

Christopher Daniel Matte

Der Rezeptor für Advanced Glycation Endproducts (RAGE) beeinflusst den Stoffwechsel von Osteoblasten der Maus

Geboren am 23.09.1977 in Hamburg

Staatsexamen am 02.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

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

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob Osteoblasten von RAGE defizienten Mäusen, verglichen mit Osteoblasten von Wildtypmäusen, Unterschiede bezüglich des Stoffwechsels aufweisen.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Abwesenheit von RAGE, der Knochenmetabolismus in Osteoblasten der Maus deutlich verändert ist. Die Osteoblasten weisen molekulare Fehlfunktionen, im Vergleich zu Osteoblasten auf, die RAGE exprimieren. Die gemessene Knochendichte der beiden Mauslinien zeigte bei 19 Monate alten RAGE^{-/-}- Mäusen geringere Werte auf. Interleukin-6 und die Alkalische Phosphatase, beides wichtige Parameter des Knochenaufbaus, zeigen unterschiedliche Aktivität bzw. Sekretionsmengen innerhalb der beiden Zelllinien.

Der Transkriptionsfaktor NF-κB zeigt ebenfalls deutliche Unterschiede in Expressionsmuster, sowie in seiner Transkriptionsaktivität. Die Fähigkeit der Osteoblasten auf einen Stimulus durch Interleukin-6 und dessen löslichen Rezeptor IL6-R, mit einer Induktion der Alkalischen Phosphatase zu reagieren, scheint wesentlich von der Anwesenheit von RAGE abzuhängen, da RAGE^{-/-}- Osteoblasten nicht mit einer Induktion der Alkalischen Phosphatase reagierten.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass RAGE entscheidend Einfluss auf den Knochenmetabolismus nimmt und dass die Abwesenheit zu einer Störung der Knochenhomöostase führt. Die Unterschiede im Aktivierungsmuster der verschiedenen NF-κB Untereinheiten, könnten auf eine Störung des Reifungsprozesses der Osteoblasten bei RAGE^{-/-}- Osteoblasten hinweisen und RAGE eine Rolle in der Entwicklung der Osteoblasten zuweisen.

Ausgehend von den Daten dieser Arbeit sollte, bei weiteren Untersuchungen, dem IL-6/Gp130 Pathway und dem Differenzierungsgrad der Osteoblasten besonderes Interesse gelten.

Ebenso ist es wichtig, auch das System der Osteoklasten weiter zu untersuchen, die aufgrund des auch durch RAGE regulierten NF- κ B, welcher entscheidende Aufgaben in der Osteoklastogenese übernimmt, ebenfalls betroffen ist.