

Victoria Zablotskaya
Dr. med.

Regulation endothelialer „Adhäsionsmoleküle durch RAGE (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts*)“

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

RAGE, „Receptor for Advanced Glycation Endproducts“, besitzt proinflammatorische Eigenschaften, indem es einerseits über das Signaling Entzündungsprozesse aufrechterhält und sich andererseits aber auch an der Vermittlung der Leukozytenrekrutierung beteiligt. Hier scheint RAGE die Leukozytenrollen zu modifizieren und wirkt außerdem unmittelbar als Mac-1 ($\alpha_M\beta_2$ -Integrin)-Ligand und vermittelt damit die feste Leukozytenadhäsion, das anschließende Crawling und die Transmigration von Leukozyten. In den Fokus der Forschung geriet ferner, ob und wie RAGE endotheliale Selektine P und E, sowie das Adhäsionsmolekül ICAM-1, die maßgeblich in die molekularen Mechanismen der Leukozytenrekrutierung bei akuter Entzündung eingebunden sind, beeinflusst.

Obwohl sowohl die Rollen, als auch die Adhäsion und Transmigration von Leukozyten durch RAGE gesteuert werden, lieferten die vorausgegangenen *in vivo* Ergebnisse keinen Hinweis auf ein gestörtes E-Selektin-abhängiges Rollen-, -abhängige Adhäsion oder ICAM-1 abhängige Adhäsion, wohl aber Anzeichen für beeinträchtigtes P-Selektin-abhängiges Rollen.

Anhand von verschiedenen *in vivo* Entzündungsmodellen, mit deren Hilfe die Einbindung von P-, E-Selektin und ICAM-1 differenziert werden kann, wurde die Expression dieser Moleküle am akut entzündeten Endothel von postkapillären Cremastermuskelvenolen mit und ohne Regulation durch RAGE immunhistochemisch analysiert.

Eine relevante Rolle von RAGE in der Regulation der endothelialen Expression von P-Selektin, E-Selektin oder ICAM-1 konnte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse in den unterschiedlichen Entzündungsmodellen ausgeschlossen werden. Sowohl in Ruhe als auch in Trauma- und TNF- α -induzierter Entzündung zeigten sich lediglich leichte Expressionsunterschiede zwischen RAGE-KO- und Wildtyp-Maus. So zeigte sich in den P-Selektin-Versuchen eine deutliche Tendenz zur Steigerung des endothelialen immunhistologischen Farbsignals von den Ruhebedingungen bis zum TNF- α -Modell, besonders ausgeprägt, in der RAGE-KO-Maus. Die leichte E-Selektin-Expression war ausschließlich in TNF- α -induzierter Entzündung nachzuweisen und tendenziell in der RAGE-KO-Maus erniedrigt. ICAM-1 wurde in allen untersuchten Modellen stark auf dem Endothel der postkapillären Venolen der Cremastermuskulatur exprimiert. Unter Ruhebedingungen zeigte sich eine leichte Erhöhung des ICAM-1-bedingten Farbsignals in der

RAGE-KO-Maus, in akuter durch TNF- α -hervorgerufenen Entzündung jedoch eine minimale Abschwächung.

Für die nachgewiesenen Trends der Veränderung der endothelialen Expression von P-Selektin, E-Selektin und ICAM-1 in der RAGE-KO-Maus sollten folgenden Hypothesen durch weitere Experimente eingehender untersucht werden: die Herunterregulierung des wichtigsten P- und E-Selektin-Liganden PSGL-1, die Blockierung von E-Selektin bzw. dem Chemokin CXCL1 oder ihrer Liganden, sowie der direkte Signalweg, der die ICAM-1-Expression durch RAGE im TNF- α -Modell beeinflusst.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass für die RAGE-abhängige Vermittlung und Modulation der Leukozytenrekrutierung die Regulation der endothelialen Expression der Adhäsionsmoleküle P-Selektin, E-Selektin und ICAM-1 keine maßgebliche Rolle spielt.