

KURZFASSUNG

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass ein gesteigerter Konsum von Kohlgemüse, welches zur Familie der Kreuzblütler (*Brassicaceae*) gehört, negativ mit der Entstehung chronischer Erkrankungen wie beispielsweise Krebs assoziiert ist. Dieser protektive Effekt wird u.a. auf die in *Brassicaceae* in hohen Konzentrationen vorkommenden Glucosinolate (GLS) bzw. deren Hydrolyseprodukte wie u.a. Isothiocyanate (ITC) zurückgeführt. Nach mechanischer Zerstörung der Pflanzenzelle kommt es zur hydrolytischen Spaltung der GLS durch das in den sogenannten Myrosinzellen lokalisierte Enzym Myrosinase (MYR). Je nach Reaktionsbedingungen entstehen neben Nitrilen und Thiocyanaten auch ITC. Vor allem für letztere wurden anti-kanzerogene und anti-entzündliche Wirkungen nachgewiesen. ITC sind in der Lage den redox-sensitiven Transkriptionsfaktor Nrf2 zu aktivieren, der an der transkriptionellen Regulierung zahlreicher anti-oxidativer und Fremdstoff-metabolisierender Phase-II-Enzyme beteiligt ist und so möglicherweise die gesundheitsfördernden Eigenschaften vermittelt. Über welche genauen Signalwege diese von ITC vermittelt werden, ist derzeit jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die Effekte verschiedener GLS und ITC auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2 und der daraus resultierenden Genexpression von Nrf2-Zielgenen sowohl in humanen Colocarcinomzellen (HT-29) als auch im Mausmodell zu analysieren. Darüber hinaus sollte in einem murinen Natrium-Dextran-Sulfat (DSS) Colitis Modell eine mögliche anti-entzündliche und/oder chemoprotektive Wirkung der GLS und ITC untersucht werden. Eine Behandlung mit ITC führte in HT-29 Zellen zu einer signifikanten Aktivierung von Nrf2, was in einer deutlichen Hochregulierung des Zielgens Hämoxxygenase 1 (HO-1) sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene resultierte. Durch Einsatz verschiedener MAPK Inhibitoren konnte gezeigt werden, dass im Falle der HO-1 Induktion dieser Effekt hauptsächlich über die MAPK p38 vermittelt wird. Nach einer siebentägigen Behandlung mit Glucoerucin plus MYR konnten auch in Wildtyp-Mäusen signifikant erhöhte HO-1 mRNA Spiegel in der Mukosa und Leber detektiert werden. Darüber hinaus waren C57BL/6 Mäuse, die für sieben Tage mit dem ITC Sulforaphan behandelt wurden, im Vergleich zu den Kontrolltieren besser vor einer durch DSS ausgelösten Colitis geschützt. Dies zeigte sich in einer Verbesserung des Krankheits-aktivitätsindex, der Colonlänge, des mittels Colonoskopie dargestellten Zustandes der Darmschleimhaut, der Histopathologie und der Expression von Entzündungsmarkern und zell-protektiver Enzyme. Allerdings konnte in einer weiteren Colitis-Studie kein protektiver Effekt durch eine Vorbehandlung mit Glucoerucin plus MYR beobachtet werden.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass die getesteten sekundären Pflanzenstoffe aus *Brassica*-Gemüse sowohl *in vitro* sowie *in vivo* präventive Effekte vermitteln. Dies erfolgt – zumindest partiell – über eine Induktion von Nrf2 sowie dessen Zielgen HO-1. Zudem wurde gezeigt, dass ITC im murinen Colitis-Modell anti-entzündlich wirken können. Um die Bioaktivität der ITC näher aufzuklären, sind weitere Studien notwendig. So sollte untersucht werden, ob GLS auch aus komplexen Diäten aufgenommen werden und protektive Effekte vermitteln können. Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob und wie lange die gesundheitsfördernden Effekte von ITC auch bei unregelmäßigem Verzehr von Kohlgemüse anhalten – denn es gibt Hinweise darauf, dass hier auch epigenetische Mechanismen eine Rolle spielen könnten.

Vorgelegt im Mai 2016 von M.Sc. Christine Sturm

Aus dem Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Agrar- und Ernährungswissenschaftlichen
Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Betreuerin: Frau Dr. habil. Anika E. Wagner