

Jahresbericht Annual Report





DIfE-Hauptgebäude
DIfE main entrance

DIfE kurzgefasst

Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) hat die Aufgabe, experimentelle und angewandte Forschung auf dem Gebiet Ernährung und Gesundheit zu betreiben. Ziel ist es, die molekularen Ursachen ernährungsbedingter Erkrankungen zu erforschen und neue Strategien für Prävention, Therapie und Ernährungsempfehlungen zu entwickeln.

Die Grundlagen dafür werden von den am DIfE tätigen Wissenschaftlern in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit einem breiten naturwissenschaftlichen, medizinischen und epidemiologischen Methodenspektrum erarbeitet. Dabei konzentriert sich das Institut besonders auf die zurzeit wichtigsten Erkrankungen, an deren Entstehung ernährungsbedingte Faktoren beteiligt sein können:

Adipositas (Fettsucht), Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs.

Zudem übernehmen Mitarbeiter des DIfE Lehrverpflichtungen im Studiengang Ernährungswissenschaft an der Universität Potsdam und im Studiengang Medizin an der Freien Universität Berlin.

Das DIfE wurde 1992 von der Bundesrepublik Deutschland und dem Land Brandenburg als selbstständige Stiftung des öffentlichen Rechts gegründet und ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft. Hervorgegangen ist das DIfE aus dem Zentralinstitut für Ernährung der Akademie der Wissenschaften der DDR, das seinen Ursprung in dem 1946 in Rehbrücke gegründeten Institut für Ernährung und Verpflegungswissenschaft hat.

DIfE in brief

The mission of the German Institute of Human Nutrition (DIfE) is to carry out experimental and clinical research in the field of nutrition and health. Its aim is to understand the molecular basis of nutrition-dependent diseases, and to develop new strategies for prevention, treatment, and nutritional recommendations.

Scientists at DIfE pursue these scientific goals by interdisciplinary cooperation comprising a broad spectrum of experimental and epidemiological methods. A particular focus of the institute is research on the most important diseases at present, i. e., obesity, diabetes, cardiovascular diseases, and cancer, whose development may involve nutrition-dependent factors.

In addition, the academic members of DIfE have teaching obligations in nutritional science at the *Universität Potsdam* and in medicine at the *Freie Universität Berlin*.

DIfE was established in 1992 by the Federal Republic of Germany and the State of Brandenburg as an independent foundation under public law and is a member of the Leibniz Association. The institute originated from the Central Institute of Nutrition of the Academy of Science of the German Democratic Republic, which was derived from the Institute of Nutritional Sciences and Food Provision that was founded in 1946 in Rehbrücke.

Preface

The German Institute of Human Nutrition (DIfE), a member of the Leibniz Association, has the task to develop new preventive and therapeutic strategies for nutrition-associated diseases, and to provide the scientific basis for dietary recommendations. Scientists at DIfE cooperate in applying different molecular, clinical, and epidemiological methods, on an interdisciplinary basis unique to Germany. Their research focuses on the causes of obesity, diabetes, cardiovascular diseases, and cancer as well as the biological basis of food choice and dietary behavior. Due to its excellent research, the institute has achieved a strong international presence and reputation. This was reconfirmed recently by an independent, international commission who evaluated the institute during the reporting period on behalf of the Leibniz Association. The commission ratings ranged from very good to excellent; these were confirmed by the senate of the Leibniz Association, which recommended state and federal funding for the institute for seven more years.

DIfE was founded on 1 January 1992 and can thus look back on more than 20 years of success in nutrition research. This occasion was marked with a scientific symposium in September 2012, in which DIfE staff as well as professor Sabine Kunst, Brandenburg Minister of Science, Research and Culture, and leading German nutrition researchers participated.

Many research questions can no longer be handled by a single institution, so DIfE has joined various networks. At the national level, among others, it is a partner of the German Center for Diabetes Research and an associate member of the German Centre for Cardiovascular Research established by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF). DIfE is also a member of the National Genome Research Network and the Competence Network Obesity. Within the reporting period, DIfE participated in preparatory projects to establish the German National Cohort, a new large-scale, long-term study to investigate the connections between lifestyle and disease, so DIfE will operate as of 2014 a local study center in Berlin-Steglitz to recruit 10,000 study participants.

On an international level, DIfE joined eight different research consortia funded by the EU in the 7th Framework Program. Partners of the European

Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) ist ein Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft und hat die Aufgabe, neue Strategien für die Prävention und Therapie ernährungsassoziierter Erkrankungen zu entwickeln sowie wissenschaftliche Grundlagen für Ernährungsempfehlungen zu erstellen. Hierzu arbeiten die am DIfE tätigen Wissenschaftler in einer für Deutschland einzigartigen Weise interdisziplinär zusammen, wobei sie verschiedene Methoden der molekularen, klinischen und epidemiologischen Ernährungsforschung anwenden. Im Fokus ihrer Forschung stehen die Ursachen von Adipositas, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs, aber auch die biologischen Grundlagen der Nahrungsauswahl und des Ernährungsverhaltens. Durch seine hervorragende Arbeit auf diesen Gebieten ist es dem Institut gelungen, eine hohe internationale Sichtbarkeit und Reputation zu erlangen sowie sich als ein nationales Kompetenzzentrum auf dem Gebiet der Ernährungsforschung zu etablieren. Dies wurde kürzlich erneut durch eine unabhängige, internationale Expertenkommission bestätigt, die das Institut während des Berichtszeitraumes im Auftrag der Leibniz-Gemeinschaft evaluierte. Die Kommission benotete die Forschungsleistungen des Instituts mit sehr gut bis exzellent. Dieser Bewertung schloss sich der Senat der Leibniz-Gemeinschaft an und empfahl Bund und Land 2012, das Institut für weitere sieben Jahre zu fördern. Das am 1. Januar 1992 von der Bundesrepublik Deutschland und dem Land Brandenburg als selbstständige Stiftung des öffentlichen Rechts gegründete DIfE blickt somit auf mehr als 20 Jahre erfolgreiche Ernährungsforschung zurück, die das Institut im September 2012 mit einem wissenschaftlichen Symposium würdigte. An der Veranstaltung nahmen neben Mitarbeitern des DIfE auch Frau Professor Sabine Kunst, Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg, sowie führende deutsche Ernährungsforscher teil.

