

Neue Therapieansätze bei entzündlichen Augenerkrankungen durch Modulation von Lymphangiogenese und zellulärer Immunität: Die DFG-Forschergruppe 2240 stellt sich vor

New Therapeutic Approaches in Inflammatory Diseases of the Eye – Targeting Lymphangiogenesis and Cellular Immunity: Research Unit FOR 2240 Presents Itself

Autoren

Claus Cursiefen¹, Felix Bock¹, Thomas Clahsen¹, Birgit Regenfuss¹, Andre Reis², Philipp Steven¹, Ludwig M. Heindl¹, Jacobus J. Bosch³, Deniz Hos¹, Sabine Eming⁴, Rafael Grajewski¹, Arnd Heiligenhaus⁵, Sascha Fauser^{1,6}, Jennifer Austin¹, Thomas Langmann¹

Institute

- 1 Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln
- 2 Institut für Humangenetik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- 3 Medizinische Klinik 5, Hämatologie und internistische Onkologie, Universitätsklinikum Erlangen
- 4 Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universität zu Köln
- 5 Uveitis-Zentrum der Augenabteilung, St. Franziskus Hospital, Münster
- 6 aktuelle Adresse: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz

Schlüsselwörter

Bindehaut, Anatomie, Glaskörper, intraokuläre Entzündungen, Kornea, okuläre Tumoren

Key words

conjunctiva, anatomy, cornea, intraocular inflammation, ocular tumors, vitreous

eingereicht 16. 2. 2017

akzeptiert 3. 4. 2017

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-108247>
 Klin Monatsbl Augenheilkd 2017; 234: 679–685 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Claus Cursiefen
 Universitätsklinikum Köln, Zentrum für Augenheilkunde
 Kerpener Straße 62, 50924 Köln
 Tel.: + 49/(0)221/4784300, Fax: + 49/(0)221/4786924
claus.cursiefen@uk-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die Augenheilkunde ist ein sehr erfolgreicher Teilbereich der Medizin. Dennoch gibt es Erkrankungen mit fehlendem Krankheitsverständnis und unzureichender Therapie. Hier kann translationale Forschung helfen.

Methoden Die Fördermöglichkeiten für translationale Forschung unter anderem durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) werden am Beispiel der Forschergruppe 2240 an der Universitätsaugenklinik in Köln dargestellt.

Ergebnisse Das Förderinstrument der Forschergruppe erlaubt es mehreren Arbeitsgruppen an verschiedenen Standorten an einer Kernthematik zusammenzuarbeiten. Des Weiteren kann der wissenschaftliche Nachwuchs durch Rotationsstellen und Anschubfinanzierung erheblich unterstützt werden. Eine Forschergruppe kann ebenfalls zur Strukturbildung an einer medizinischen Fakultät mit besonderer Stärkung z. B. der Augenheilkunde beitragen.

Schlussfolgerung Das Instrument einer DFG-Forschergruppe ist in hervorragendem Maße geeignet, translationale Forschung z. B. in der Augenheilkunde voranzutreiben, den wissenschaftlichen Nachwuchs nachhaltig zu fördern und den Stellenwert einer medizinischen Teildisziplin, wie z. B. der Augenheilkunde, im ärztlichen Fächerkanon zu unterstützen.

ABSTRACT

Background Ophthalmology, principally, is a very successful subdiscipline in medicine. Nonetheless, there are still unmet medical needs which necessitate translational research.

Methods The funding instrument of a Research Unit (RU) of the German Research Foundation (DFG) is presented as exemplified by the RU 2240 at the Department of Ophthalmology at the University of Cologne.

Results The Research Unit integrates different research groups working on pathologic ocular inflammation, macrophages/microglia and (lymph)angiogenesis to collaborate in a synergistic way. Rotation positions allow young clinicians to rotate into research labs for a defined period of time. A Research Unit is also a powerful strategic tool to strengthen clinical and experimental ophthalmology at individual medical faculties.

Conclusions The funding instrument of a Research Unit is highly suitable for fostering translational research in a medical subdiscipline such as ophthalmology, supporting the next generation of

(clinician) scientists in ophthalmology and finding new cures for our patients.

