

Neuroprotektion von retinalen Ganglienzellen mit lentiviral modifizierten neuronalen Stammzellen in einem Mausmodell für das Glaukom.

Das Glaukom (auch als „grüner Star“ bezeichnet) ist eine komplexe, multifaktorielle neurodegenerative Erkrankung der inneren Netzhaut. Durch eine progrediente Degeneration der retinalen Ganglienzellen und ihrer Axone im optischen Nerven kommt es im Verlaufe der Erkrankung zu irreversiblen Gesichtsfeldausfällen und eventuell zur Erblindung des Auges. Das Glaukom gehört zu den häufigsten Ursachen für Erblindungen in den Industriestaaten, mit geschätzten 800000 betroffenen Menschen allein in Deutschland. Ein erhöhter Augeninnendruck (IOD) gilt als Hauptrisikofaktor, für ein Voranschreiten des Glaukoms und eine Senkung des IOD ist die bisher einzige klinisch nachgewiesene Behandlungsmöglichkeit dieser Erkrankung. Allerdings schreitet die Erkrankung in einer signifikanten Anzahl von Patienten auch nach einer erfolgreichen Senkung des IOD weiter voran, und kann zudem auch bei Patienten mit einem normalen IOD auftreten (Normaldruckglaukom). Die Entwicklung alternativer Behandlungsmöglichkeiten für diese klinisch relevante neurodegenerative Erkrankung der inneren Netzhaut scheint daher dringend erforderlich.

Neuroprotektive Therapieansätze haben zum Ziel, den Verlauf von neurodegenerativen Erkrankungen über eine Applikation von neurotrophen Faktoren zu verlangsamen oder aufzuhalten. Neurotrophe Faktoren haben gewöhnlich jedoch nur kurze Halbwertszeiten und können die Blut-Retina-Schranke nicht überqueren. Für neuroprotektive Therapiestrategien ist es daher notwendig, die neurotrophen Faktoren lokal und kontinuierlich in die dystrophen Netzhäute einzuschleusen. Aufbauend auf Vorarbeiten des Forschungslabors der Augenklinik am UKE wird dieses Ziel in dem vorliegenden Projekt durch intravitreale Transplantationen von lentiviral modifizierten neuronalen Stammzellen mit einer Überexpression von neurotrophen Faktoren realisiert. Um die neuroprotektiven Effekte der genetisch modifizierten Stammzellen auf retinale Ganglienzellen zu untersuchen, werden die genetisch modifizierten Stammzellen in ein Mausmodell für das Glaukom transplantiert, bei dem eine Degeneration der Ganglienzellen durch eine Läsion des optischen Nerven induziert wird („optic nerve crush“ Modell). Die Anzahl an überlebenden Ganglienzellen wird anschließend zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation über immunhistochemische Methoden quantifiziert. Ein Hauptziel des Projektes ist es, über intravitreale Transplantationen von klonal abgeleiteten neuronalen Stammzelllinien mit einer stabilen Expression von neurotrophen Faktoren der Frage nachzugehen, ob eine simultane Applikation von zwei unterschiedlichen neurotrophen Faktoren additive oder möglicherweise synergistische neuroprotektive Effekte auf retinale Ganglienzellen vermittelt. Außerdem soll in Langzeitexperimenten der Frage nachgegangen werden, über welche Zeiträume mit der Stammzell-basierten Applikationsmethode signifikante neuroprotektive Effekte auf retinalen Ganglienzellen nachweisbar sind.