



Anne Katrine Toft-Kehler

Den indre nethinde

Interaktionen mellem Müller-celler og nerveceller i den indre nethinde

AF ANNE KATRINE TOFT-KEHLER, INSTITUT FOR LÆGEMIDDELDESIGN OG FARMAKOLOGI, KØBENHAVN UNIVERSITET

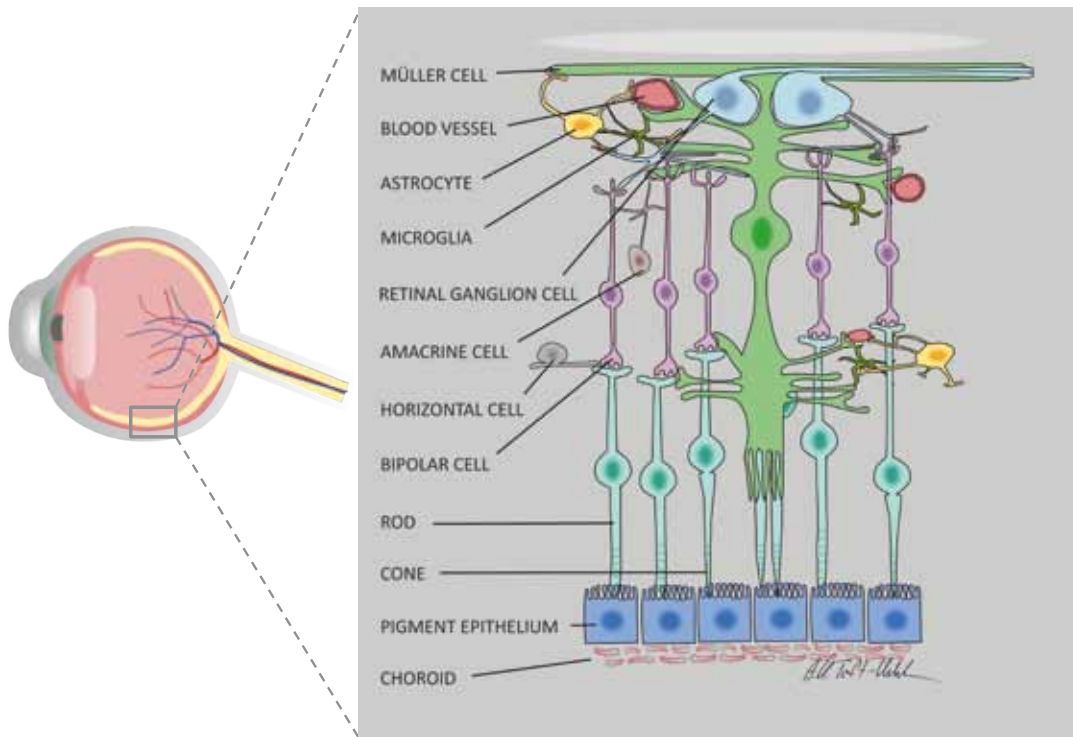
Homeostasen i den indre nethinde er af afgørende betydning for opretholdelsen af øjets inderste nerveceller, de retinale ganglieceller. Tilstrækkelig blodforsyning samt et velbalanceret niveau af signalstoffer, herunder glutamat, er essentielle faktorer for opretholdelsen af celleinteraktionen i den indre nethinde. Müller-cellen er den mest dominerende gliacelle i nethinden, og med dens unikke beliggenhed mellem nethindens blodkar og nervecellerne danner Müller-cellen fundament for den funktionelle og metaboliske understøttelse af retinale ganglieceller samt fjernelsen af glutamat fra synapsen.

Opretholdelse af en funktionel Müller-celle-homeostase er afgørende for det metaboliske sammenspil mellem Müller-celler og nerveceller i den indre nethinde. Glutamat – det dominerende signalstof i nethinden – frigives fra de præ-synaptiske nerveceller, stimulerer receptorer på de post-synaptiske nerveceller og fjernes fra synapsen gennem optagelse i Müller-cellen for derefter at blive inkluderet i en glutamat-glutamin-cyklus. Glutamat kan endvidere konverteres til α -ketoglutarat for derved at fun-

gere som et alternativt energisubstrat i Krebs cyklus. Således er et afbalanceret niveau af glutamat nødvendigt for at undgå overstimulering med glutamat i nethinden, og Müller-cellen har med dens egenskaber i form af glutamat-transportører og glutamat-optag afgørende betydning for opretholdelsen af et afbalanceret glutamat-niveau.

Tilstedeværelsen af glutamat-transportører i humane Müller-celler reguleres under ændrede metaboliske forhold. Under energi-deprivering opreguleres glutamat-transportørerne simultant

med et forøget glutamat-optag i Müller-cellerne. Müller-cellernes evne til at optage glutamat bliver svækket ved samtidig energi-deprivering og eksponering for oxidativt stress. Denne svækkelse genfindes ikke ved udelukkende eksponering for oxidativt stress. Disse resultater indikerer, at Müller-cellerne besidder en evne til at modstå oxidativt stress, når oxidativt stress ikke akkompagneres af andre stressorer såsom energi-deprivering. Energi-deprivering af Müller-celler resulterer i en formindsket mitokondriel aktivitet og glykolyse,