Einleitung

Die Augenheilkunde ist im Fächerkanon der Medizin ein sehr erfolgreiches Teilgebiet. Für sehr viele ophthalmologische Erkrankungen stehen gute Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dies ist bisweilen im deutlichen Kontrast zu anderen Subspezialitäten in der Medizin. Dennoch gibt es auch im Bereich der Augenheilkunde viele Erkrankungen, deren Pathogenese nur teilweise oder unzureichend verstanden ist und für die es auch keine guten und kausalen Therapiemöglichkeiten gibt. Viele dieser zum Teil auch zur Erblindung führenden Erkrankungen am Auge gehen mit einer aberranten Entzündungsreaktion und Immunreaktion einher und fördern somit die pathologische Aussprossung von Blut- und Lymphgefäßen (Lymphangiogenese und Hämangiogenese). Dies betrifft so unterschiedliche Erkrankungen wie das schwere Trockene Auge, die okuläre Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), okuläre Allergien, die Transplantatabstoßung nach Hornhauttransplantation, die Uveitis, intra- und periokuläre Tumoren und degenerative Netzhauterkrankungen wie die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) [1–3].

Deshalb hat es sich die Forschergruppe 2240 der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Universitätsaugenklinik Köln zum Ziel gesetzt, zum einen die Pathogenese von entzündlichen und den Visus bedrohenden Augenerkrankungen besser zu verstehen und zum anderen, durch eine indirekte Modulation dieser Entzündungsreaktion neue Therapiemöglichkeiten zu generieren (► **Abb. 1–3**). Klassische antientzündliche Therapieansätze im Auge haben zwar häufig einen raschen positiven Effekt, jedoch auch oft deutliche Nebenwirkungen. Das Ziel der Forschergruppe 2240 ist es daher, über immunmodulierende Therapien, durch Beeinflussung von Blut- und Lymphgefäßen und von Zellen der zellulären Immunität (Makrophagen und Mikroglia) pathologische Entzündungsreaktionen am Auge effektiver und nachhaltiger zu therapieren (www.for2240.de).

Immunprivileg und angiogenes Privileg des Auges

Um gut sehen zu können, braucht es eine transparente und avaskuläre optische Achse, durch welche die Seheindrücke durch die Hornhaut, die Vorderkammer, die Linse und den Glaskörper auf die Netzhaut projiziert werden. Die Hornhaut, die Linse und der Glaskörper sind daher seltene Beispiele für gefäßfreie Gewebe im Körper. Die Avaskularität der Hornhaut ist dabei evolutionär hoch konserviert und wird durch multiple Mechanismen unterstützt, so z. B. durch die ektope Expression von VEGF-Rezeptoren, die angiogene Botenstoffe neutralisieren. Fehlgeleitete Entzündungsreaktionen, die häufig mit pathologischer Blut- und Lymphgefäßneubildung einhergehen, führen dennoch häufig zu einem Verlust dieser „Privilegien“ und zum Verlust der Transparenz und damit auch zur deutlichen Sehschärfeverminderung. Ähnliches gilt für die Photorezeptorschicht der gesunden Netzhaut, die frei von Blutgefäßen und ortsständigen Immun(mikroglia)zellen ist [6]. Im Verlauf einer retinalen Degeneration werden jedoch durch reaktive Immunzellen neovaskuläre Prozesse in Gang gesetzt, die zum „Ertrinken“ der Netzhaut führen können.

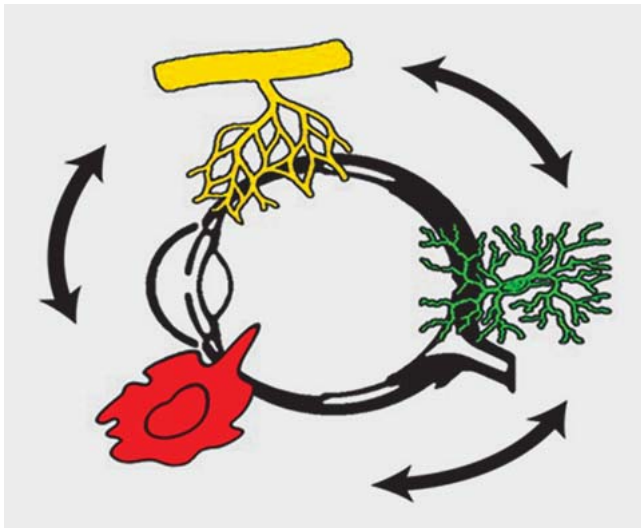
Die meisten zur Erblindung führenden Augenerkrankungen, für die es noch keine gute Therapie gibt, sind mit einer pathologischen Blut- und Lymphgefäßneubildung und Entzündung verbunden. Unsere Hypothese ist daher, dass vielen dieser Entzündungsreaktionen mit pathologischer Gefäßneubildung ähnliche Mechanismen zugrunde liegen. Deshalb soll versucht werden, über ein besseres Verständnis dieser pathologischen Entzündungsreaktionen, besonders der Rolle von Blut- und Lymphgefäßen sowie von Makrophagen- und Mikrogliazellen, neue Therapieansätze zu entwickeln.

