

# Überlebensfaktoren in der Therapie erblicher Netzhautdegenerationen

**Erbliche Netzhautdegenerationen, die klinisch als Retinitis pigmentosa zusammengefasst werden, können durch eine Vielzahl von genetischen Veränderungen in verschiedenen Genen hervorgerufen werden (siehe <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>). Eine herausragende Gemeinsamkeit dieser heterogen verursachten Erkrankungen ist der geordnete und „stille“ Abgang der einzelnen Photorezeptoren, genannt Apoptose. Dieses Geordnete impliziert ein orchestriertes intra- und interzelluläres Zusammenspiel von pro- und antiapoptotischen Faktoren, von denen bis heute zahlreiche identifiziert wurden.**

Während so einerseits bestimmte Signalkaskaden sehr detailliert ausgearbeitet werden konnten, sieht man sich andererseits einem immer komplexer werdenden Bild des molekularen Zusammenspiels gegenüber. So zeigte sich beispielsweise, dass bestimmte Faktoren in einem bestimmten experimentellen Paradigma schützend wirken können, in anderen jedoch gegenteilige Wirkungen zeigen. Basierend auf Erkenntnissen aus anderen Organsystemen, insbesondere dem ZNS, wurden etliche dieser Faktoren hinsichtlich ihres neuroprotektiven Potenzials bei retinalen Degenerationen getestet. Dies umfasst insbesondere ein breites Spektrum von Zytokinen [7], von denen wir nachfolgend auf die herausragendsten eingehen werden. **■ Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die Tiermo-

delle, die in diesem Review zur Sprache kommen. **■ Tabelle 2** listet eine Zusammenstellung der seit 1998 durchgeführten Studien zu Überlebensfaktoren in vererbten Netzhautdegenerationen auf.

## LEDGF – „Lens epithelium derived growth factor“

LEDGF fördert das Überleben von Zellen unter Stress durch die Induktion von Hitzeschockproteinen, antioxidativen Proteinen und Detoxikationsenzymen [38]. Die Injektion von LEDGF in den Glaskörper von Ratten vor 48-stündiger Lichtexposition zeigte sowohl bei der retinalen Funktion, als auch in der Morphologie einen Schutzeffekt, wobei in den behandelten Augen doppelt so viele Photorezeptoren überlebten wie in den Kontrollaugen [28]. Ähnliche Effekte konnten in Netzhautkulturen von rd1-Mäusen, wo Zugabe von LEDGF zu einer erhöhten Überlebensrate der Photorezeptoren führte [1], und in RCS-Ratten, bei denen LEDGF das Verschwinden von funktionellen Sehzellen verzögerte [28], beobachtet werden. In der P23H-Ratte andererseits zeigte LEDGF keine Schutzwirkung [28].

## bFGF (FGF-2) – „Basic fibroblast growth factor“

bFGF ist eines der am besten studierten Zytokine in der Netzhaut. Es scheint eine prominente Rolle in der endogenen Verteidigung retinaler Zellen gegen Stress einzunehmen. Verschiedene Formen der Stress-

präkonditionierung führen zu einer Erhöhung des retinalen bFGF und einer verminderten Apoptoserate auf einen darauf folgenden proapoptotischen Stimulus. So induziert Präkonditionierung mit Licht die retinale Expression von bFGF und schützt damit vor schädigenden Lichtdosen [23,27]. Die ischämische Präkonditionierung der Netzhaut durch Erhöhung des intraokulären Drucks führte ebenfalls zu vermindertem Lichtschaden, begleitet von erhöhtem retinalem bFGF [4]. Ähnliche Effekte hatte die Induktion von Ganglienzelltod durch Optikurdurchtrennung oder Excitotoxizität: auch hier bewirkte diese „Vorbehandlung“ einen Schutz vor Lichtschaden und eine Erhöhung von bFGF [5].

Um die Wirkung von bFGF spezifischer zu untersuchen, wurde rekombinant hergestelltes bFGF in den Glaskörper injiziert. Diese Behandlung erwies sich in zwei Lichtschadensstudien, in denen konstantes Weißlicht appliziert wurde, als neuroprotektiv [3,19]. Demgegenüber konnte in einer anderen Studie, in der bFGF mittels eines viralen Vektors lokal im Auge zur Expression gebracht wurde, kein Schutz gegen einwöchige, konstante Lichtexposition erzielt werden [18]. In einem sehr ähnlichen Ansatz wurde das bFGF-Transgen nicht – wie oben – durch einen AAV („Adeno-associated virus“), sondern durch einen HSV-1- (Herpes-simplex-Virus-)Vektor eingebracht. Dies führte zwar zum Erhalt der Photorezeptormorphologie, nicht aber der retinalen Funktion [40].