Viele Fragestellungen auf dem Gebiet der Ernährungs- und Gesundheitsforschung können heute nicht mehr von einem Institut allein bearbeitet werden. Daher hat sich das DIfE verschiedenen Forschungsverbänden angeschlossen. Auf nationaler Ebene ist es u. a. ein Partner des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung e. V. (DZD) und ein assoziiertes Mitglied des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung e. V. (DZHK), die

beide zu den sechs vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiierten Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung gehören. Ebenso ist das Institut ein aktives Mitglied des Nationalen Genomforschungsnetzes und des Kompetenznetzes Adipositas. Im Berichtszeitraum beteiligte es sich zudem an vorbereitenden Projekten zum Aufbau der Nationalen Kohorte – einer großangelegten deutschen Langzeit-Beobachtungsstudie, welche die Beziehungen zwischen Lebensstil und Krankheiten untersuchen wird. In diesem Zusammenhang wird das DIfE ab dem Jahr 2014 ein Studienzentrum in Berlin-Steglitz betreiben, um 10.000 Teilnehmer für die neue Studie zu rekrutieren.

Auf internationaler Ebene hat sich das DIfE im Berichtszeitraum acht verschiedenen, von der Europäischen Union im 7. Rahmenprogramm geförderten Forschungskonsortien angeschlossen. An vier der Konsortien sind auch Partner der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)-Studie beteiligt. Im Rahmen des EPIC-*cardiovascular disease* (CVD)-Projektes soll u. a. eine Datengrundlage erstellt werden, die es künftig erlaubt, individuelle Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen genauer zu bestimmen. Das DIfE kooperiert außerdem mit Gruppen der französischen Forschungsorganisation *Institut national de la recherche agronomique* sowie mit dem russischen *Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre* in St. Petersburg. Darüber hinaus ist das DIfE Mitglied im Konsortium von *Genetic Investigation of Anthropometric Traits*.

Zudem haben DIfE-Wissenschaftler 19 Projekte der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) eingeworben, darunter auch internationale Verbundprojekte. Darüber hinaus sind sie an 14 BMBF-geförderten Verbundprojekten beteiligt.

Nicht zuletzt achtet das Institut auf eine besonders gute Förderung seiner Nachwuchswissenschaftler und zeichnet sich durch hervorragende Arbeitsbedingungen aus.

Neben Bachelor- und Masterarbeiten für Studierende bietet das DIfE eine umfassende, strukturierte Graduierten-ausbildung für Doktoranden an, um die wissenschaftlich-experimentelle Ausbildung in den einzelnen Abteilungen zu ergänzen. Zur Nachwuchsförderung gehört auch, dass exzellente, junge Wissenschaftler am DIfE die Möglichkeit bekommen, selbständig zu forschen und eine eigene Arbeitsgruppe zu leiten. Eine dieser Gruppen wird von der Deutschen

Forschungsgemeinschaft (DFG) über das renommierte Emmy Noether-Programm finanziert. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Tätigkeit und Ausbildung am DIfE ist der Transfer von Forschungsergebnissen in Praxis und Gesellschaft im Rahmen vielfältiger Aktivitäten.

Um die Mitarbeiter des Instituts in ihren jeweiligen Lebens- und Qualifizierungsphasen zu unterstützen und um seine Personalpolitik zu optimieren, hat das DIfE im Berichtszeitraum am **audit berufundfamilie**[®] teilgenommen und seitdem verschiedene Maßnahmen umgesetzt. Im August 2011 hat es das erste

Zertifikat und damit eine offizielle Auszeichnung für seine familienbewusste Personalpolitik erhalten.

Der Vorstand dankt allen Institutsmitarbeitern herzlich für die geleistete Arbeit. Ebenso gilt unser Dank allen Freunden und Förderern aus Wissenschaft, Politik und Wirtschaft. Mit ihrer Unterstützung werden wir das Institut auch in Zukunft weiterentwickeln. Nicht zuletzt danken wir dem ehemaligen administrativen Vorstand, Dr. Hartmut Schulz, für seine langjährige exzellente Arbeit, der am 01. August 2011 seinen wohlverdienten Ruhestand antrat.



Hans-Georg Joost

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Wissenschaftlicher Vorstand
(Scientific Director)



Ilka Grötzinger

Dr. Ilka Grötzinger
Administrativer Vorstand (seit dem 01.08.2011)
(Administrative Director since 1 August 2011)



Symposium „Übergang und Neuanfang – Wissenschaftsmanagement ohne Beispiel“ Abschiedsfeier für Dr. Hartmut Schulz

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost (r.) dankt Dr. Hartmut Schulz (l.), dem ehemaligen administrativen Vorstand des DIfE, für seine große Leistung und die langjährige gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Während seiner fast 15-jährigen Amtszeit als Vorstandsmitglied des Instituts hat er den administrativen Bereich hervorragend geleitet und so optimale Bedingungen für die Wissenschaftler geschaffen. Hierdurch hat er großen Anteil an der überaus positiven Entwicklung des Instituts.

Farewell celebration of Dr. Hartmut Schulz

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost (r.) thanks Dr. Hartmut Schulz (l.), the former administrative director of the institute, for his excellent work. Under his directorship the administrative sector created excellent conditions for the scientists. Dr. Schulz thus contributed significantly to the positive development of the institute.

Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study are also involved in four of these consortia. Within the EPIC cardiovascular disease project, a data base will be prepared to allow a more exact determination of future individual risk of cardiovascular diseases. DIfE has also collaborated with groups within the French *Institut national de la recherche agronomique*, and the Russian Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre in St. Petersburg. DIfE is also a member of the consortium Genetic Investigation of Anthropometric Traits.

DIfE researchers also succeeded in obtaining funding from the German Research Foundation (DFG) for 19 projects, including international ones, and were involved in 14 joint projects funded by the BMBF.

The institute is especially aware of the importance of supporting young scientists by providing them with excellent working conditions.

DIfE offers not only a bachelor's and master's degree but also a thorough, structured graduate training for a doctoral degree to complement the experimental scientific training. Promotion of young researchers also means that excellent young scientists are given the opportunity to do independent research and to lead their own working group. One such group is funded by the renowned Emmy Noether Program of the DFG. Another important aspect of work and training at DIfE is the communication of research findings to the general public.

To support DIfE staff members in their individual phases of life and qualification, the institute took part in the **audit berufundfamilie**[®] (“career and family”). Various measures have been implemented since then, and the first audit certificate was presented in August 2011 in official recognition of DIfE's family-friendly personnel policy.

The Board of Directors wishes to express its sincere thanks to the staff for their work, as well as to all friends and sponsors in science, politics, and business. With their support, we will continue the successful development of the institute in the future. Last but not least we thank the former administrative director Dr. Hartmut Schulz for his excellent work. He started his well-deserved retirement on 1 August 2011.



