

Anna Kamphues
Dr. med.

Leukozytenrekrutierung in „Receptor for Advanced Glycation Endproducts“ gendifizienten Mäusen in vivo

Geboren am 10.04.1982 in Heidelberg
Staatsexamen am 24.10.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dipl. chem. Johannes Pöschl

Dem „Receptor for Advanced Glycation Endproducts“ (RAGE) konnte eine wichtige Rolle in der Entzündungsantwort in einer Vielzahl akuter und chronischer Erkrankungen zugeschrieben werden. Dazu gehören Neurodegeneration, Diabetes, entzündliche Darmerkrankungen und Neoplasien. RAGE ist ein transmembranärer Rezeptor der Immunglobulinsuperfamilie, der über RAGE-Ligandeninteraktionen oxidativen Stress induziert und eine Hochregulation proinflammatorischer Moleküle via NF- κ B bewirkt. Dies führt zu einer erhöhten Expression von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen. Dementsprechend zeigte sich in RAGE^{-/-}-Mäusen in verschiedenen Entzündungsmodellen ein antiinflammatorischer Effekt. Zusätzlich konnte RAGE unter statischen in vitro-Bedingungen als Ligand für das Integrin Mac-1 ($\alpha_M\beta_2$) identifiziert und damit RAGE eine mögliche Rolle bei der Leukozytenrekrutierung zugeschrieben werden.

Ziel dieser Studie war es daher, eine mögliche Bedeutung von RAGE für die Leukozytenrekrutierung im Rahmen von Entzündungen nachzuweisen. Hierzu wurden RAGE- und ICAM-1-gendifiziente Mäuse intravitalmikroskopisch untersucht und die Leukozytenrekrutierung in Venolen des Cremastermuskels unter in vivo-Bedingungen beobachtet. Von besonderem Interesse war das Leukozytenrollen und die feste Leukozytenadhäsion bei Trauma-induzierter und TNF- α -induzierter Entzündung, sowie die Adhäsionsinduktion via fMLP-Superfusion. Mit Hilfe von histologischen Cremastermuskelpreparaten wurde zusätzlich die Leukozytenextravasation beurteilt.

Wir konnten zeigen, dass RAGE im Rahmen der Trauma-induzierten Entzündung feste Leukozytenadhäsion vermittelt. Weiterführende Versuche in unserer Arbeitsgruppe mit der RAGE^{-/-} x ICAM-1^{-/-} Maus lieferten zusätzlich Beweise dafür, dass RAGE und ICAM-1 kooperativ in der Vermittlung der Leukozytenadhäsion wirken und damit einen bisher nicht beschriebenen neuen Adhäsions-Pathway für die Leukozytenadhäsion im Rahmen akuter Entzündungen bilden. In den Adhäsionsinduktionsexperimenten mit fMLP konnten wir im weiteren zeigen, dass RAGE im Gegensatz zu ICAM-1 für fMLP-induzierte Leukozytenadhäsion in TNF- α -stimulierten, aber nicht in Trauma-stimulierten Cremastermuskervenolen in vivo benötigt wird.

Die Untersuchung des Leukozytenrollens zeigte, dass P-Selektin-abhängiges Leukozytenrollen in RAGE^{-/-}-Mäusen im Rahmen von Entzündungsprozessen gestört ist. Der genaue molekulare Mechanismus für diesen RAGE-abhängigen Rolldefekt ist aktuell aber noch nicht aufgeklärt.

Unter Verwendung von histologischen Cremastermuskelpreparaten fanden wir zudem, dass RAGE im Rahmen von Entzündungen für die Auswanderung von Leukozyten, vor allem von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten wesentlich ist, so dass hier ein zusätzlicher RAGE-abhängiger Rekrutierungsdefekt, die Extravasation betreffend, postuliert werden kann.

Zusammengefasst konnten wir mit der vorliegenden Arbeit eine funktionelle Rolle von RAGE für das Leukozytenrollen, die feste Leukozytenadhäsion und

Leukozytenextravasation im Rahmen von akuten Entzündungen unter in vivo-Bedingungen identifizieren.

Damit unterstreichen unsere direkten in vivo-Beobachtungen die zentrale und vielfältige Rolle von RAGE bei der Leukozytenrekrutierung, wodurch neue therapeutische Strategien zur Behandlung von Patienten mit akut- und chronisch-entzündlichen Erkrankungen angeregt werden können.