Ziele: besseres Verständnis der Pathogenese und Entwicklung neuer Therapieansätze

Die Forschergruppe 2240 hat es sich deshalb zum Ziel gesetzt, bei verschiedensten Erkrankungen des vorderen und hinteren Augenabschnitts nach gemeinsamen Ursachen für aberrante Entzündungsreaktionen, nach gemeinsamen Mechanismen und darauf aufbauend auch nach neuen Therapieansätzen zu suchen. In den verschiedenen sich dabei ergänzenden Teilprojekten der Forschergruppe werden deshalb klinisch unterschiedliche, aber möglicherweise mechanistisch miteinander verbundene Erkrankungen wie das Trockene Auge, allergische Entzündungen am Auge, die Transplantatabstoßung nach Hornhauttransplantation, Probleme der kornealen Wundheilung, die okuläre GvHD, das uveale und konjunktivale Melanom, die verschiedenen Formen der Uvei-



► **Abb. 1** Logo der Forschergruppe 2240 an der Universitätsaugenklinik Köln. Quelle: FOR 2240, Univ.-Prof. Dr. Claus Cursiefen, Sprecher.



► **Abb. 2** Die Interaktion von pathologischer Blut- und Lymphgefäßausprossung (Angiogenese, Lymphangiogenese: gelb), Mikroglia (grün) und Makrophagen (rot) bei entzündlichen Augenerkrankungen soll untersucht und effektiver therapeutisch beeinflusst werden.

tis und die AMD untersucht. Genetische Ursachen werden ebenso untersucht [7]. Für die meisten dieser Erkrankungen gibt es noch keine ausreichend gute kausale und suffiziente Therapie.

Struktur der Forschergruppe

Um dies zu ändern, braucht es zum einen motivierte und gute Forscher und speziell „Clinician Scientists“, die Brücken schlagen können zwischen Klinik und Labor. Des Weiteren benötigt diese Forschungsaktivität finanzielle Unterstützung. Diese erfolgt im Bereich der universitären Augenheilkunde neben der Grundaustattung zum größten Teil durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (www.dfg.de), durch europäische Forschungsförderinstrumente (Horizon 2020) und durch ophthalmologienaher Stiftungen. Die DFG fördert dabei auf verschiedensten Ebenen und mit verschiedenen Instrumenten. Meist werden einzelne Personen mit Sachbeihilfen unterstützt, es gibt aber auch Gruppenförderinstrumente wie Forschergruppen (FORs) oder Sonderforschungsbereiche (SFBs).

Dank der großzügigen Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft gibt es seit 2015 an der Universitätsaugenklinik in Köln die derzeit einzige Forschergruppe im Bereich der translationalen Augenheilkunde (www.for2240.de). Unsere mit etwa 3 Mio. Euro finanzierte Forschergruppe beschäftigt sich mit „Neuen Therapieansätzen bei entzündlichen Augenerkrankungen durch Modulation von Lymphangiogenese und zellulärer Immunität“.

Um dieses Ziel zu erreichen, haben sich verschiedene Spezialisten im Bereich der okulären Entzündungsforschung und der okulären (Lymph)Angiogeneseforschung zusammengefunden. Beteiligt sind die Universitäten in Köln und Erlangen-Nürnberg sowie