Innenhof, Haus E
Courtyard, building E

The Leibniz Association

The Leibniz Association connects 86 independent research institutions that range in focus from the natural, engineering and environmental sciences via economics, spatial and social sciences to the humanities. Leibniz institutes address issues of social, economic and ecological relevance. They conduct knowledge-driven and applied basic research, maintain scientific infrastructure and provide research-based services.

The Leibniz Association identifies focus areas for knowledge transfer to policy-makers, academia, business and the public. Leibniz institutions collaborate intensively with universities – in the form of “WissenschaftsCampi” (thematic partnerships between university and non-university research institutes), for example – as well as with industry and other partners at home and abroad. They are subject to an independent evaluation procedure that is unparalleled in its transparency. Due to the importance of the institutions for the country as a whole, they are funded jointly by the Federation and the Länder, employing some 17,000 individuals, including 7,900 researchers. The entire budget of all the institutes is approximately 1.5 billion EUR.

Die Leibniz-Gemeinschaft

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 86 selbständige Forschungseinrichtungen. Deren Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute bearbeiten gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevante Fragestellungen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Grundlagenforschung. Sie unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an.

Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer in Richtung Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Institute pflegen intensive Kooperationen mit den Hochschulen – u. a. in Form der WissenschaftsCampi –, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem maßstabsetzenden, transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 17.000 Personen, darunter 7.900 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 1,5 Milliarden Euro.



Impressum/Imprint

Herausgeber/Publisher:

Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Institut der Leibniz-Gemeinschaft
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Nuthetal
www.dife.de

Redaktion/Editors:

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Dr. Gisela Olias
Dr. Lynne Rogers

Redaktionsassistentz/Editorial assistant:

Juliane Dräger
Birgit Große
Susann-Cathérine Ruprecht

Autoren/Authors:

Autoren der Abteilungsbeiträge sind die jeweiligen Abteilungs- oder Arbeitsgruppenleiter.

Bildnachweis/Photocredits:

Cover: Till Budde
Innenteil: DIfE; S. 1, 3 (l. o.), 4, 9, 26, 30, 32, 62, 71 (r. o.) Till Budde; S. 8 Segovax/PIXELIO; S. 20 Jan Zappner/WGL; S. 3 (l. o.), 69, 70 (l. u.), 71 (l. m.) DZD; S. 70 (l. m.) Ilja Hendel/WiD; S. 70 (r. o.) David Ausserhofer/WiD; S. 70 (r. m.) Helene Foltan; S. 70 (r. u.) Olaf Spörkel

Gesamtherstellung:

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

Anmerkung zur Gleichstellung in der Sprachenverwendung:

In den Texten wird ausschließlich die grammatisch männliche Form verwendet, um einen besseren Lesefluss zu gewährleisten. Selbstverständlich sind alle weiblichen Personen immer eingeschlossen.

To ensure readability, only the masculine form has been used throughout the text. Of course, the feminine form is always intended as well.

© DIfE, Oktober 2013

Contents

 Vorwort.....	2	Preface
 Ernährungsforschung am DIfE 2011–2012..... Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost	6	Nutritional Research at DIfE 2011–2012
 Arbeitsgruppe Fettzell-Entwicklung Emmy Noether-Gruppe (ADE) Leitung: Dr. Tim Julius Schulz	11	Section – Adipocyte Development (ADI) Emmy-Noether-Group
 Arbeitsgruppe Physiologie des Energiestoffwechsels (EST)..... Leitung: Prof. Dr. Susanne Klaus	12	Section – Physiology of Energy Metabolism
 Abteilung Experimentelle Diabetologie (DIAB)..... Leitung: Prof. Dr. Annette Schürmann	15	Department of Experimental Diabetology
 Abteilung Klinische Ernährung (KLE)..... Leitung: Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer	20	Department of Clinical Nutrition
 Abteilung Molekulare Epidemiologie (MEP)..... Leitung: Prof. Dr. Matthias B. Schulze	25	Department of Molecular Epidemiology
 Abteilung Epidemiologie (EPI)..... Leitung: apl. Prof. Dr. Heiner Boeing	30	Department of Epidemiology
 Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-Epidemiologie..... Leitung: PD Dr. Cornelia Weikert	35	Section – Cardiovascular Epidemiology
 Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie (GAMI)..... Leitung: Prof. Dr. Michael Blaut	38	Department of Gastrointestinal Microbiology
 Nachwuchsgruppe Mikrobiota-Wirt-Interaktion (MWI)..... Leitung: Dr. Gunnar Loh	43	Junior Research Group Microbiota–Host–Interaction
 Abteilung Ernährungstoxikologie (ETOX)..... Leitung: Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt	46	Department of Nutritional Toxicology
 Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe (BIM)..... Leitung: Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé	51	Department Biochemistry of Micronutrients
 Abteilung Molekulare Genetik (MOGE)..... Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof	56	Department of Molecular Genetics
 Nachwuchsgruppe Psychophysiologie der Nahrungswahrnehmung (PSY)..... Leitung: Dr. Kathrin Ohla	62	Junior Research Group – Psychophysiology of Food Perception
 Max-Rubner-Laboratorium (MRL)..... Leitung: Dr. Reinhart Kluge / Dr. Stephanie Krämer	63	Max Rubner Laboratory
 Ehrungen, Forschungspreise und Dissertationen.....	64	Honors, Awards and Dissertations
 Veranstaltungen.....	66	Lectures and Conferences
 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit 2011–2012.....	69	Press and Public Relations 2011–2012
 Gäste und Begegnungen.....	74	Guests and Meetings
 Mitarbeiter 2011–2012.....	76	Staff 2011–2012
 Organigramm (deutsche Version).....	78	Organization Chart (German version)
 Organe des DIfE.....	79	Boards of DIfE
Organigramm (englische Version).....	80	Organization Chart (English version)
Anfahrt.....	81	How to get to DIfE

Nutritional Research at DIfE 2011–2012

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost

The German Institute of Human Nutrition (DIfE) is a national center of research competence, where, in a combination unique to Germany, researchers pursue basic experimental research as well as clinical and epidemiological research. The data collected by these scientists contribute to the development of new strategies to prevent and treat nutrition-associated diseases, and to compilation of scientific bases that underlie nutritional recommendations. DIfE researchers focus on three areas:

- the causes and consequences of the metabolic syndrome, a combination of adiposity, hypertension, insulin resistance, and disorders of lipid metabolism,
- the potential of nutrition for cancer prevention, and
- the biological bases of food choice and nutritional behavior.