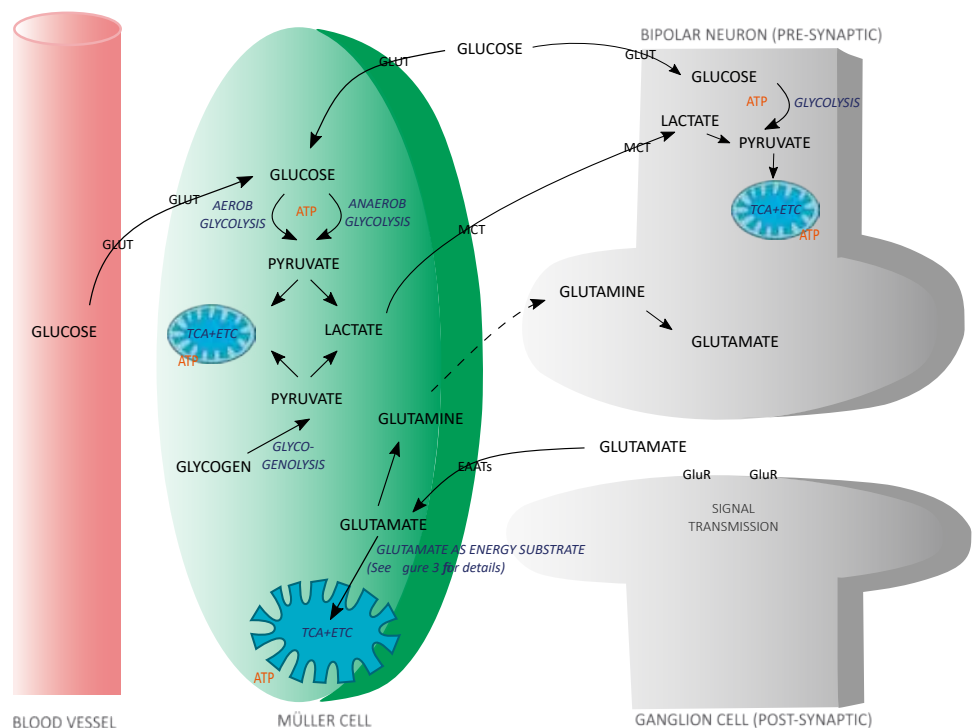
Figur 1. Illustration af nethindens anatomi med varierende retinale celler og deres indbyrdes lokalisation. Müller-cellen strækker sig fra indre til ydre retina og bidrager til organiseringen af både den indre 'limiting' membran sammen med retinale ganglieceller og den ydre 'limiting' membran i samspil med photoreceptorerne. Müller-cellerne er tæt associeret til retinale ganglieceller, retinale blodkar og synapser i den indre og ydre retina. Toft-Kehler AK, Skytt DM, Kolko M, A Perspective on the Müller Cell-Neuron Metabolic Partnership in the Inner Retina, Mol Neurobiol. 2017 (in press).

hvorimod den mitokondrielle aktivitet er upåvirket af oxidativt stress alene. Således svækkes og næsten elimineres den mitokondrielle funktion ved samtidig energi-deprivering og eksponering for oxidativt stress, hvilket bekræfter de tidligere fund af svækkede Müller-celle funktioner ved mere end én stressor tilstede. Endvidere demonstreres det gennem kokulturer, at primære Müller-celler spiller en betydelig rolle for levedygtigheden af primære retinale ganglieceller ved at forøge levedygtigheden af disse under normale forhold og under energi-deprivering.

Betydningen af Müller-celle homeostasen i et metabolisk perspektiv mellem Müller-celler og nerveceller er gennem tiden blevet belyst fra forskellige vinkler. Den mere specifikke betydning af Müller-cellernes evne til at beskytte de retinale ganglieceller under stress kræves yderligere undersøgt, og i bedste fald vil der kunne identificeres behandlingsmål til oprettelse af Müller-celle funktionerne. Som Professor Ben Barres skrev i 2008 vedrørende astrocytter: 'Det at redde astrocytter fra at dø i neurologiske sygdomme vil meget muligt være en mere effektiv strategi end at forsøge at redde nerveceller (gliaceller ved allerede, hvordan nerveceller kan reddes, hvorimod neuroforskere stadig ingen anelse har)'. Denne fortolkning stemmer godt

overens med perspektivet vedrørende Müller-cellers betydning i den indre nethinde. ■

Denne artikel er skrevet på baggrund af Anne Katrine Toft-Kehlers PhD afhandling afsluttet i efteråret 2016.



Figur 2. Illustration af de metaboliske interaktioner mellem Müller-cellen og de retinale nerveceller i tæt symbiose med de retinale blodkar. Glukose transportes fra retinale blodkar til Müller-cellen og metaboliseres via glykolyse. Laktat kan herefter transporteres til de retinale nerveceller – en proces, der kaldes laktat shuttle. I modsætning til retinale nerveceller besidder Müller-cellerne intracellulære glykogen-depoter som en ekstra energi-kapacitet. Müller-cellers energi er dog primært baseret på glykolytisk deriveteret energi, hvorimod retinale nerveceller er afhængige af oxidativt metabolisme. Toft-Kehler AK, Skytt DM, Svare A, Lefevere E, Van Hove I, Moons L, Waagepetersen HS, Kolko M, Mitochondrial function in Müller cells – Does it matter?, Mitochondrion. 2017 Sep;36:43-51.