

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
AUGENHEILKUNDE
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Prof. Dr. med. Horst Helbig

Degenerative Netzhauterkrankungen – Evaluation nicht-genetischer und
genetischer Risikofaktoren mittels populationsbasierter multimodaler
Bildgebung sowie stammzellbasierte *in vitro*-Modellierung

Habilitationsschrift
zur Erlangung der

Lehrbefähigung

im Fach
Ophthalmologie

vorgelegt von
Dr. med. Caroline Brandl
Regensburg 2018

Zusammenfassung

Die Ätiologie und Pathomechanismen vieler monogener und komplexer degenerativer Netzhauterkrankungen ist bis dato nur zum Teil verstanden. Im Rahmen dieser Habilitation wurden daher zwei Seiten humaner Evidenz herangezogen, um die Ätiologie speziell der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) sowie der Bestrophinopathien näher zu beleuchten: Zum einen epidemiologische Studien als „*in vivo*-Krankheitsmodelle am lebenden Menschen“, zum anderen die *in vitro*-Modellierung mittels humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSCs).

Anhand zweier populationsbasierter Kohortenstudien der bayerischen Allgemeinbevölkerung (KORA) bzw. der bayerischen älteren Bevölkerung 70+ (AugUR) wurden für Deutschland fehlende epidemiologische Maßzahlen (Prävalenz, Inzidenz, Progression, assoziierte Risikofaktoren) für die häufigste Augenerkrankung des Alters, die AMD, etabliert (Brandl et al., PLoS One. 2016; Brandl et al., Sci Rep. 2018; derzeit unveröffentlichte Daten). Durch den Vergleich unterschiedlicher Ansätze zur Klassifikation der frühen AMD basierend auf Farbfundusfotos konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz massiv vom jeweils verwendeten Klassifikationssystem abhängt und dass das bislang in epidemiologischen AMD-Studien gängige Verfahren des Einbeziehens von Probanden mit nur einem befundbaren Auge die Prävalenz unterschätzt. Für letztgenannte Problematik wurde eine mathematische Korrekturprozedur etabliert (Brandl et al., Sci Rep. 2018).

Darüber hinaus ermöglicht die multimodale Bildgebung, insbesondere die Spektral Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT), die Generierung quantitativer Daten zur AMD, deren Potential in einer schnellen Verfügbarkeit, guten Reproduzierbarkeit sowie Objektivierbarkeit gesehen werden kann; so wurden in einer systematischen Auswertung aller Netzhautschichten im Zusammenhang mit AMD quantitativ messbare Unterschiede der in der SD-OCT erhobenen Schichtdicken zwischen keiner und frühen AMD-Stadien in mehreren Schichten detektiert (Brandl et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019).

Außerdem wurden im Rahmen dieser Habilitation genetische und nicht-genetische Risikofaktoren im Querschnitt und longitudinal beleuchtet. Während sich Hinweise auf erhöhtes Plasma-HDL-C und derzeitiges Rauchen als Risikofaktor für AMD fand – was entsprechend relevant für die Patientenberatung bzw. Prävention sein kann – zeigten die Analysen, dass dem viel diskutierten Risikofaktor Geschlecht eher keine ausschlaggebende Rolle zukommt (Winkler, Brandl et. al., PLoS One. 2018; unveröffentlichte Daten).

KORA und AugUR werden auch zukünftig eine wertvolle Datenbasis zur Beantwortung zahlreicher Fragestellungen liefern. Darüber hinaus tragen beide Studien ihre Daten zu federführenden Konsortien bei, beispielsweise dem IAMDGC und dem E3 Konsortium.



Neben der AMD als komplexe Netzhautdegeneration wurden im Rahmen dieser Habilitation die Bestrophinopathien als Beispiel für monogene Netzhautdystrophien *in vitro* modelliert und molekulare Pathomechanismen mit Methoden der Grundlagenforschung analysiert: Mittels iPSC-abgeleiteter RPE-Zellen konnten in einem humanen *in vitro*-Modell grundlegende Erkenntnisse zur Funktion des Bestrophin-1 Proteins und zu mutationsbedingten Störungen dieser Funktion gewonnen werden (Milenkovic, Brandl et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2015).

Da das Ausgangsmaterial für iPSC-basierte *in vitro* Krankheitsmodellierung wenig invasiv gewonnen werden kann – mittlerweile werden neben bioptisch gewonnener Fibroblasten (Brandl et al., Neuromolecular Med. 2014) auch z. B. mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) oder Haarfollikelzellen erfolgreich reprogrammiert – ist es auch in epidemiologischen Studien eine realisierbare Option, im Rahmen des Biobankings Zelllinien für unterschiedlichste Phänotypen oder Genotypen anzulegen. Zusätzlich zu Fall-Kontroll-Ansätzen sind also erweiterte Analysen auf populationsbasierter Kohorten-Ebene möglich. Mein zukünftiges wissenschaftliches Engagement soll u. a. mittel- und langfristig dazu beitragen, den Ansatz des *patient in a dish* zum *proband in a dish* zu erweitern.

