

---

**Förderverein zur Erforschung von Gefäßerkrankungen des Auges e.V.  
Bericht zu den Aktivitäten 2015/16 und Ausblick 2017****1. Forschungsaktivitäten 2015/16**

Die durch verschiedene Maßnahmen auf breiter Seite geförderten Forschungsaktivitäten haben sich im Wesentlichen auf drei Gebiete fokussiert: auf die Forschung an der diabetischen Retinopathie, der altersbedingten Makuladenergeneration und der Tumore des Auges. Auf den drei Gebieten hat die Augenklinik auf der Laborebene als auch in klinischen Projekten geforscht. Die rege Forschungsaktivitäten schlagen sich in regelmäßigen, zweimal im Jahr statt findenden Forschungstagen der Augenklinik nieder. Hierbei hat jeder Forschungstag ein andere Thema zwischen Klinik und Laborforschung: 2015: Themen Hornhaut im Frühjahr; 2016: Themen Linse im Frühjahr und Angio-OCT im Herbst. Die Stiftung hat hier durch Finanzierung von Kongressreisen, Laborgeräten und Beteiligung bei der Durchführung bestehender und der Initiierung von neuen Projekten erheblich beigetragen.

**Diabetische Retinopathie:**

**Laborforschung:** In der diabetischen Retinopathie wurde bisher mit Schwerpunkt auf Modellen mit Typ I Diabetes geforscht. Im Rahmen einer Kollaboration mit dem Max-Delbrück-Centrum wurde es nun möglich diese Forschungen auf ein Modell für den Typ II Diabetes auszuweiten. Mit Methoden, wie sie auch in der Klinik verwendet werden, konnten die diabetischen Tiere genau beschrieben und deren Wert für translationale Forschung zur Therapieentwicklung festgestellt werden. Ergänzt wurden diese Arbeiten durch Etablierung von Methoden zur in vivo Darstellung von Immunzellen im Auge. Dass diese Immunzellen eine besondere Bedeutung haben, konnten wir an Hand der Neutralisation eines Faktors des angeborenen Immunsystems, dem Komplementfaktor C5 nachweisen. Eine Schlüsselstellung für die entzündlichen Mechanismen, die bei der diabetischen Retinopathie zur Gefäßpathologien führen, nimmt die Basalmembran der Gefäße ein, in die Blutgefäße eingebettet sind. Deren Proteinzusammensetzung ist entscheidend für die Gefäßstabilität. Hier konnten wir ein aus der Embryonalentwicklung bekanntes Protein, dem Netrin4, als wichtigen Faktor in der Stabilisierung bestehender Gefäße identifizieren.

**Klinische Forschung:** Die klinische Forschung an der diabetischen Retinopathie konzentriert sich auf die Möglichkeiten des neuen Angio-OCT, das völlig neue Möglichkeiten der Diagnose und Verlaufskontrolle sehr vieler Gefäßerkrankungen der Netzhaut ermöglicht. Hier werden neue klinische Projekte angestoßen, die die Möglichkeiten erarbeiten werden. Des Weiteren werden auch Gefäßverschlüsse und entzündliche Erkrankungen hier einbezogen.

**Tumore des Auges:**

Bei der Erforschung der Tumore des Auges konnten auf der Ebene der Grundlagenforschung als auch der klinischen Forschung Fortschritte erzielt werden. Mit Hilfe der Zellkultur-basierten Analyse von Tumorzellen des Bindehautmelanoms konnte gezeigt werden, dass eine Substanz, die zur Wachstumshemmung von

Tumorzellen führt, bei Tumoren mit einem bestimmten genetischen Background besonders effizient wirkt. In einer klinischen Studie, konnte der Beleg für eine erfolgreiche Therapie von Netzhauttumoren mit Gefäßsprössungen mittels Ruthenium Bestrahlung gezeigt werden. In weiteren klinischen Studien wurden systematisch die Faktoren beschrieben, die zu lokalem Wiederauftreten des uvealen Melanoms führen. Auch beim Myelom wurden Risikofaktoren, die ein Wiederauftreten ankündigen, durch histologische Untersuchungen identifiziert.

#### **Altersbedingte Makuladegeneration:**

**Laborforschung:** Das Komplementsystem im Körper ist eines der ältesten Immunabwehrsysteme. Allerdings kann es sich gegen den eigenen Körper richten. Gene des Komplementsystems wurden wiederum als Risikofaktoren für die Makuladegeneration identifiziert. Zurzeit untersuchen wir die Wirkungen der aktiven Eiweißbausteine des Komplementsystems auf die retinale Zellen, um zu verstehen, worin die Risikowirkung des Komplementsystems besteht.

**Klinische Forschung:** Komplementär zur Laborforschung werden in klinischen Studien Patienten mit definierten genetischen Voraussetzungen hinsichtlich des Verlaufsgeschehens auf funktioneller Ebene untersucht. Erste Daten zeigen, dass vor der Zeitpunkt des Einsetzens funktioneller Veränderungen mit den genetischen Voraussetzungen zu korrelieren scheint.

### **2. Nachwuchsförderung**

Mit der Hilfe der durch die Stiftung zur Verfügung stehenden Mittel konnte vor allem der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert werden, indem es ihnen ermöglicht wurde, die Daten aus den oben beschriebenen Forschungsaktivitäten auf internationalen Kongressen vorzustellen. Dieses Förderinstrument hat durch zwei Effekte eine besondere Bedeutung. Zum einen hat das Feedback durch andere Wissenschaftler einen besonderen Bildungseffekt. Zum anderen kann der Enthusiasmus, der durch einen Kongress entsteht, karriereentscheidend sein, indem die Nachwuchswissenschaftler an ihr Forschungsgebiet gebunden werden.

