



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

**Die Funktion der neurovaskulären Einheit bei experimenteller Retinopathie —
Inflammation und interzelluläre Kommunikation**

Autor: Matthias Kolibabka
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

Diabetische Retinopathie ist eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus und eine der Hauptursachen für erwerbseinschränkenden Visusverlust in industrialisierten Nationen. Durch die Identifikation von unterschiedlichen Subtypen des Diabetes mellitus Typ 2 und die Tatsache, dass sich insbesondere vasoregressive auch nach Normalisierung der Blutzuckerspiegel fortsetzen, ist es wahrscheinlich, dass es unterschiedliche pathogenetische Wege gibt, die in der phänotypischen Präsentation der diabetischen Retinopathie münden. Hierbei sind die Homöostase und interzelluläre Kommunikation innerhalb der neurovaskulären Einheit von entscheidender Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit wurden in drei Rattenmodellen mit unterschiedlichem metabolischem Hintergrund die Ähnlichkeit der neuroretinalen Phänotypen bestätigt, wobei in allen Modellen inflammatorische Signalwege und die Aktivierung retinaler Mikroglia zentrale Bestandteile in der Pathogenese sind. In der PKD Ratte, einem normoglykämischen Modell der diabetischen Retinopathie mit niedrigen Spiegeln an reaktiven Metaboliten, konnte eine Aktivierung des glialen Komplementsystems, insbesondere mit seinem Anaphylatoxinsignalweg des C3a-C3a Rezeptors, als wesentlicher Bestandteil der Inflammation der inneren Retina identifiziert werden.

Der in allen drei Modellen in Mikroglia verstärkt exprimierte Aktivierungsmarker CD74 wurde als Modulator nicht nur der pro- sondern auch der anti-inflammatorischen Antwort aktivierter Mikroglia charakterisiert werden, der durch eine Kontrolle der nukleären Translokation von NFκB eine unkontrollierte Produktion von Zytokinen und reaktiven Stickoxidradikalen verhindert. Des Weiteren konnte durch Charakterisierung der Expressionsänderung von interzellulären Kommunikationsmolekülen demonstriert werden, dass sich die Rattenmodelle nicht nur hinsichtlich ihrer auslösenden Faktoren, sondern auch in ihren pathogenetischen Wegen hin zu einem ähnlichen Phänotyp unterscheiden. Dabei sind die unterschiedlichen Signalwege in verschiedenen Kompartimenten innerhalb der neurovaskulären Einheit lokalisiert. In der PKD Ratte konnte hierdurch mit einer Expressionssteigerung des Transkriptionsfaktors *Lef1* erstmalig ein protektiver Mechanismus beschrieben werden, der trotz des beobachteten Verlustes von Perizyten eine Steigerung der kapillären Permeabilität verhindert. Mit der H3K36me3 Histonmodifikation konnte eine mögliche Ursache für einen fortgesetzten Perizytenverlust trotz normalisierter Blutzuckerspiegel in diabetischen Mäusen identifiziert werden, die bereits vor Einsetzen des Perizytenverlustes gesteigert ist und deren induzierte Genexpressionsveränderungen eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels überdauern.

Zum Schluss wurde die neurovaskuläre Einheit im späten, dem proliferativen, Stadium der diabetischen Retinopathie untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass der in proliferativer Retinopathie beobachtete neuroretinale Funktionsverlust den avaskulären Arealen entstammt, während die Funktion in den neovaskularisierten Arealen erhalten bleibt. Mit dem neuroprotektiven Erythropoietin und einer Aggregation von SUMOyliertem HIF-1α im Bereich der Neovaskularisationen konnten zwei mögliche Mechanismen, neben einer suffizienten Perfusion durch die Neovaskularisationen selbst, beobachtet werden, die protektive Effekte auf die innerretinalen Neurone haben. Im Modell der proliferativen Retinopathie wurde dann der Effekt des antiinflammatorischen DPP-4 Inhibitors Linagliptin untersucht, von dem durch die Steigerung von pro-angiogenem SDF-1α eine Aggravierung der Neovaskularisation erwartet wurde. Im Modell der Sauerstoff-induzierten Retinopathie zeigte sich jedoch eine GLP-1 Rezeptor unabhängige anti-angiogene Wirkung des Linagliptin, die durch eine Inhibition des pVEGFR1175 mit seinen intrazellulären Signaltransduktoren vermittelt wurde. Damit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Pathogenese der diabetischen Retinopathie vom metabolischen Typus abhängig ist, was eine personalisierte Therapie und Prävention der diabetischen Retinopathie notwendig macht. Außerdem wurden neue mögliche therapeutische Ziele identifiziert, die eine solche zielgerichtete personalisierte Therapie ermöglichen können, und es konnte gezeigt werden, dass in der proliferativen diabetischen Retinopathie die Stabilisierung von Neovaskularisationen ein valides therapeutisches Konzept darstellen kann.