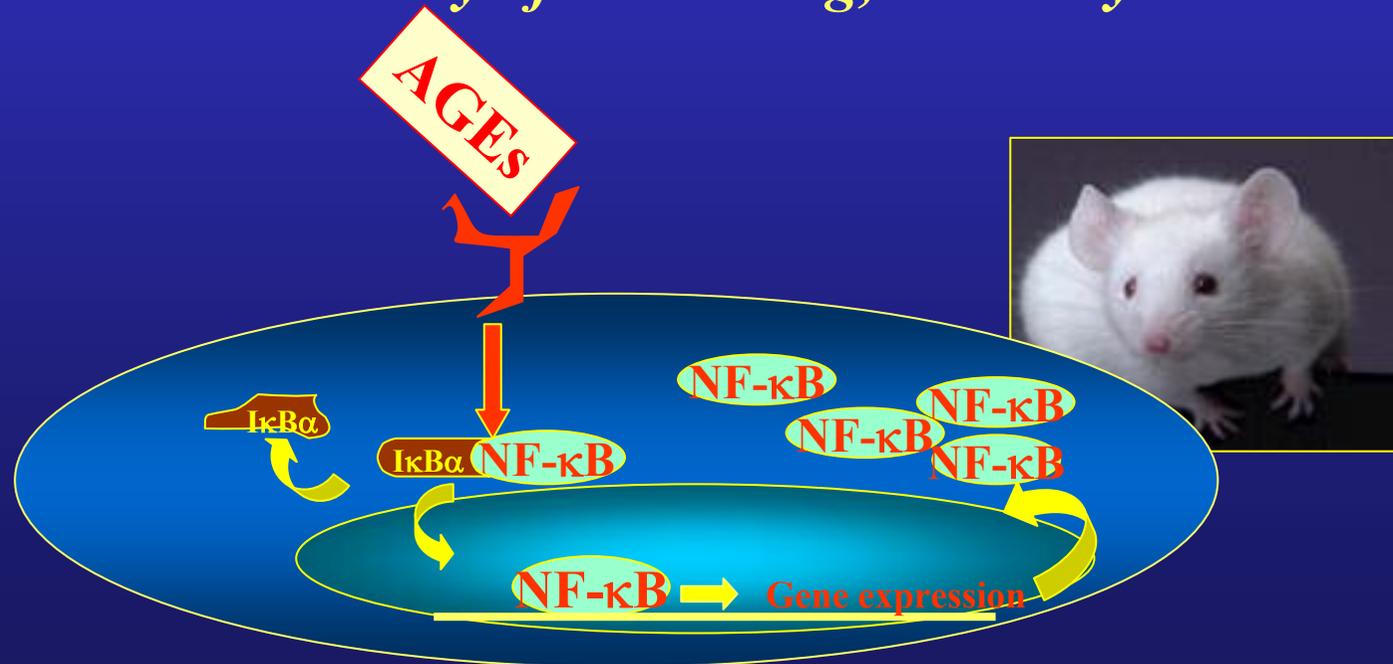


Das Konzept der Eiweißspeicherkrankheiten aus der Sicht der AGE-RAGE-Hypothese

Akademische Feier Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung,
Bad Nauheim, 29. September 2007

