



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

**Charakterisierung von diabetischen mikrovaskulären
Komplikationen im *pdx1* Zebrafischmutanten**

Autor: Lucas Moritz Wiggerhauser
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS). Vaskuläre Biologie
und Tumorigenese
Doktorvater: Prof. Dr. J. Kroll

Der Transkriptionsfaktor “*Pancreatic and duodenal homeobox 1*” (*Pdx1*) ist einer der Hauptregulatoren der Betazellentwicklung und Betazellfunktion. Der homozygote Knockout des *pdx1* Gens führt im Zebrafisch zu einer reduzierten Betazellmasse, einer verminderten Insulinproduktion und einer erhöhten Blutglukosekonzentrationen. Im Rahmen dieses Projekts wurde der *pdx1*^{-/-} Zebrafischmutant als ein vielversprechendes Modell für diabetische mikrovaskuläre Komplikationen auf die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie und Nephropathie hin untersucht.

Die hyaloide Vaskulatur der *pdx1*^{-/-} Zebrafischlarve entwickelt einen proangiogenen und vasodilatatorischen retinalen Phänotyp mit Zunahme des Gefäßdurchmessers und vaskulärem Hypersprouting und Hyperbranching. Der adulte *pdx1*^{-/-} Zebrafischmutant zeigt einen retinalen proangiogenen Phänotyp mit signifikantem Hypersprouting und Hyperbranching, während sich der vasodilatatorische Phänotyp zurückbildet. Durch eine antihyperglykämische und antiangiogene pharmakologische Intervention mit PK1195 und einem VEGF-Rezeptorblocker kann der retinale vaskuläre Phänotyp in der *pdx1*^{-/-} Zebrafischlarve gerettet werden.

Der glomeruläre Pronephros in der *pdx1*^{-/-} Zebrafischlarve entwickelt eine glomeruläre Hypertrophie, eine Mikroalbuminurie-ähnliche Störung der Filtrationsbarriere und eine signifikante Verdickung der glomerulären Basalmembran (GBM). Im adulten *pdx1*^{-/-} Zebrafischmutant zeigt sich ebenfalls eine signifikante progrediente GBM-Verdickung. Durch Metabolomics und RNA-Sequenzierung von adultem *pdx1*^{+/-} Nierengewebe konnte ein neuer metabolischer Mechanismus entdeckt werden, der über Phosphatidylethanolamin zur (partiellen) Induktion des diabetischen pronephrischen Phänotyps führt. Mechanistisch zeigen sich für den retinalen und renalen diabetischen Phänotypen im *pdx1*^{-/-} Zebrafischmutanten starke Homologien zu den humanen diabetischen Komplikationen und es besteht der selektive Vorteil eines proangiogenen retinalen Krankheitsaspekts. Insgesamt konnte durch die vorliegende Arbeit der embryonale und adulte *pdx1*^{-/-} Zebrafischmutant als neues Modell für die diabetische Retinopathie und diabetische Nephropathie validiert werden und wir konnten einen neuen Phosphatidylethanolamin-vermittelten metabolischen Mechanismus der diabetischen renalen Schädigung nachweisen.