The metabolic syndrome has a genetic basis but is triggered initially by the positive energy balance. Secondary diseases of the syndrome include certain types of cancer, e. g., colon cancer, as well as cardiovascular disease and, above all, type 2 diabetes. The occurrence and severity of the syndrome and of type 2 diabetes have increased markedly in countries with a “Western lifestyle” such as Germany, as revealed by recently published data of the Robert Koch Institute. The increase in the number of diabetics cannot solely be attributed to demographic change but, to a large extent, to the increase in obesity, the major risk factor for type 2 diabetes. Not only obesity and diabetes themselves but also serious diseases secondary to diabetes, considerably restrict the quality of life of those affected.

In order to reverse or at least stop this trend, a fundamental knowledge of the processes involved in metabolic syndrome development is required to develop more effective strategies of prevention and treatment of these secondary diseases.

Substantial progress in elucidating the underlying genetic and molecular factors of the metabolic syndrome was made in a close cooperation of the

1 The photographs show histological analyses of adipose tissue in mice, in which *Ifl202b* is not expressed (*Nob3.38^{B/B}*) or is expressed (*Nob3.38^{N/N}*), showing that adipocytes are much larger in the presence of *Ifl202b*.

Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) ist ein nationales Kompetenzzentrum, an dem Wissenschaftler in einer für Deutschland einzigartigen Weise experimentelle Grundlagenforschung mit klinischer und epidemiologischer Forschung kombinieren. Die von den Wissenschaftlern erstellte Datenbasis trägt dazu bei, neue Präventionsstrategien und Therapiemethoden für ernährungsassoziierte Erkrankungen wie den Typ-2-Diabetes zu entwickeln sowie wissenschaftliche Grundlagen für Ernährungsempfehlungen zu erstellen. Die Forscher am DIfE bearbeiten dabei vorrangig drei Schwerpunkte:

- die Ursachen und Folgen des Metabolischen Syndroms, einer Kombination aus Adipositas (Fettsucht), Hypertonie (Bluthochdruck), Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörung,
- das Potenzial der Ernährung in der Krebsprävention und
- die biologischen Grundlagen von Nahrungsauswahl und Ernährungsverhalten.

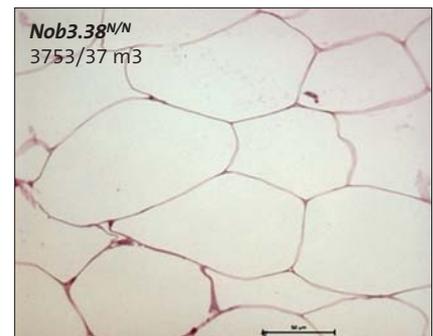
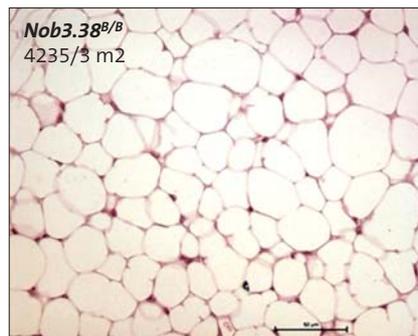
Das Metabolische Syndrom hat eine genetische Grundlage, wird aber erst durch die in Ländern mit „westlichem Lebensstil“ häufig auftretende positive Energiebilanz (hohe Kalorienaufnahme bei geringer körperlicher Aktivität) ausgelöst. Zu den Folgeerkrankungen des Syndroms zählen einzelne Krebsformen wie Darmkrebs sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und vorrangig der Typ-2-Diabetes. Die Häufigkeit und der Schweregrad des Syndroms haben ebenso wie der Typ-2-Diabetes in allen Ländern mit einem westlichen Lebensstil stark zugenommen. Auch in Deutschland lässt sich dieser Trend beobachten, wie die kürzlich vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Daten belegen. Dabei erklärt sich die gestiegene Zahl der Menschen mit Diabetes nicht allein durch den demografischen

Wandel, sondern ist zu einem erheblichen Teil auf die Zunahme der Adipositas, dem Hauptrisikofaktor des Typ-2-Diabetes, zurückzuführen. Aber nicht nur Adipositas und Diabetes, sondern auch ihre schweren Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Augen- und Nierenschäden schränken die Lebensqualität der Betroffenen stark ein.

Um diesen Trend umzukehren oder wenigstens anzuhalten, sind grundlegende Erkenntnisse zu den Entstehungsmechanismen des Metabolischen Syndroms erforderlich, die es ermöglichen, wirksamere Strategien zur Prävention und Behandlung seiner Folgeerkrankungen zu entwickeln.

Wichtige Fortschritte in der Aufklärung der genetischen und molekularen Ursachen des Metabolischen Syndroms haben die eng miteinander kooperierenden Abteilungen Pharmakologie und Experimentelle Diabetologie mit Hilfe von Mausmodellen gemacht. Sie identifizierten das Gen *Ifl202b*, das die Fetteinlagerung begünstigt (Abb. 1). Das humane Ortholog von *Ifl202b* wird im Fettgewebe übergewichtiger Menschen verstärkt aktiv. Wie weitere Ergebnisse der DIfE-Wissenschaftler annehmen lassen, fördert eine erhöhte Aktivität des Gens die Freisetzung eines Enzyms im Fettgewebe, das für die Bildung von Cortisol verantwortlich ist. Cortisol ist als Stresshormon bekannt, spielt aber auch eine Rolle bei der Regulation des Energiehaushalts. Die Ergebnisse tragen dazu bei, die molekulare Regulation der Fettspeicherung besser zu verstehen und dadurch die mit der Fettspeicherung assoziierten Krankheitsmechanismen aufzuklären, die an der Entstehung von Adipositas und Diabetes beteiligt sind.

Seit kurzem erforschen DIfE-Wissenschaftler auch die alterungsbedingten Änderungen in der Homöostase des Fettgewebes, die im Alter zu einer Ab-



1 Die Aufnahmen zeigen histologische Analysen des Fettgewebes von Mäusen, denen *Ifl202b* fehlt (*Nob3.38^{B/B}*) bzw. die *Ifl202b* besitzen (*Nob3.38^{N/N}*) und es wird deutlich, dass die Größe der Fettzellen in Anwesenheit von *Ifl202b* deutlich vergrößert sind.

nahme des braunen Fettgewebes führen und auf diese Weise die Entstehung von Adipositas begünstigen. Hierzu wurde im September 2012 die DFG-geförderte Emmy Noether-Nachwuchsgruppe Fettzell-Entwicklung eingerichtet, die der Abteilung Pharmakologie zugeordnet ist.