Angelika Bierhaus
University of Heidelberg, Germany



ALTERN

Bluthochdruck

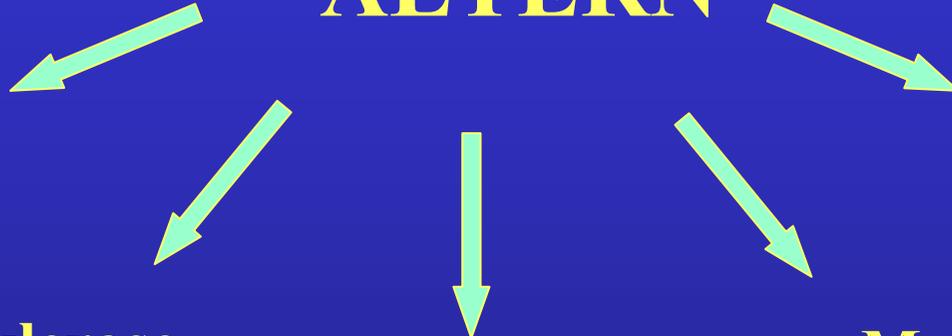
Osteoporose

Arteriosklerose

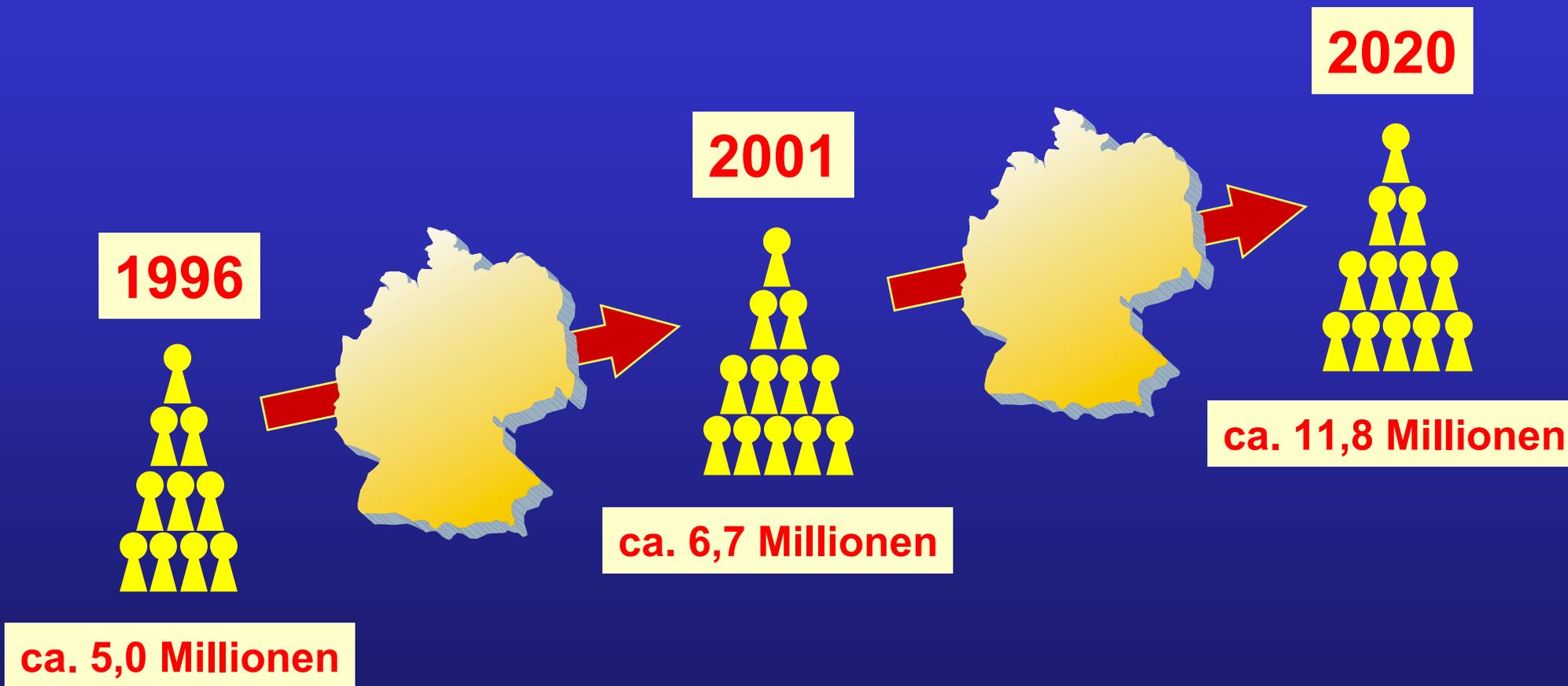
M. Alzheimer

**Diabetes
mellitus**

= Volkskrankheiten

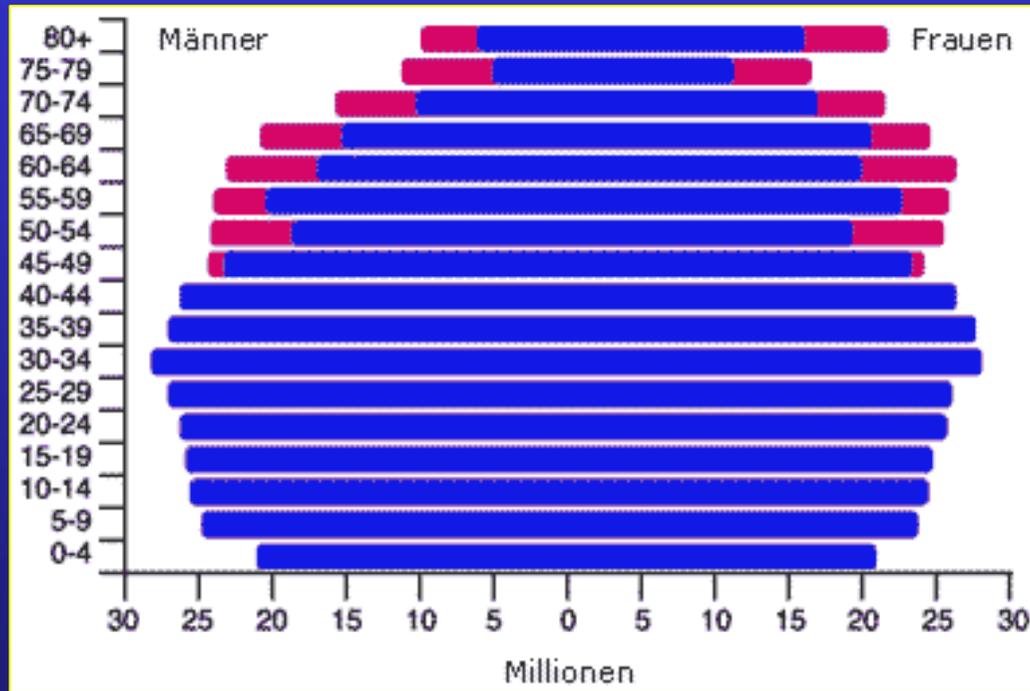


Epidemiologie des Diabetes mellitus



Ursachen:

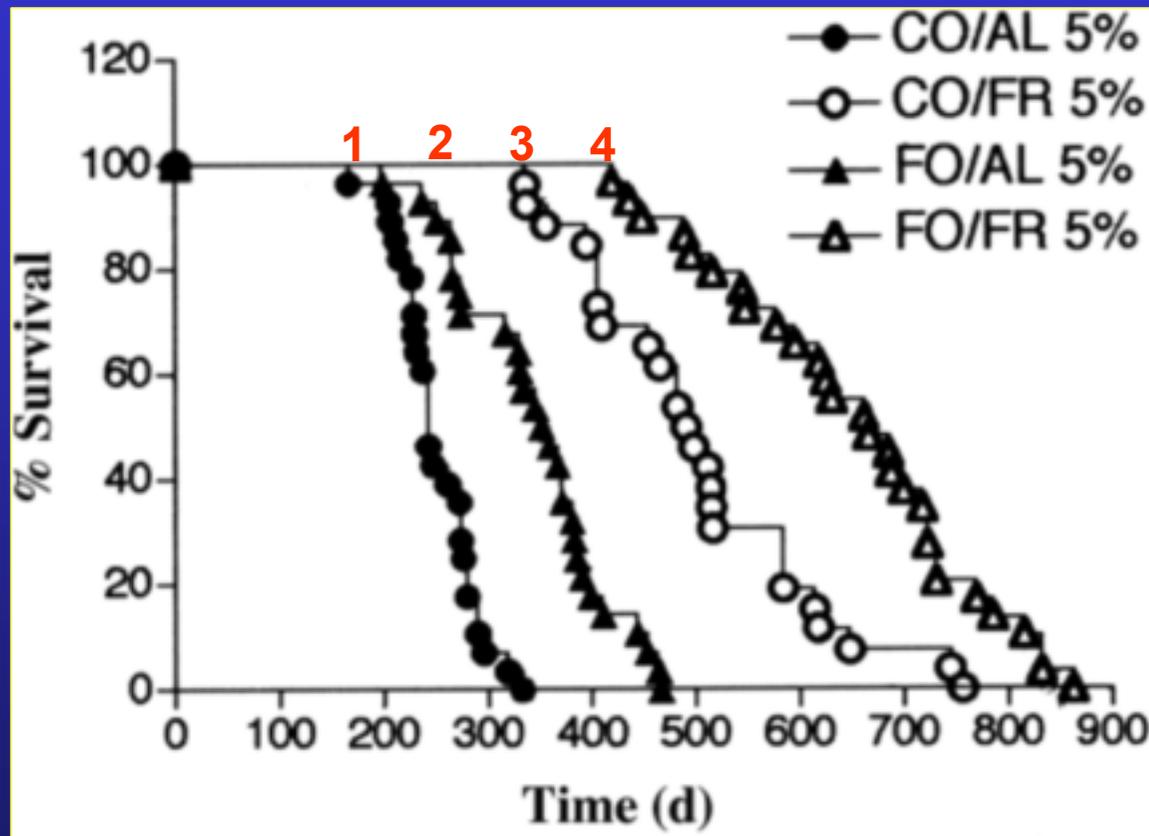
1995 / 2025



Alterspyramide

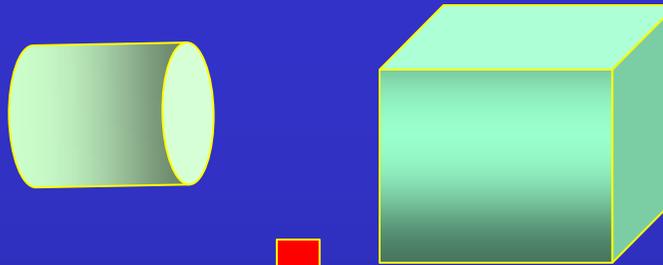
Adipositas

Kalorienbeschränkung erhöht die Lebenserwartung



- 1 = freier Nahrungszugang
- 2 = 40% Nahrungsbeschränkung
- 3 = + Fischöl, freier Nahrungszugang
- 4 = + Fischöl, 40% Nahrungsbeschränkung

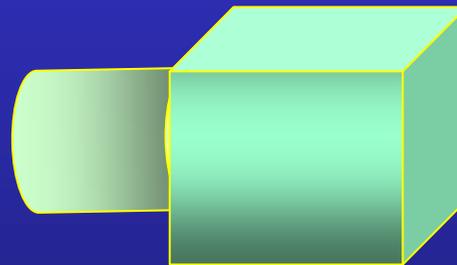
Zucker + Eiweiß



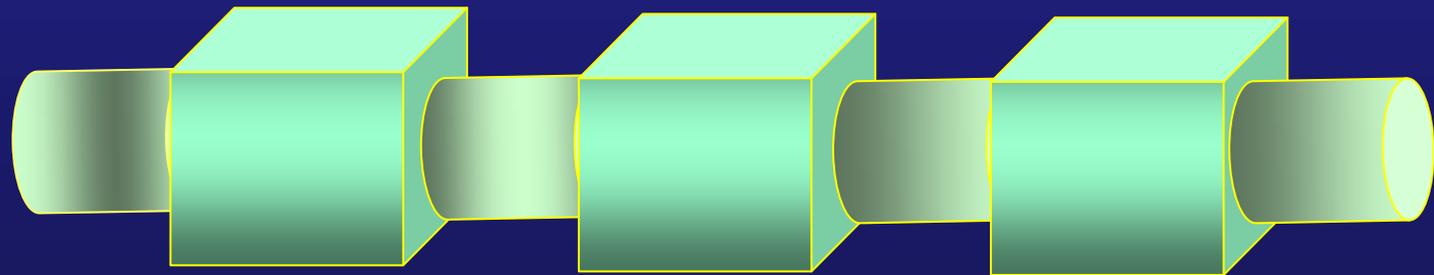
Abhängig von Zeit und Zuckerkonzentration