Tabelle 1

Tiermodelle für vererbte Netzhautdegenerationen				
Tiermodell	Voller Name	Mutation	Charakteristik	Referenz
RCS-Ratte	„Royal College of Surgeons“	Mertk, eine Tyrosinkinase	Phagozytosedefizienz des Pigmentepithels, subretinale Akkumulation von Debris	J.E. Dowling, R.L. Sidman (1962); P.M. D'Cruz et al. (2000)
rd1/Pde6b-Maus	„Retinal degeneration 1“	cGMP Phosphodiesterase $\beta$ -Untereinheit	Defekt der Phototransduktion, frühe und schnelle Degeneration	Keeler (1966); Bowes et al. (1990)
P23H-Ratte		Rhodopsin, Aminosäure 23	Häufigste autosomal-dominante RP-Variante in USA	Steinberg et al. (1996)
S334ter-Ratte		Rhodopsin	Vorzeitiger Abbruch der Rhodopsinsynthese, frühe und schnelle Degeneration	Steinberg et al. (1996)
rd2/rds/Prph2 <sup>Rd2</sup> -Maus	„Retinal degeneration 2/ retinal degeneration slow“	Peripherin (Prph2)	Disorganisierte äußere Photorezeptor-segmente, langsame Degeneration	Travis et al. (1991)
Q344ter-Maus		Rhodopsin	Vorzeitiger Abbruch der Rhodopsinsynthese, frühe und schnelle Degeneration	Sung et al. (1994)
VPP-Maus		Rhodopsin, V20G, P23H, P27L	3 Mutationen am N-Terminus, Modell für P23H	Naash et al. (1993)
rcd1-Hund	„Rod-cone dysplasia 1“	cGMP Phosphodiesterase $\beta$ -Untereinheit	Defekt der Phototransduktion, früh beginnende Degeneration	Aguirre et al. (1978); Suber et al. (1993)

Das neuroprotektive Potenzial von bFGF wurde auch in verschiedenen Modellen von vererbter Netzhautdegeneration ausgetestet. Die intravitreale Injektion von rekombinantem bFGF zeigte in mehreren Mausmodellen keine Wirkung auf die retinale Degeneration [19]. Allerdings diskutieren die Autoren, dass technische Schwierigkeiten aufgrund der geringen Größe der Mäuseaugen mit einer Rolle spielen könnten [19]. In einem Rattenmodell, das eine S334ter-Mutation im Rhodopsin trägt, konnte die viral medierte, protrahierte Expression von bFGF zum Erhalt der Photorezeptoren beitragen, nicht aber zu deren Funktion [17]. Ähnliche Resultate mit verbesserter retinaler Morphologie zeigten sich in RCS-Ratten, die viral transferiertes bFGF erhielten [2,17]. Im selben Tiermodell konnte der Verlauf der Degeneration durch peptidvermittelte Transfektion eines bFGF-Transgens oder intravitreale Implantation von verkapselten Zellen, die bFGF produzierten, verlangsamt werden [31,44]. Zwei andere Mitglieder aus der FGF-Familie (FGF-5 und FGF-18) waren in der Lage, in den Rattenmodellen mit den Rhodopsinmutationen P23H und S334ter die Morphologie zu verbessern, die Funktion hingegen nicht [10]. Obwohl Speziesunterschiede

das variable Ausmaß des Schutzes erklären könnten, scheint die Art der FGF-Applikation und die Dauer der Anwesenheit von hohen FGF-Konzentrationen den Erfolg der Behandlung mit zu definieren.

### Epo – Erythropoetin

Epo erwies sich in verschiedenen Systemen als neuroprotektiv [9], weshalb es sich anbot, in Modellen für retinale Degeneration getestet zu werden. Erhöhte retinale Epo-Spiegel, herbeigeführt durch hypoxische Präkonditionierung, schützen vor akutem Lichtschaden [11]. Ähnliche Schutzeffekte ließen sich durch systemische Epo-Injektionen [11] und transgen vermittelte Epo-Überexpression beobachten [12]. Auf der anderen Seite zeigte eine Epo-Überexpression keinen vorteilhaften Einfluss in den hereditären Degenerationsmodellen der rd1-Maus und einer Maus mit Rhodopsinmutationen (VPP-Maus [12]). Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Epo auf die Degeneration in der rds-Maus, wobei Epo mittels eines viralen Vektors eingebracht wurde. Interessanterweise konnte eine morphologische Verbesserung erzielt werden, wenn der Vektor intramuskulär, nicht aber intraokulär appliziert wurde

[34]. Die Hintergründe für dieses Phänomen bleiben jedoch im Dunkeln.

