

Daniel Joshua Schrapel
Dr. med.

Investigation of hydrocortisone effects on highly conserved signaling pathways of the nematode *C. elegans* with implications for healthy aging and cancer

Fach/Einrichtung: Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Doktormutter: apl. Prof Dr. rer. nat. Ingrid Herr

Gesundes Altern sowie physische und mentale Fitness sind aufgrund der steigenden Lebenserwartung und dem demographischen Wandel von zunehmender Bedeutung für die Sozioökonomie und somit zentrales Anliegen und Aufgabe der Gesellschaft. Ein tiefgreifendes Verständnis des Alterungsprozesses ist nicht nur wichtig, um die maximale Lebensspanne zu verlängern, sondern auch zur Behandlung wesentlicher Erkrankungen, darunter Krebs, Neurodegenerative wie Alzheimer aber auch Diabetes Mellitus und Atherosklerose notwendig. Der Alterungsprozess setzt sich aus zahlreichen Faktoren wie Telomerverkürzungen, DNA-Schädigung, zellulärer Seneszenz, beeinträchtigter Abbauproduktentsorgung und weiteren Komponenten zusammen. Stress und das Stresshormon Hydrokortison, sind direkt und indirekt mit einer Großzahl dieser Mechanismen verknüpft, jedoch fungieren sie ebenso als zentrale Regulatoren metabolischer und energetischer Homöostase und dienen somit auch der Leistungsfähigkeit und Fitness. In dieser Studie konzentrierte ich meine Forschung auf den Modellorganismus *C. elegans*, der als paradigmatisches Modell der Grundlagen- und Alterungsforschung bekannt ist. Dabei untersuchte ich die Auswirkungen von Hydrokortison auf die Fitness, das Überleben und den Metabolismus vor dem Hintergrund verschiedenster genetisch veränderter Kontexte. Ich stellte fest, dass Hydrokortison die Lebensspanne des Wildtyps verkürzt und gleichzeitig frühadulte Fitness zu Ungunsten spätadulter Fitness steigert. Weiterhin konnte ich zeigen, dass DAF-16, eine Kernkomponente des IIS, unter Hydrokortisonbehandlung vermehrt in die Nuklei pharyngealer und neuronaler Zellen transloziert und Downstream Ziele von DAF-16 induziert. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der Fitness nicht von der Translokation von DAF-16 abhängig sind, da sie auch in DAF-16 defizienten Mutanten beobachtet wurden. Hinsichtlich des Metabolismus zeigte ich, dass Hydrokortison den Fettspeicherinhalt des langlebigen Eat-2 Mutanten erhöht und seine nahrungsrestriktionsabhängige Langlebigkeit nahezu aufhebt. Der ebenfalls langlebige Daf-2 Wurm war in Bezug auf Fitness und Überleben gegenüber der Hydrokortisonbehandlung nicht nur resistent, sondern deutete eine unerwartete Tendenz zu

einer Verlängerung des Überlebens an. Die Fett - und Glykogenspeichervorkommen von Daf-2 waren unter Hydrokortisontherapie signifikant verringert, was möglicherweise das Resultat einer durch die DAF-2 Mutation begünstigten kompensatorischen Reaktion ist. Schließlich konnte die vorliegende Studie zeigen, dass Hydrokortison einen ausgeprägt schädlichen Effekt auf die Lebensspanne des Daf-9 Mutanten hat, sein Überleben auf das des Wildtyps zurücksetzte und somit den wahrscheinlichsten Wirkmechanismus von Hydrokortison als wesentliches Postulat dieser Arbeit ergibt: Hydrokortison wirkt als DAF-12 Ligand. Als weiteres Ergebnis wurde gefunden, dass die Art und Weise der Lebensspannenverkürzung von Daf-9 und Eat-2 signifikante Ähnlichkeiten aufweist, die hinweisend für eine mechanistische Beteiligung von dafachronischen Säuren an der lebensverlängernden Wirkung der diät-induzierten Langlebigkeit von Eat-2 sind. Aufgrund der engen Verwandtschaft von dafachronischen Säuren mit steroidal Hormonen wie Gallensäuren und der Homologie des DAF-12 Rezeptors mit dem humanen Farnesoid X Rezeptor eröffnen sich auf diesem Gebiet der Steroidsignal-Forschung weiterführende und notwendige Untersuchungsziele. Diese werden zur Entschlüsselung, Anwendung und Modifikation diätinduzierter Vorteile beitragen, um Stoffwechselerkrankungen, Alterungsprozesse und Krebs mit neuen therapeutischen Ansätzen zu begegnen.