



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Inhibition der pathologischen retinalen Neovaskularisation durch α -
Defensine**

Autor: Matina Economopoulou
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

Die proliferativen Retinopathien sind immer noch heutzutage die Hauptursache für erhebliche Visuseinschränkung und Erblindung. Das Hauptmerkmal bei den proliferativen Retina-Erkrankungen ist die nicht regulierte Gefäßneubildung (Angiogenese). Die Gefäßneubildung wird von der Hypoxie-getriggerten Überproduktion von Wachstumsfaktoren (VEGF) und den Integrin-medierten Interaktionen des Endothels mit der extrazellulären Matrix koordiniert.

In der Regulation der Angiogenese können inflammatorische Zellen eine wichtige Rolle spielen. In den azurophilen Granula der Neutrophilen befinden sich die α -Defensine, eine Familie von 4 antimikrobiellen kationischen Peptiden. Vor kurzem wurde eine inhibitorische Rolle der α -Defensine in Endothelfunktionen gezeigt, die sich auf den Einfluss der α -Defensine auf die Interaktion zwischen dem α β 1-Integrin und dem Fibronectin zurückführen lässt. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der α -Defensine im Rahmen der proliferativen Retinopathie untersucht.

In vitro haben die α -Defensine die α 5 β 1-Integrin-abhängige Adhäsion und Migration von retinalen Endothelzellen, die VEGF-induzierte Hyperpermeabilität und die Proliferation von retinalen Endothelzellen, sowie deren Kapillarenentstehung spezifisch gehemmt. Im Model der Frühgeborenenretinopathie in vivo konnten wir eine deutliche Hochregulation vom α 1-Integrin und vom Fibronectin in den proliferierenden retinalen Gefäßen nachweisen. In diesem Model hat die systemische und lokale Gabe von α -Defensinen die Neovaskularization um jeweils 45% und 60% reduziert. Mäuse, die mit dem blockierenden Antikörper gegen α 5-integrin behandelt wurden, zeigten eine gleichwertige Inhibition der retinalen Neovaskularisation.

Weiterhin waren α -Defensine in der humanen diabetischen Retina anwesend, wobei in nicht-diabetischen Retinas die α -Defensine nicht detektiert wurden. α -Defensine waren überwiegend in der Nähe von nicht proliferativen Gefäßen der diabetischen Retina zu finden, wobei keine positive Färbung in den proliferativen Gefäßen identifiziert werden konnte.

Zusammenfassend sind die α -Defensine potente Regulatoren der pathologischen retinalen Angiogenese und könnten somit die Basis für die Entwicklung einer neuen Klasse von anti-angiogenen Wirkstoffen darstellen, die in den proliferativen Retinopathien eingesetzt werden könnten.