

Huihui Ji

Dr. med.

Sulforaphane targets TRA-1/GLI upstream of DAF-16/FOXO to promote *C. elegans* longevity and healthspan

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Ingrid Herr

Die Alterung der Weltbevölkerung ist eine Herausforderung für die weltweiten Gesundheitssysteme. Es besteht jedoch das Dilemma, dass eine Lebensverlängerung durch die moderne Medizin nicht unbedingt mit einem gesunden Altern gleichzusetzen ist. Eine entzündungshemmende und krebsvorbeugende Wirkung des in Brokkoli reichlich vorhandenen Isothiocyanats Sulforaphan ist bekannt. Ich habe die Hypothese aufgestellt, dass Sulforaphan auch ein gesundes Altern unterstützen könnte, aber die zugrunde liegenden detaillierten Mechanismen sind eine offene Frage. In dieser Studie habe ich untersucht, ob Sulforaphan die Lebensdauer und die Gesundheitsspanne von *C. elegans* über eine TRA-1-vermittelte DAF-16-Signaltransduktion verlängern könnte.

Vier mutierte *C. elegans* Stämme wurden in Gegenwart oder Abwesenheit von Sulforaphan und mit RNA-Interferenzgenkonstrukten transfizierten *E. coli* Nahrungsmittelbakterien gefüttert. Es wurden Kaplan-Meier-Überlebensanalysen, Live-Imaging von Mobilität und Rachenpumpen, Fluoreszenzmikroskopie, RT-qPCR und Western-Blotting durchgeführt.

Im Wildtyp verlängerte Sulforaphan die Lebensdauer, erhöhte Mobilität und Nahrungsaufnahme. Dies war auf die Sulforaphan-induzierte Hochregulation des geschlechtsbestimmenden Transkriptionsfaktors TRA-1 zurückzuführen, der das Ortholog des humanen GLI-Mediators des Sonic-Hedgehog-Signalwegs ist. Im Gegenzug wurde das *tra-1*-Zielgen *daf-16* induziert, welches das Ortholog des menschlichen *foxo* Gens und der Hauptmediator von Insulin/IGF-1 und der Alterungssignalisierung ist. Im Gegensatz dazu verlängerte Sulforaphan die Lebens- und Gesundheitserwartung nicht, wenn *tra-1* oder *daf-16* durch RNA-Interferenz

gehemmt wurden, oder wenn Würmer mit einer Funktionsverlust-Mutation der *tra-1*- oder *daf-16*-Gene verwendet wurden. Umgekehrt erhöhte sich die durchschnittliche Lebensdauer von *C. elegans* mit hyperaktivem TRA-1 um 8,9 %, aber dieses längere Überleben wurde durch die RNAi-vermittelte Hemmung von *daf-16* aufgehoben.

Meine Ergebnisse legen eine Beteiligung von Sulforaphan an der Regulation des gesunden Alterns und der Lebensverlängerung durch Induktion der Expression und nuklearen Translokation von TRA-1/GLI und seinem nachgeschalteten Zielmolekül DAF-16/FOXO nahe.