



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

Die ODDluc-knock-in-Maus im OIR-Modell Analyse zur Wichtigkeit des Reporters im Modell einer Hypoxie-bedingten Retinopathie

Autor: Lynn Werhahn-Flatow
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

Die vorliegende Arbeit evaluiert die Erweiterung des etablierten OIR-Modells der Maus. Im untersuchten Modell wird mittels eines Knock-ins der ODD-Luciferase als Reporter und nachfolgender Hypoxie-abhängiger Expression eine verbesserte Quantifizierung und Lokalisation derselben ermöglicht. Wir konnten zeigen, dass es durch diese Markierung zu keiner relevanten Veränderung des zu Grunde liegenden Pathomechanismus kommt und das Modell damit geeignet für dessen weitere Untersuchung ist.

Unsere Untersuchungen führten wir an heterozygoten ODDluc knock-in Mäusen durch. Diese wurden direkt nach Geburt in eine hyperoxische Atmosphäre und nach zwölf Tagen wieder in Raumluftverbracht, um eine pathologische Angiogenese der Retina zu erzeugen. Am 18. Lebenstag erfolgte die Euthanasierung und Entnahme der Augen für weitere Analysen räumlicher und zeitlicher Marker einer Hypoxie.

Hierzu stellten wir immunhistochemisch eine konsistente Kumulation des Reporters ODD-Luciferase innerhalb der Retina dar. Weiterhin konnten wir durch Assay-basierte Quantifizierung der ODDluc-Konzentration im Verlauf des OIR-Modells zeigen, dass die Expression des Reporters wie erwartet mit einer verstärkten Angiogenese korreliert. Quantitative Analysen der Expression weiterer Elemente einer Hypoxiereaktion zeigten Muster für VEGF, Ang2, EPO und GFAP konsistent zum Ausgangsmodell. Diese Muster können als Baseline für künftige Untersuchungen am vorliegenden Modell dienen.

Insgesamt zeigt sich das OIR-Modell nach Knock-in der ODD-Luciferase konsistent in Kernkomponenten der Hypoxiereaktion und Angiogenese der Retina, sodass nach der vorliegenden Arbeit von einer Tauglichkeit für weiterführende Untersuchungen dieses Pathomechanismus ausgegangen werden kann.