



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

**Phänotypische Charakterisierung von Leber und Retina eines
Mausmodells für die neue Organellen-Interaktionserkrankung
ACBD5-Defizienz**

Autor: Warda Darwisch
Institut / Klinik: Mannheim Center for Translational Neuroscience
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Islinger

Das Syndrom Retinale Dystrophie mit Leukodystrophie wurde 2013 erstmalig mit einer Frame-Shift-Mutation im peroxisomalen Membranprotein ACBD5 assoziiert und zählt damit zum Formenkreis der peroxisomalen Stoffwechselstörungen. Peroxisomen sind ubiquitäre Zellorganellen, die in einem dynamischen Netzwerk mit anderen Zellorganellen interagieren. Funktionell sind sie u. a. für die β -Oxidation von langkettigen Fettsäuren sowie für die Synthese von Plasmalogenen essenziell – beides Lipidspezies, die in der Retina angereichert sind. Folgerichtig zeigen sowohl Patient*innen als auch Mausmodelle mit peroxisomalen Stoffwechselstörungen Retinadegenerationen. Für ACBD5-defiziente Patient*innen sind z. B. klinisch Visusverlust, Gesichtsfelddefekte und suspekta Fundusgranulationen beschrieben. Der Pathomechanismus dieser genetischen Retinopathien ist bis heute nicht gründlich untersucht und verstanden.

Das Fehlen des ACBD5 ist auf molekularer Ebene mit einer Organellen-Interaktionsstörung assoziiert: ACBD5 bildet ein Tethering-Komplex mit VAPA und VAPB des Endoplasmatischen Retikulums. Für die grundlegende Charakterisierung der neu entdeckten Erkrankung ACBD5-Defizienz wurde ein Mausmodell eines C57BL/6N-Strangs mit supprimiertem *Acbd5*-Gen (*Acbd5*-KO) verwendet. Retina und Leber – als metabolisch für die Retina essenzielles Organ – wurden im Vergleich zu einer Wildtyp-Mausgruppe (WT) anhand von Licht-, Immunfluoreszenz- und Elektronenmikroskopie sowie Western-Blotting und Lipidomics charakterisiert.

Ein hepatischer Phänotyp entwickelte sich nicht. Subzellulär zeigten sich eine Erhöhung der Peroxisomenzahl, eine Reduktion der Membrankontakte zwischen Peroxisom und Endoplasmatischem Retikulum, sowie morphologische Veränderungen der Peroxisomen. Des Weiteren waren Proteine der peroxisomalen und mitochondrialen β -Oxidation, deren Expression durch PPAR α hochreguliert wird, erhöht. Lipidanalytisch lag bei *Acbd5*-KO in Lebergewebe eine Abnahme von C22:6 Phospholipiden sowie eine Zunahme sehr langkettiger Fettsäuren vor.

Auch retinal zeigten sich auf subzellulärer Ebene äquivalente Hinweise auf Defekte in der Organellen-Interaktion: mit 12 Monaten nahm die Peroxisomenzahl zu und gleichzeitig bildeten sich heterogene Lysosomen-Aggregate in den äußeren plexiformen Schichten als Hinweis auf eine Störung des Lipidstoffwechsels. Weitere Analysen demonstrierten, dass die Lysosomen-Aggregate im Bereich der Zellkörper der Müller-Glia lokalisiert sind. Phänotypisch resultierte die ACBD5-Defizienz in einer Degeneration der Photorezeptoren mit begleitenden astro- und mikroglialen Inflammationsprozessen. Ursache des retinalen Phänotyps könnte im retinalen Pigmentepithel liegen, das über das altersentsprechende Maß hinaus Zellform- und Phospholipid-Alterationen und damit eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Retina-Schranke aufwies.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen erstmalig den retinalen Phänotyp des ACBD5-defizienten Mausmodells mit typischen degenerativen Veränderungen. Jener korreliert einerseits mit den subzellulären Veränderungen von Leber- und Retinazellen; und andererseits mit der klinischen Visusabnahme. Die gewonnenen Erkenntnisse liefern wertvolle Hinweise auf die Funktion des Peroxisoms und ihrer Organellen-Interaktion für die strukturelle und funktionelle Stabilität von retinalem Pigmentepithel und Neuroretina.