

Tobias Florian Albrecht
Dr. med.

Einfluß von RAGE auf die Neutrophilenfunktion

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. Angelika Bierhaus

Die der Sepsis zugrunde liegenden Pathomechanismen sind noch immer nicht vollständig verstanden. Schlüsselrolle bei der Sepsis spielt die innate Immunabwehr mit ihren Hauptvertretern, den neutrophilen Granulozyten.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von RAGE auf die Neutrophilenfunktion und Aktivität untersucht.

Untersuchungen an unstimulierten und stimulierten Neutrophilen von Wildtyp- und RAGE^(-/-)-Mäusen zeigten keinen Unterschied in der Produktion oder Sekretion pro- als auch anti-inflammatorischer Zytokine. Einen Unterschied in der reinen transendothelialen Migration von Neutrophilen, der Phagozytose von Mikroorganismen sowie der Apoptoserate konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

Unterschiede zeigten sich in einer besseren Abtötung von Bakterien durch RAGE defizitäre Neutrophile. Des Weiteren konnte bei Neutrophilen der RAGE^(-/-)- Mäuse eine höhere Aktivität der Glyoxalase-1 festgestellt werden. Konsistent hierzu wurde im Vergleich zu Wildtyp- Tieren eine geringere Methylglyoxalkonzentration im Plasma der RAGE^(-/-)- Tiere nach 24 Stunden CLP gefunden. Die Methylglyoxalkonzentration ließ sich in RAGE^(-/-)- Tieren durch Behandlung mit einem Glyoxalase-1-Inhibitor steigern.

Als Erklärung für die bessere Abtötung von Bakterien konnte eine bei RAGE^(-/-)- Neutrophilen gesteigerte Fähigkeit zum oxidativen Burst festgestellt werden, die sich wiederum durch Hemmung der Glyoxalase-1 Aktivität auf Niveau der Wildtyp- Neutrophilen senken ließ.

Somit konnte im Rahmen dieser Dissertation erstmalig der Nachweis erbracht werden, dass RAGE/ Liganden-Interaktion in neutrophilen Granulozyten direkt zelluläre Abwehrmechanismen der AGE- Bildung hemmt. Das dadurch in höherer Konzentration vorliegenden MG und MG abgeleitete AGEs hemmen möglicherweise die Fähigkeit zum

oxidativen Burst der Neutrophilen, was ein schlechteres Abtöten von eingedrungenen Mikroorganismen erklären könnte.

Dies scheint eine Erklärung für das verbesserte Überleben von RAGE^(-/-) Mäusen in der experimentellen Sepsis zu sein und bietet möglicherweise neue Ansatzmöglichkeiten zur therapeutischen Intervention.