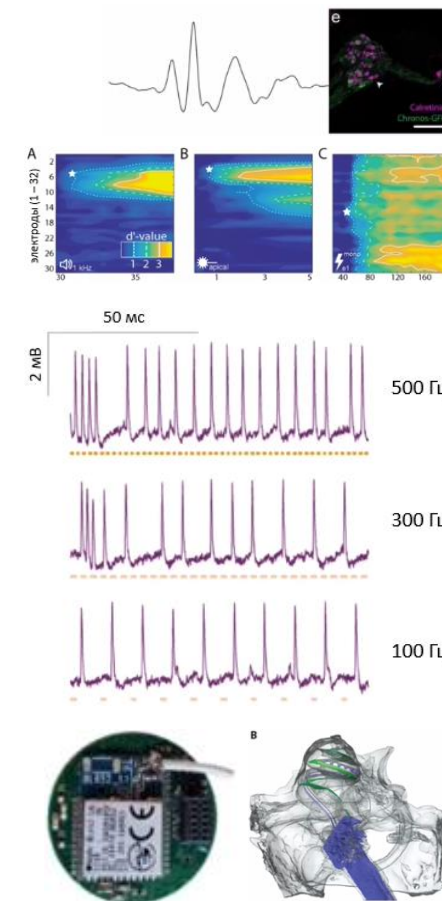
Dieter, Klein et al., EMBO Mol Med 2020

Обзор

- Введение
- Применение и характеристики оптогенетической стимуляции слухового нерва у грызунов
- Развитие технологий
- Выводы

Выводы

- Оптигенетическая стимуляция слухового нерва выполнима у грызунов
- Оптическая стимуляция позволяет добиться частотной избирательности, близкой к физиологической
- Использование ультра-быстрых канальных родопсинов позволяет добиться скорости разрядов, близкой к физиологической
- Доклинические системы многоканальных оптических кохлеарных имплантов, основанные на светодиодах, восстанавливают слух у грызунов с моделированной человеческой глухотой



Автор выражает благодарность всем, кто внес свой вклад в эту работу



Герхард Хох



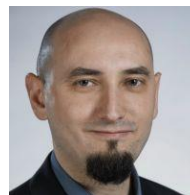
Астрид
Клинге-Штраль



Кай Бодензик



Томаш
Харцош



Владан
Ранкович



Маркус
Йешке



Александр
Дитер



Кристиан
Вробель



Давид Лопес



Карлос
Дуке



Даниэль
Кеппелер



Антуан Юэ



Бурак Бали



Лукаш
Яблонский



Томас Маер



Фадель
Эль-Май



Ануприя
Тирумалай



Беттина
Вольф



Борис
Сагалаев



Артур
Митtring



Лакшай
Хурана



OptoGenTech



Даниэль
Кеппелер



Кристиан
Госслер



Ульрих
Шварц



Тобиас
Мозер



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



OptoGenTech

Автор выражает благодарность всем, кто внес свой вклад в эту работу

Контактная информация: tmoser@gwdg.de
www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de

Финансирование:

ERC AdG OptoHear

DPG (SFB 889, CNMPB, программа Лейбница)

BMBF (BFNT, "Оптический КИ"), земля Нижняя Саксония,

Ассоциация Лейбница

Общество Макса Планка



Соавторы:



Эрнст Бамберг
Томас Магер
и др.



Кристиан Госслер
Михаэль Шверцле
Патрик Рутлер



Роланд Хесслер
Герхард Фогт
Кэролайн Гарнхэм
Даршан Шах



TECHNISCHE UNIVERSITÄT
CHEMNITZ

Ульрих Шварц

Фолькер Бусскамп
Тим Зальдит
Себастьян Кюглер