

Zusammenfassung

Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) ist eine ophthalmologische Erkrankung bei Pferden, die weltweit eine Prävalenz von ca. 10% hat und die im Endstadium zur Erblindung führt. Sie ist derzeit das einzige spontane Tiermodell für die autoimmune Uveitis des Menschen. Ein zentraler Mechanismus bei der ERU ist die autoimmune Reaktion auf Proteine des Zielgewebes Retina, welche bei ERU-Patienten zu einer fortschreitenden Zerstörung retinalen Gewebes führt und somit zu einem progressiven Verlust des Sehvermögens. In vielen Fällen erblinden ERU-Patienten trotz Therapie. Um in der Zukunft neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten entwickeln zu können, ist es daher nötig, auch weiterhin an den Pathomechanismen der ERU zu forschen, um sie ihrer ganzen Komplexität zu verstehen. Mehrere Autoantigene unter den retinalen Proteinen konnten bereits in der Vergangenheit als Zielstrukturen des autoimmunen Angriffs identifiziert werden. Um die Diagnose bei der ERU in Zukunft zu verbessern, ist allerdings eine vollständige Kenntnis des Autoantigenspektrums nötig, da sich klinische Gruppen möglicherweise anhand der Pathogenese identifizieren und von einander abgrenzen lassen.

Glykoproteine, sind als potenzielle retinale Autoantigene hochinteressant, da sie vor allem als Membranproteine an der Oberfläche zellulärer Grenzstrukturen vorliegen. Gegen Membranproteine richten sich sehr wahrscheinlich initiierte Vorgänge bei der Immunpathogenese der ERU, da diese aufgrund ihrer Lokalisation an Grenzstrukturen einem Angriff gegenüber besonders exponiert sind. Es konnte allerdings bisher kein membranständiges Protein als Autoantigen bei der ERU, bei der autoimmunen Uveitis des Menschen oder im Mausmodell der experimentellen autoimmunen Uveitis identifiziert werden. Daher war es das Ziel dieser Studie, zu überprüfen, ob eine Voranreicherung von retinalen Glykoproteinen über die Affinität zum Lectin Concanavalin A ein geeignetes Werkzeug ist, um membranständige potenzielle Autoantigene zu identifizieren.

Im Serum von ERU-Patienten ließen sich im Western Blot mit Hilfe der über ConA-Affinität vorangereicherten retinalen Glykoprotein-Fraktion IgG-Reaktionen gegen wenig abundante Proteine nachweisen. Mittels Massenspektrometrie wurde aus dieser Fraktion Synaptotagmin-1, ein Ca²⁺-Sensorprotein an synaptischen Vesikeln, als Autoantigenkandidat aus der vorangereicherten Glykoproteinreaktion identifiziert und anschließend wurde Synaptotagmin-1 als hoch prävalentes Autoantigen mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) validiert. Die Prävalenz der Serum IgG-Reaktion gegen Synaptotagmin-1 bei ERU-Proben lag bei 56%. ERU-Patienten zeigten signifikant häufiger eine Reaktion auf Synaptotagmin-1 als Kontrollen ($p \leq 0.05$). Die vergleichende Untersuchung der Expression von Synaptotagmin-1 in Retinae von augengesunden Kontrollen und von ERU-Patienten zeigte, dass Synaptotagmin-1 in an ERU erkrankten Augen signifikant niedriger exprimiert war. Insgesamt erreichte die Expression von Synaptotagmin-1 bei ERU-Proben ein Niveau von 24% im Vergleich zu den Kontrollen. Die Funktion, die Synaptotagmin-1 physiologischerweise innehat, weist zudem darauf hin, dass bei der ERU vermutlich eine Dysregulation der retinalen Neurotransmission an Synapsen vorliegt. In der Praxis könnte das bedeuten, dass betroffene Pferde aufgrund von Problemen bei der neuronalen Signalübertragung bereits Sehstörungen entwickeln, bevor ein fundoskopisch oder histologisch erkennbarer Befund vorliegt. Auch zeigten die Ergebnisse immunhistologischer Untersuchungen, dass es sich bei der verminderten Synaptotagmin-1 Expression

wahrscheinlich um einen aktiven Vorgang handelt und der niedrigere Gehalt an Synaptotagmin-1 in ERU-Retinae nicht allein auf Zerstörung der exprimierenden Strukturen zurückzuführen ist.

Die Identifikation von Synaptotagmin-1, des ersten membranständigen Autoantigens bei der ERU, zeigt, dass die Voranreicherung retinaler Glykoproteine über ConA-Affinität zur erfolgreichen Identifikation von wichtigen neuen Autoantigenen führen kann, welche bei der Analyse von unfraktioniertem Gewebe bisher unentdeckt geblieben waren. Weiterführende Studien werden sich mit der präzisen Rolle von Synaptotagmin-1 in der Pathogenese der ERU beschäftigen und mit der Korrelation der anti-Synaptotagmin-1 Reaktion mit klinischen Bildern. Des weiteren besteht die Möglichkeit, dass es sich bei gegen Synaptotagmin-1 gerichteten Autoantikörpern bei klinisch gesunden Tieren um einen prädiktiven Faktor handelt, welcher erlauben könnte, Pferde, die in der Zukunft eine ERU-Erkrankung entwickeln werden, frühzeitig zu erkennen. Dies wird in Langzeitstudien getestet. Die Ergebnisse unserer Arbeit werden auch der Humanmedizin zur Verfügung gestellt. So konnte einer früheren Studie mit Cellular Retinaldehyd-Binding Protein (CRALBP) ein Autoantigen identifiziert werden, welches sich auch für die Humanmedizin als relevant erwies.