**Intermediäre
Glykierungs-
produkte**



**Fortgeschrittene
Glykierungs-
produkte**



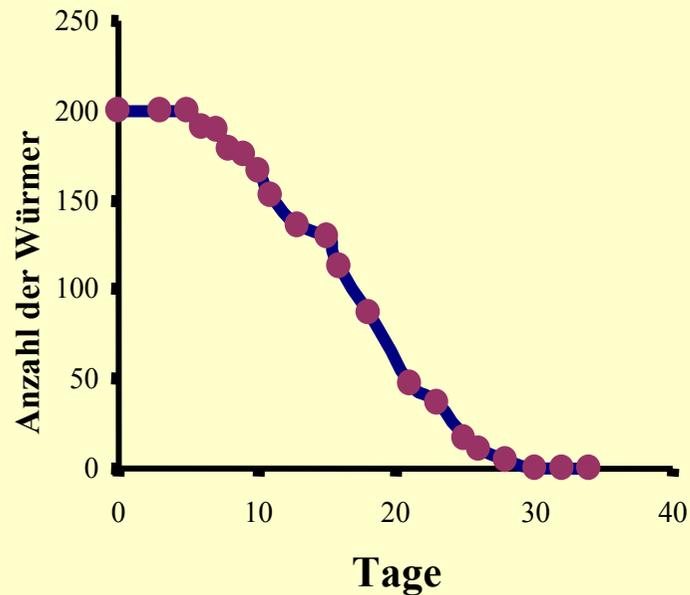
„AGEs“



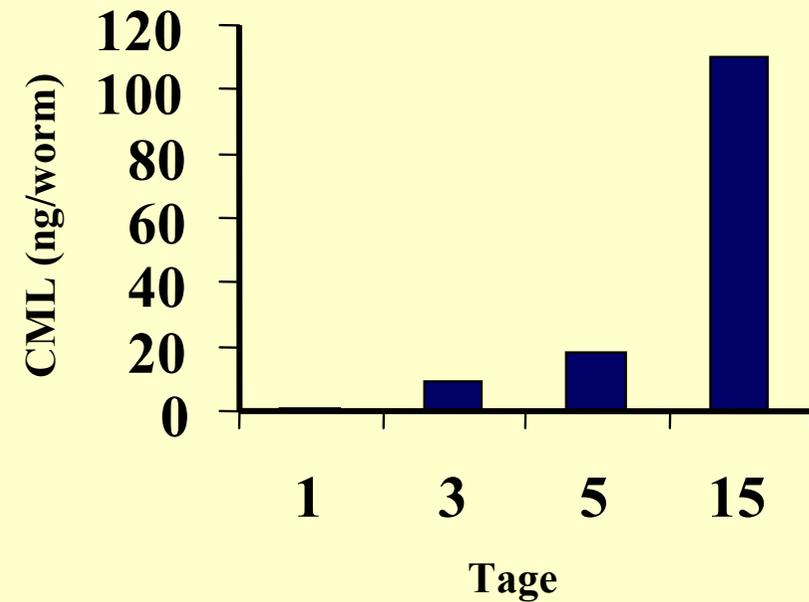
AGEs = „Advanced Glycation Endproducts“

Korreliert die AGE-Bildung mit dem Alter?