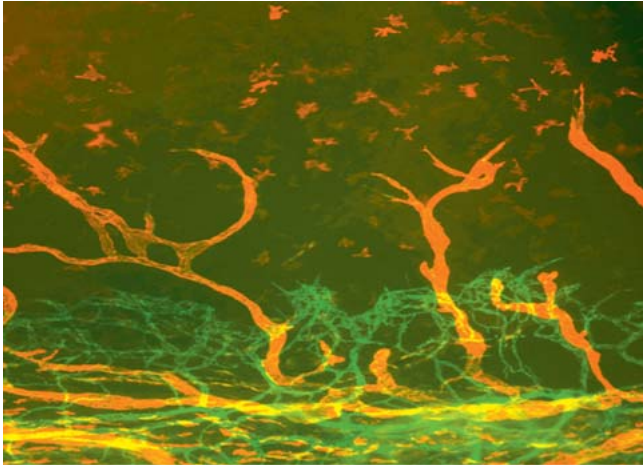
das Uveitiszentrum am Franziskus-Krankenhaus in Münster. Konkret beteiligt sind an der Universitätsklinik in Köln die Augenklinik und die Dermatologie, an der Universitätsklinik in Erlangen-Nürnberg die Humangenetik und die klinische Hämatologie und Onkologie und in Münster das Franziskus-Krankenhaus. Insgesamt 6 Teilprojekte und 2 Zentralprojekte beschäftigen sich mit den oben beschriebenen entzündlichen Erkrankungen am Auge. Im Zentralprojekt 1 geht es um optimierte Bildgebung und Bildanalyse und in beiden Zentralprojekten um die Unterstützung der einzelnen Teilprojekte. Die 1. Förderperiode läuft von 01.04.2015–31.03.2018. Die formale Struktur der klinischen Forschergruppe besteht aus einem Leitungsteam (Sprecher: Prof. Dr. med. C. Cursiefen, stellvertretender Sprecher: Prof. Dr. rer.-nat. T. Langmann, Projektmanagerin: Jennifer Austin) und den einzelnen Teilprojektleitern, die sich bei regelmäßigen Treffen fachlich austauschen. Zusätzlich zur Forschungsförderung am Ort ermöglicht es die Forschergruppe, z. B. durch das Einladen von Gastwissenschaftlern, Visiting Professorships, Forschung-Retreats und der Organisation von Symposien, nationale und internationale Expertisen im Bereich entzündlicher Augenerkrankungen sowie pathologischer Häm- und Lymphangiogenese am Auge in die Forschergruppe an den Standort Köln zu bringen. So konnten bisher bereits Wissenschaftler von der Harvard Medical School (Boston), vom Schepens Eye Research Institute (Boston), aus den Universitäten in Iowa, Kalifornien, Michigan, Miami, Edinburgh, Helsinki und London als Gastwissenschaftler und Visiting Professors eine Intensivierung der Beziehung zur Universitätsaugenklinik in Köln erleben. Weitere Informationen dazu finden Sie unter www.for2240.de/events/category/guest-lectures/.

Forschungsschwerpunkte: (Lymph)Angiogenese, Mikroglia und Makrophagen

Wie oben dargestellt, spielen Blut- und Lymphgefäße sowie Zellen des Immunsystems wie Makrophagen und Mikroglia eine Schlüsselrolle bei Entzündungsprozessen und okulärer Immunität. Lymphgefäße sind der primäre „Transportweg“ von antigenem Material in die regionalen Lymphknoten, wo Immunreaktionen initiiert werden [8]. Makrophagen und Mikroglia der Netzhaut sind Schlüsselzellen der Immunreaktion und von Entzündungsregulation [9, 10]. Alle 3 Komponenten sind eng verzahnt. Mehr Informationen unter www.for2240.de; ► **Abb. 3**.

Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und von Clinician Scientists

Ein wichtiger Schwerpunkt der Forschergruppe ist die Unterstützung von jungen Forschern und „Clinician Scientists“, d. h. von Ärzten, die sowohl in der Klinik als auch in der Forschung tätig sind. Gerade die Clinician Scientists sind essenziell, um Forschungsergebnisse auch in den klinischen Alltag zu bringen. Drei Projekte der Forschergruppe wurden von einem „Jungforscher“/einer „Jungforscherin“ beantragt, der/die erstmals einen DFG-An-



► **Abb. 3** Flachpräparat der Limbusregion der entzündeten Hornhaut zeigt die enge Interaktion von Blutgefäßen (hier grün gefärbt: CD31), Lymphgefäßen (hier mit LYVE-1 gefärbt: rot) und Makrophagen (rote Zellen: LYVE-1). Die Wechselwirkungen zwischen diesen Strukturen bei pathologischen Entzündungen am Auge sollen besser untersucht und dann therapiert werden können.

trag gestellt hat. In Form von „Tandemprojekten“ werden sie durch erfahrene Kliniker und Wissenschaftler unterstützt. Eine weitere wichtige Fördermöglichkeit der Forschergruppe gerade für den wissenschaftlichen Nachwuchs steht mit sogenannten Rotationsstellen zur Verfügung, mithilfe derer Kliniker befristet von der klinischen Arbeit freigestellt werden können, um sich gezielt einem wissenschaftlichen Projekt widmen zu können. Die Forschergruppe 2240 hat durch Unterstützung der DFG und der Medizinischen Fakultät in Köln 2 solcher sogenannter Gerok-Rotationsstellen verfügbar, die rotierend vergeben werden (www.for2240.de/gerok-posts-medical-research-rotations-freedom-acknowledgment-and-excellence/).

Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Förderung weiblicher Wissenschaftler. Dies wird dadurch unterstrichen, dass bereits bei Projektbeginn 2 der Teilprojektleiter Wissenschaftlerinnen waren. Die DFG fördert des Weiteren (Nachwuchs-)Wissenschaftlerinnen durch flankierende Maßnahmen wie Mentorenprogramme, Sprach- und Rhetorikkurse sowie Auslandsaufenthalte.

Zusammenfassend ist eine DFG-Forschergruppe besonders auch in der Augenheilkunde ein nachhaltiges Instrument, um translationale Forschung im Verbund mit anderen Subdisziplinen voranzubringen, diese fest in den Medizinischen Fakultäten zu verankern und damit die Sichtbarkeit der Augenheilkunde national und international zu verbessern.

Um den translationalen Mehrwert der Forschergruppe aufzuzeigen, werden im Folgenden besonders relevante Fortschritte aus Teilbereichen der Forschergruppe (**Box 1**) ausführlicher dargestellt. Schlüsselveröffentlichungen seit Förderbeginn (2015) sind in **Box 2** aufgeführt und besonders wichtige Vorarbeiten (vor 2015) in **Box 3**.

BOX 1

Teilprojekte der DFG-Forschergruppe 2240 „(Lymph)angiogenesis and cellular immunity in inflammatory diseases of the eye“ (www.for2240.de/projects/)

TP1: Felix Bock, Claus Cursiefen, Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln: Induction of transplant tolerance by anti-hem- and antilymphangiogenic therapies.

TP2: Claus Cursiefen, André Reis*, (bis 09/2015: Birgit Regenguß): Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln; *Institut für Humangenetik, Universität Erlangen-Nürnberg: Identification of novel endogenous modulators of (inflammatory) lymphangiogenesis by analyzing mouse strain-specific differences.

TP4: Ludwig M. Heindl, Jacobus Bosch*: Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln; *Med. Klinik V Hämatologie/Onkologie, Universität Erlangen-Nürnberg: Tumor-associated lymphangiogenesis and its inhibition as a novel therapeutic strategy in conjunctival melanomas.

TP5: Deniz Hos, Sabine Eming*: Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln; *Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universität zu Köln: Myeloid cell function in corneal hem- and lymphangiogenesis.

TP6: Sascha Fauser, Thomas Langmann: Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln: Role of the complement system and microglia in age-related macular degeneration.

TP8: Rafael Grajewski, Arnd Heiligenhaus*: Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln; *Uveitis-Zentrum der Augenabteilung, St. Franziskus Hospital, Münster: The role of interleukin (IL)-10 in the pathogenesis of autoimmune uveitis in mice and man.

C1: Philipp Steven: Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln: Cologne Experimental Eye Imaging Center (CEE-IC).

C2: Claus Cursiefen, Thomas Langmann: Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln: Administration.

BOX 2

Schlüsselveröffentlichungen der Teilprojekte seit Förderbeginn (2015) (www.for2240.de/publication-highlights/)

- Heindl LM, Koch KR, Hermann MM, Merkelbach-Bruse S, Schultheis AM, Wagener S, Büttner R, Mauch C, Schuler-Thurner B, Schuler G, Cursiefen C. Block excision of iridociliary tumors enables molecular profiling and immune vaccination. *Ophthalmology* 2017; 124: 268–270
- Hos D, Tuac O, Schaub F, Stanzel TP, Schrittenlocher S, Hellmich M, Bachmann BO, Cursiefen C. Incidence and clinical course of immune reactions after Descemet membrane endothelial keratoplasty: retrospective analysis of 1000 consecutive eyes. *Ophthalmology* 2017; 124: 512–518
- Boppudi S, Bögershausen N, Hove HB, Percin EF, Aslan D, Dvorsky R, Kayhan G, Li Y, Cursiefen C, Tantcheva-Poor I, Toft PB, Bartsch O, Liszewski C, Wieland I, Jakubiczka S, Wollnik B, Ahmadian MR, Heindl LM, Zenker M. Specific

mosaic KRAS mutations affecting codon 146 cause ocu-
loectodermal syndrome and encephalocraniocutaneous
lipomatosis. *Clin Genet* 2016; 90: 334–342

