

“Potential of Phytonutrients to act as Mimetics for Caloric Restriction – Identification of the Transcriptional and Functional Overlap *in silico*”

M.Sc. Stefanie Rieper

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Rimbach

Kalorienrestriktion (CR, engl.: caloric restriction) führt bei verschiedenen Modellorganismen zu einer gesteigerten Lebenserwartung und einem verbesserten Gesundheitsstatus. Allerdings ist davon auszugehen, dass CR für Menschen nur sehr schwer langfristig durchzuhalten ist. Deshalb ist es von Interesse, Mimetika für CR zu identifizieren. Da die Einnahme potentieller pharmakologischer CR-Mimetika, wie Rapamycin und Metformin, mit zum Teil schweren Nebenwirkungen verbunden ist, ist es von besonderem Interesse, Mimetika aus Lebensmitteln, wie etwa sekundäre Pflanzenstoffe (SP), zu identifizieren.

Ziel dieser Studie ist es, diese *in silico* (d.h. computergestützt) zu ermitteln. Dazu wird auf bereits publizierte Ergebnisse (Expressionsprofile) von Microarray-Studien zurückzugegriffen, die in den Datenbanken ‚arrayexpress‘ und ‚Gene expression omnibus (GEO)‘ hinterlegt sind. Neun dieser Studien untersuchten den Einfluss von CR, vier den Einfluss von diätetisch zugeführten SP (Resveratrol, Phloridzin und Quercetin) und eine den Einfluss von intraperitoneal verabreichten SP (Quercetin und Genistein). Die Ergebnisse dieser Experimente wurden mit dem R Paket ‚RankProd‘ analysiert, um diejenigen Gene zu identifizieren, deren Expression konsistent über alle Behandlungen reguliert wurde. Die erhaltenen Genlisten wurden genutzt, um die transkriptionelle und funktionelle Übereinstimmung zu evaluieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Resveratrol die größte Übereinstimmung bezüglich der Genexpression aufweist und damit als potentielles CR-Mimetikum am ehesten in Frage käme. Allerdings konnte kein Einfluss auf typische durch CR induzierte Signalwege wie Sirt1 und Igf1 gefunden werden. Interessanterweise wurde trotz geringerer numerischer Übereinstimmung in der Genexpression ein Einfluss von Quercetin auf diese CR-Signale festgestellt. Quercetin steigerte die Expression von Sirt1 und modulierte mehrere Gene innerhalb des Igf1 Signalweges, was zu einer gesteigerten Foxo1 Aktivität und damit zu einer verstärkten Abwehr oxidativer Schäden führen kann. Es ist bereits bekannt, dass Quercetin einen positiven Effekt auf die Lebenserwartung von Modellorganismen und einen regulierenden Einfluss auf die PI3K/Akt Aktivierung, die Foxo1 Phosphorylierung, den mTOR Signalweg und die Abwehr von oxidativem Stress hat. Demnach wird Quercetin hier als ein potentielles CR Mimetikum herausgestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der hier vorgestellte *in silico* Ansatz grundsätzlich geeignet ist, um potentielle CR Mimetika zumindest hypothetisch zu identifizieren. Dies ist im Sinne ethischer Grundregeln des Tierschutzes und vermeidet zusätzliche tierexperimentelle Studien. Allerdings ist die Aussagekraft der *in silico* Analyse beschränkt auf die frei verfügbaren Datensätze und abhängig von der Qualität der Daten.