Lebenserwartung im Wildtyp



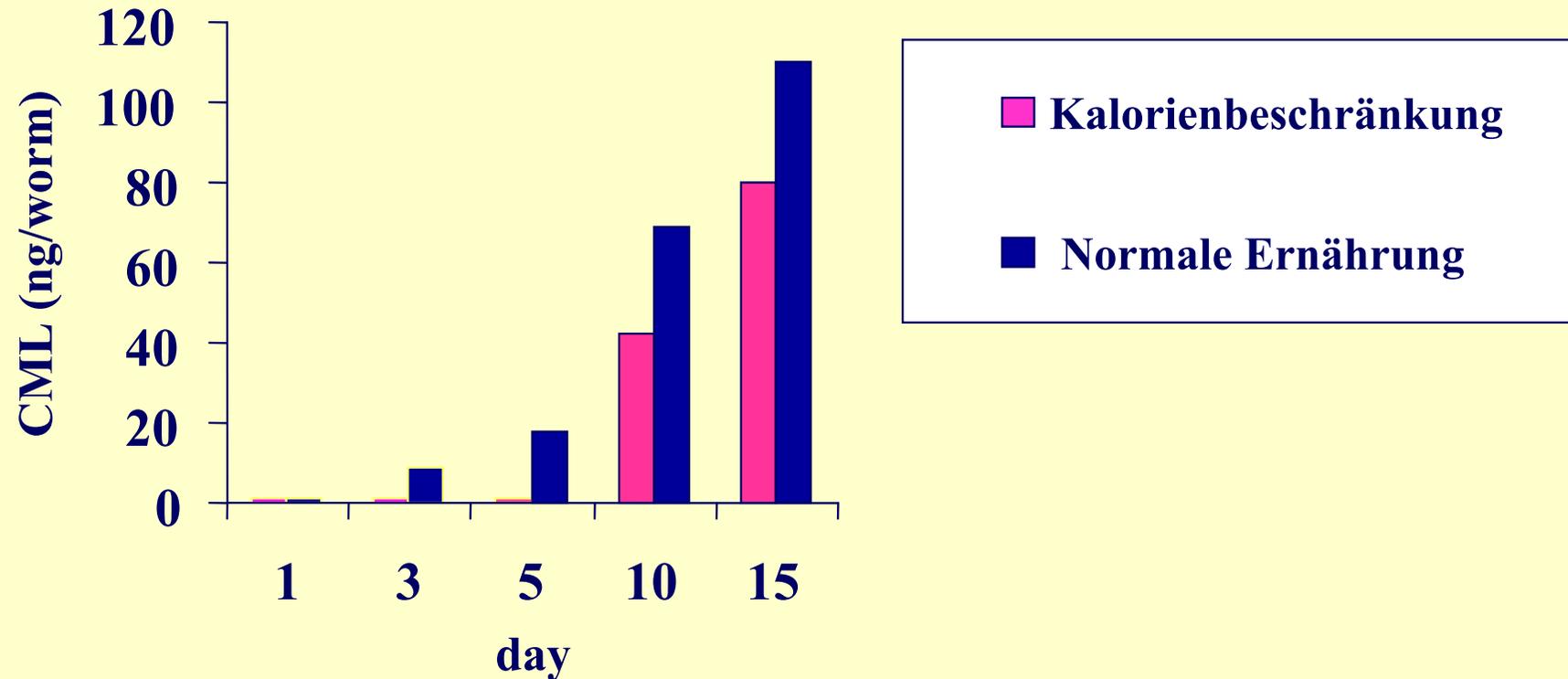
AGEs (CML)-Konzentration



AGEs (CML) akkumulieren während des Alterns in *C. elegans*

Lebensstil und AGE-Akkumulation im Fadenwurm *C. elegans*

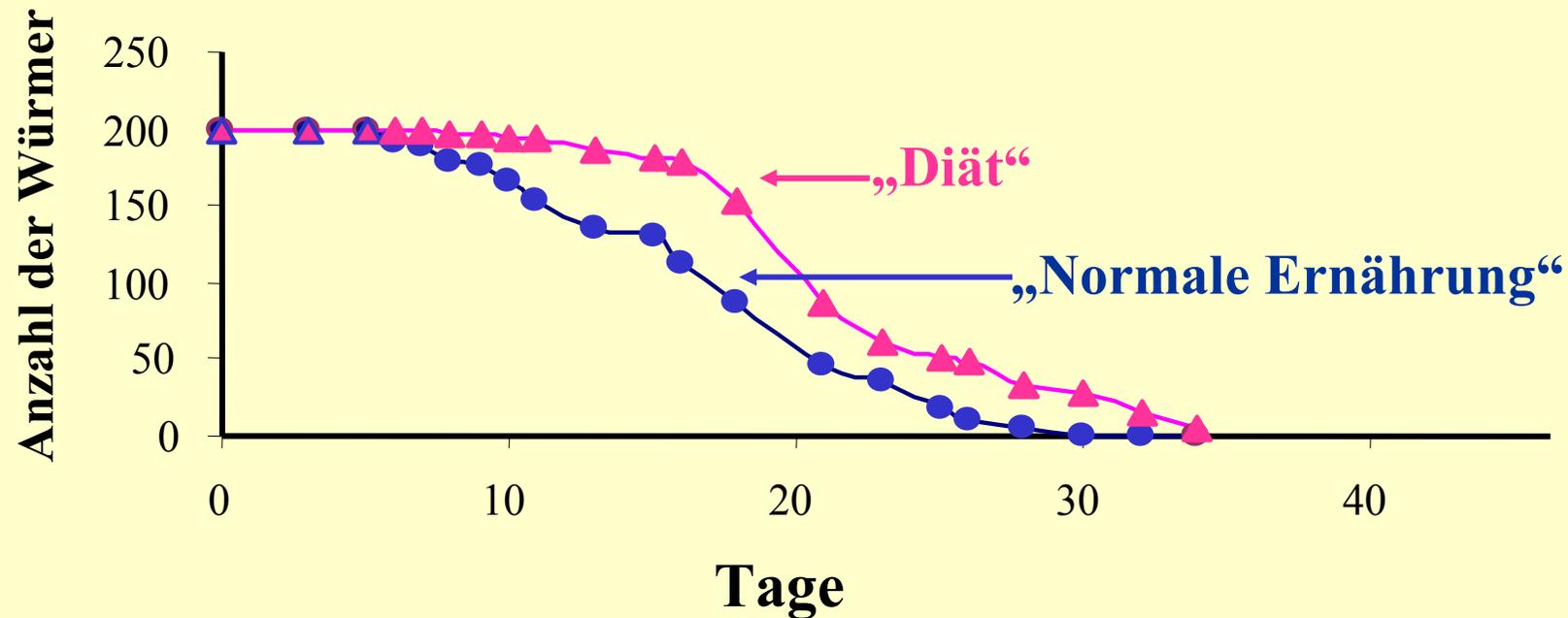
AGEs (CML)-Konzentration



Beeinflußt der Lebensstil

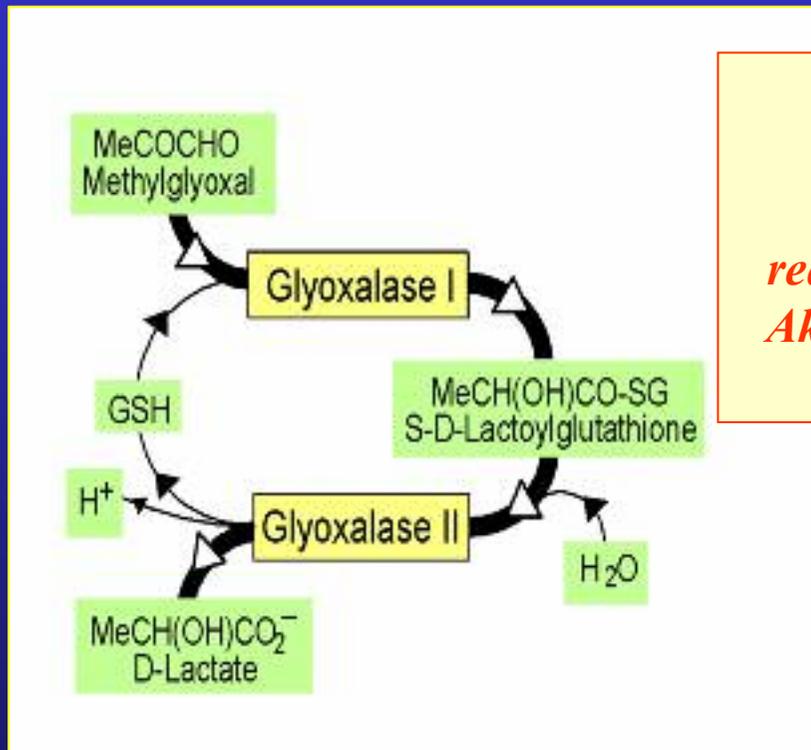
die Lebenserwartung und die AGE-Akkumulation?

Lebenserwartung von *C. elegans*



AGE-detoxifizierende Mechanismen

Regulation der AGE – Bildung



Hypothese:
*Reduktion von
Precursern
reduziert die AGE-
Akkumulation und
das Altern*



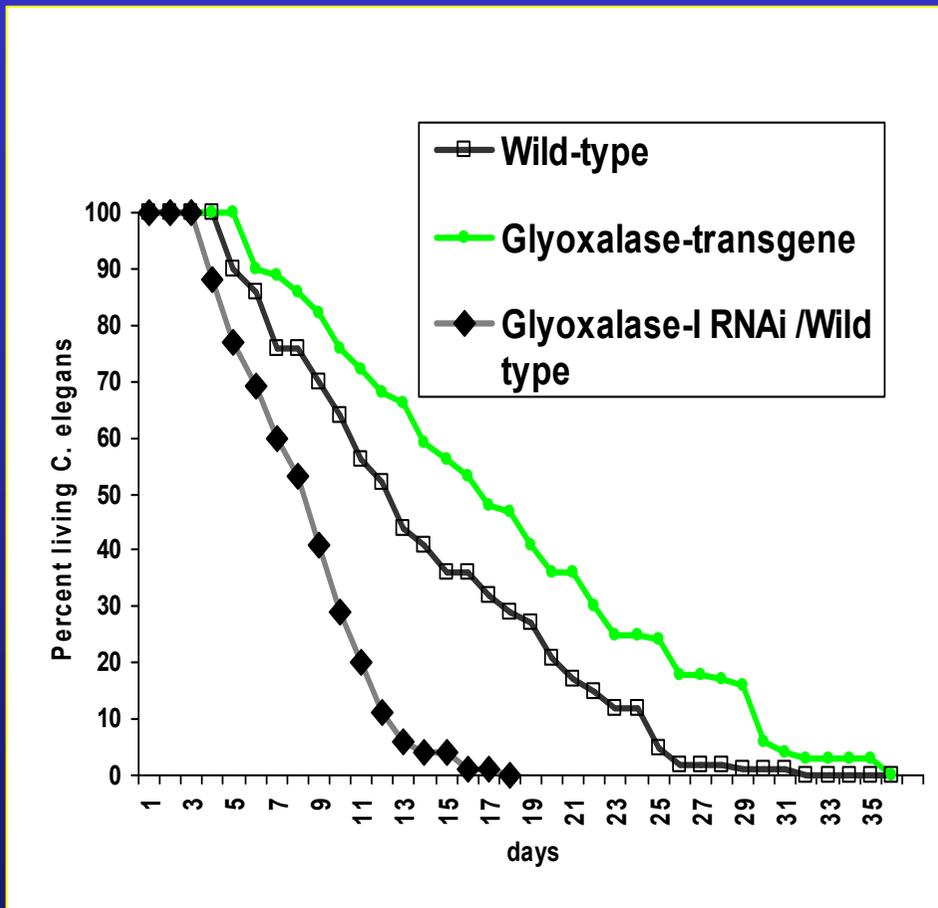
Überprüfung im Modell-
Organismus:



Glyoxalase I transgener C. elegans

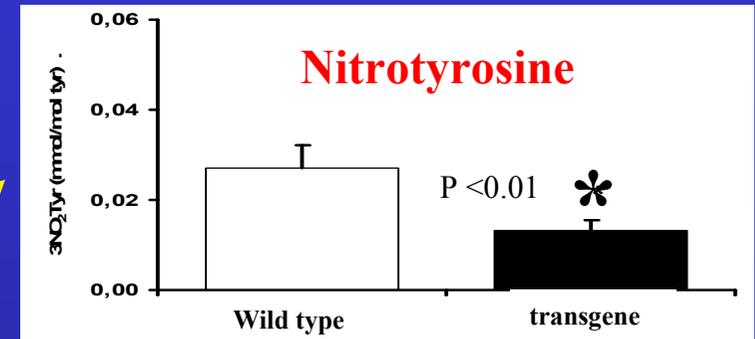
Glyoxalase-Überexpression verlängert die Lebensspanne

Lebensdauer

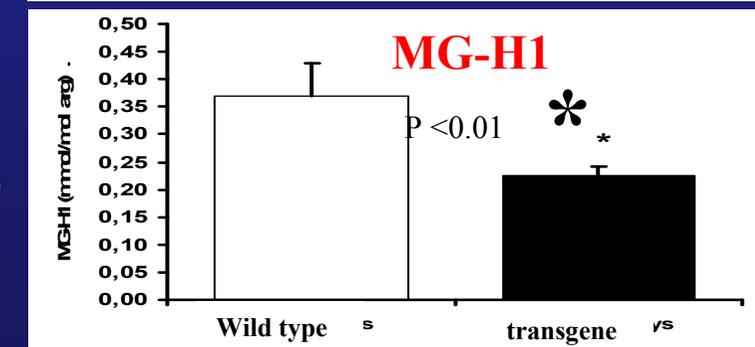
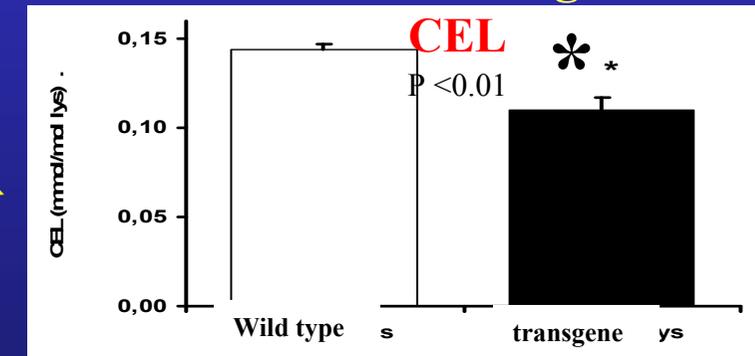


