

R-alpha lipoic acid cyclodextrin complex as a potential caloric restriction mimetic – studies in aged laboratory mice

M.Sc. Sibylle Nikolai

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Rimbach

Das Ziel dieser Dissertation ist es, potentiell gesundheitsfördernde Effekte einer R- α Liponsäure Cyclodextrin (RALA-CD) Formulierung im Kontext des Energiestoffwechsels bei alten Labormäusen zu analysieren. Bislang ist kalorische Restriktion (CR) die einzige bekannte Methode, mit der sich Gesundheits- und Lebensspanne diverser Modellorganismen signifikant verbessern lässt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden CR-induzierte Effekte auf Körperzusammensetzung, Blutparameter und zelluläre Prozesse diskutiert und die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen determiniert. Außerdem werden Substanzen vorgestellt, die bei unveränderter Energieaufnahme CR-ähnliche Mechanismen induzieren.

Obwohl für RALA ein Einfluss auf den Energieverbrauch beschrieben wurde, sind die Ergebnisse bezüglich Gesundheits- und Lebensspanne uneinheitlich. Auch andere CR-Mimetikum (CRM) Kandidaten wie 2-Deoxy-D-Glucose, Metformin, Rapamycin, Resveratrol und Spermidin zeigen unerwünschte Nebenwirkungen und widersprüchliche Ergebnisse in Lifespan-Studien. Die molekulare Wirkung diverser CRM Kandidaten wird in der vorliegenden Arbeit zunächst näher erläutert und diskutiert.

Die zugrundeliegende Arbeitshypothese war, dass geringe Bioverfügbarkeit und intestinale Stabilität der Liponsäure ihre Wirkung als CRM einschränken, was in Supplementationsstudien zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich des Energieverbrauchs führen könnte. Daher, wurde eine stabilere, mit Cyclodextrin (CD) komplexierte RALA-Formulierung in einem Fütterungsversuch an Mäusen getestet. Dazu wurde über 16 Wochen eine RALA-CD supplementierte Hochfettdiät (HFD) an 20 Monate alte, weibliche C57BL/6 Mäuse verfüttert. Weitere Gruppen erhielten eine un-supplementierte HFD, eine HFD angereichert mit 0,1% nicht komplexierter RALA oder eine HFD mit CD komplexierter S- α Liponsäure.

In der RALA-CD Gruppe wurde verglichen mit Kontrolltieren, ein gesteigerter Energieverbrauch gemessen. Zur Klärung der RALA-CD Wirkung wurde die Expression wichtiger Gene und Proteine des Energiestoffwechsels erfasst. Es wurden erhöhte mRNA-Konzentrationen der Deiodase 2 (Dio2) und der Regulatoren Sirtuin 3 (Sirt3) und Pgc1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α) im braunen Fettgewebe der RALA-CD Mäuse gemessen. Darüber hinaus war auch die Expression der Uncoupling Proteine (Ucp) 1 und 3 in der RALA-CD Gruppe erhöht. Interessanterweise zählen Ucps zu den wesentlichen molekulare Schaltern der adaptiven Thermogenese in braunem Fettgewebe.

Eine wichtige Voraussetzung für die Klassifizierung eines CRM ist die Modulation des Energiestoffwechsels. Da RALA-CD auch das Kriterium erfüllt, die Futtermittelaufnahme per se nicht zu modulieren, könnte RALA-CD eingeschränkt als CRM bezeichnet werden. Jedoch blieben Körpergewicht und Hormonstatus, die sich gemäß den Anforderungen des *National Institute on Aging* durch ein CRM ebenfalls verändern sollten, nach 4 Monaten einer RALA-CD Supplementation weitestgehend unverändert.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass RALA-CD nicht in vollem Umfang als CRM eingestuft werden kann. Mögliche Effekte auf den hormonellen und metabolischen Status sowie auf die Lebensspanne sollten in zukünftigen Langzeitstudien genauer abgebildet werden.