### CT-1 – „Cardiotrophin-1“

CT-1 wurde als Wachstums- und Überlebensfaktor für Herzmuskelzellen beschrieben [36], der außerdem dem Überleben von spinalen Motoneuronen förderlich ist [33]. CT-1 ist ein Mitglied der Interleukin-6- (IL-6-)Familie, deren gemeinsames Merkmal eine Aktivierung der gp130-Rezeptor-Tyrosinkinase ist. Die wiederholte intravitreale Injektion von rekombinantem CT-1 in S334ter-Ratten führte zu einem signifikanten Erhalt der Photorezeptoren [39]. Leider machen die Autoren keine Angaben, ob auch die retinale Funktion verbessert werden konnte. Interessant ist, dass die Aktivierung von STAT-3, einem Signaltransduktionsfaktor in der durch CT-1 initiierten Kaskade, in Müller-Zellen zu finden ist. Dies spricht dafür, dass der Schutzeffekt auf die Photorezeptoren potenziell indirekt von Müller-Zellen vermittelt ist.

### LIF – „Leukemia inhibitory factor“

In der ausgedehnten Studie von LaVail et al. wurde auch LIF in verschiedenen Maus-

modellen für hereditäre Netzhautdegeneration ausgetestet. LIF ist ebenfalls ein Mitglied der Il-6-Familie von Zytokinen [14]. Die intravitreale Injektion von rekombinantem LIF zeigte in der Q344ter-Mausmutante eine signifikante Verlangsamung der Photorezeptordegeneration. In den übrigen untersuchten Modellen hatte es keinen Schutzeffekt [19].

### **PEDF – „Pigment epithelium-derived growth factor“**

Wie sich in Versuchen zu Glutamatoxizität und oxidativem Stress gezeigt hat, scheint PEDF ein potenter neuroprotektiver Faktor zu sein [43]. In Studien mit bis zu 10-tägiger, konstanter Lichtexposition konnte durch vorgängige Injektion von rekombinantem PEDF die Zahl der überlebenden Photorezeptoren verdoppelt werden [3]. In den hereditären Degenerationsmodellen der rd1- und rd2-Maus führte die intraokuläre Injektion von PEDF zu einer Verlangsamung der Degeneration [6], und in RCS-Ratten, denen PEDF durch einen viralen Vektor vermittelt worden war, ließ sich eine Verbesserung der Morphologie und der Funktion beobachten [30].

### **CNTF – „Ciliary neurotrophic factor“**

CNTF, ein weiteres Mitglied der Il-6-Familie, wurde im Zusammenhang mit retinalen Degenerationen ausgiebig untersucht. Vergleichbar mit bFGF scheint es Bestandteil einer intrinsischen Antwort der Netzhaut auf Stress zu sein. So wird die CNTF-Expression durch Präkonditionierung mit Licht [27] oder durch Verletzung der Ganglienzellen [5] angekurbelt. CNTF wurde in verschiedensten Modellen für hereditäre Netzhautdegenerationen ausgetestet, wobei die intraokuläre Injektion in den rd1- und Q344ter-Mausmodellen inkonsistente Ergebnisse erbrachte [19]. Dasselbe gilt für Axokine, einer modifizierten Form von humanem CNTF [19]. Wiederum gilt aber das Caveat, dass die Maus evtl. nicht das geeignete Modell darstellt. Wird CNTF jedoch mit einem viralen Vektor eingebracht, so kann der Verlauf der Degeneration in diversen Modellen verlangsamt werden: in der rd2/rds-Maus [6,25,35], in den rhodopsinmutanten S334ter- und P23H-

## **Zusammenfassung · Abstract**

Ophthalmologe 2005 · 102:757–763  
DOI 10.1007/s00347-005-1244-0  
© Springer Medizin Verlag 2005

