



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

Die microRNA Signatur der nicht-proliferativen und proliferativen diabetischen Retinopathie und ihre Assoziation mit Perizytenverlust bei nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie

Autor: Julian Friedrich
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

Diabetische Retinopathie ist eine der führenden Ursachen für Erblindung weltweit. Die therapeutischen Möglichkeiten der diabetischen Retinopathie sind begrenzt, so dass für die Erkrankung dringend neue Möglichkeiten benötigt werden, ihre Progression abzumildern oder gar gänzlich zu verhindern.

Um dieses Ziel zu erreichen, besteht ein Ansatz im Erforschen der Wechselwirkung von diabetischer Retinopathie und microRNAs. microRNAs sind kleine, nicht-codierende RNAs, die die Genexpression beeinflussen. Da die diabetische Retinopathie mit einer veränderten Expression von microRNAs einhergeht, wird vermutet, dass diese Veränderung der microRNA Expression eine Veränderung des Proteinprofils bedingt, was letztendlich zur Pathogenese und dem Verlauf der diabetischen Retinopathie beiträgt. Gleichfalls eröffnen sich durch Modulation der microRNA Expression neue Therapieoptionen. microRNAs sind in der frühen Phase der diabetischen Retinopathie jedoch unzureichend charakterisiert. Gleichzeitig ist aufgrund methodischer Schwierigkeiten wie passender Tiermodelle oder der Unerreichbarkeit der menschlichen Retina als Probenmaterial wenig über die microRNA Expression in der proliferativen Phase der diabetischen Retinopathie bekannt.

Ziel der Arbeit war daher, die in der frühen nicht-proliferativen und der proliferativen Phase der diabetischen Retinopathie veränderten exprimierten microRNAs zu identifizieren. Hierfür wurde die microRNA Expression in der Retina junger Ins2Akita Mäuse stellvertretend für die frühe Phase der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie untersucht, während die microRNA Expression im Glaskörper von Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie für die proliferative Phase der diabetischen Retinopathie untersucht wurde.

In der frühen Phase der diabetischen Retinopathie waren die microRNAs miR-92b-3p und -874-3p vermehrt exprimiert, während miR-374b-5p vermindert exprimiert war. Diese veränderte microRNA Expression war mit einem Verlust an Perizyten assoziiert, wo Hyperglykämie die Expression von miR-874-3p erhöhte und miR-874-3p *MAP3K14*, *NOTCH1*, *NOTCH3*, *PARP14* und *PROX2* regulierte. Da die Perizytenfunktion von NOTCH1 und NOTCH3 abhängt, könnte Hyperglykämie somit über eine Erhöhung von miR-874-3p und die damit einhergehende Verminderung von NOTCH1 und NOTCH3 zu Perizytenverlust führen.

Bei proliferativer diabetischer Retinopathie waren im Glaskörper die microRNAs miR-20a-5p, -23b-3p, -142-3p, -185-5p, -326 und -362-5p vermehrt exprimiert. Obwohl der Ursprung dieser vitrealen microRNAs unbekannt ist, hat jede angiogenes Potential, was sie als therapeutische Ziele interessant macht.

Diese Erkenntnisse erweitern das Bild um microRNAs bei diabetischer Retinopathie, da sie zeigen, welche microRNAs in der frühen nicht-proliferativen und der proliferativen Phase der diabetischen Retinopathie verändert exprimiert sind. Diese microRNAs können daher unser generelles Verständnis der Erkrankung verbessern und stellen potentielle Ziele für eine interventionelle Therapie bei diabetischer Retinopathie dar.