Auch physiologische und klinische Studien tragen zu wichtigen Erkenntnissen über die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Übergewicht und Diabetes bei. So weisen verschiedene Studien darauf hin, dass eine eiweißreiche Ernährung dabei helfen kann, Übergewicht vorzubeugen oder es zu verringern. Doch warum ist dies so, was passiert im Stoffwechsel? Antworten hierauf geben neue Studienergebnisse der Arbeitsgruppe Physiologie des Energiestoffwechsels, die zur Abteilung Pharmakologie gehört. Wie die Wissenschaftler am Mausmodell zeigten, führt eine hohe Aufnahme von Eiweiß oder Eiweißbausteinen zu einer erhöhten Wasseraufnahme. Diese ist mit einer geringeren Nahrungsaufnahme verbunden und hilft so, Übergewicht vorzubeugen. Zudem wirkt eine eiweißreiche Kost der Fettneubildung in der Leber entgegen. Beides könnte dazu beitragen, einem Typ-2-Diabetes entgegenzuwirken.

Dagegen beobachtete die Abteilung Klinische Ernährung im Rahmen der Profimet (*Protein, fibre, metabolic syndrome*)-Studie, dass eine hohe Eiweißaufnahme zumindest vorübergehend die Insulinwirkung übergewichtiger Menschen verschlechtert, was eher einen Typ-2-Diabetes begünstigt. Unlösliche Ballaststoffe aus Getreide verbesserten dagegen die Insulinempfindlichkeit der Studienteilnehmer. Die Studie zeigt zudem erstmals Wirkmechanismen auf, über welche die Eiweiß- und Ballaststoffaufnahme die Insulinwirkung und damit auch das Diabetes-Risiko beeinflussen könnten. Im Rahmen der MESY-BEPO (Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam)-Studie durchgeführte erste Analysen lassen darüber hinaus annehmen, dass auch die Zusammensetzung des Nahrungseiweißes eine Rolle für die Stoffwechselwirkung spielen könnte. Daher hat die Abteilung Klinische Ernährung eine neue Untersuchung im Rahmen der LeguAn (Leguminosen – Anbau und Nutzung)-Studie gestartet, welche die Stoffwechseleffekte von tierischem Eiweiß mit den Effekten von pflanzlichem Eiweiß bei Menschen mit Typ-2-Diabetes vergleicht (Abb. 2). Nicht zuletzt haben die Forscher und Mediziner des DiFE im Verbund mit anderen Partnern

des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) e.V. weitere Interventionsstudien wie die PLIS (Prädiabetes-Lebensstil-Interventions)-Studie oder die DDIET (Deutsche Diabetes-Diät-Interventions- und Energierestriktions-Testung)-Studie gestartet, um die Effekte bestimmter Nahrungskomponenten oder Ernährungsweisen auf die Entstehung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes zu untersuchen.

Wissenschaftler der Abteilungen Epidemiologie und Molekulare Epidemiologie haben bereits erste Ergebnisse in Kooperation mit Partnern des DZD erzielt. Basierend auf den Daten und Blutproben der prospektiven Potsdamer EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)-Studie, der Tübinger Familienstudie sowie der KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg)-Studie identifizierten sie 14 neue Biomarker für Typ-2-Diabetes. Zu diesen gehören neben Einfachzuckern verschiedene Eiweißbausteine sowie cholinhaltige Phospholipide, deren Rolle in der Diabetesentstehung bislang unbekannt war. Die Marker geben einen Einblick in die komplizierten und noch zum Teil unbekannteren Entstehungsmechanismen dieser Krankheit und legen damit die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapie- und Präventionsmethoden. Die Biomarker eignen sich außerdem dazu, das Diabetes-Risiko zu einem sehr frühen Zeitpunkt zu bestimmen. Derzeit arbeiten DiFE-Forscher in Kooperation mit Kollegen des DZD daran, die neuen Biomarker zu validieren. Ebenfalls überprüfen sie, ob mit ihrer Hilfe die Vorhersagekraft des Deutschen Diabetes-Risiko-Tests® (DRT) noch weiter optimiert werden kann. Der DRT ist als interaktiver Online-Test und auch als Fragebogen im Internet verfügbar. Wissenschaftler der Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die der Abteilung Epidemiologie zugeordnet ist, haben darüber hinaus damit begonnen, die Potsdamer EPIC-Studiendaten so auszuwerten, dass sich damit neben dem Diabetes-Risiko auch das persönliche, kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko bestimmen lässt. Eine flächendeckende Verbreitung und Einbeziehung kostengünstiger, aber sehr präziser Risiko-Tests in hausärztliche Vorsorgeuntersuchungen könnte unter Umständen dazu beitragen, die Erkrankungs- und Mortalitätsrate zu senken. Besonders (Hoch-)Risikopersonen könnten von gezielten Präventionsmaßnahmen profitieren, die – rechtzeitig eingeleitet – ein Ausbrechen der Krankheit verzögern oder gar verhindern können.

Departments of Pharmacology and Experimental Diabetology using the mouse model. They identified the gene *IFI202b* which promotes fat deposition (Fig. 1). The human ortholog of *IFI202b* is more active in fatty tissue of overweight individuals than in normal controls. Further findings indicate that this increase of gene activity in fatty tissue causes the release of an enzyme responsible for cortisol formation. Cortisol is known as a stress hormone, but it is also involved in regulation of energy balance. These results contribute to a better understanding of the molecular regulation of fat deposition and thus to the elucidation of disease mechanisms associated with fat deposition.

DiFE scientists also have investigated age-related changes in homeostasis of fatty tissue, which lead to a decrease in brown adipocytes, thus promoting development of obesity. Therefore, a junior research group funded by the DFG Emmy Noether Programme was established in September 2012.

Physiological and clinical studies have provided important findings on associations between nutrition, overweight, and diabetes. These studies have indicated that a high-protein diet can help to avoid or to reduce overweight. But why is this? What is happening at the metabolic level? Answers to these questions are given by recent research results of the section Physiology of Energy Metabolism. In the mouse model, scientists demonstrated that a high intake of protein (or of protein components) promoted higher water intake, which in turn is associated with lower food intake. Moreover, a high-protein diet counteracts the synthesis and accumulation of fat in the liver. Both effects could contribute to prevention of type 2 diabetes.

The Department of Clinical Nutrition observed within the Profimet (Protein, fiber and metabolic syndrome) Study that insoluble components of grains improved insulin sensitivity in study participants. This study revealed for the first time the mechanisms by which protein and fiber intake may influence the risk of diabetes. Initial analyses within the MESY-BEPO (Metabolic Syndrome Berlin Potsdam) Study also suggest that the composition of dietary protein also may play a role. Therefore, the Department initiated a new investigation within the LeguAn (Leguminosen – Anbau und Nutzung)

Study to compare the metabolic interactions of animal and plant proteins in persons with type 2 diabetes. Furthermore, DIfE scientists and medical doctors have started intervention studies in cooperation with other partners of the German Center for Diabetes Research (DZD), for example, PLIS (Prediabetes Lifestyle Intervention Study) and DDIET (German Diabetes Diet Intervention and Energy Restriction Trial). These studies deal with the effects of certain food components (Fig. 2) or eating habits on the development or manifestation of type 2 diabetes.