- Bock F, Onderka J, Braun G, Schneider AC, Hos D, Bi Y, Bachmann BO, Cursiefen C. Identification of novel endogenous anti(lymph)angiogenic factors in the aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 6554–6560
- [9]: Hos D, Dörrie J, Schaft N, Bock F, Notara M, Kruse FE, Krautwald S, Cursiefen C, Bachmann BO. Blockade of CCR7 leads to decreased dendritic cell migration to draining lymph nodes and promotes graft survival in low-risk corneal transplantation. *Exp Eye Res* 2016; 146: 1–6
- Koch KR, Ortmann M, Heindl LM. Conjunctival muco-epidermoid carcinoma. *Ophthalmology* 2016; 123: 616
- Hos D, Bucher F, Regenfuss B, Dreisow ML, Bock F, Heindl LM, Eming SA, Cursiefen C. IL-10 indirectly regulates corneal lymphangiogenesis and resolution of inflammation via macrophages. *Am J Pathol* 2016; 186: 159–171
- Scholz R, Langmann T. Gut flora connects obesity with pathological angiogenesis in the eye. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1361–1363
- [11]: Lückoff A, Caramoy A, Scholz R, Prinz M, Kalinke U, Langmann T. Interferon-beta signaling in retinal mononuclear phagocytes attenuates pathological neovascularization. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 670–678
- Fritsche LG, et al., Langmann T, et al., Heid IM. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016; 48: 134–143
- Grajewski RS, Bosch JJ, Bruns H, Cursiefen C, Heindl LM. The Trojan horse tale revisited: an eye on metastatic spread of carcinoma cells. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 92–94
- Lückoff A, Scholz R, Sennlaub F, Xu H, Langmann T. Comprehensive analysis of retinal mononuclear phagocytes. *Nature Protocols* 2016; in press
- [10]: Karlstetter M, Kopatz J, Aslanidis A, Shahraz A, Caramoy A, Linnartz-Gerlach B, Lin Y, Lückoff A, Fauser S, Düker K, Claude J, Wang Y, Ackermann J, Schmidt T, Hornung V, Skerka C, Langmann T*, Neumann H*. Polysialic acid blocks mononuclear phagocyte reactivity, inhibits complement activation and protects from vascular damage in the retina. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 154–166. *shared senior authors
- Koch KR, Ortmann M, Heindl LM. Extraocular extension of a benign ciliary body nevus. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: e153137
- Schuler-Thurner B, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Cursiefen C, Fuisting B, Grisanti S, Heindl LM, et al., Zeschnigk M. [Immunotherapy of uveal melanoma: vaccination against cancer. Multicenter adjuvant phase 3 vaccination study using dendritic cells laden with tumor RNA for large newly diagnosed uveal melanoma]. *Ophthalmologie* 2015; 112: 1017–1021
- Schrödl F, Kaser-Eichberger A, Trost A, Strohmaier C, Bogner B, Runge C, Motloch K, Bruckner D, Laimer M, Heindl LM, Reitsamer HA. Lymphatic markers in the adult

human choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 7406–7416

- Schlereth SL, Iden S, Mescher M, Ksander BR, Bosch JJ, Cursiefen C, Heindl LM. A novel model of metastatic conjunctival melanoma in immune-competent mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 5965–5973
- Schlereth SL, Kremers S, Schrödl F, Cursiefen C, Heindl LM. Characterization of antigen-presenting macrophages and dendritic cells in the healthy human sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 4878–4885
- Notara M, Refaian N, Braun G, Steven P, Bock F, Cursiefen C. Short-term ultraviolet A irradiation leads to dysfunction of the limbal niche cells and an antilymphangiogenic and anti-inflammatory micromilieu. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 928–939
- Refaian N, Schlereth SL, Koch KR, Notara M, Hos D, Mescher M, Iden S, Bosch JJ, Jager MJ, Cursiefen C, Heindl LM. Comparing the hem- and lymphangiogenic profile of conjunctival and uveal melanoma cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 5691–5697
- Kaser-Eichberger A, Schrödl F, Trost A, Strohmaier C, Bogner B, Runge C, Motloch K, Bruckner D, Laimer M, Schlereth SL, Heindl LM, Reitsamer HA. Topography of lymphatic markers in human iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 4943–4953
- [7]: Regenfuß B, Dreisow ML, Hos D, Masli S, Bock F, Cursiefen C. The naïve murine cornea as a model system to identify novel endogenous regulators of lymphangiogenesis: TRAIL and rtPA. *Lymphat Res Biol* 2015; 13: 76–84
- Lee HS, Hos D, Blanco T, Bock F, Reyes NJ, Mathew R, Cursiefen C, Dana R, Saban DR. Involvement of corneal lymphangiogenesis in a mouse model of allergic eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 3140–3148
- Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, Heindl LM. Changing indications in penetrating keratoplasty: a systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation* 2016; DOI: 10.1097/TP.0000000000001281
- [6]: Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, Wong WT, Provis JM, Langmann T. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res* 2015; 45: 30–57
- [2]: Hos D, Schlereth SL, Bock F, Heindl LM, Cursiefen C. Antilymphangiogenic therapy to promote transplant survival and to reduce cancer metastasis: what can we learn from the eye? *Semin Cell Dev Biol* 2015; 38: 117–130
- Heindl LM, Kaser-Eichberger A, Schlereth SL, Bock F, Regenfuss B, Reitsamer HA, McMenamin P, Luttly GA, Maruyama K, Chen L, Dana R, Kerjaschki D, Alitalo K, De Stefano ME, Junghans BM, Schroedl F, Cursiefen C. Sufficient evidence for lymphatics in the developing and adult human choroid? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 6709–6710
- Notara M, Refaian N, Braun G, Steven P, Bock F, Cursiefen C. Short-term uvb-irradiation leads to putative limbal stem cell damage and niche cell-mediated upregulation of macrophage recruiting cytokines. *Stem Cell Res* 2015; 15: 643–654

- Grajewski RS, Caramoy A, Frank KF, Rubbert-Roth A, Fätkenheuer G, Kirchhof B, Cursiefen C, Heindl LM. Spectrum of uveitis in a German tertiary center: review of 474 consecutive patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; DOI: 10.3109/09273948.2014.1002567
- Engel LA, Wittig S, Bock F, Sauerbier L, Scheid C, Holtick U, Chemnitz JM, Hallek M, Cursiefen C, Steven P. Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 961–967
- Schöllhorn L, Bock F, Cursiefen C. Thrombospondin-1 as a regulator of corneal inflammation and lymphangiogenesis: effects on dry eye disease and corneal graft immunology. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31: 376–385

BOX 3

Wichtige Vorarbeiten der Teilprojekte (vor 2015) (www.for2240.de/publication-highlights/)