Morcos et al, *Aging CELL* 7: 260-269, 2008

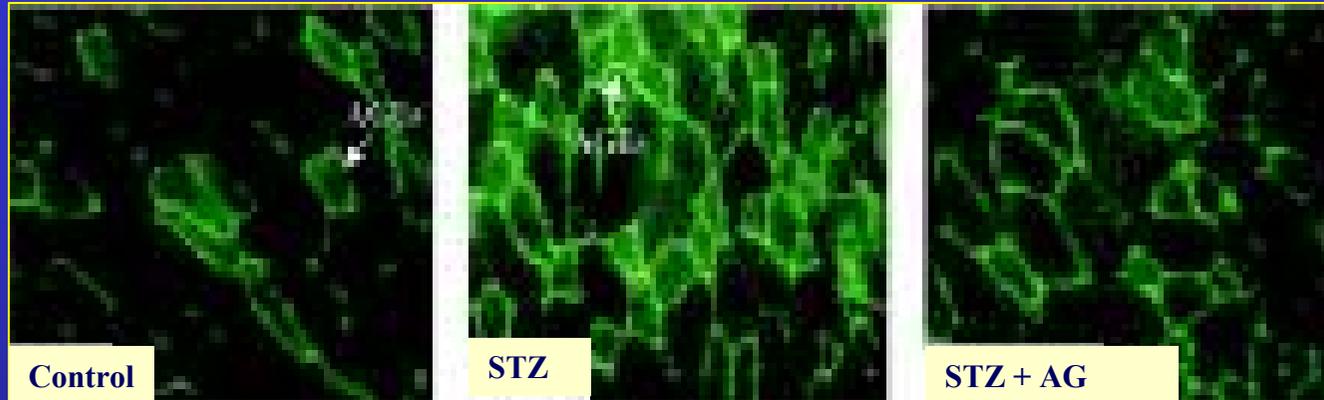
Oxidativer Stress



AGE – Bildung



AGE-Akkumulation in ischämischen Muskelbiopsien gesunder und diabetischer Mäuse



Tamarat, Radia et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 8555-8560

**Inhibition der AGE-Bildung durch „AGE-Breaker“ vermindert die altersbedingte
Reduktion der kardiovaskulren Funktion:**

unbehandelt

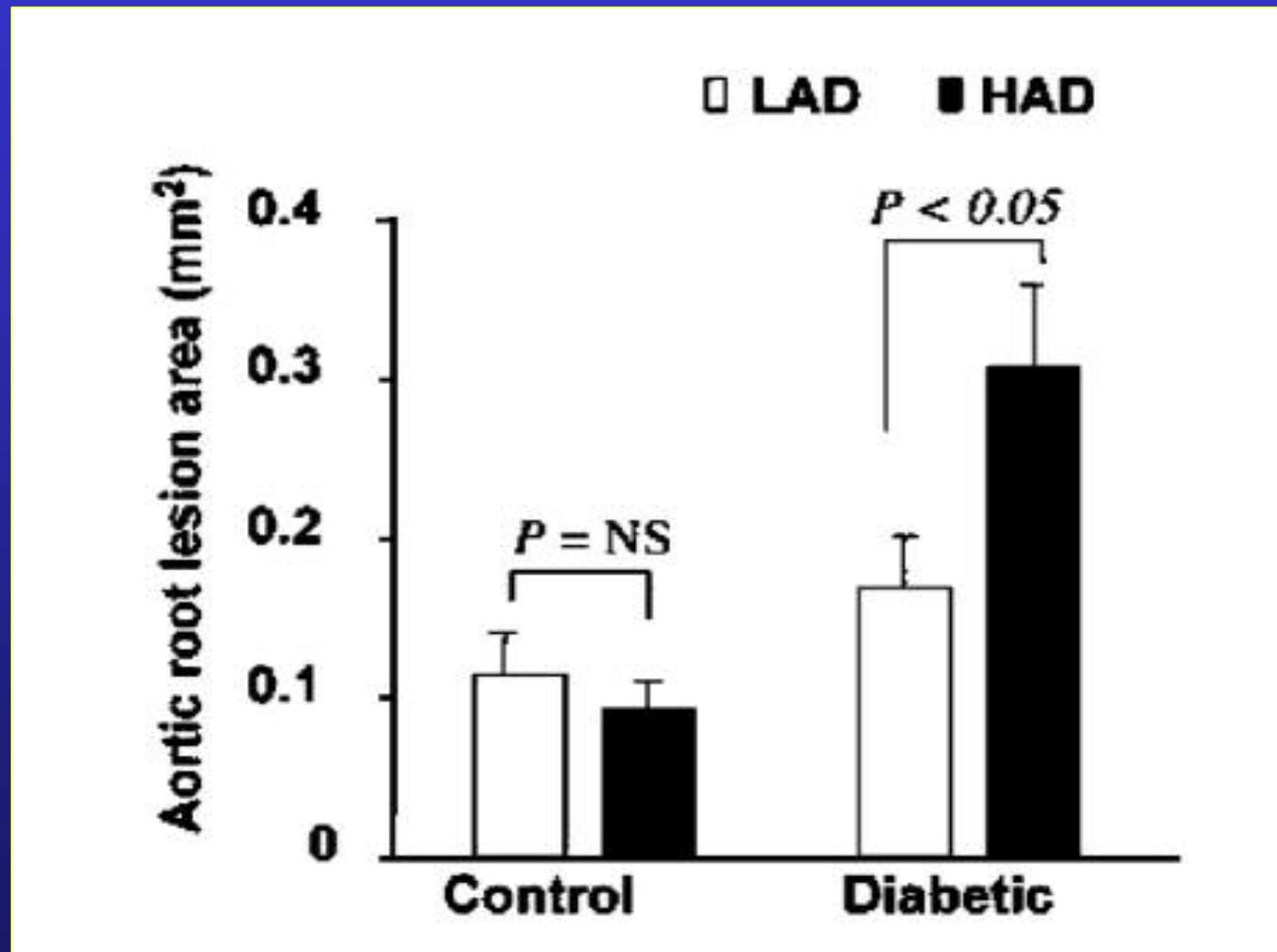


behandelt



Li et al; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996; 93: 3902-3907

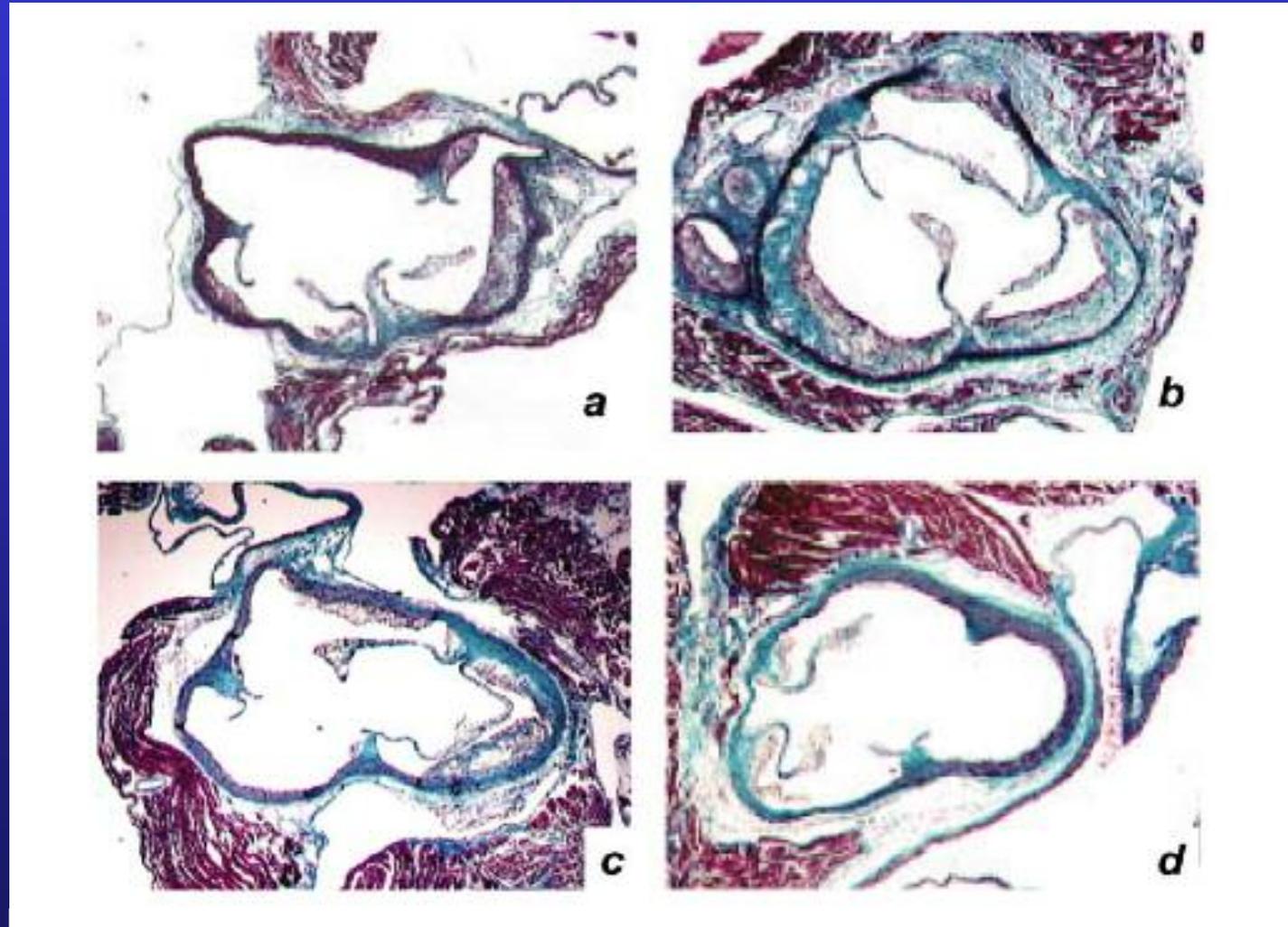
Mit der Nahrung aufgenommene Glykotoxine fördern die Arteriosklerose in diabetischen ApoE^{-/-}-Mäusen



Mit der Nahrung aufgenommene Glykotoxine fördern die Arteriosklerose
in diabetischen ApoE^{-/-}-Mäusen

diabetisch +L-AGE Diät

diabetisch +H-AGE Diät

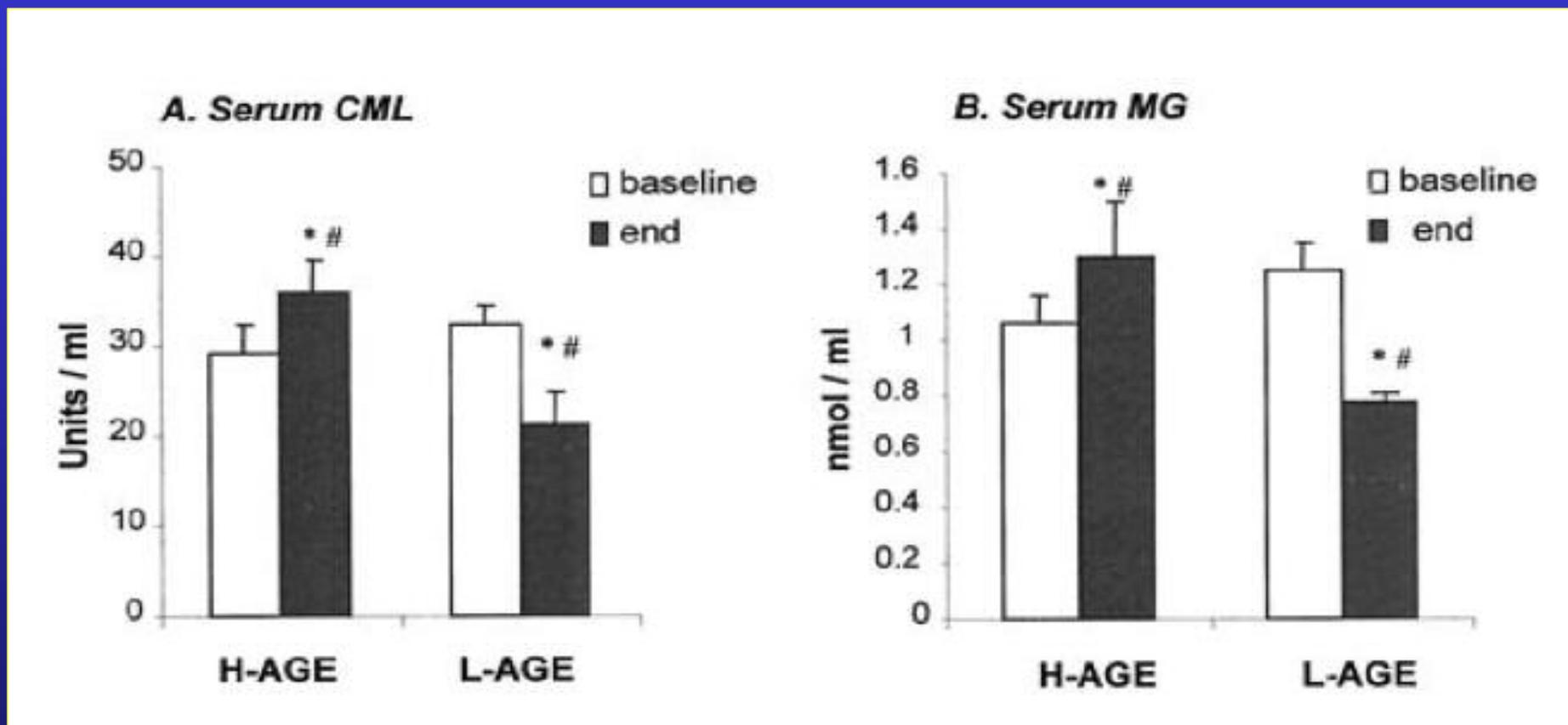


gesund +L-AGE Diät

gesund +H-AGE Diät

**L-AGE-Diät schützt
vor diabetische
ApoE-Mäuse vor
der Entstehung
arteriosklerotischer
Läsionen**

Beschränkung der mit der Nahrung aufgenommenen Glykotoxine = AGEs
vermindert die AGE-Konzentration im Serum von Patienten mit Nierenversagen



