



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

Serum-Carnosinase als Risikofaktor in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie im Mausmodell

Autor: Jacqueline Raum
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die diabetische Retinopathie (DR) ist weltweit eine häufige Ursache für Visusverlust mit deutlichen sozioökonomischen Auswirkungen, da es in der westlichen Welt die häufigste Ursache für Blindheit im erwerbsfähigen Alter darstellt und somit potentiell eine Berufsunfähigkeit bis in hohes Alter mit sich ziehen kann. Die Retina ein hochaktives Gewebe mit einer komplexen Zell-Zell-Interaktion von vaskulären, glialen und neuronalen Zellen. Bei der DR ist die gesamte neurovaskuläre Einheit betroffen. Carnosin ist ein in der Natur (v.a. in Fleisch) vorkommendes Dipeptid, welchem vielfältige positive Eigenschaften und protektive Effekte auf chronisch-entzündliche Erkrankungen zugesprochen werden.

Im BTBR-ob/ob Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine orale Carnosinzufuhr im Vergleich zu unbehandelten Tieren zu geringeren Nüchternblutzucker und HbA1c- Werten durch eine gesteigerte Insulinsekretion führt. Weiterhin ist beschrieben, dass sich eine orale Carnosin substitution bei Nagern positiv auf die Entwicklung diabetischer Langzeitkomplikationen (DN, DR) auswirkt. Spiegelbildlich führte eine Carnosinase-Überexpression (CN1+) im BTBR-ob/ob Mausmodell zur aggravierten DN, gekennzeichnet durch ein erhöhtes Albumin-Kreatinin-Ratio und eine verschlechterte Histopathologie der Nieren. Über die Carnosin Wirkung auf die retinale Histopathologie und dessen Wirkungsweise in der Retina ist wenig bekannt.

Das Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss des Carnosin-Carnosinase-Systems auf die Retina zu beschreiben.

Hierzu wurden diabetische BTBR-ob/ob Mäuse mit Carnosin supplementierten und solchen Mäusen verglichen, die eine Carnosinase-Überexpression (CN1+) im Serum haben. Die Dipeptidkonzentration in der Retina zeigten sich unter einer Carnosinase-Überexpression vermindert und unter Carnosin Supplementierung erhöht. In der Retina zeigte sich ein Perizytenverlust und Vasoregression und eine gliale Aktivierung in diabetischen BTBR-ob/ob Mäusen nach 24 Wochen Versuchsdauer im Vergleich zu Wildtyp-Tieren. Diese Veränderungen wurden durch eine Carnosinase Überexpression verstärkt und konnten durch eine Carnosin Supplementierung gemindert werden. Zudem konnte die Bildung von RCS durch Carnosin vermindert werden. In Hinblick auf die Morphologie der neuronalen Zellen fand sich kein Unterschied. In einer MC-Kultur konnte Carnosin als Kurzzeit-Effekt eine Hyperglykämie-bedingte Hochregulation von verschiedenen Genen (Gfap, Cryab, HO-1, Hsp32, Trx, Nfr2) verhindern.

Im BTBR-ob/ob Mausmodell konnte Carnosin seine protektive Wirkung beweisen. Die Translation der Ergebnisse auf den Menschen ist durch das Fehlen einer Carnosinase im Nagetiermodell nur bedingt zu leisten. In Zukunft sollten Möglichkeiten der Carnosinase-Inhibition genauer erforscht werden. Die aktuellen Therapieoptionen spielen vor allem für späte Formen der DR eine Rolle und sind nur begrenzt wirksam.