

Marie-Sophie Metzger

Dr. med

Die Bedeutung des *Receptor of advanced glycation endproducts* für die Leukozytenrekrutierung im Neonatalalter

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. David Frommhold

Die Leukozytenrekrutierung ist ein essentieller, kaskadenartiger Vorgang der zellulären Immunantwort, auf den viele verschiedene Moleküle Einfluss nehmen. Die molekularen Mechanismen der Rekrutierung von Leukozyten beim Neugeborenen sind bisher wenig untersucht und Gegenstand der Forschung, da insbesondere im Neonatalalter schwere Infektionen ein häufiges Problem darstellen. Dem „*Receptor of Advanced Glycation Endproducts*“, RAGE, konnte bisher eine wichtige Rolle bei inflammatorischen Vorgängen wie z. B. Diabetes und den dazugehörigen Folgeerkrankungen zugewiesen werden. Im Tierversuch konnte RAGE als Ligand von MAC-1 und damit auch als Vermittler der Leukozytenadhäsion identifiziert werden.

Um den Einfluss von RAGE auf die humanen Leukozytenrekrutierungsvorgänge von Erwachsenen und Neugeborenen auf molekularer Ebene zu untersuchen, wurde die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten, welche von gesunden Erwachsenen und reifen Neugeborenen isoliert wurden, unter physiologischen Flussbedingungen *in vitro* im Flusskammermodell gemessen. Im reduktionistischen Ansatz wurde die molekulare Beschichtung der Flusskammern mit P-Selektin, Interleukin-8 sowie wahlweise ICAM-1 oder sRAGE durchgeführt. Aus den Plasmaanteilen der Blutproben erfolgte im Weiteren per ELISA die Messung der sRAGE Plasmakonzentration. Ferner wurde durchflusszytometrisch die MAC-1 Expression der Leukozyten untersucht.

Die Ergebnisse der Flusskammerversuche zeigen, dass in Kombination mit den Adhäsionsmolekülen P-Selektin und IL-8 RAGE vergleichbar mit dem Integrinligand ICAM-1 die Leukozytenadhäsion im Erwachsenenalter vermitteln kann. Dieses Resultat zeigt sich ebenso im Neonatalalter. Daher gibt es Grund zur Annahme, dass auch für die Adhäsion von neonatalen Leukozyten RAGE als Integrinligand dient und ICAM-1 ebenbürtig ist. Das

Adhäsionsvermögen von Leukozyten Neugeborener war im Gegensatz zu Beschreibungen in der Literatur mit dem von Erwachsenen vergleichbar und nicht vermindert. Es zeigte sich sogar eine statistisch höhere Basis-Adhäsion, möglicherweise aufgrund einer kräftigeren leukozytären Aktivierung im Neonatalalter. Die vorliegende Arbeit unterstützt somit vorangehende Studien, die Hinweise dafür gaben, dass auch in der frühen Entwicklung die klassischen Rekrutierungsschritte durchlaufen werden, vom selektinabhängigen Rollen über die chemokingetriggerte Aktivierung der Integrine bis zur festen integrinvermittelten Adhäsion.

Bei der Vermittlung der Rekrutierungsvorgänge von Leukozyten Neugeborener war der Stellenwert der einzelnen untersuchten Adhäsionsmoleküle ähnlich, aber nicht ganz identisch zu dem im Erwachsenenalter. Die Leukozytenrekrutierung wird demnach auch beim Neugeborenen erfolgreich durch das Rollmolekül P-Selektin, das Chemokin IL-8 sowie einen Integrinliganden, ICAM-1 oder RAGE, vermittelt.

Ferner war die sRAGE-Konzentration im Plasma bei Neugeborenen signifikant höher als bei Erwachsenen. Eine geringere Expression des leukozytären Integrins MAC-1 hingegen konnte nicht belegt werden. Diese Ergebnisse deuten in der Zusammenschau mit den *in vitro* Adhäsionsdaten darauf hin, dass auch im Neonatalalter eine Balance zwischen der Integrin-Integrinliganden-Interaktion MAC-1-RAGE zur Vermittlung der festen Leukozytenadhäsion besteht.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass RAGE bei Neugeborenen eine signifikante Rolle für die Leukozytenrekrutierungsvorgänge spielt. In Zukunft könnten sich dadurch neue therapeutische Optionen für die Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen eröffnen.