Researchers of the Departments of Epidemiology and of Molecular Epidemiology have already obtained initial results in cooperation with DZD partners. On the basis of data and blood samples from the prospective Potsdam EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Study, Tuebingen Family Study, and KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) Study, 14 novel biomarkers for type 2 diabetes were identified which were previously unknown to play a role in diabetes development. These markers allow an insight into the complex and in part unknown mechanisms of this disease and thus provide a basis for developing new methods of treatment and prevention. At present, DIfE researchers are cooperating with DZD colleagues to validate the novel biomarkers.

The biomarkers are of potential use to further optimize the predictive accuracy of the German Diabetes Risk Score (DRS). The DRS is available as an interactive online test and as a questionnaire on the world-wide web. The widespread distribution and use of cost-effective but very precise risk tests for preventive check-ups by general practitioners under certain circumstances may help lower disease and mortality rates. Especially persons of (high) risk could profit from targeted preventive measures, which could delay or even prevent an emergence of the disease.

Numerous epidemiological data support the assumption that nutrition also plays a significant role in the development of cancer. DIfE has contributed to these findings by participating in the EPIC Study. The results of this study include findings that a low-fiber diet or

Viele epidemiologische Daten bestätigen die Annahme, dass die Ernährung auch eine wesentliche Rolle in der Krebsentstehung spielt. Das DIfE hat zu dieser Erkenntnis durch seine Teilnahme an der europaweiten EPIC-Studie beigetragen. Ergebnisse dieser Studie zeigen unter anderem, dass eine ballaststoffarme Ernährung ebenso wie eine Ernährung mit viel rotem Fleisch und Fleischprodukten mit einem häufigeren Auftreten von Dickdarmkrebs assoziiert ist. Jüngste Studiendaten weisen zudem auf einen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Risiko für Krebs des oberen Verdauungstraktes, der Leber, des Dickdarms und bei Frauen auch für Brustkrebs hin. Nimmt man an, dass diese Assoziation auf einer kausalen Rolle des Alkohols beruht, könnte der Alkoholkonsum für etwa einen von zehn Krebsfällen bei Männern und einen von 33 Krebsfällen bei Frauen verantwortlich sein. Aber auch Übergewicht ist ein wesentlicher Risikofaktor für verschiedene Krebsformen. So haben adipöse Frauen und Männer ein erhöhtes Darmkrebsrisiko. Übergewichtige Frauen erkranken zudem häufiger an Nieren- oder Brustkrebs.

Die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebsentstehung untersuchen Wissenschaftler am DIfE auch auf molekularer und Stoffwechselebene. Denn ähnlich wie das Metabolische Syndrom entsteht auch Krebs durch das Zusammenwirken einer genetischen Anlage mit äußeren Faktoren. Zu diesen zählen reaktive chemische Substanzen – Naturstoffe ebenso wie synthetisierte Verbindungen –

die wir mit der Nahrung aufnehmen. Ob solche Substanzen krebsfördernd oder eher krebshemmend wirken, hängt auch von ihrer Bioaktivierung durch Darmbakterien und/oder dem körpereigenen Stoffwechsel ab. Isoflavone zählen zu den Phytoöstrogenen und finden sich u. a. in Sojaprodukten; ihnen wird eine krebshemmende Wirkung zugeschrieben. Wie Studienergebnisse der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie zeigen, sind bestimmte Darmbakterienarten für ihre Bioaktivierung verantwortlich, ohne die diese Substanzen nur eine geringe biologische Wirkung entfalten.

Aber auch körpereigene Enzyme können potenziell krebseregende Substanzen, die wir über Lebensmittel aufnehmen, sowohl inaktivieren als auch aktivieren. Um die Wechselwirkungen solcher Stoffe mit menschlichen Enzymen des so genannten „Entgiftungsstoffwechsels“ wie zum Beispiel den Sulfotransferasen *in vivo* untersuchen zu können, hat die Abteilung Ernährungstoxikologie besondere zelluläre Testsysteme sowie humanisierte Tiermodelle entwickelt. Zu den untersuchten Substanzen zählt auch Methyleugenol, ein natürlicher Inhaltsstoff vieler Gewürzpflanzen. Wie die Ernährungstoxikologen zeigen, wandelt besonders die humane Sulfotransferase1A1 Methyleugenol in ein stark reaktives Stoffwechselprodukt um, das an zelluläre Strukturen bindet und so Mutationen induzieren kann. Zukünftig wollen die Forscher selbst entwickelte, neue analytische Verfahren nutzen, um humanes Probenmaterial, das aus epidemiologischen Studien und chirurgischen Ein-



2 Red lentils are legumes (pulses) and contain valuable plant protein.

2 Rote Linsen gehören zu den Leguminosen (Hülsenfrüchte), die wertvolles pflanzliches Eiweiß enthalten.



3 Im Labor der Nachwuchsgruppe Psychophysiologie der Nahrungswahrnehmung wird mittels eines computer-gesteuerten Gustometers die Geschmackswahrnehmung der Probanden untersucht. Das Gerät erlaubt es, verschiedene Geschmackslösungen automatisiert mit höchster Präzision bezüglich der Menge, Dauer und Temperatur zu verabreichen.

griffen stammt, auf solche gebundenen Reaktionsprodukte (Addukte) hin zu untersuchen. Im Anschluss daran wollen sie prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Menge der gebildeten Addukte und dem Auftreten von Tumoren besteht.

Seit Langem wird diskutiert, ob auch Mikronährstoffe wie Selen im Hinblick auf Krebserkrankungen präventiv wirksam sind. Da die zugrunde liegenden Mechanismen einer potenziell krebsschützenden Funktion von Selen bislang nur ansatzweise erforscht sind, haben Wissenschaftler der Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe den Einfluss des selenabhängigen Enzyms Glutathionperoxidase-2 (GPx2) auf die Darmkrebsentstehung untersucht. Wie die Forscher feststellen konnten, entscheiden sowohl die Ursache der Tumorentstehung als auch das Entwicklungsstadium der Tumorzellen darüber, ob die GPx2 eher schützend wirkt oder das Tumorstadium fördert. Selen zusätzlich in Form von Nahrungsergänzungsmitteln aufzunehmen, sollte man daher genau überdenken.

