

Anne-Karin Arndt

Dr. med.

Die Bedeutung von RAGE für die Leukozytenrekrutierung und tubulointerstitielle Schädigung nach unilateraler Ureterobstruktion (UUO) in der neonatalen Mausniere

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Schaefer

Entzündungsprozesse und interstitielle Fibrose spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese obstruktiver Uropathien.

Der Rezeptor für „Advanced Glycation Endproducts“ (RAGE) wurde kürzlich als neuer Ligand des β_2 -Integrins Mac-1 identifiziert und trägt damit zur Rekrutierung von Leukozyten bei Entzündungsprozessen bei. RAGE wird vorwiegend während der Embryonalentwicklung exprimiert und postnatal downreguliert. In Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass RAGE in der neonatalen Mausniere nach Ureterligatur hochreguliert wird und seine Expression verstärkt in Glomeruli und proximalen Tubuluszellen nachweisbar ist. Die Bindung an RAGE führt zu einer Aktivierung von NF- κ B als zentralen Signalweg. Des Weiteren kann RAGE auch unabhängig von NF- κ B über den ERK1/2 MAP Kinase-Signalweg direkt zur Entwicklung interstitieller Fibrose beitragen.

In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass neonatale RAGE^{-/-}-Mäuse nach unilateraler Ureterligatur in der morphometrischen Analyse signifikant weniger Fibrose und tubuläre Atrophie aufwiesen als neonatale Wildtyp-Mäuse nach Ureterligatur.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aktivierung von NF- κ B und die Entwicklung interstitieller Fibrose/EMT untersucht. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied in der NF- κ B-Aktivität zwischen ureterligierten Nieren neonataler RAGE^{-/-}- und Wildtyp-Mäuse nachweisen. Beide Mausstämme zeigten nach UUO eine deutliche Aktivierung, die jedoch in den RAGE^{-/-}-Mäusen wider erwarten nicht reduziert war. Der histologische Benefit in RAGE^{-/-}-Mäusen mit UUO konnte nicht anhand des NF- κ B-Signalweges erklärt werden. Der Aktivierung von NF- κ B scheint daher nach neonataler Ureterligatur keine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung interstitieller Fibrose zuzukommen. Insgesamt war das Niveau der NF- κ B-Aktivierung in neonatalen Mäusen so hoch, dass durch die Ureterligatur kein weiterer signifikanter Anstieg zu verzeichnen war.

Interessanterweise zeigte sich dagegen in RAGE^{-/-}- und Wildtyp-Mäusen eine unterschiedliche Aktivierung der NF- κ B-Untereinheiten p50 und p65. In der Supershift-Analyse und im Westernblot war eine hohe Aktivierung der NF- κ B-Untereinheit p50 in Wildtyp- und RAGE^{-/-}-Mäusen nach

Ureterligatur nachweisbar. Möglicherweise bilden RAGE^{-/-}-Mäuse vermehrt Komplexe aus p50/p50 und HDAC1 im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen. Dies könnte sekundär durch eine verminderte Expression von TNF- α Fibrose-protektiv wirken und den Effekt reduzierter Fibrose in RAGE^{-/-} erklären.

Unabhängig von der NF- κ B-Aktivierung scheint der Entwicklung der epithelialen-mesenchymalen Transition in RAGE^{-/-}-Mäusen eine wichtige Rolle zuzukommen. In der vorliegenden Arbeit war die EMT in RAGE^{-/-}-Mäusen deutlich reduziert. Nach Ureterligatur zeigten sich eine vermehrte α -SMA-Expression sowie ein Verlust von E-Cadherin in den Nieren der Wildtyp-Mäuse. RAGE^{-/-}-Mäuse waren im Vergleich dazu nach Ureterligatur vor E-Cadherin-Verlust geschützt.

Zusammenfassend konnten wir somit erstmals in neonatalen Mäusen mit unilateraler Ureterligatur zeigen, dass RAGE eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tubuluszellen in Myofibroblasten spielt und neonatale RAGE^{-/-}-Mäuse nach unilateraler Ureterligatur vor interstitieller Fibrose geschützt sind. Die Aktivierung von RAGE führte in der vorliegenden Arbeit NF- κ B-unabhängig zur Entwicklung renaler Fibrose.

Eine Blockade von RAGE könnte demnach bei obstruktiven Uropathien einen möglichen therapeutischen Ansatz zur Reduktion interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie darstellen.