

University of Groningen

Collagens and retinal Müller cells in healthy and diseased vitreoretinal interface

Bu, Shao

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Bu, S. (2015). *Collagens and retinal Müller cells in healthy and diseased vitreoretinal interface: the regulatory role of extracellular matrix*. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding De vitreoretinale grenslaag omvat het corticale glasvocht, de membrana limitans interna en de eindvoetjes van de retinale Müller cellen. De grenslaag is een goed georganiseerde en complexe extracellulaire matrix (ECM), die bestaat uit collagenen, proteoglycanen (PGs) en glycoproteïnen (GPs). Met het ouder worden, treedt in de grenslaag een dynamisch proces van verandering op, dat samengaat met bepaalde leeftijdsgebonden fenomenen in het glasvocht (zoals synechisis, syneresis en achterste glasvochtmembraan loslating). Bovendien kan de remodelering van de vitreoretinale grenslaag ten gevolge van veroudering of optredend bij fibrotische processen, de pathogenese van bepaalde vitreoretinale aandoeningen reguleren.

Hoofdstuk 2. Hier wordt een overzicht over de literatuur van idiopathische epiretinale membranen (iERM) gegeven. Epidemiologische studies laten een relatie tussen de prevalentie van iERM en toenemende leeftijd, achterste glasvochtmembraan loslating (PVD), etniciteit, etc zien. Klinisch doorloopt iERM verschillende stadia, die gekenmerkt worden door toenemende verdikking en rimpeling van de membraan. Diagnostische optische coherentie tomografie (OCT) technieken zijn in de afgelopen decennia verfijnd, en OCT kenmerken zouden mogelijk kunnen helpen om visuele uitkomsten na het chirurgisch verwijderen van een iERM te voorspellen. Pathofysiologisch is de vorming van een iERM te beschouwen als een fibrotisch proces, waarin het ontstaan van myofibroblasten en de afzetting van nieuw gevormd collageen (type I, III, IV en VI collageen) een sleutelrol kunnen spelen. Myofibroblasten kunnen uit veel celtypen ontstaan en hun ontstaan wordt gestimuleerd door cytokinen in het micro-milieu en door structurele macromoleculen in de ECM. Een abnormaal verlopende PVD zou een belangrijke trigger kunnen zijn voor de vorming van een iERM. De

leeftijdsafhankelijke stapeling van “advanced glycation end products” zou kunnen bijdragen aan het optreden van een abnormale PVD en zou ook de mechanische eigenschappen van de iERM kunnen beïnvloeden. Inzicht in de moleculaire mechanismen en mechanische signalen die ten grondslag liggen aan de profibrotische effecten van ECM componenten, is belangrijk voor het opstellen van een model dat een plausibele verklaring geeft voor het ontstaan van een iERM.

Hoofdstuk 3. Met behulp van immuno transmissie electronen microscopie met goudgelabelde antilichamen, werd gekeken naar de ultrastructurele localisatie van collageen type II, IV en VI in de vitreoretinale grenslaag van volwassen humane donorogen. We vonden dicht opeengepakte glasvochtlamellen in het pre-equatoriale gebied. Deze bevatten collageen type II en VI en liepen deels intraretinaal. In dit gebied vonden we ook reticulaire structuren die collageen type IV en VI bevatten en een dunne membrana limitans interna (ILM) met collageen type IV en VI in een lineair labelingspatroon. De aanwezigheid van collageen type VI in glasvochtlamellen die door de ILM heen dringen en oppervlakkig in de retina aanhechten, suggereert dat type VI collageen een belangrijke component is, die een rol speelt bij de organisatie van de glasvochtlamellen en bij de aanhechting van glasvochtfibrillen aan de onderliggende retinacellen en matrix. Van anterior naar posterior verandert de lineaire collageen type IV en VI labelling van de ILM geleidelijk in een meer diffuse labeling die over de volledige dikte van de ILM gezien wordt. De duidelijke co-localisatie van type IV en VI collageen in de ILM suggereert dat beide collageentypen belangrijke structurele componenten van de ILM zijn. De reticulaire labelingspatronen in het anterieure glasvocht lijken sterk op labelingspatronen van bloedvatwanden. In het anterieure glasvocht zouden ze overblijfselen van het embryonale hyaloidale vaatsysteem kunnen vertegenwoordigen.

Hoofdstuk 4. Epiretinale membranen (ERMs) verkregen van patiënten met een maculagat, werden als vlak preparaat bekeken met immuno-histochemie. ERM is een GFAP (glial fibrillary acidic protein)-positief gliotisch en fibrotisch littekenweefsel dat nieuw gevormd collageen type I, III en V bevat. Type VI collageen werd niet gevonden. Met co-localisatie studies werden cellen gezien, die GFAP/CRALBP (cellular retinaldehyde-binding protein), GFAP/ α -SMA (α smooth muscle actin), en α -SMA/CRALBP tot expressie brachten. Dit is consistent met transdifferentiatie van Müller cellen naar een fibroblast- en myofibroblast-achtig fenotype. De klinisch significante ERMs kunnen op basis van hun celrijkdom onderverdeeld worden in een groep met geringe en een groep met dichte celproliferatie. In de laatste groep werd vaker gerapporteerd dat de ILM chirurgisch lastig te verwijderen was dan in de eerste. De retinale Müller cel is één van de celtypen die belangrijk zijn voor de vorming van een ERM bij maculagat.

Hoofdstuk 5. Epiretinale membranen van patiënten met een idiopathisch epiretinaal membraan (iERM) werden als vlak preparaat bekeken met immuno-histochemie. In deze iERMs werd collageen type VI gevonden. De co-localisatie van GFAP/CRALBP en GFAP/ α -SMA in de epiretinale cellen wijst op een dynamisch proces van Müller cel activatie en transformatie. Daarnaast toonden in vitro studies aan, dat TGF- β 1 (transforming growth factor β 1) een toename van de expressie van α -SMA stress vezels in retinale Müller cellen induceert, terwijl in Müller cellen met α -SMA stress vezels een afname van de intracellulaire expressie van collageen type I, II en VI werd gezien.

Hoofdstuk 6. Retinale Müller cellen werden gekweekt op polyacrylamide gels waarvan de elastische modulus aangepast kon worden. Onder stimulatie met transforming growth factor-beta (TGF- β), zagen we dat een toename in stijfheid van het substraat de transdifferentiatie van retinale Müller cellen naar een myofibroblast fenotype stimuleert. Deze bevinding suggereert dat retinale Müller

cellen die in contact komen met een stijvere extracellulaire matrix, zoals gezien wordt bij veroudering of tijdens fibrotische processen, gevoeliger zijn voor stimulatie met TGF- β . Dit laatste kan dan resulteren in een toename van α -SMA stress vezels en daarmee membraan contractie stimuleren.