

Maxime Le Marois

Dr. sc. Hum

Proteomics Characterization of Sciatic Nerve Lesions in Patients with Diabetes

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktomutter: Prof. Julia Szendrödi

Die diabetische Neuropathie (DN) ist eine häufige Komplikation des Diabetes und trägt wesentlich zur Morbidität und Mortalität bei. Die distale symmetrische sensorische Neuropathie ist die häufigste und schwerwiegendste Form der DN und betrifft ca. 30-50 % der Patienten mit Diabetes, was sie zu einer der am häufigsten auftretenden Komplikationen macht. Diese Symptome, zu denen sowohl positive sensorische Symptome (wie Schmerzen, Kribbeln und Prickeln) als auch negative Symptome (wie Taubheit und gestörte sensorische Verarbeitung, wie Allodynie und/oder Hyperalgesie) gehören können, treten Berichten zufolge zunächst in den Füßen und Händen, mit einem Schweregradienten von distal nach proximal, der als Strumpfhandschuhmuster bekannt ist, auf. Fortschritte in der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRN) haben das Vorhandensein von faszikulären Läsionen im Ischiasnerv des Oberschenkels gezeigt. Solche Läsionen, die sich als mono- oder multifokales Muster mit erhöhtem T2w-Signal zeigen, stehen nachweislich in engem Zusammenhang mit neuropathischen Symptomen, elektrophysiologischen Parametern sowie einer Reihe von Serummarkern. Die molekulare Natur dieser Läsionen ist jedoch derzeit noch unbekannt, da eine In-situ-Analyse anhand von Biopsien für wissenschaftliche Zwecke nicht möglich ist, während Versuche, solche Nervenveränderungen in experimentellen Diabetesmodellen zu reproduzieren, erfolglos blieben. Mit Hilfe der MRN sollten in der vorliegenden Arbeit faszikuläre Nervenläsionen in den Ischiasnerven von Typ-2-Diabetikern nach einer Amputation der unteren Gliedmaßen identifiziert und lokalisiert werden. Mit Hilfe der räumlichen Proteomik sollten dann die Läsionen isoliert und die Veränderungen der Proteinhäufigkeiten mit denen in Faszikeln ohne Läsion von gesunden Personen und Patienten mit Typ2 Diabetes verglichen werden, um die molekulare Zusammensetzung der Läsionen und die mögliche Ätiologie im Zusammenhang mit DN zu verstehen. Es wurde festgestellt, dass faszikuläre Nervenläsionen durch eine Vergrößerung der Fläche, einen Verlust des Perineuriums und eine erhöhte Ablagerung von sauren Muzinen sowie den Verlust von demyelinisierten und myelinisierten Axonen charakterisiert werden können, was mit dem endoneurialen Ödem und dem in der MRN beobachteten Anstieg des T2w-Signals übereinstimmt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Läsionen eine Art axonotmesische Nervenschädigung darstellen. Die anschließende Proteomanalyse zeigte, dass zwar alle Faszikel eine Aktivierung des schützenden LXR/RXR-Signalwegs aufwiesen, sich die läsionierten Faszikel jedoch von den nicht-diabetischen und den Typ-2-diabetischen Faszikeln unterschieden. Die Typ-2-diabetischen Faszikel konnten durch die Aktivierung zusätzlicher protektiver Signalwege, wie der Proteinkinase A (PKA), des Pentose-Phosphat-Stoffwechsels (PPP) und des Aldoketo-Reduktase/Aldehyd-Dehydrogenase-Stoffwechsels, charakterisiert werden, während die läsionierten Faszikel eine Aktivierung pro-inflammatorischer Signalwege und der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) zeigten. Weitere Studien sind erforderlich, um die funktionelle Bedeutung der in den Läsionen identifizierten molekularen Signalwege zu

bestimmen und um festzustellen, ob die gezielte Beeinflussung solcher Signalwege eine therapeutische Option für die Behandlung von DN darstellen könnte.