



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

**Die Bedeutung der Nukleosiddiphosphatkinase in der  
physiologischen und pathologischen Angiogenese in der  
Mausretina**

Autor: Vicki Marie Butenschön  
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. Y. Feng

**Einleitung:**

Die Angiogenese spielt eine bedeutende Rolle bei physiologischen und pathologischen Prozessen wie der Wundheilung, dem Tumorwachstum und der diabetischen Retinopathie. Die Nukleosiddiphosphatkinase B (NDPKB) aktiviert Rezeptor-unabhängig heterotrimere G-Proteine welche eine Rolle bei der Angiogenese spielen. Unser Anliegen war es daher die Funktion der NDPKB bei der Angiogenese in der Retina mittels einer NDPKB Knockout Maus zu untersuchen.

**Material und Methoden:**

NDPKB Knockout Mäuse (KO) und Wildtyp (WT) Geschwister wurden verwendet. Für die physiologische Angiogenese wurden die Mäuse am 5. und 10. postnatalen Tag (p5 und p10) terminiert. Das retinale oberflächliche (am p5) und tiefe Gefäßnetz (am p10) wurden durch Isolectin-FITC oder Kollagen IV visualisiert und quantifiziert. Für die pathologische Angiogenese wurden Mäuse einem hypoxie-induziertem Retinopathie Modell (ROP Modell) unterzogen: am 7. postnatalen Tag wurden sie für 5 Tage in 75% Sauerstoff platziert. Am 12. Tag (p12) wurden sie aus dem Sauerstoffkäfing entnommen und für weitere 5 Tage in Raumluft platziert. Das Ausmaß der pathologischen Angiogenese unter Hypoxie an p17 wurde anhand der neovaskulären Zellkerne vor der inneren Grenzmembran auf der PAS-gefärbte retinalen vertikalen Schnitte evaluiert. Darüber hinaus wurde der Einfluss der NDPKB auf die Angiogenese im Hindlimb Modell untersucht.

**Ergebnisse:**

Wir konnten keinen Einfluss der NDPKB auf die retinale physiologische Angiogenese feststellen. Das Ausmaß der Fläche des oberflächlichen Gefäßnetz bei p5 und des tieferen Gefäßnetz bei p10 in NDPKB KO Mäusen zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu WT Mäusen. In der pathologischen Angiogenese konnte bei p12 kein signifikanter Unterschied in avaskulären Zonen zwischen KO und WT festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der hypoxie-induzierten prä-retinalen Neovaskularisation (um 70%) in NDPKB KO im Vergleich zu WT Mäusen. Im Hindlimb Modell konnte eine signifikante Verzögerung des Blutdurchflusses und der Regenerierung der Gefäße nach ischämischen Reizen festgestellt werden. Darüber hinaus wurde eine Reduzierung der VEGFR-2 Expression in der NDPKB KO Retina im ROP Modell nachgewiesen.

**Zusammenfassung:**

Unsere Daten zeigen, dass die NDPKB keinen signifikanten Einfluss auf die physiologische Angiogenese ausübt. Die NDPKB übt aber einen signifikanten Einfluss auf die pathologische Angiogenese im ROP Modell und Hindlimb Angiogenese Modell aus. Die reduzierte Angiogenese in NDPKB defizienten Mäusen ist mit der verminderten VEGFR-2 Expression assoziiert. Die NDPKB könnte aufgrund ihrer Eigenschaften ein wichtiges Target bei der pathologischen Angiogenese, wie zum Beispiel der diabetischen Retinopathie sein.