

Simon Welsch

Dr. med.

Die Bedeutung des *Receptor For Advanced Glycation End-Products RAGE* in einem neuen Modell der akuten Pankreatitis in der Maus

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner

Die akute Pankreatitis ist mit einer Inzidenz von 13-45/100000 eine häufige gastroenterologische Erkrankung, welche in leichteren ödematösen oder schweren nekrotisierenden Verläufen mit einer Letalität von bis zu 30% auftreten kann. Die Pathophysiologie der akuten Pankreatitis ist bisher nicht umfassend verstanden und es ist unklar welche Faktoren den Krankheitsverlauf bestimmen und wie lokale Parenchymschädigung zu systemischer Inflammation mit Multiorganversagen führt. Kausale Therapieansätze existieren lediglich bei der gallensteininduzierten biliären Pankreatitis, sodass meist eine symptomatische konservative intensivmedizinische Therapie im Vordergrund steht.

Der *Receptor For Advanced Glycation End-Products RAGE* ist ein zentraler Rezeptor proinflammatorischer Signalwege, welcher verschiedene Liganden binden kann. Um den Einfluss von RAGE auf den Verlauf der akuten nekrotisierenden Pankreatitis zu erforschen, wurde im ersten Teil der Arbeit ein modifiziertes Ligaturmodell zur Induktion muriner nekrotisierender Pankreatitis etabliert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die selektive Ligatur der zwei größten Pankreas-Seitengänge in Kombination mit der Hyperstimulation des exokrinen Pankreas mittels Cerulein zu einer schweren Pankreatitis führt. Im Vergleich zu Mäusen, welche mit repetitiven Gaben von Cerulein behandelt wurden, konnten signifikant stärker ausgeprägte lokale Parenchymschäden mit Azinuszell-Nekrosen und einer signifikanten systemischen Inflammation mit Endorganschäden in Leber und Lunge induziert werden. Durch die Modifikation der Ligaturtechnik wurde eine Cholestase vermieden und die aufgetretene Leberschädigung konnte somit direkt auf die systemische Inflammation im Rahmen der Pankreatitis zurückgeführt werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Einfluss von RAGE auf den Verlauf der akuten nekrotisierenden Pankreatitis in der Maus anhand des neu etablierten Modells untersucht. In RAGE-defizienten Mäusen konnte – wie in Wildtyp-Mäusen – eine schwere akute Pankreatitis induziert werden. RAGE-Defizienz hat in diesem Modell einen protektiven Effekt auf die lokale Parenchymschädigung. So traten Ödembildung, Leukozyteninfiltration und eine gesteigerte Aktivität neutrophiler Granulozyten in den RAGE-defizienten verzögert auf. Eine Bedeutung könnte hierbei eine in den Pankreata RAGE-defizienter Mäuse

verminderte Expression von $\text{TNF}\alpha$ haben, welche zu einer Reduktion der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten und der Inflammations-assoziierten Parenchymschädigung führt. Die Defizienz von RAGE hat auf die Entwicklung systemischer Inflammation und von Endorganschäden in Leber und Lunge eher modulatorischen Charakter ohne ausgeprägten protektiven Effekt. Ursächlich hierfür könnten alternative proinflammatorische Signalwege sein, etwa über die Toll-like-Rezeptoren 2 und -4. Dies kann in weiterführenden Experimenten an „Triple-Knock-out“-Tieren ($\text{RAGE}^{(-/-)}$ - $\text{TLR2}^{(-/-)}$ - $\text{TLR4}^{(-/-)}$) untersucht werden.