

Root extracts discovered by target-based screening as potential modulators of glucose homeostasis – studies *in vitro* and *in vivo*

Dissertationsschrift Ilka Bauer

1. Gutachter: Prof. Dr. Gerald Rimbach

Diabetes mellitus Typ 2 (DM) ist eine weit verbreitete Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Bei der Prävention und Behandlung des DM gewinnen medizinische Pflanzenextrakte als Alternative zu traditionellen Arzneimitteln zunehmend an Bedeutung. In zahlreichen Studien konnte eine blutzuckersenkende Wirkung solcher Pflanzenextrakte nachgewiesen werden, wobei jedoch die zugrundeliegenden molekularen, zellulären und physiologischen Mechanismen oft nicht genauer geklärt sind. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde daher ein zielgerichtetes Screening von 111 Wurzelextrakten aus der frei zugänglichen Pflanzenextraktsammlung Kiel in Schleswig-Holstein (PECKISH) initiiert, indem die *in vitro* Inhibition der α -Amylase und α -Glucosidase-Aktivität durch die Extrakte ermittelt wurde. Drei vielversprechende wässrige Extrakte aus *Geum urbanum* L. (Nelkenwurz), *Rhodiola rosea* L. (Rosenwurz) und *Bistorta officinalis* Delarbre (Schlangenknocherich) wurden anschließend im Hinblick auf potenzielle antidiabetische Aktivitäten mit Hilfe einer umfassenden experimentellen Toolbox getestet, welche verschiedene enzym- und zellbasierte *in vitro* Assays und zwei *in vivo* Modelle umfasst.

Gemäß dem initialen Screening erwiesen sich die Extrakte als potente Inhibitoren der α -Glucosidase-Aktivität. Interessanterweise hemmten der Rosenwurz- und Schlangenknocherich-Extrakt auch die α -Amylase, während sich der Extrakt aus Nelkenwurz hier als nicht wirksam herausstellte, was darauf hindeuten könnte, dass die Wirkung des Nelkenwurz-Extrakts auf die α -Glucosidase spezifisch sein könnte. Bei der Analyse weiterer molekularer Ziele der Glukosehomöostase *in vitro* zeigten der Rosenwurz- und Schlangenknocherich-Extrakt im Vergleich zum Nelkenwurz-Extrakt, mit Ausnahme der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4)-Inhibition, ebenfalls etwas stärkere antidiabetische Eigenschaften. Dies konnte anhand der Wirkungen der Extrakte auf die Aktivität des natriumabhängigen Glukosetransporters SGLT1 in zellulären Caco-2 Monolayern in Ussing-Kammer Experimenten und auf die Glukosetransporter GLUT4-Translokation in einer GFP-Reporterzelllinie festgestellt werden. Aus der Evaluierung der Wurzelextrakte in zwei *in vivo* Modellen, einem modifizierten Hühnerei-Test und einem durch diätetische Stärke induziertes Fettleibigkeits-Modell der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*), ging jedoch hervor, dass lediglich der Extrakt aus Nelkenwurz eine antidiabetische Wirkung zeigte. Dies bildete sich durch die signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels im Hühnereiembryo und der Triglyceridspiegel in der Fruchtfliege entsprechend ab. Die HPLC-Analyse der polyphenolischen Komponenten der Extrakte ergab hohe Gehalte an Ellagsäure und -Derivaten sowie Ellagitanninen für den Nelkenwurz-Extrakt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Nelkenwurz einen vielversprechenden Pflanzenextrakt darstellt, der in weiteren *in vivo* Studien zur Hyperglykämie bei Labornagern und Menschen Beachtung finden sollte. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse die Notwendigkeit der Überprüfung von Zellkulturdaten anhand geeigneter *in vivo* Modelle.