



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

Glyoxalase-I und RAGE in einem Mausmodell der diabetischen Retinopathie

Autor: Philipp Michel
Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

Hintergrund: Die diabetische Retinopathie als mikrovaskuläre Spätkomplikation des Diabetes mellitus ist ein schwerwiegendes und häufiges Krankheitsbild, das unbehandelt zu progressiven Visuseinschränkungen führt. In den Industrienationen gilt die Erkrankung als häufigste Ursache für Erblindung bei Menschen im erwerbsfähigen Alter. Die *unifying hypothesis* von Brownlee et al. bildet die Grundlage für das Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge. Dabei steht die endotheliale Dysfunktion im Mittelpunkt des Konzepts. In der Retina ist die Vasoregression als Folge der endothelialen Dysfunktion durch einen Verlust von Perizyten und Endothelzellen, sowie durch die Ausbildung von azellulären Kapillaren charakterisiert. Die Rolle des Enzymsystems der Glyoxalase, als Mechanismus zur Detoxifikation der *advanced glycation endproducts* (AGEs), sowie des Rezeptors für AGEs (RAGE), ist in diesem Zusammenhang noch nicht abschließend geklärt.

Fragestellung: Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, welche Funktionen die Glyoxalase-I sowie der Rezeptor für AGEs im Kontext der diabetischen Retinopathie einnehmen. Konkret wurde zunächst die Frage untersucht, ob die Dauer der chronischen Hyperglykämie die Aktivität der retinalen Glyoxalase-I beeinflusst. Weiterhin wurde analysiert, welche Auswirkungen ein Knockdown der Glyoxalase-I sowie ein Knockout von RAGE auf der Ebene der Genexpression zeigen. Auch die morphologischen Effekte im Hinblick auf retinale mikrovaskuläre Schädigung wurden untersucht.

Methodik: Für die Studie wurde ein Tiermodell der diabetischen Retinopathie mit C57BL/6J-Mäusen verwendet. Untersucht wurden Wildtypen, Glyoxalase-I-Knockdowns sowie RAGE-Knockouts zu verschiedenen Zeitpunkten. Zur Analyse der retinalen Präparate der Versuchstiere wurden Methoden wie Enzymaktivitätsbestimmungen, TaqMan qPCR und retinale Morphometrie verwendet.

Ergebnisse: Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der Glyoxalase-I in Abhängigkeit der Dauer der Hyperglykämie moduliert wird. Ebenfalls ergab die Analyse der retinalen Genexpressionsdaten, dass der Knockout von RAGE die Expression der Glyoxalase-I erhöht. Des Weiteren konnte eine verringerte Expression von VEGF in der frühen Phase der diabetischen Retinopathie nachgewiesen werden. Die Analyse der retinalen Morphometriedaten zeigte, dass der Knockdown der Glyoxalase-I retinale Endothelzellschädigung verursacht.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass Glyoxalase-I und RAGE wichtige Faktoren in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie sind. Zum einen fördert das Ausschalten der Glyoxalase-I retinale Endothelzellschädigung, was das protektive Potential des Enzymsystems unterstreicht. Zum anderen wird die Aktivität der Glyoxalase-I durch die Dauer der Hyperglykämie beeinflusst. Ebenfalls bestätigen die Ergebnisse der Genexpressionsanalyse Resultate von anderen Autoren, die eine Regulation der Glyoxalase-I über den Rezeptor für AGEs beschreiben.

In Zusammenschau publizierter Literatur und der vorliegenden Studie ist ein Zusammenhang zwischen Glyoxalase-I und RAGE in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie zu vermuten.