

Gottfried Günther Norbert Rudofsky

Dr. med.

Charakterisierung einer 63bp-Deletion im RAGE-Promotor und ihre Assoziation mit diabetischen Spätschäden

Geboren am 13.04.1974 in Ulm

Reifeprüfung am 20.05.1994

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis WS 2001/02

Physikum am 08.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 06.11.2001

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. P. P. Nawroth

Die AGE-RAGE-Interaktion spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung diabetischer Spätschäden. Die Aktivierung von RAGE durch seine Liganden führt zu einer NF- κ B-vermittelten, gesteigerten Genexpression von Tissue factor, Endothelin-1, Zytokinen, wie Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor sowie Adhäsionsmolekülen, aber auch von RAGE und NF- κ B selbst, was zu einer perpetuierten Zellaktivierung führt und das Auftreten und Fortschreiten von Gefäßwandläsionen begünstigt.

Ziel dieser Arbeit war es, genetische Veränderungen im RAGE-Promotor zu beschreiben und sie auf eine vorhandene Assoziation mit diabetischen Spät komplikationen zu überprüfen.

Es wurde DNA von 1087 Patienten mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 untersucht. Bei der Mutationssuche wurde zunächst die SSCP eingesetzt. Hierbei konnte eine Deletion mit einem Verlust von 63bp festgestellt werden. Die identifizierte Deletion konnte mittels PCR nachgewiesen werden. Mit dieser Methode erfolgte das weitere Screening. Die betroffene Promotorregion wurde zur Charakterisierung sequenziert.

Die heterozygote Form der Delta63-Veränderung lag bei 24 Patienten unseres Kollektivs vor, entsprechend einer Prävalenz von 2,21%. Homozygotes Auftreten wurde nicht beobachtet.

Ein Zusammenhang zwischen Vorliegen der Mutation und Auftreten mikro- oder makrovaskulärer Spätschäden beim Diabetes mellitus konnte in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker für die diabetische Nephropathie nachgewiesen werden. Delta63-Träger erkrankten signifikant seltener ($p=0,0064$; $OR=0,09$ [0,08;0,11]).

Die ausschließliche Wirkung der Mutation auf die diabetische Nephropathie bei Typ-2-Diabetikern liegt in der unterschiedlichen Pathogenese der Spätschäden begründet und ist auf die bei der Nephropathie als Auslöser fungierenden entzündlichen Prozesse zurückzuführen.