

## Zusammenfassung der Dissertation

Sevinj Sultanli

Dr. sc. hum.

### **The Effect of Plumbagin on Osteoclast Differentiation in Various Cellular Backgrounds**

Fach/Einrichtung: Hygiene

Doktormutter: Frau apl. Prof. Dr. Katharina Hieke-Kubatzky

Plumbagin ist ein aus Pflanzen gewonnenes Naphthochinon, das für seine entzündungshemmende und antimikrobielle Wirkung bekannt ist. Durch seine Verwendung in der traditionellen asiatischen Medizin hat der Naturstoff in der Forschung große Aufmerksamkeit aufgrund ihres therapeutischen Potenzials gewonnen. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Plumbagin die Vermehrung von Krebszellen hemmt und durch die Bildung ROS die Apoptose auslöst. Andererseits deuten Studien darauf hin, dass Plumbagin die krebsinduzierte Osteoklastogenese hemmt. Eine eingehende Untersuchung der direkten Auswirkungen von Plumbagin auf die Osteoklastogenese fehlt jedoch in der Forschung. In der hier vorgestellten Arbeit wurden BMDMs und RAW 264.7-Zellen für diesen Zweck verwendet. Im Gegensatz zu früheren Studien führte die Behandlung mit Plumbagin überraschenderweise zu einem signifikanten Anstieg der Osteoklastogenese in BMDMs. Die Vorbehandlung mit Plumbagin induzierte eine sofortige mTOR-abhängige Aktivierung, die zu einer erhöhten Proteintranslation führte. Darüber hinaus wurde eine Zunahme der Oberflächenexpression von RANK beobachtet. Dadurch werden die Zellen empfänglicher für eine zusätzliche RANKL-Behandlung, was zu aktivierten osteoklastischen Signalwegen und einer verstärkten Osteoklastogenese führt. Mit Plumbagin und RANKL behandelte RAW 264.7-Makrophagen wiesen jedoch einen signifikanten Rückgang der Osteoklasten auf, was mit der Forschung übereinstimmte, nicht aber mit Experimenten, die mit BMDMs durchgeführt wurden. RAW 264.7-Makrophagen waren zwar in der Lage, die für den Prozess der Osteoklastenbildung erforderliche Signalübertragung und Genexpression zu initiieren, konnten sich aber nicht effektiv in vollständig ausgereifte Osteoklasten differenzieren. Um die diesen Veränderungen zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen, wurden die ROS-Konzentrationen in beiden Modellen nach der Behandlung mit Plumbagin untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in Gegenwart von RANKL, das bereits die ROS-Produktion auslöst, und nach der Behandlung mit Plumbagin die ROS-Konzentration in RAW264.7-Zellen deutlich anstieg. Die Zugabe eines ROS-Abfängers, dementsprechend zu

einer wirksamen Verminderung der Apoptose. Dieses Ergebnis unterstreicht die entscheidende Bedeutung von ROS im Apoptosevorgang, der in der Konsequenz die Differenzierung von Osteoklasten in RAW 264.7-Makrophagen verhindert. Im Gegensatz zu primären Makrophagen weisen RAW 264.7-Zellen eine verringerte Expression von protektiven Genen, wie Katalase, Glutathionperoxidase und den Transkriptionsfaktor Nrf2, auf, welche wichtige Akteure bei der Regulierung und Entgiftung von ROS sind. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich primäre Makrophagen aufgrund ihrer größeren ROS-Toleranz effektiv in reife Osteoklasten differenzieren. Im Gegensatz dazu sterben RAW 264.7-Zellen trotz des gleichen Differenzierungsprozesses, da sie nicht in der Lage sind, überschüssige ROS wirksam zu verhindern. Diese Ergebnisse zeigen, wie wichtig es ist, bei der Suche nach bioaktiven Molekülen die zellulären Hintergründe der verschiedenen Studienmodelle zu berücksichtigen. Darüber hinaus hat der hier gewählte Ansatz wertvolle Informationen über das therapeutische Potenzial von Plumbagin, von der Knochengesundheit bis hin zur Krebsbehandlung, geliefert und gleichzeitig deutlich gemacht, dass weitere Forschungsarbeiten erforderlich sind, um die komplexen Mechanismen besser zu verstehen.