

Till-Martin Theilen

Dr. med.

Das Fehlen des Rezeptors für Advanced Glycation End Products beschleunigt die physiologische Wundheilung

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Professor Dr. med. P.P. Nawroth

AGEs (advanced glycation endproducts) und RAGE (Receptor for advanced glycation endproducts) stehen im Mittelpunkt zahlreicher Forschungsarbeiten die sich mit den Ursachen der chronisch entzündlichen Wundheilungsstörung bei Patienten mit Diabetes mellitus befassen. So wurde in Mäusen mit genetischem Diabetes gezeigt, dass die systemische und topische Gabe von löslichem RAGE (sRAGE, soluble RAGE) zu einer signifikant verbesserten Wundheilung führt. Diese indirekte Blockierung der AGE- RAGE Interaktion scheint damit ein erfolgversprechender Ansatz zu sein, die Wundheilung bei Diabetes mellitus zu verbessern. In der hier vorgelegten Arbeit wurden zum ersten Mal Wundheilungsversuche an RAGE<sup>-/-</sup> Mäusen durchgeführt. Um die Beteiligung von RAGE zunächst an dem physiologischen Wundheilungsprozess zu ergründen, wurden diese Versuche in nicht-diabetischen Mäusen vorgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von RAGE zu einer signifikant beschleunigten Wundheilung führt. Am Tag 3 der Wundheilung kommt es in den RAGE<sup>-/-</sup> Mäusen zu einer frühzeitigen Entzündungsreaktion mit signifikant höherer Aktivierung von NF- $\kappa$ B und verminderter Apoptose von Entzündungszellen (Monozyten, Makrophagen) im Vergleich zu WT Mäusen. Am Tag 12 der Wundheilung ist in den RAGE<sup>-/-</sup> Mäusen die Wundheilung nahezu abgeschlossen. In den WT Mäusen sind hingegen zu diesem Zeitpunkt die Wunden noch nicht verheilt. Es zeigt sich in den WT Wunden am Tag 12 eine prolongierte NF- $\kappa$ B Aktivierung mit vermehrtem Vorliegen von Entzündungszellen im Vergleich zu RAGE<sup>-/-</sup> Wunden. Signifikante Unterschiede in der Neovaskularisierung und Anzahl von Fibroblasten, wie es in den Versuchen mit sRAGE an diabetischen Mäusen beschrieben wurde, konnten in den Wunden von RAGE<sup>-/-</sup> und WT Mäusen nicht festgestellt werden. Die Interpretation dieser Daten lässt die Vermutung zu, dass es auch unter nicht-diabetischen Bedingungen zu einer relevanten AGE Akkumulation und AGE-RAGE Interaktion im Prozess der Wundheilung kommt. Wie in Versuchen an ischämischem Myokard und Lungengewebe bereits beschrieben, ist es denkbar, dass auch im hypoxischen Wundbett durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen AGEs entstehen. Es kommt somit RAGE vermittelt zur protrahierten NF- $\kappa$ B Aktivierung und Entzündungsreaktion. Durch das Fehlen von RAGE kommt es vermutlich zu einer rein Zytokinrezeptor vermittelten kontrollierten Entzündungsreaktion, was zu einem früheren Wundverschluss führt.