Retina Suisse
Die Vereinigung von Patientinnen und Patienten mit Retinitis pigmentosa (RP), Makuladegeneration, Usher-Syndrom und anderen Erkrankungen des Augenhintergrundes

Sauerstoffmessung in der Zelle: der Nobelpreis für Medizin 2019 ist auch höchst relevant für die Netzhautforschung

Prof. Dr. Christian Grimm

Der Nobelpreis für Medizin wurde dieses Jahr an William G. Kaelin, Gregg L. Semenza und Peter J. Ratcliffe für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Reaktion der Zellen auf Sauerstoffarmut verliehen. Alle Zellen des Körpers benötigen Sauerstoff, um Energie gewinnen zu können. Normalerweise ist dies kein Problem, sind doch die dazu nötigen Mechanismen perfekt aufeinander abgestimmt. Was aber, wenn plötzlich weniger Sauerstoff die Zellen erreicht? Wie kann die Zelle auf eine solche Situation reagieren? Genau dieses Problem haben die 3 geehrten Wissenschaftler mit ihren Experimenten gelöst. Sie konnten zeigen, dass es Faktoren gibt, die praktisch in jeder Zelle produziert aber in der Gegenwart von genügend Sauerstoff sofort wieder abgebaut werden. Dies gelingt durch eine Enzymreaktion, bei der Sauerstoff als Substrat notwendig ist. Falls das Substrat ‘Sauerstoff’ vorhanden ist, werden diese Faktoren hydroxyliert, dadurch für den Abbau vormarkiert und schlussendlich durch eine zelleigene Maschinerie in ihre Einzelteile zerlegt. Ist weniger (oder kein) Sauerstoff vorhanden, findet diese Hydroxylierung nicht statt, die Faktoren werden nicht abgebaut und können daher ihrer Funktion nachgehen. Sinnigerweise heissen diese Faktoren ‘hypoxia-inducible factors’ (HIF) da sie durch hypoxische Bedingungen induzierbar sind. Die Funktion dieser Faktoren ist die Steuerung von dutzenden, wenn nicht hunderten von Genen die im Metabolismus der Zelle zentrale Rollen spielen. Dadurch kann sich die Zelle auf die neuen sauerstoffarmen Bedingungen einstellen und überleben.

Was haben diese Erkenntnisse der frischgebackenen Nobelpreisträger nun mit der Netzhautforschung und Erblindungserkrankungen zu tun?
Die Netzhaut ist eines der Organe mit dem höchsten Sauerstoffbedarf. Der Sauerstoff wird durch Blutgefässe in der Netzhaut selber und denjenigen in der umliegenden Aderhaut zu den Zellen in der Netzhaut transportiert. Bei Störungen der Blutversorgung kommt es rasch zu einer Sauerstoffarmut, auf welche die Netzhautzellen reagieren müssen. Dies tun sie mit dem von den Nobelpreisträgern entdeckten Mechanismus. Das Problem dabei scheint zu sein, dass das HIF-System primär für die Reaktion auf kurzzeitige Sauerstoffarmut zuständig ist. In der Netzhaut kann es jedoch bei einigen Erkrankungen zu einer chronischen Sauerstoffunterversorgung kommen, so zum Beispiel bei der diabetischen Retinopathie, dem Glaukom oder der altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Diese Sauerstoffarmut ist bei der nassen Form der AMD dafür verantwortlich, dass der Wachstumsfaktor VEGF durch die Aktivität von HIF übermässig produziert wird und die Neovaskularisation anregt: es kommt zum Einwachsen von Blutgefässen in die Netzhaut. Die Applikation von Medikamenten, welche VEGF abfangen, ist mittlerweile als Therapie etabliert und zeigt gute Ergebnisse bei dieser Form der AMD.

Es gibt aber Hinweise, dass die HIF Faktoren und eine chronische milde Hypoxie auch bei der Entstehung der trockenen Form der AMD eine Rolle spielen könnten. So scheinen in

der alternden, eigentlich gesunden Netzhaut durch altersbedingte Veränderungen in der Sauerstoffzufuhr verschiedene Gene hochreguliert zu sein, die durch diese HIF Faktoren gesteuert werden. Die Aktivierung dieser Gene könnte zur Entstehung der Krankheit beitragen. So wurde in Tiermodellen gezeigt, dass eine chronische Hypoxie, respektive eine chronische hypoxische Antwort in den Zellen, zu einer Netzhautdegeneration führen kann und dass die Inaktivierung der HIF Faktoren die Netzhautdegeneration verhindert. Verschiedene Labore arbeiten daher an Möglichkeiten, entweder den Blutfluss im (alternden) Auge zu verbessern oder die chronische Aktivität der HIF Faktoren zu reduzieren. Dies in der Hoffnung, dadurch die Entstehung von AMD zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Natürlich wird dies nicht in allen Fällen gelingen, besonders dann nicht, wenn andere Risikofaktoren ausgeprägt vorhanden sind. Dennoch eröffnen sich durch aktuelle Forschungen, die auf den Erkenntnissen von Kaelin, Semenza und Ratcliffe basieren, neue Möglichkeiten bei der Etablierung von wirksamen Therapien gegen Erblindungserkrankungen der Netzhaut.

Christian Grimm ist Professor für experimentelle Ophthalmologie und Forschungsgruppenleiter des Labors für Zellbiologie der Netzhaut an der Universität Zürich sowie Mitglied des wissenschaftlich-medizinischen Beirates von Retina Suisse.