R. Frigg · A. Wenzel · C. Grimm · C. E. Remé

### **Überlebensfaktoren in der Therapie erblicher Netzhautdegenerationen**

#### **Zusammenfassung**

In genetisch bedingten Netzhautdystrophien sterben die Photorezeptoren durch Apoptose. Dies ist ein Prozess, dem komplexe molekulare Abläufe zugrunde liegen und der initiiert wird, wenn proapoptische Signale in der individuellen Zelle die Oberhand gewinnen. Die Identifizierung der beteiligten Faktoren und deren Wirkung schuf die Basis dafür, diejenigen mit antiapoptotischem Potenzial in Tiermodellen für vererbte Netzhautdegenerationen auszutesten. Etliche dieser Faktoren waren in der Lage, den Gang der Degeneration zu verlangsamen. Ein Aufhalten oder gar ein Verhindern des Krankheitsverlaufs ist jedoch bis dato nicht realisiert. Zudem zeigte sich, dass der Erhalt der Morphologie nicht

mit dem Erhalt der Funktion im ERG korrelieren muss. Vertiefte Einsichten in die pro- und antiapoptischen Netzwerke sind klar vonnöten, damit antiapoptische Therapien mit Überlebensfaktoren den Weg zur Applikation beim Menschen finden. Im Vergleich dazu konnte in einem Hundemodell für Leber-Amaurose durch elektive Gentherapie die retinale Funktion hergestellt und somit der Nachweis der Wirksamkeit der Methode erbracht werden.

#### **Schlüsselwörter**

Retinitis pigmentosa · Photorezeptor · Apoptose · Überlebensfaktoren · Neuroprotektion

### **Survival factors in the treatment of hereditary retinal degeneration**

#### **Abstract**

Hereditary retinal degeneration is characterized by apoptotic photoreceptor loss, a process governed by intricate molecular interplay and initiated when proapoptotic signals predominate in the individual cell. Identification of molecules involved and their actions has paved the way for testing the ones with antiapoptotic functions in models of inherited retinal degeneration. Many of these factors are able to slow the course of the degeneration. However, to date no such treatment has been able to stop or even prevent the devolution of the disorder. Moreover, preservation of

morphology does not necessarily correlate with preservation of ERG function. Deepened understanding of the pro- and antiapoptotic networks is clearly needed for survival factors to be feasible for therapy in humans. In comparison, in a dog model of Leber's congenital amaurosis gene therapy could establish retinal function, thus supplying proof of efficacy of the method.

#### **Keywords**

Retinitis pigmentosa · Photoreceptor · Apoptosis · Survival factors · Neuroprotection

Tabelle 2

## Überlebensfaktoren in Modellen für vererbte Netzhautdegenerationen

Strategie	Tiermodell	Effekt der Behandlung	Referenzen
LEDGF: Intravitreale Injektion	rd1	Verlangsamung der Degeneration	Ahuja et al., 2001 [1]
LEDGF: Intravitreale Injektion	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Machida et al., 2001 [28]
LEDGF: Intravitreale Injektion	P23H	Kein Schutz	Machida et al., 2001 [28]
bFGF: Intravitreale Injektion	rd1	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
bFGF: Intravitreale Injektion	VPP	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
bFGF: Intravitreale Injektion	Q344ter	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
bFGF: Intravitreale Injektion	rd2	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
bFGF: Intravitreale Injektion	P23H	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
bFGF: Virales Transgen	S334ter	Verlangsamung der Degeneration, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Lau et al., 2000 [17]
bFGF: Virales Transgen	RCS	Schutz	Akimoto et al., 1999 [2]
bFGF: Einkapselte intravitreale Zellen	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Uteza et al., 1999 [44]
bFGF: Lokale Transfektion	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Neuner-Jehle et al., 2000 [31]
FGF-5: Virales Transgen	P23H	Bessere Morphologie, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Green et al., 2001 [10]
FGF-5: Virales Transgen	S334ter	Bessere Morphologie, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Green et al., 2001 [10]
FGF-18: Virales Transgen	P23H	Bessere Morphologie, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Green et al., 2001 [10]
FGF-18: Virales Transgen	S334ter	Bessere Morphologie, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Green et al., 2001 [10]
EPO: Transgene Expression	rd1	Kein Schutz	Grimm et al., 2004 [12]
EPO: Transgene Expression	VPP	Kein Schutz	Grimm et al., 2004 [12]
EPO: Virales Transgen	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Rex et al., 2004 [34]
CT-1: Intravitreale Injektion	S334ter	Verlangsamung der Degeneration	Song et al., 2003 [39]
LIF: Intravitreale Injektion	Q344ter	Verlangsamung der Degeneration	LaVail et al., 1998 [19]
PEDF: Virales Transgen	RCS	Schutz	Miyazaki et al., 2003 [30]
PEDF: Intraokuläre Injektion	rd1	Verlangsamung der Degeneration	Cayouette et al., 1999 [6]
PEDF: Intraokuläre Injektion	rd2	Verlangsamung der Degeneration	Cayouette et al., 1999 [6]
CNTF: Intravitreale Injektion	rd2	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
CNTF: Virales Transgen	rd2	Verlangsamung der Degeneration	Cayouette et al., 1999 [6]
CNTF: Virales Transgen	rd2	Bessere Morphologie, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Schlichtenbrede et al., 2003 [35]
CNTF: Virales Transgen	rd2	Verlangsamung der Degeneration, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Liang et al., 2001 [25]
CNTF: Virales Transgen	rd2	Verlangsamung der Degeneration, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Bok et al., 2002
CNTF: Intravitreale Injektion	rd1	Inkonsistenter Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
CNTF: Einkapselte intravitreale Zellen	rcd1	Verlangsamung der Degeneration	Tao et al., 2002 [42]
CNTF: Intravitreale Injektion	P23H	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
CNTF: Virales Transgen	P23H	Verlangsamung der Degeneration, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Liang et al., 2001 [25]
CNTF: Intravitreale Injektion	VPP	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
CNTF: Intravitreale Injektion	Q344ter	Inkonsistenter Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
CNTF: Virales Transgen	S334ter	Verlangsamung der Degeneration, <i>kein Erhalt der Funktion</i>	Liang et al., 2001 [25]
CNTF: Virales Transgen	Rho-/-	Verlangsamung der Degeneration	Liang et al., 2001 [24]

