

Anja Weidner

Dr. med.

## **Die Bedeutung von Advanced Glycation Endproducts und dem Receptor for Advanced Glycation Endproducts im Fettgewebe**

Geboren am 14.01.1980 in Schwetzingen  
Staatsexamen am 20.11.06 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Hamann

Eine über einen längeren Zeitraum andauernde Hyperglykämie ist nach heutigem Wissensstand hauptsächlich verantwortlich für die Entstehung diabetischer Komplikationen. Glucose und andere Zucker können in einer Maillard-Reaktion irreversible Verbindungen mit Aminogruppen eingehen und sogenannte *advanced glycation endproducts* (AGEs) bilden. Diese AGEs stellen einen wesentlichen pathogenetischen Faktor bei der Entstehung diabetischer Komplikationen wie beispielsweise diabetischer Retinopathie und Nephropathie dar. Die Signaltransduktion erfolgt über unterschiedlichste Rezeptoren, von denen der bekannteste der *receptor for advanced glycation endproducts* (RAGE) ist.

Diabetes mellitus ist eine sehr häufige Stoffwechselkrankheit, deren Inzidenz vor allem in den Industrienationen stetig ansteigt. Zumeist tritt Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit Adipositas auf.

Eine Interaktion von AGEs mit dem Fettgewebe oder die Existenz von Rezeptoren für AGEs im Fettgewebe sind bisher größtenteils unerforscht. Ziel der Dissertation war daher, die Auswirkungen von AGEs auf die Genexpression von weißen und braunen Fettzellen und die dabei beteiligten Rezeptoren zu untersuchen.

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden zum einen Zellkulturen mit AGEs inkubiert und zum anderen die Expressionsmuster im Fettgewebe von RAGE-knockout Mäusen mit Wildtypmäusen verglichen. Nach Gewinnung der jeweiligen Zellen bzw. Gewebe wurde eine quantitative Real-Time-PCR durchgeführt. Untersucht wurden adipogene Transkriptionsfaktoren (CEBP- $\alpha$  und PPAR $\gamma$ ), Inhibitoren der Adipogenese (Pref-1 und IL-6), Differenzierungsmarker (aP2), das protektive Adipozytokin Adiponectin, das für die Thermogenese im braunen Fettgewebe verantwortliche UCP1 und die AGE-Rezeptoren RAGE und CD36.

CD36 und RAGE sind sowohl in weißem als auch in braunem Fettgewebe nachweisbar. Die Expression dieser beiden Rezeptoren steigt während der Adipogenese an. In Anwesenheit von AGEs zeigt sich ein adipogenes Expressionsmuster in weißen Präadipozyten bei gleichzeitig verminderter Expression des protektiven Adipozytokins Adiponektin, was sich *in vivo* durch vermehrte Entstehung von Adipositas und diabetischen Komplikationen äußern könnte. In RAGE knockout Mäusen wurde CD36 kompensatorisch oder aufgrund fehlender Inhibition durch AGE-RAGE-Interaktionen vermehrt exprimiert. Weiterhin weist das Expressionsmuster bei RAGE<sup>-/-</sup>-Mäusen im Vergleich zum Wildtyp auf ein ausgeprägtes weißes Fettgewebe bei eventuell vermindertem Differenzierungspotenzial hin. Das Expressionsmuster des braunen Fettgewebes bei RAGE<sup>-/-</sup>-Mäusen deutet hingegen auf ein stärker differenziertes braunes Fettgewebe hin.

Dies führt zu folgendem Fazit: AGEs führen im weißen Fettgewebe zu einer adipogenen Stoffwechsellage und tragen vermutlich zur Entwicklung von diabetischen Komplikationen bei. Das Fehlen von RAGE ist durch fehlende gegenregulatorische Wirkung auf CD36 möglicherweise prädisponierend für die Entstehung von Adipositas und verminderter Insulinsensibilität.