- [1]: Hos D, Cursiefen C. Lymphatic vessels in the development of tissue and organ rejection. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2014; 214: 119–141
- Cursiefen C, Viaud E, Bock F, Geudelin B, Ferry A, Kadlecová P, Lévy M, Al Mahmood S, Colin S, Thorin E, Majo F, Frueh B, Wilhelm F, Meyer-Ter-Vehn T, Geerling G, Böhringer D, Reinhard T, Meller D, Pleyer U, Bachmann B, Seitz B. Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1683–1692
- Koch KR, Refaian N, Hos D, Schlereth SL, Bosch JJ, Cursiefen C, Heindl LM. Autocrine impact of VEGF-A on uveal melanoma cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 2697–2704
- Bock F, Rössner S, Onderka J, Lechmann M, Pallotta MT, Fallarino F, Boon L, Nicolette C, DeBenedette MA, Tcherepanova IY, Grohmann U, Steinkasserer A, Cursiefen C, Zinser E. Topical application of soluble CD83 induces IDO-mediated immune modulation, increases Foxp3+ T cells, and prolongs allogeneic corneal graft survival. *J Immunol* 2013; 191: 1965–1975
- [3]: Bock F, Maruyama K, Regenfass B, Hos D, Steven P, Heindl LM, Cursiefen C. Novel anti(lymph)angiogenic treatment strategies for corneal and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 2013; 34: 89–124
- Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. The association between corneal neovascularization and visual acuity: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 12–19
- Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, Bosch JJ, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, Cursiefen C. Prognostic significance of tumor-associated lymphangiogenesis in malignant melanomas of the conjunctiva. *Ophthalmology* 2011; 118: 2351–2360
- Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, Bosch JJ, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, Cursiefen C. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7074–7083
- [4]: Cursiefen C, Maruyama K, Bock F, Saban D, Sadrai Z, Lawler J, Dana R, Masli S. Thrombospondin 1 inhibits inflammatory lymphangiogenesis by CD36 ligation on monocytes. *J Exp Med* 2011; 208: 1083–1092
- Heindl LM, Hofmann TN, Schrödl F, Holbach LM, Kruse FE, Cursiefen C. Intraocular lymphatics in ciliary body melanomas with extraocular extension: functional for lymphatic spread? *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1001–1008
- Regenfass B, Onderka J, Bock F, Hos D, Maruyama K, Cursiefen C. Genetic heterogeneity of lymphangiogenesis in different mouse strains. *Am J Pathol* 2010; 177: 501–510
- Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, Cursiefen C. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2010; 117: 649–658
- Heindl LM, Hofmann TN, Adler W, Knorr HL, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, Cursiefen C. Intraocular tumor-associated lymphangiogenesis a novel prognostic factor for ciliary body melanomas with extraocular extension? *Ophthalmology* 2010; 117: 334–342
- [8]: Dietrich T, Bock F, Yuen D, Hos D, Bachmann BO, Zahn G, Wiegand S, Chen L, Cursiefen C. Cutting edge: lymphatic vessels, not blood vessels, primarily mediate immune rejections after transplantation. *J Immunol* 2010; 184: 535–539
- Cursiefen C, Bock F, Horn FK, Kruse FE, Seitz B, Borderie V, Früh B, Thiel MA, Wilhelm F, Geudelin B, Descohand I, Steuhl KP, Hahn A, Meller D. GS-101 antisense oligonucleotide eye drops inhibit corneal neovascularization: interim results of a randomized phase II trial. *Ophthalmology* 2009; 116: 1630–1637
- Heindl LM, Hofmann TN, Knorr HL, Rummelt C, Schrödl F, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, Cursiefen C. Intraocular lymphangiogenesis in malignant melanomas of the ciliary body with extraocular extension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1988–1995
- [5]: Cursiefen C, Chen L, Saint-Geniez M, Hamrah P, Jin Y, Rashid S, Pytowski B, Persaud K, Wu Y, Streilein JW, Dana AR. Nonvascular VEGF receptor 3 expression by corneal epithelium maintains avascularity and vision. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11405–11410
- Cursiefen C, Chen L, Borges LP, Jackson D, Cao J, Radziejewski C, D'Amore PA, Dana MR, Wiegand SJ, Streilein JW. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004; 113: 1040–1050
- Chen L, Hamrah P, Cursiefen C, Zhang Q, Pytowski B, Streilein JW, Dana MR. Vascular endothelial growth factor receptor-3 mediates induction of corneal alloimmunity. *Nat Med* 2004; 10: 813–815

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Hos D, Cursiefen C. Lymphatic vessels in the development of tissue and organ rejection. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2014; 214: 119–141
- [2] Hos D, Schlereth SL, Bock F et al. Antilymphangiogenic therapy to promote transplant survival and to reduce cancer metastasis: what can we learn from the eye? *Semin Cell Dev Biol* 2015; 38: 117–130
- [3] Bock F, Maruyama K, Regenfuss B et al. Novel anti(lymph)angiogenic treatment strategies for corneal and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 2013; 34: 89–124
- [4] Cursiefen C, Maruyama K, Bock F et al. Thrombospondin 1 inhibits inflammatory lymphangiogenesis by CD36 ligation on monocytes. *J Exp Med* 2011; 208: 1083–1092
- [5] Cursiefen C, Chen L, Saint-Geniez M et al. Nonvascular VEGF receptor 3 expression by corneal epithelium maintains avascularity and vision. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11405–11410
- [6] Karlstetter M, Scholz R, Rutar M et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res* 2015; 45: 30–57
- [7] Regenfuß B, Dreisow ML, Hos D et al. The naïve murine cornea as a model system to identify novel endogenous regulators of lymphangiogenesis: TRAIL and rtPA. *Lymphat Res Biol* 2015; 13: 76–84
- [8] Dietrich T, Bock F, Yuen D et al. Cutting edge: lymphatic vessels, not blood vessels, primarily mediate immune rejections after transplantation. *J Immunol* 2010; 184: 535–539
- [9] Hos D, Dörrie J, Schaft N et al. Blockade of CCR7 leads to decreased dendritic cell migration to draining lymph nodes and promotes graft survival in low-risk corneal transplantation. *Exp Eye Res* 2016; 146: 1–6
- [10] Karlstetter M, Kopatz J, Aslanidis A et al. Polysialic acid blocks mononuclear phagocyte reactivity, inhibits complement activation and protects from vascular damage in the retina. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 154–166
- [11] Lückoff A, Caramoy A, Scholz R et al. Interferon-beta signaling in retinal mononuclear phagocytes attenuates pathological neovascularization. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 670–678