Den meisten Menschen ist bekannt, dass eine gesunde Ernährungsweise Übergewicht und Krankheiten vorbeugen kann. Dennoch setzen Viele das Wissen in der täglichen Praxis kaum um und bevorzugen eine wenig sättigende, energiereiche Kost. Die Forschung des Instituts konzentriert sich deshalb auch auf die biologischen Mechanismen, die unsere

Nahrungsauswahl und unser Ernährungsverhalten beeinflussen. Die Abteilung Molekulare Genetik untersucht in diesem Zusammenhang die molekularen Mechanismen der Geschmackserkennung sowie die Genetik und funktionelle Anatomie, die dem Geschmackssinn zugrunde liegen. So ist es der Abteilung u. a. gelungen, genetische Varianten von Rezeptoren zu finden und zu charakterisieren, die mit einer unterschiedlichen Geschmackswahrnehmung assoziiert sind. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung, um die Auswirkungen der Rezeptorvarianten auf das Ernährungsverhalten zu untersuchen. Darüber hinaus hat das DIfE im August 2012 die Nachwuchsgruppe Psychophysiologie der Nahrungswahrnehmung etabliert, die zukünftig die psychophysiologischen Mechanismen der Wahrnehmung und hedonischen Bewertung von Nahrungsreizen erforschen wird (Abb. 3). Nahrungsreize sind komplex und lassen sich nicht nur über den Geschmack, sondern u. a. auch über den Geruch und den visuellen Eindruck beschreiben. Diese verschiedenen Sinneseindrücke beeinflussen sich gegenseitig. Werden sie im Gehirn integriert, lassen sie uns ein Nahrungsmittel als „Ganzes“ wahrnehmen. Ziel der Nachwuchsgruppe ist es, die kortikalen Mechanismen besser zu verstehen, die der Verarbeitung von Nahrungsreizen dienen.

3 In the laboratory of the junior research group, Psychophysiology of Nutritional Perception, taste perception tests are performed using a computer-supported gustometer.

a diet high in red meat and meat products is associated with an increasing incidence of colon cancer. Recent study data also show an association between alcohol consumption and the risk of cancer of the upper digestive tract, liver, and colon, as well as of breast cancer in women. Provided that this association is based on a causal role of alcohol, the alcohol consumption could be responsible for 1 in 10 cancer cases in men and 1 in 33 cancer cases in women. Overweight is also a substantial risk factor for various types of cancer. For example, obese women and men have a higher risk of colon cancer, and overweight women are more likely to develop kidney or breast cancer.

Researchers at DIfE are investigating the association between nutrition and occurrence of cancer at molecular and metabolic levels as well. Just like the metabolic syndrome, cancer development involves interaction between genetic and extrinsic factors. These factors include reactive chemicals – natural or synthetic – that we ingest with our food. These substances may promote or inhibit cancer, but these properties are dependent on their bioactivation. Cancer-inhibiting effects have been attributed to isoflavones that exert estrogen-like effects. Results of the Department of Gastrointestinal Microbiology show that glucosinolates from Brassica vegetables exert biological effects when they are activated by certain intestinal bacteria.

Enzymes in the body can activate or inactivate potential carcinogens in foods. In order to investigate the interactions of such substances with human enzymes, special test systems for cells and humanized animal models were developed by the Department of Nutritional Toxicology. Methylchrysin, a natural component of many herbs and spices, is one of the substances studied. The scientists demonstrated that in particular human sulfotransferase1A1 converts methylchrysin into a highly reactive metabolic product that binds to cellular structures and can induce mutations. The researchers intend to use new analytical methods they have developed: human tissue samples from epidemiological studies and surgical procedures will be analyzed for

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

such bound metabolic products (adducts). Further studies will then show whether there is a correlation between the level of adduct formation and the development of tumors.

It has long been discussed whether micronutrients such as selenium may be cancer preventive. Since the basic mechanisms of a potentially cancer protective effect have hardly been studied, research in the Department Biochemistry of Micronutrients has focussed on the effect of the selenium-dependent enzyme, glutathione peroxidase-2 (GPx2), on colon cancer development. The scientists found that both the initial cause of tumor formation and the stage of development were decisive whether GPx2 has a protective effect or promotes tumor growth. It appears therefore necessary to reconsider the use of food supplements containing selenium.

Most people know that overweight and disease can be prevented by a healthy diet. However, few put this knowledge into daily practice. Instead, they prefer less satiating high-energy foods. Therefore, research at the institute centers around the biological mechanisms that influence our food choices and eating habits. The Department of Molecular Genetics investigates the molecular mechanisms of taste recognition as well as the genetics and functional anatomy underlying the sense of taste. The Department has thus succeeded, among other things, in finding and characterizing genetic variants of receptors associated with different taste perceptions. This is an essential prerequisite for investigation of the influence of these receptor variants on dietary behavior. In August 2012, DIfE also established a new junior research group, Psychophysiology of Food Perception, which will study the psychophysiological mechanisms of perception and hedonic valuation of food (Fig. 3). Food stimuli are complex and involve i. a. not only taste but also smell and visual impression. These various sensations interact, and once they are integrated in our brains, we perceive a certain food as a whole. The junior research group aims at gaining a better understanding of the cortical mechanisms underlying the processing of food stimuli.

Brockhoff, A., Behrens, M., Roudnitzky, N., Appendino, G., Avonto, C., Meyerhof, W.: Receptor agonism and antagonism of dietary bitter compounds. *J. Neurosci.* 31, 14775-14782 (2011).

Dobbernack, G., Meinel, W., Schade, N., Florian, S., Wend, K., Voigt, I., Himmelbauer, H., Gross, M., Liehr, T., Glatt, H.: Altered tissue distribution of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-DNA adducts in mice transgenic for human sulfotransferases 1A1 and 1A2. *Carcinogenesis* 32, 1734-1740 (2011).

Floegel, A., Stefan, N., Yu, Z., Mühlenbruch, K., Drohan, D., Joost, H.-G., Fritsche, A., Häring, H.-U., Hrabě de Angelis, M., Peters, A., Roden, M., Prehn, C., Wang-Sattler, R., Illig, T., Schulze, M.B., Adamski, J., Boeing, H., Pischon, T.: Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes* 62, 639-648 (2013).

Freudenberg, A., Petzke, K.J., Klaus, S.: Dietary L-leucine and L-alanine supplementation have similar acute effects in the prevention of high-fat diet-induced obesity. *Amino Acids* 44, 519-528 (2013).

Herrmann, K., Schumacher, F., Engst, W., Appel, K.E., Klein, K., Zanger, U.M., Glatt, H.: Abundance of DNA adducts of methyl-eugenol, a rodent hepatocarcinogen, in human liver samples. *Carcinogenesis* 34, 1025-1030 (2013).

