



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

**Einfluss von hoher Glukose und dem reaktiven Dicarbonyl
Methylglyoxal auf die Angiogenese – Pilotuntersuchungen im
Zebrafisch (*Danio rerio*)**

Autor: Jennifer Pohl
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

Methylglyoxal ist ein hoch reaktives Dicarbonyl, das u. a. im Rahmen der Hyperglykämie bei Diabetes mellitus vermehrt entsteht und den Hauptvorläufer der intrazellulären AGEs darstellt. Diese nehmen unter den pathobiologischen Schädigungswegen und insbesondere bei der Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen eine besondere Rolle ein. Dennoch ist speziell über die Wirkungen von Methylglyoxal auf Gefäße *in vivo* wenig bekannt.

In dieser Arbeit konnten erstmals in einem neuen Modell, dem *tg(fli1:EGFP)* Zebrafischembryo, vaskuläre Schäden durch hohe Glukosekonzentrationen sowie Methylglyoxal nachgewiesen werden. Jene äußerten sich als aberrante Aussprossungen und Mehrverzweigungen an den intersegmentalen Gefäßen als Zeichen einer übermäßigen Angiogenese in dieser transgenen Zebrafischlinie, welche durch die Expression eines fluoreszierenden Proteins im Endothel sowie durch die Transparenz der Embryonen eine nicht-invasive, mikroskopische Darstellung ihres Gefäßsystems ermöglicht. Die Fehlbildungen an den Gefäßen konnten bereits nach einer sehr kurzen Inkubation von 42 h induziert werden und zeigten bei zunehmender Expositionsdauer eine deutliche Progredienz.

In anschließenden Arbeiten wurde der daran beteiligte Mechanismus identifiziert. Er besteht in einer Hyperaktivierung des VEGF-Rezeptors 2.

Die Resultate dieser Arbeit geben Anlass für weitere Studien am Zebrafischembryo bzgl. vaskulärer Schäden durch Glukose und Methylglyoxal. Sollte sich auch in dessen Retina eine übermäßige Angiogenese induzieren lassen, käme er evtl. als ergänzendes Modell für die proliferative Retinopathie in Frage. Durch die Vorteile des Zebrafisches hinsichtlich der Haltung, Kosten sowie der raschen Entwicklung bzw. Ausbildung von o. g. vaskulären Schäden eignet er sich zudem sehr gut für das Screening neuer Medikamente, wie z. B. anti-diabetischer und anti-angiogenetischer Substanzen oder Präparate gegen Methylglyoxal. Deren Effektivität ließe sich relativ schnell und einfach an einer großen Anzahl von Tieren beurteilen und ermöglicht eine entsprechende Selektion, bevor die Wirkstoffe an höheren Säugetiermodellen angewendet werden.