

David Piel  
Dr. med.

## **Die Rolle des Rezeptors für fortgeschrittene Glykierungsendprodukte bei der Stressantwort des Organismus**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Nawroth

Psychosozialer Stress wird zunehmend als Risikofaktor für das Auftreten von Herz- und Gefäßerkrankungen wahrgenommen, hinzu kommt, dass es in Industrienationen zu einer stetigen Zunahme der Stressbelastung kommt, was diesen Risikofaktor immer mehr in den Vordergrund rücken lässt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung des Fehlens des Rezeptors für fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (RAGE) auf die Stressantwort des Organismus untersucht. Dabei wurden mehrere Ebenen der Stressreaktion erfasst, um ein möglichst umfassendes Bild der durch das Fehlen des Rezeptors veränderten Stressantwort zu bekommen. Da die Stressantwort vom intakten Gesamtorganismus abhängig ist, wurden RAGE -/- Mäuse gewählt, die einem bewusst mäßig gehaltenen Stressreiz ausgesetzt wurden. Dabei zeigten sich auf der Ebene der Stresswahrnehmung signifikante Verhaltensänderungen bei den Knockout-Tieren, die RAGE -/- Tiere waren gelassener und ihnen fehlte der starke Fluchtrefflex der Wildtypen. Auf der Ebene der hormonellen und kardiovaskulären Stressantwort zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Wildtypen und RAGE -/- Mäusen, die Katecholamin-, Corticosteron- und Aldosteronsekretion war bei RAGE -/- Tieren genau wie die Blutdruckmodulation voll erhalten, was belegt, dass RAGE nicht entscheidend für die Aktivierung der hypophysär-adrenal vermittelten kardiovaskulären Stressantwort ist. Unterschiede in der Wirkung von Steroidhormonen sind jedoch nicht ausgeschlossen und bedürfen weiterer Forschung.

Als Maß für die zelluläre proinflammatorische Stressantwort wurde die Bindung der NF- $\kappa$ B Untereinheiten p50, p65 und cRel an den ICAM-1 Promoter untersucht, gewählt wurden dabei Aorten als für den Gesamtorganismus repräsentative Zielzellen der Atherosklerose. Einerseits zeigten die RAGE  $-/-$  Tiere im Vergleich zu den Wildtypen eine insgesamt verminderte Bindung der drei NF- $\kappa$ B Untereinheiten p50, p65 und cRel, andererseits fehlte auch die vermehrte DNA-Bindung von NF- $\kappa$ B p65 unter gestressten Bedingungen, die sich bei den Wildtypen nachweisen ließ. Diese Rekrutierung von NF- $\kappa$ B p65 hat sich bereits in zahlreichen Untersuchungen als pathophysiologisch relevant für zelluläre Dysfunktion und die Entstehung von Endorganschäden erwiesen. Diese Arbeit demonstriert, dass der Rezeptor RAGE für die bei psychosozialem Stress auftretende NF- $\kappa$ B vermittelte zelluläre Inflammationsreaktion der Gefäßwand entscheidend ist, dies ermöglicht neue Einblicke in das Verständnis stressbedingter Endorganschäden und in Zukunft eventuell die Entwicklung zielgerichteter Therapien, die gewebeabhängig in die Interaktion von RAGE mit seinen Liganden eingreifen.