

Felix Sebastian Seibert

Dr. med.

## **Die Rolle der Rezeptor für Advanced Glycation End Products (RAGE) vermittelten p65-Aktivierung bei der durch Hyperglykämie induzierten neuronalen Apoptose**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Frau Prof. Dr. sc. hum. Angelika Bierhaus

Viele Studien deuten auf die zytoprotektiven Wirkungen von NF- $\kappa$ B hin, wie zum Beispiel der Einfluss auf antiapoptotische Zielgene wie A1, A20, XIAP, Bcl-2 und Bcl-X<sub>L</sub>. Die Experimente dieser Promotionsarbeit zeigen, dass die Aktivierung von NF- $\kappa$ B in dorsalen Hinterhornanglienzellen (DRGs) einen neuroprotektiven Effekt unter normo- und hyperglykämischen Bedingungen besitzt. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, wie es bei Hyperglykämie über eine NF- $\kappa$ B-Aktivierung zu einem initialen Schutz vor Apoptose kommt. Die Hemmung von NF- $\kappa$ B führt in allen untersuchten Mauslinien (WT, RAGE<sup>-/-</sup>, IL6<sup>-/-</sup> und IL6<sup>-/-</sup>/RAGE<sup>-/-</sup>) zu mehr Apoptose. Dies weist darauf hin, dass die Hemmung von NF $\kappa$ B Zellprotektion und antiapoptotische Eigenschaften der DRGs vermindert.

Eine perpetuierte NF- $\kappa$ B-Aktivierung unter Hyperglykämie führt zu vermehrter Apoptose der DRGs. Durch RAGE<sup>-/-</sup> lässt sich diese perpetuierte NF- $\kappa$ B-Aktivierung unterbinden. Es zeigt sich hierunter jedoch ein unzureichenden Schutz vor durch Hyperglykämie induzierter Apoptose. Anhand dieser Ergebnisse kommt man zu dem Schluss, dass Hyperglykämie entscheidender für neuronale Apoptose ist als eine Ligandenbindung von AGEs an RAGE.

Auch wenn bei IL-6 viele neuroprotektive Eigenschaften beschrieben wurden, kommt es bei IL6<sup>-/-</sup> nur zu einer geringen aber nicht signifikanten zusätzlichen Zunahme der Apoptose unter Hyperglykämie. Mit dem Hintergrund erhöhter IL-6-Expression in RAGE<sup>-/-</sup>, zeigen IL6<sup>-/-</sup>/RAGE<sup>-/-</sup> Doppel-knock-out-Mäuse kein signifikant schlechteres Überleben als RAGE<sup>-/-</sup>/DRGs wenn sie Hyperglykämie ausgesetzt werden. Auch hier ist anzunehmen, dass Hyperglykämie für die Apoptose von DRGs ausschlaggebender ist als das Fehlen von IL-6.

Es gilt zukünftig weitere neuroprotektive Gene zu identifizieren, die über den beschriebenen

initialen Schutz von NF- $\kappa$ B neuronale Apoptose verhindern. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Hyperglykämie die Apoptose von DRGs entscheidender beeinflusst, als eine AGE-RAGE-Bindung. Dieser Hyperglykämie abhängige Pathomechanismus sollte Gegenstand zukünftiger Forschung der diabetischen Neuropathie sein.