

Georg Martin Haag  
Dr. med.

## **RAGE vermittelte Hemmung der Glyoxalase-1**

Geboren am 26.06.1979 in Karlsruhe  
Staatsexamen am 22.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. P. Nawroth

Die Akkumulation von **AGEs** (Advanced Glycation Endproducts) sowie deren Bindung an den Rezeptor für AGEs **RAGE** gilt als ein Pathomechanismus diabetischer Spät komplikationen.

Das Glyoxalasesystem, das am Abbau von AGE-Vorstufen beteiligt ist, kann das Ausmaß der AGE-Akkumulation und somit möglicherweise das Ausmaß diabetischer Spätschäden reduzieren.

In dieser Arbeit wurde die Regulation der Glyoxalase-1 durch den Rezeptor **RAGE** in vivo und in vitro untersucht.

Untersuchungen an Nervengewebe von gesunden Wildtyp und RAGE-KO Mäusen zeigten eine höhere Glyoxalase-1 Transkription in RAGE-KO Tieren im Vergleich zu Wildtyp Tieren. Nach Induktion von Diabetes kam es im Wildtyp zu einer deutlichen Suppression der Glyoxalase-1 Transkription.

Zellkulturexperimente mit Fibroblasten bestätigten eine höhere Glyoxalase-1 Transkription in RAGE-KO Zellen im Vergleich zu Wildtyp Zellen. Nach Inkubation mit RAGE-Liganden kam es zu einer zeit- und konzentrationsabhängigen Suppression der Glyoxalase-1 Transkription, Expression und Aktivität im Wildtyp sowie einer Induktion in RAGE-KO Zellen.

Dabei führte die RAGE-vermittelte Suppression der Glyoxalase-1 zu einer vermehrten intrazellulären Akkumulation von AGEs.

Untersuchungen an PC-12 Zellen als einem Modell für neuronale Zellen bestätigten die RAGE-vermittelte Suppression der Glyoxalase-1.

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Dissertation erstmalig der Nachweis erbracht, dass RAGE/Ligandeninteraktion direkt zelluläre Abwehrmechanismen der AGE-Bildung hemmen kann.