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Überlebensfaktoren in Modellen für vererbte Netzhautdegenerationen			
Strategie	Tiermodell	Effekt der Behandlung	Referenzen
CNTF: Virales Transgen/Injektion	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Huang et al., 2004
CNTF: Intravitreale Injektion	„Ad rod cone dystrophy“, Katze	Verlangsamung der Degeneration	Chong et al., 1999 [8]
NGF: Intravitreale Injektion	„Ad rod cone dystrophy“, Katze	Verlangsamung der Degeneration	Chong et al., 1999 [8]
GDNF: Subretinale Injektion	rd1	Verlangsamung der Degeneration	Frasson et al., 1999
GDNF: Virales Transgen	S334ter	Verlangsamung der Degeneration	McGee Sanftner et al., 2001
GDNF: Verpflanzte transgene Zellen	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Lawrence et al., 2004 [20]
BDNF: Intravitreale Injektion	„Ad rod cone dystrophy“, Katze	Kein Schutz	Chong et al., 1999 [8]
BDNF: Verpflanzte transgene Zellen	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Lawrence et al., 2004 [20]
BDNF: Intravitreale Injektion	Q344ter	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
BDNF: Transgene Überexpression	Q344ter	Verzögerung der Degeneration	Okoye et al., 2003 [32]
BDNF: Intravitreale Injektion	VPP	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
BDNF: Intravitreale Injektion	P23H	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
BDNF: Intravitreale Injektion	rd2	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
BDNF: Intravitreale Injektion	rd1	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
NT-4: Intravitreale Injektion	rd2	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
NT-4: Intravitreale Injektion	rd1	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
NT-4: Intravitreale Injektion	P23H	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
NT-4: Intravitreale Injektion	Q344ter	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
NT-4: Intravitreale Injektion	VPP	Kein Schutz	LaVail et al., 1998 [19]
RdCVF: Intravitreale Injektion	rd1	40% mehr Zapfen überleben	Leveillard et al., 2004 [22]
HGF: Intravitreale Injektion	RCS	Verlangsamung der Degeneration	Machida et al., 2004 [28]
Melatonin: i.p.-Injektion	rd2	Verlangsamung der Degeneration	Liang et al., 2001 [26]

Ratten [25], in der RCS-Ratte und in der Rhodopsin-knockout-Maus [24]. Interessanterweise scheint in den genannten Studien die retinale Funktion wenig oder sogar gar nicht geschützt zu sein. In einem Hundemodell für Netzhautdegeneration (rcd1) konnte CNTF, das von modifizierten Zellen abgegeben wurde, die Degeneration abbremsen [42], und in einem Katzenmodell für Zapfen-Stäbchen-Dystrophie hatte intravitreale CNTF-Injektion ebenfalls eine degenerationsverlangsamende Wirkung [8]. In den USA werden derzeit erste klinische Versuche mit CNTF durchgeführt.

### NGF – „Nerve growth factor“

Während NGF im Lichtschadensmodell eher einen negativen Effekt auf das Über-

leben der Photorezeptoren via Reduktion des endogenen bFGF zu haben scheint [13], konnte in der rd1-Maus und der RCS-Ratte durch intraokulare Applikation von NGF eine Attenuation der Netzhautdegeneration erzielt werden [16,21]. Im Gegensatz zum Lichtschadensmodell konnte im Falle der RCS-Ratte eine NGF-vermittelte Erhöhung des retinalen bFGF festgestellt werden [21].