AGE - Spiegel in Dialysepatienten nach AGE-reicher (H)-und AGE-armer (L)-Diät

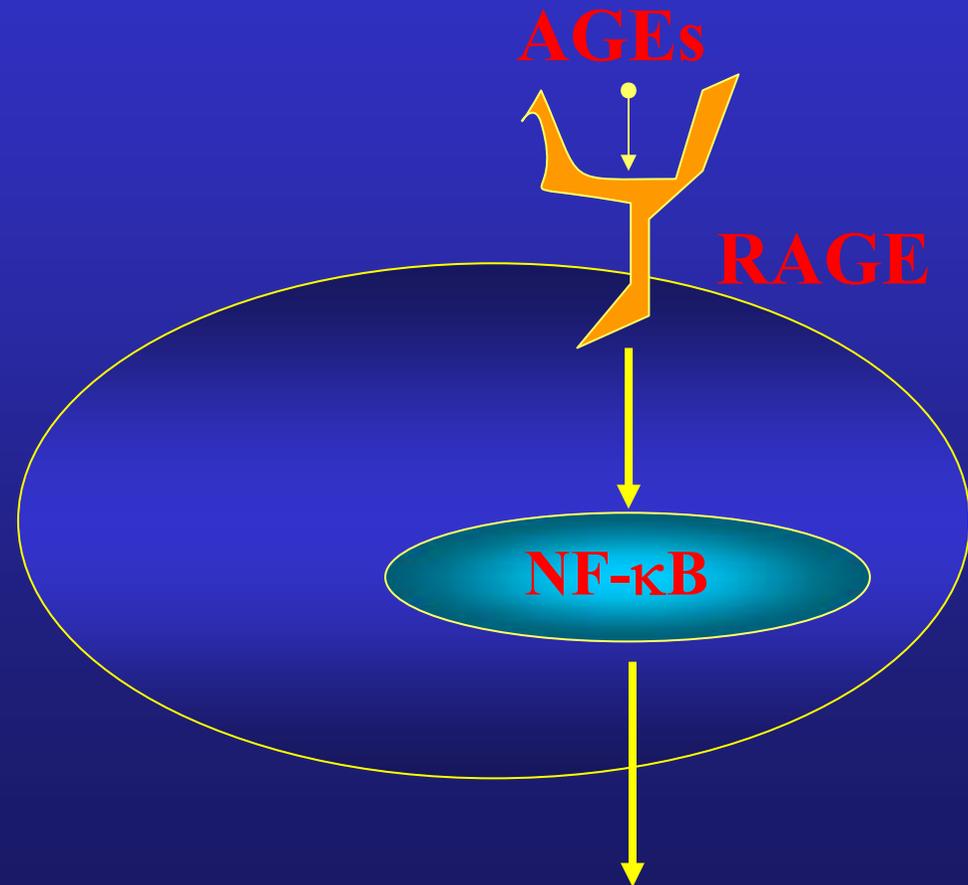
**Frühe
Glykierungs-
produkte**



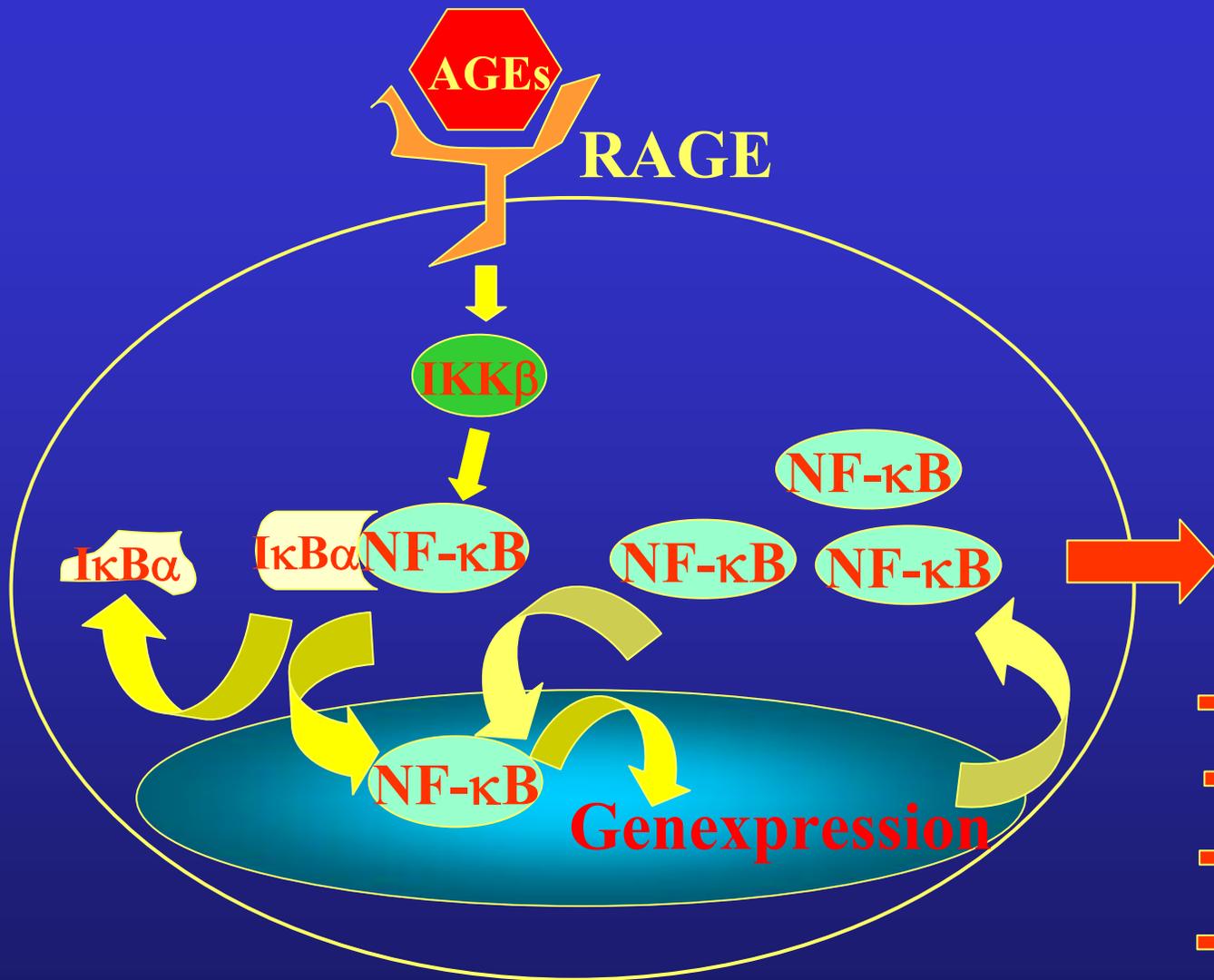
**Intermediäre
Glykierungs-
produkte**



**Fortgeschrittene
Glykierungs-
produkte**



Entzündung und Schädigung



„perpetuierte Zellaktivierung“

- Altern
- Arteriosklerose
- Diabetes mellitus
- Osteoporose
- Menopause
- Entzündung

