

Katharina Küper

Dr. med.

Das therapeutische Potential des Dipeptids Glutamyl-Glutaminsäure

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktormutter: Prof. (apl.) Dr. Verena Peters

Methylglyoxal gehört zu den reaktiven Carbonylspezies und steht immer mehr im Verdacht, durch Glykierung von Proteinen und DNA entscheidend zu der Entstehung von diabetischen Folgeerkrankungen beizutragen.

In der Niere diabetischer Mäuse zeigt sich ein verändertes Dipeptidprofil, bei dem neben Anserin und Carnosin auch Glu-Glu reduziert ist. Für Anserin und Carnosin ist bereits bekannt, dass sie antiglykierende Eigenschaften haben und protektiv auf die endotheliale Barriere wirken. Eine Supplementation dieser Dipeptide in diabetischen Mäusen führte zu einer Besserung von Proteinurie, Blutglucose und renaler vaskulärer Permeabilität. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nun untersucht, ob auch Glu-Glu antiglykierende Eigenschaften besitzt und endotheliale Schäden durch Methylglyoxal verhindern kann und ob das Dipeptid Potential als therapeutischer Wirkstoff gegen durch Methylglyoxal bedingte diabetische Folgeschäden hat.

Glu-Glu erwies sich als extrem effektiv darin, die Entstehung von MG-H1 zu reduzieren und konnte dabei die MG-Quenching Fähigkeiten von Anserin und Carnosin deutlich übertreffen. Die Wirkung zeigte sich jedoch in der extremen Effektivität (Reduktion > 99 % bei 8 mM Glu-Glu) nur bei einem sauren pH-Wert der Glu-Glu Lösung. Dennoch war Glu-Glu auch bei Korrekter des pH-Wertes auf neutrale Kulturbedingungen immer noch in etwa doppelt so wirksam wie Anserin und Carnosin und konnte in einer hohen Dosis von 70 mM eine MG-H1 Reduktion von 70 % bewirken.

Auch auf die endotheliale Barriere wirkten 8 mM Glu-Glu protektiv, ebenfalls effektiver als Anserin und Carnosin, die erst in höheren Dosen von 70 mM eine ausgeprägte Protektion zeigten. Jedoch war auch diese Wirkung nur bei saurem pH-Wert der Glu-Glu Lösung zu beobachten. Es zeigte sich für Glu-Glu auch immunhistochemisch eine Protektion des Adhäsionskontakt VE-Cadherin, der ohne Protektion durch Methylglyoxal komplett zerstört wird.

In Untersuchungen zur Viabilität von Zellen unter Glu-Glu Behandlung ergab sich, dass Glu-Glu in seiner sauren Form die metabolische Aktivität extrem einschränkt und die Induktion einer Apoptose bewirkt. Bei Neutralisierung des pH-Wertes hingegen zeigte sich Glu-Glu ebenso verträglich wie Anserin und Carnosin, die schon therapeutisch verwendet werden.

In einer durchgeführten Studie zu Dipeptiden und Aminosäuren im Plasma und Liquor von Kindern und Jugendlichen wurde deutlich, dass Glu-Glu und auch andere Dipeptide in einem spezifischen Verteilungsmuster in beiden Körperflüssigkeiten vorkommen. Für manche Dipeptide zeigte sich eine Korrelation zwischen Liquor und Plasma, für andere nicht, was die Hypothese zulässt, dass einzelne Dipeptide die Blut-Hirn-Schranke passieren könnten. Die Dipeptide korrelierten sowohl im Plasma als auch im Liquor nur teilweise mit ihren korrespondierenden Aminosäuren. Dabei korrelierte Glu-Glu nur im Plasma mit Glutamat, im Liquor konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Dipeptide zeigten sich in Patient*innen mit Epilepsie tendenziell erhöht, wenn auch meist ohne statistische Signifikanz.

Zusammenfassend zeigte sich Glu-Glu als grundsätzlich potentiell sehr wirksam zur Verminderung der MG-H1 Entstehung und Protektion der endothelialen Barriere vor Schäden durch Methylglyoxal. Vor einem therapeutischen Einsatz muss allerdings vorrangig der Wirkmechanismus geklärt werden, um die Bedeutung des sauren pH-Wertes von Glu-Glu einordnen zu können und so einschätzen zu können, ob und wie die toxische Wirkung des sauren pH-Wertes umgangen werden kann. Die Wirkung im Sauren weist auf einen Zusammenhang mit dem MG-H1 Abbau in Lysosomen hin, aber auch eine Wirkung über das Glyoxalase System oder einen anderen Mechanismus lassen sich nicht ausschließen. Ergebnisse einer NMR-Spektroskopie machen eine direkte Molekül-Molekül Interaktion zwischen Glu-Glu und Methylglyoxal hingegen unwahrscheinlich.