



## Doctoral Thesis

# **In vitro immunopharmacological profiling of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe)**

**Author(s):**

Nievergelt, Andreas

**Publication Date:**

2011

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006717482> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH Nr. 19591

***In Vitro* Immunopharmacological Profiling of Ginger  
(*Zingiber officinale* Roscoe)**

ABHANDLUNG  
zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der

ETH ZÜRICH

vorgelegt von

Andreas Nievergelt

Eidg. Dipl. Apotheker, ETH Zürich

geboren am 18.12.1978

von Schleitheim, SH

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, Referent  
Prof. Dr. Jürg Gertsch, Korreferent  
Prof. Dr. Michael Detmar, Korreferent

2011

## Summary

In traditional medicine the rhizome of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) has been used for centuries against inflammatory diseases. To date, not much is known about the underlying molecular mechanisms for the therapeutic effects attributed to ginger. This work shows by the use of an *in vitro* model that the dominant constituents of the ginger rhizome are likely to be absorbed, but show high affinity for the intestinal mucosa. Ginger extracts and isolated compounds also exert a marked inhibition of cytokine induction in human whole blood. Especially the inhibition of IL-1 $\beta$  ( $\geq 35\%$ ) is nearly independent of the used stimuli and could be correlated to the inhibition of intracellular phospholipases A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) by means of a mixed micelle assay specific for certain PLA<sub>2</sub> groups. i- and cPLA<sub>2</sub> inhibition by ginger extract (10  $\mu\text{g/ml}$ ) and selected isolated constituents (10  $\mu\text{M}$ ) was approximately 50%. Furthermore, the effects of secondary metabolites of the ginger rhizome on serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors (5-HT<sub>1A</sub>R) were examined. It is shown that ginger extracts and isolated phenylpropanoids bind in the low  $\mu\text{M}$  range to 5-HT<sub>1A</sub>R and that 10-gingerol, 10-shogaol, 1-dehydro-6-gingerdiol, and ginger extracts partially activate 5-HT<sub>1A</sub>R *in vitro*. Additionally, calcium-mediated T cell activation, MAP kinase phosphorylation, lymphocyte proliferation, IL-1 $\beta$  transcription and translation, and ATP-mediated ion fluxes were examined, but showed no significant modulation by ginger extracts and isolated constituents. In relation to common *in vitro* studies of botanical drugs, the molecular mechanisms of arabinogalactan-proteins (AGPs) as immunostimulatory agents were studied. It was shown *in vitro* and *in vivo* that sugar moieties on common cell wall AGPs activate innate immune responses (e.g. monokine expression, NO production, and edema formation). These processes are Toll-like receptor 4 mediated and can be reproduced in whole blood, isolated monocytes, and in mice. Finally, these AGPs are not absorbed and their pro-inflammatory *in vitro* effects are a conserved phenomenon found with all plant AGPs.

## Zusammenfassung

Das Ingwerrhizom (*Zingiber officinale* Roscoe) wird in der Volksmedizin seit Jahrhunderten gegen entzündliche Erkrankungen eingesetzt. Über die molekularen Mechanismen der dem Ingwer zugeschriebenen therapeutischen Effekte ist bis anhin jedoch nicht viel bekannt. In dieser Arbeit wurde anhand eines *in vitro* Modells gezeigt, dass die wichtigsten Inhaltsstoffe des Ingwerrhizoms wahrscheinlich resorbiert werden, jedoch eine hohe Affinität zur intestinalen Mukosa aufweisen. Ingwerextrakte und isolierte Inhaltsstoffe zeigen eine merkliche Hemmung der induzierten Cytokinproduktion in humanem Vollblut. Hier sticht die Inhibition von IL-1 $\beta$  ( $\geq 35\%$ ) hervor, welche fast unabhängig vom verwendeten Stimulus ist. Dies konnte, anhand eines Gruppen-spezifischen Tests mit gemischten Mizellen, mit der Inhibition von intrazellulären Phospholipasen A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) korreliert werden. Die Hemmung der i- und cPLA<sub>2</sub> durch einen Ingwerextrakt (10  $\mu$ g/ml) und durch ausgewählte isolierte Inhaltsstoffe (10  $\mu$ M) war annähernd 50%. Des Weiteren wurden Effekte von Sekundärmetaboliten aus dem Ingwer-Rhizom an Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren (5-HT<sub>1A</sub>R) untersucht. Es wurde gezeigt, dass Ingwerextrakte und isolierte Phenylpropanoide im tiefen  $\mu$ M Bereich an den 5-HT<sub>1A</sub>R binden und dass der 5-HT<sub>1A</sub>R *in vitro* von 10-Gingerol, 10-Shogaol, 1-Dehydro-6-gingerdiol und einem Ingwerextrakte partiell aktiviert wird. Ausserdem wurden die calciumvermittelte T-Zell Aktivierung, die MAP Kinasen Phosphorylierung, die Lymphocyten-Proliferation, die IL-1 $\beta$  Transkription und Translation sowie ATP-vermittelte Ionenflüsse untersucht. Diese zeigten jedoch keine signifikante Modulation durch Ingwerextrakte und isolierte Inhaltsstoffe. Des Weiteren wurde, im Zusammenhang mit gängigen *in vitro* Untersuchungen von pflanzlichen Drogen, der molekulare Mechanismus von Arabinogalactan-Proteinen (AGPs) als Immunstimulanzen untersucht. Es wurde sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gezeigt, dass Zuckerreste an gängigen Zellwand-gebundenen AGPs die angeborene Immunantwort (z.B. Monokin-Expression, NO Produktion und Ödembildung) aktivieren. Diese Prozesse laufen über den Toll-like Rezeptor 4 und lassen sich sowohl in Vollblut, isolierten Monozyten als auch in Mäusen reproduzieren. Zusammenfassend lässt sich sagen dass AGPs nicht resorbiert werden und ihre pro-inflammatorischen *in vitro* Effekte ein phylogenetisch unverändertes Phänomen sind, welches durch alle pflanzlichen AGPs verursacht wird.