### BDNF – „Brain-derived neurotrophic factor“

Rekombinantes BDNF, intravitreal appliziert oder abgegeben von transgenen Zelltransplantaten, schützt die Netzhaut vor Schaden durch konstante Lichtexposition von ein bis zwei Wochen [15]. Demgegenüber hatten intravitreale BDNF-Injek-

tionen keinen Effekt auf die Netzhautdegeneration in verschiedenen Mausmutanten [19] und in einem autosomal-dominanten Katzenmodell für Stäbchen-Zapfen-Dystrophie [8]. Wird BDNF hingegen durch einen viralen Vektor vermittelt, kann die Degeneration im Modell der Q344ter-Rhodopsinmutation verlangsamt werden [32], und in RCS-Ratten hatte die Transplantation von BDNF-sezernierenden Zellen in das Auge einen vergleichbaren Effekt [20].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

## RdCVF – „Rod-derived cone viability factor“

In jüngerer Zeit wurde RdCVF identifiziert, ein Faktor, der, wie der Name suggeriert, von Stäbchen produziert wird und zur Überlebensfähigkeit der Zapfen beiträgt [22]. So konnte im rd1-Mausmodell gezeigt werden, dass RdCVF einerseits einen günstigen Einfluss auf die Zapfenmorphologie in kultivierten Netzhäuten hat und andererseits bei subretinaler Injektion das Absterben der Zapfen signifikant verlangsamt [22].

## HGF – „Hepatocyte growth factor“

HGF ist ein antiapoptotischer Faktor, der in verschiedensten Zellen und Geweben zum Überleben nach akutem Stress beiträgt, so auch bei retinaler Ischämie [37]. Intravitreal verabreichtes, rekombinantes HGF zeigt sowohl in Lichtschadensexperimenten, als auch im hereditären Modell der RCS-Ratte einen protektiven Effekt auf die Morphologie und die ERG-Funktion [29]. HGF ist bekannterweise auch bei okulärer Neovaskularisation beteiligt, was hinsichtlich eines potenziellen therapeutischen Einsatzes sorgfältig berücksichtigt werden muss.

## Melatonin

Zwei Studien beleuchteten eine mögliche Rolle von Melatonin in Netzhautdegenerationen. Die intravitreale Injektion des Melatoninantagonisten Luzindole zeigte einen Schutzeffekt gegen 48-stündige Lichtexposition, was eine apoptosefördernde Wirkung von Melatonin implizieren würde [41]. Auf der anderen Seite zeigte die systemische Gabe von Melatonin einen signifikant verzögernden Effekt auf den Photorezeptorverlust im rd2/rds-Mausmodell für Netzhautdegeneration [26].

## Fazit

**Das Wissen um die genetischen Grundlagen von vererbten Netzhautdegenerationen hat mittlerweile eindrucksvolle Ausmaße erreicht. Ebenso hat die Erforschung der molekularen Signalkaskaden und -netzwerke, die in Leben und Ster-**

**ben der Zellen involviert sind, bis heute ein sehr filigranes Bild gezeichnet. Während eine Fülle von Studien – unter anderem die hier beschriebenen – aufzeigen, dass die molekulare Kommunikation unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen durchaus beeinflussbar ist, muss aber auch festgehalten werden, dass im Falle von hereditären Netzhautdegenerationen bis heute im besten Falle eine Verlangsamung des Zerfalls im Tiermodell erreicht werden konnte. Zwischen dem Ausgangspunkt der Erkrankung (hier die spezifische Mutation) und der Endstrecke (Apoptose der Zelle) liegen offenbar noch große Teile im Dunkeln, was eindeutig nach weiterer Vertiefung des Verständnisses der involvierten Prozesse und entsprechend ausgefeilteren antidegenerativen Strategien verlangt. Eine weitere wichtige Lektion besteht darin, dass der Erhalt der Zelle und der Morphologie nicht mit dem Erhalt der elektroretinographisch gemessenen Funktion korrelieren muss. Warum dies so ist, ist bis heute unklar, und es ist augenfällig, dass solche Verständnislücken noch geschlossen werden müssen. Eine ausführliche Diskussion zu den oben angesprochenen Punkten findet der geeignete Leser in Wenzel et al. (2005), Prog Retin Eye Res.**