Bedeutung von AGEs für die Arteriosklerose

→ Wegfangen von AGE's blockt Arteriosklerose



**Aorta
unbehandelt**



**Aorta
+ sRAGE
(20 µg/Tag)**

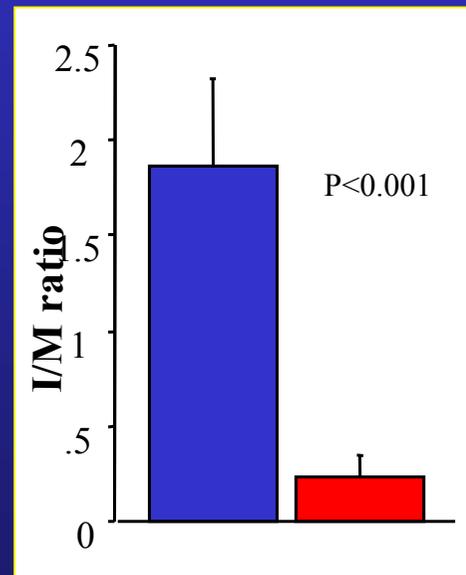
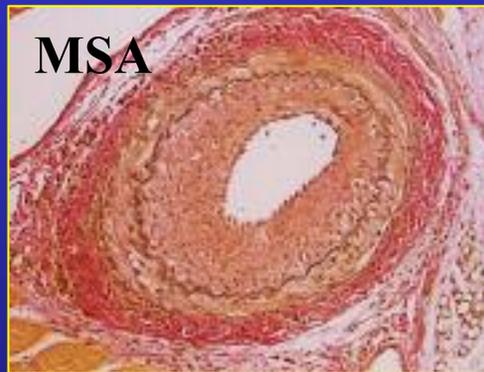


**Aorta
+ sRAGE
(40 µg/Tag)**

Bedeutung von RAGEs für die Arteriosklerose

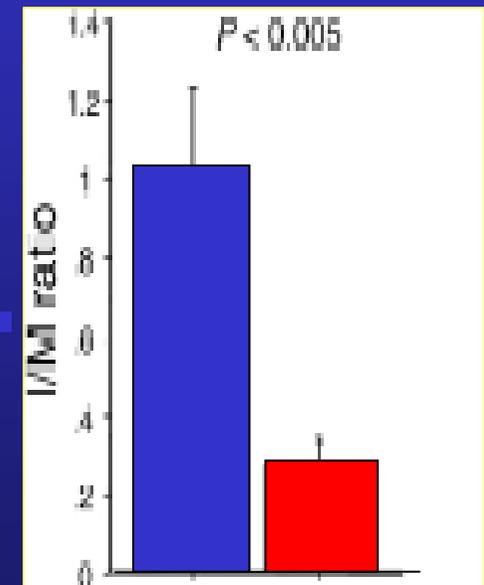
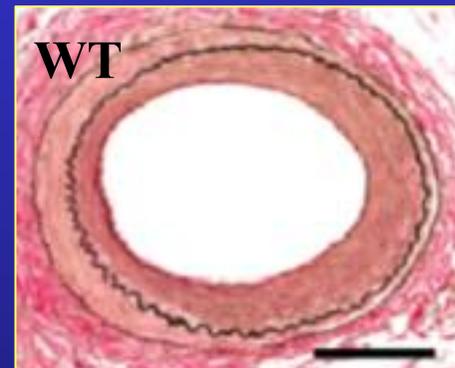
→ Hemmung / Fehlen von RAGE verhindert Arteriosklerose

Hemmung durch RAGE-Antagonisten

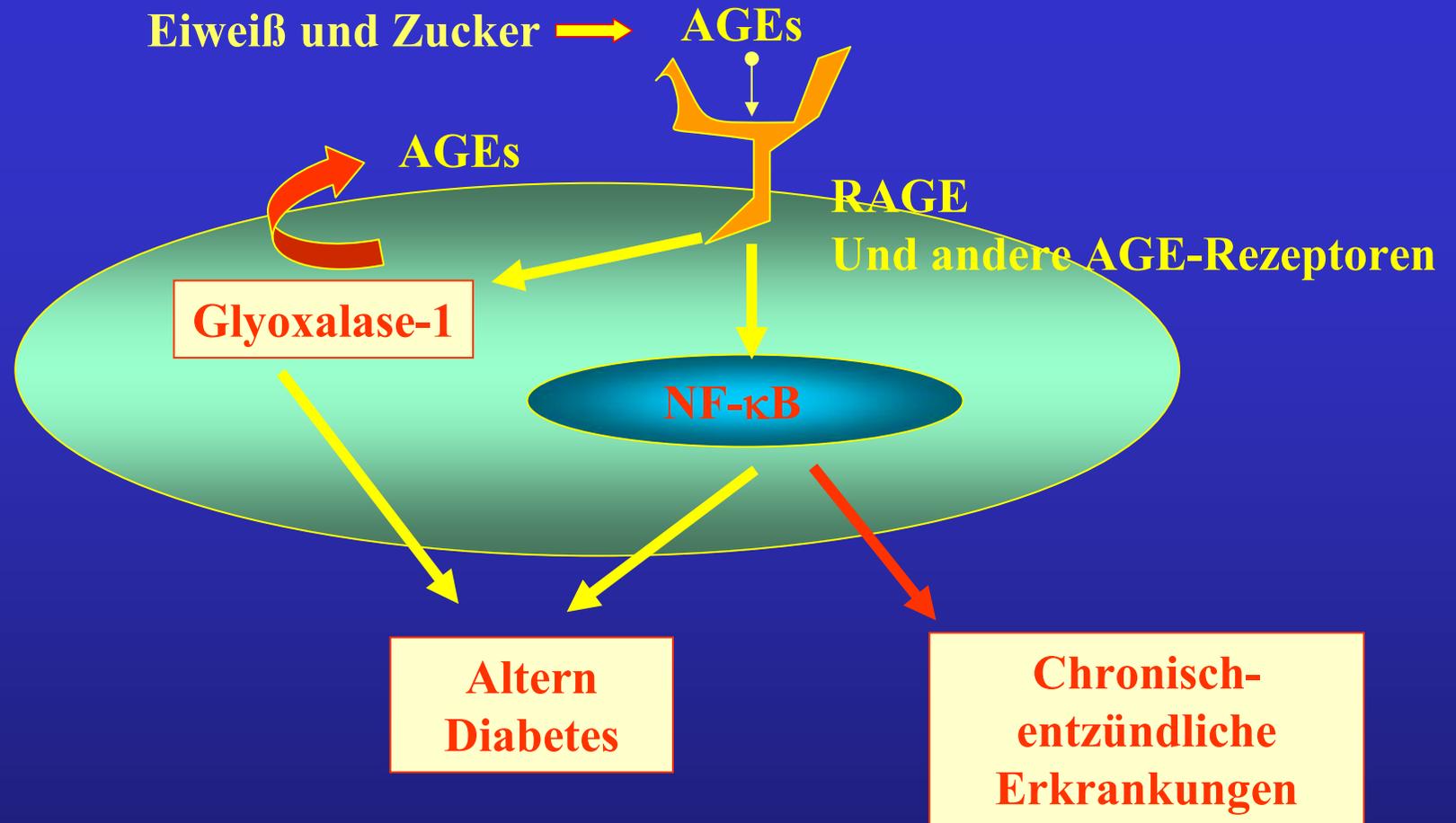


MSA sRAGE

Schutz durch RAGE-Defizienz



WT RAGE^{-/-}



AGE-Wirkung: Posttranslationale Veränderung von Makromolekülen
 Funktionsverlust
 Hemmung zellulärer Abwehrmechanismen
 Zellaktivierung über Rezeptoren