### **3. Laborgeräte**

Ein Standbein der Laborforschung ist die Zellkultur, die vor allem in der Tumorforschung eine wichtige Rolle spielt. Durch die Stiftung konnte kurzfristig ein Ersatz für einen ausgefallenen Brutschrank zur Kultivierung von Zellen beschafft werden. Somit wurden eine empfindliche Unterbrechung der Arbeiten und der Verlust wertvoller Zellkulturen vermieden.

### **4. Anschub neuer Projekte**

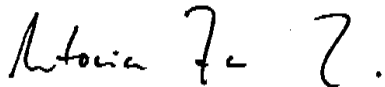
Vor allem klinische Projekte haben eine lange Vorlaufphase. Dazu gehört der erfolgreiche Antrag bei der Ethikkommission. Hier konnte die Stiftung mithelfen die vielen klinische Studien auf den Weg zu bringen, indem die zum Teil erheblichen Kosten für Begutachtung durch die Ethikkommission getragen wurden.

### **5. Ausblick 2017**

In den letzten zwei Jahren haben sich für viele der Projekte sogenannte „Proof-of-Principle“ ergeben, die die Machbarkeit und grundsätzlichen Hypothesen bestätigen. Daraus ergeben sich für das Jahr 2017 viele wesentlich ambitioniertere Vorhaben. Die

Studien zum Einsatz des Angio-OCT werden deutlich ausgebaut. Ein Forschungstag zu diesem Thema am 18.11.2016 hat sich hier als Plattform erwiesen. Bisher wurden die Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration hinsichtlich der Veränderungen zweier bestimmter, aber sehr wichtiger Gene, untersucht. Ein neuer und genetisch viel weiter gefasster Ansatz ist 2017 geplant. Nun wird das gesamte aktive Genom berücksichtigt. Die Aktivitäten der Augenklinik haben auch zu einer weitreichenden Vernetzung mit vielen anderen Kliniken und Institutionen der Charite sowie des Max-Delbrück Centrums geführt. Unter der Federführung der Augenklinik entwickelt sich zurzeit die Formierung einer DFG Forschergruppe, bei der die Untersuchung des Auges für viele Disziplinen interdisziplinär im Zentrum stehen wird, um gemeinsame Mechanismen der Erkrankungen zu erkunden.

Berlin, den 20.12.2016



Prof. Dr. Antonia Jousen



Prof. Dr. Olaf Strauß

#### 6. Publikationen aus Mitteln des Fördervereins (Auswahl)

Kociok N, Crespo-Garcia S, Liang Y, Klein SV, Nürnberg C, Reichhart N, Skosyrski S, Moritz E, Maier AK, Brunken WJ, Strauß O, Koch M, Jousen AM. Lack

of netrin-4 modulates pathologic neovascularization in the eye. *Sci Rep.* 2016 Jan 6;6:18828.

Brockmann C, Ingold Heppner B, Jousen AM. Bilateral choroidal lesions as first sign of recurrence in multiple myeloma - histopathological findings and treatment response to bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2015 Dec 21. doi: 10.1111/aos.12928. [Epub ahead of print]

Riechardt AI, Maier AK, Nonnenmacher A, Reichhart N, Keilholz U, Kociok N, Strauß O, Jousen AM, Gundlach E. B-Raf inhibition in conjunctival melanoma cell lines with PLX 4720. *Br J Ophthalmol.* 2015 Dec;99(12):1739-45.

Crespo-Garcia S, Reichhart N, Hernandez-Matas C, Zabulis X, Kociok N, Brockmann C, Jousen AM, Strauss O. In vivo analysis of the time and spatial activation pattern of microglia in the retina following laser-induced choroidal neovascularization. *Exp Eye Res.* 2015 Oct;139:13-21.

Brockmann C, Brockmann T, Dege S, Busch C, Kociok N, Vater A, Klussmann S, Strauß O, Jousen AM. Intravitreal inhibition of complement C5a reduces choroidal neovascularization in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Oct;253(10):1695-704.

Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Böker A, Heufelder J, Weber A, Gollrad J, Besserer A, Jousen AM. Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2015 Oct;160(4):628-36.

Reichhart N, Crespo-Garcia S, Haase N, Golic M, Skosyrski S, Rübsam A, Herrspiegel C, Kociok N, Alenina N, Bader M, Dechend R, Strauss O, Jousen AM. The TetO rat as a new translational model for type 2 diabetic retinopathy by inducible insulin receptor knockdown. *Diabetologia.* 2017 Jan;60(1):202-211.

Brockmann C, Rehak M, Heufelder J, Cordini D, Brockmann T, Corkhill C, Jousen AM, Hager A. PREDICTORS OF TREATMENT RESPONSE OF VASOPROLIFERATIVE RETINAL TUMORS TO RUTHENIUM-106 BRACHYTHERAPY. *RETINA.* 2016 DEC;36(12):2384-2390.

Reichhart N, Haase N, Crespo-Garcia S, Skosyrski S, Herrspiegel C, Kociok N, Fuchshofer R, Dillinger A, Poglitsch M, Müller DN, Jousen AM, Luft FC, Dechend R, Strauß O. Hypertensive retinopathy in a transgenic angiotensin-based model. Hypertensive retinopathy in a transgenic angiotensin-based model.