**Dennoch wurde in den USA 2003 eine Verträglichkeitsstudie lanciert, in der CNTF-produzierende Zellen intraokulär Patienten mit RP transplantiert wurden (siehe [http://clinicalstudies.info.nih.gov/cgi/wais/bold032001.pl?B\\_03-El-0234.html@cntf](http://clinicalstudies.info.nih.gov/cgi/wais/bold032001.pl?B_03-El-0234.html@cntf)). Obwohl diese Pilotstudie abgeschlossen sein sollte, sind bis heute leider keine Ergebnisse publiziert worden.**

## Korrespondierender Autor

### MD R. Frigg

Laboratory for Retinal Cell Biology,  
ONO-EM H-Lab-13,  
Sternwartstraße 14, 8091 Zürich, Schweiz  
E-Mail: Enrico.Frigg@usz.ch

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

- Ahuja P et al. (2001) Lens epithelium-derived growth factor (LEDGF) delays photoreceptor degeneration in explants of rd/rd mouse retina. *Neuroreport* 12(13):2951–2955
- Akimoto M et al. (1999) Adenovirally expressed basic fibroblast growth factor rescues photoreceptor cells in RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(2):273–279
- Cao W et al. (2001) In vivo protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(7):1646–1652
- Casson RJ et al. (2003) The effect of ischemic preconditioning on light-induced photoreceptor injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(3):1348–1354
- Casson RJ et al. (2004) The effect of retinal ganglion cell injury on light-induced photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(2):685–693
- Cayouette M et al. (1999) Pigment epithelium-derived factor delays the death of photoreceptors in mouse models of inherited retinal degenerations. *Neurobiol Dis* 6(6):523–532
- Cham E (2003) Retinal neuroprotection by growth factors: a mechanistic perspective. *J Cell Biochem* 88(1):57–75
- Chong NH et al. (1999) Repeated injections of a ciliary neurotrophic factor analogue leading to long-term photoreceptor survival in hereditary retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(6):1298–1305
- Gassmann M et al. (2003) Non-erythroid functions of erythropoietin. *Adv Exp Med Biol* 543:323–330
- Green ES et al. (2001) Two animal models of retinal degeneration are rescued by recombinant adeno-associated virus-mediated production of FGF-5 and FGF-18. *Mol Ther* 3(4):507–515
- Grimm C et al. (2002) HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med* 8(7):718–724
- Grimm C et al. (2004) Constitutive overexpression of human erythropoietin protects the mouse retina against induced but not inherited retinal degeneration. *J Neurosci* 24(25):5651–5658
- Harada T et al. (2000) Modification of glial-neuronal cell interactions prevents photoreceptor apoptosis during light-induced retinal degeneration. *Neuron* 26(2):533–541
- Ip NY et al. (1992) CNTF and LIF act on neuronal cells via shared signaling pathways that involve the IL-6 signal transducing receptor component gp130. *Cell* 69(7):1121–1132
- Kano T et al. (2002) Protective effect against ischemia and light damage of iris pigment epithelial cells transfected with the BDNF gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(12):3744–3753
- Lambiase A, Aloe L (1996) Nerve growth factor delays retinal degeneration in C3H mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234(Suppl 1):S96–100
- Lau D et al. (2000) Retinal degeneration is slowed in transgenic rats by AAV-mediated delivery of FGF-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(11):3622–3633
- Lau D, Flannery J (2003) Viral-mediated FGF-2 treatment of the constant light damage model of photoreceptor degeneration. *Doc Ophthalmol* 106(1):89–98
- LaVail MM et al. (1998) Protection of mouse photoreceptors by survival factors in retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(3):592–602
- Lawrence JM et al. (2004) Transplantation of Schwann cell line clones secreting GDNF or BDNF into the retinas of dystrophic Royal College of Surgeons rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(1):267–274

21. Lenzi L et al. (2005) Effect of exogenous administration of nerve growth factor in the retina of rats with inherited retinitis pigmentosa. *Vision Res* 45(12):1491–1500
22. Leveillard T et al. (2004) Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet* 36:755–759
23. Li F, Cao W, Anderson RE (2003) Alleviation of constant-light-induced photoreceptor degeneration by adaptation of adult albino rat to bright cyclic light. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(11):4968–4975
24. Liang FQ et al. (2001) AAV-mediated delivery of ciliary neurotrophic factor prolongs photoreceptor survival in the rhodopsin knockout mouse. *Mol Ther* 3(2):241–248
25. Liang FQ et al. (2001) Long-term protection of retinal structure but not function using RAAV.CNTF in animal models of retinitis pigmentosa. *Mol Ther* 4(5):461–472
26. Liang FQ et al. (2001) Melatonin delays photoreceptor degeneration in the rds/rds mouse. *Neuroreport* 12(5):1011–1014
27. Liu C et al. (1998) Preconditioning with bright light evokes a protective response against light damage in the rat retina. *J Neurosci* 18(4):1337–1344
28. Machida S et al. (2001) Lens epithelium-derived growth factor promotes photoreceptor survival in light-damaged and RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(5):1087–1095
29. Machida S et al. (2004) Neuroprotective effect of hepatocyte growth factor against photoreceptor degeneration in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(11):4174–4182
30. Miyazaki M et al. (2003) Simian lentiviral vector-mediated retinal gene transfer of pigment epithelium-derived factor protects retinal degeneration and electrical defect in Royal College of Surgeons rats. *Gene Ther* 10(17):1503–1511
31. Neuner-Jehle M et al. (2000) Ocular cell transfection with the human basic fibroblast growth factor gene delays photoreceptor cell degeneration in RCS rats. *Hum Gene Ther* 11(13):1875–1890
32. Okoye G et al. (2003) Increased expression of brain-derived neurotrophic factor preserves retinal function and slows cell death from rhodopsin mutation or oxidative damage. *J Neurosci* 23(10):4164–4172
33. Pennica D et al. (1996) Cardiotrophin-1, a cytokine present in embryonic muscle, supports long-term survival of spinal motoneurons. *Neuron* 17(1):63–74
34. Rex TS et al. (2004) Systemic but not intraocular Epo gene transfer protects the retina from light- and genetic-induced degeneration. *Mol Ther* 10(5):855–861
35. Schlichtenbrede FC et al. (2003) Intraocular gene delivery of ciliary neurotrophic factor results in significant loss of retinal function in normal mice and in the Prph2Rd2/Rd2 model of retinal degeneration. *Gene Ther* 10(6):523–527
36. Sheng Z et al. (1997) Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. Divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 272(9):5783–5791
37. Shibuki H et al. (2002) Expression and neuroprotective effect of hepatocyte growth factor in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(2):528–536
38. Shinohara T, Singh DP, Fatma N (2002) LEDGF, a survival factor, activates stress-related genes. *Prog Retin Eye Res* 21(3):341–358
39. Song Y et al. (2003) Photoreceptor protection by cardiotrophin-1 in transgenic rats with the rhodopsin mutation s334ter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(9):4069–4075
40. Spencer B et al. (2001) HSV-1 vector-delivered FGF2 to the retina is neuroprotective but does not preserve functional responses. *Mol Ther* 3(5):746–756
41. Sugawara T et al. (1998) The melatonin antagonist luzindole protects retinal photoreceptors from light damage in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(12):2458–2465
42. Tao W et al. (2002) Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(10):3292–3298
43. Tombran-Tink J, Barnstable CJ (2003) PEDF: a multifaceted neurotrophic factor. *Nat Rev Neurosci* 4(8):628–636
44. Uteza Y et al. (1999) Intravitreal transplantation of encapsulated fibroblasts secreting the human fibroblast growth factor 2 delays photoreceptor cell degeneration in Royal College of Surgeons rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(6):3126–3131

## Schneller Nachweis von multi-resistenten Krankheitserregern

Antibiotikaresistente Staphylokokken sind bedeutende Erreger von Infektionen in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Durch den breiten Einsatz von Antibiotika hat *Staphylococcus aureus* Resistenzen gegen die „Standardantibiotika“ Oxacillin bzw. Methicillin entwickelt. Auch in der ambulanten Praxis häufig eingesetzte Chemotherapeutika wie Fluorchinolone sind gegenüber diesem Erreger in der Regel nicht wirksam.

Die Zunahme von multiresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in den letzten Jahren erfordert insbesondere für Patienten mit bestimmten Risikofaktoren einen systematischen Test auf MRSA bei Aufnahme in ein Krankenhaus, um eine weitere Verbreitung durch geeignete Hygienemaßnahmen zu verhindern.

Wissenschaftler des Robert Koch-Instituts haben nun einen schnellen und spezifischen Nachweis dieser antibiotikaresistenten Bakterien im Krankenhaus entwickelt. Es handelt sich dabei um ein PCR-Verfahren, das in einem Schritt sowohl das Resistenzgen tragende Element als auch die speziesspezifische chromosomale Region nachweist. Bislang mussten das für die Antibiotikaresistenz verantwortliche Gen und der Abschnitt des Chromosoms, durch den *S. aureus* identifiziert wird, getrennt voneinander untersucht werden.

Quelle:

Robert Koch-Institut ([www.rki.de](http://www.rki.de))