Kreihl, S., Loewinger, M., Florian, S., Kipp, A.P., Banning, A., Wessjohann, L.A., Brauer, M.N., Iori, R., Esworthy, R.S., Chu, F.-F., Brigelius-Flohé, R.: Glutathione peroxidase-2 and selenium decreased inflammation and tumors in a mouse model of inflammation-associated carcinogenesis whereas sulforaphane effects differed with selenium supply. *Carcinogenesis* 33, 620-628 (2012).

Matthies, A., Loh, G., Blaut, M., Braune, A.: Daidzein and genistein are converted to equol and 5-hydroxy-equol by human intestinal *Slackia isoflavoniconvertens* in gnotobiotic rats. *J. Nutr.* 142, 40-46 (2012).

Roudnitzky, N., Bufe, B., Thalmann, S., Kuhn, C., Gunn, H.C., Xing, C., Crider, B.P., Behrens, M., Meyerhof, W., Wooding, S.P.: Genomic, genetic and functional dissection of bitter taste responses to artificial sweeteners. *Hum. Mol. Genet.* 20, 3437-3449 (2011).

Schütze, M., Boeing, H., Pischon, T., Rehm, J., Kehoe, T., Gmel, G., Olsen, A., Tjønneland, A.M., Dahm, C.C., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Trichopoulou, A., Benetou, V., Zylis, D., Kaaks, R., Rohrmann, S., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., Vineis, P., Rodríguez, L., Agudo, A., Sánchez, M.-J., Dorransoro, M., Chirlaque, M.-D., Barricarte, A., Peeters, P.H., van Gils, C.H., Khaw, K.-T., Wareham, N., Allen, N.E., Key, T.J., Boffetta, P., Slimani, N., Jenab, M., Romaguera, D., Wark, P.A., Riboli, E., Bergmann, M.M.: Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 342:d1584 (2011).

Vogel, H., Scherneck, S., Kanzleiter, T., Benz, V., Kluge, R., Stadion, M., Kryvysh, S., Blüher, M., Klötting, N., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Loss of function of *lfi202b* by a microdeletion on chromosome 1 of C57BL/6J mice suppresses *11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase* type 1 expression and development of obesity. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3845-3857 (2012).

Weickert, M.O., Roden, M., Isken, F., Hoffmann, D., Nowotny, P., Osterhoff, M., Blaut, M., Alpert, C., Gögebakan, Ö., Bumke-Vogt, C., Mueller, F., Machann, J., Barber, T.M., Petzke, K.J., Hierholzer, J., Hornemann, S., Kruse, M., Illner, A.-K., Kohl, A., Loeffelholz, C.V., Arafat, A.M., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 459-471 (2011).

Die DFG-geförderte Emmy Noether-Gruppe ‚Fettzell-Entwicklung‘ wurde im September 2012 am DIfE eingerichtet.

Zusammenfassung Alterungsprozesse begünstigen Adipositas, so dass die Erkrankung gehäuft in der älteren Bevölkerung auftritt. Dabei sind die Alterungsprozesse nicht nur von vermehrten Ablagerungen weißer Adipozyten (Fettzellen) in den regulären Fett-Depots begleitet. Sie tragen auch zu ektoptischen* Lipid- bzw. Fettzell-Ansammlungen in vielen Gewebstypen bei, was deren Regenerationsfähigkeit verringert. Zugleich nimmt mit zunehmendem Alter die Fähigkeit ab, braune Adipozyten zu bilden. Dieser Vorgang könnte dazu beitragen, den Energieumsatz zu verringern und auf diese Weise die Entstehung von Adipositas zu fördern.

Die Wissenschaftler der Arbeitsgruppe wollen untersuchen, ob Alterungsprozesse die Spezifikation des zellulären Entwicklungsprogramms adipogener Stammzellen verändern und so die Entstehung weißer Fettzellen gegenüber braunen Fettzellen begünstigen. Im Vordergrund ihrer Arbeiten stehen hierbei Untersuchungen an gealterten Vorläuferzellen für braunes und weißes Fettgewebe sowie Analysen der sogenannten Stammzellnische** des Fettgewebes. Die geplanten Studien dienen dem Fernziel, neue Therapieansätze zur Behandlung altersbedingter Adipositas zu entwickeln.

* ektoptisch: nicht am physiologischen Ort befindlich
** Als Stammzellnische wird in der Biologie die (Mikro-) Umgebung der adulten Stammzellpopulationen innerhalb eines mehrzelligen Organismus bezeichnet.

Analyse des Potenzials zur Bildung braunen Fettes im Alter

Carla Bocian, Antonia Graja

Das Ziel dieses Projektes ist es, den Einfluss der Alterung auf die zelluläre Zusammensetzung des Fettgewebes zu erforschen. Hierzu wollen wir altersbedingte Veränderungen in den molekularen Signalwegen untersuchen, die der Kommunikation zwischen verschiedenen Zellpopulationen dienen.

Alterungsprozesse der Stammzellnische des braunen Fettes

Sabrina Gohlke, Anne-Marie Lau

Extrazelluläre Faktoren nehmen eine entscheidende Funktion bei der Spezifikation der Fettzell-Entwicklung ein. Ziel dieses Projektes ist es, altersbedingte Veränderungen in der Zusammensetzung der Stammzellnische zu analysieren und ihren Einfluss auf die Entstehung von Fettzellen zu bewerten.

Drittmittelprojekte

External Funding

Adipogene Vorläuferzellen und die Stammzellnische: Kontrolle der Biogenese des braunen Fettes, des Energiestoffwechsels und der Adipositas durch den Alterungsprozess; Emmy Noether-Programm

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.09.2012 – 31.08.2015

Section – Adipocyte Development (ADI) Emmy-Noether-Group

Head: Dr. Tim Julius Schulz

The DFG-funded Emmy-Noether-Group ‘Adipocyte Development’ was established at DIfE in September 2012.

Summary Increased age promotes the development of obesity, which is reflected by an increased incidence of pathological overweight in the elderly. These ageing-related processes are not only accompanied by increased formation of white adipocytes in normal fat depots but also by the ectopic accumulation of such lipid- and fat-storing cells in many different types of tissue, thus reducing their regenerative capacity. At the same time, the capability to form brown adipocytes decreases with increasing age. This imbalance of increased white adipogenesis at the expense of brown adipocyte formation may contribute to reduced energy metabolism and thus serve to promote obesity development.

The scientists plan to determine whether ageing processes alter the developmental determination of adipogenic stem cell lineages and thus promote formation of white rather than brown adipocytes. Specific emphasis will be given to studying aged progenitor cells for brown and white adipocytes and to analyzing the composition of the so-called stem cell niche in different adipose tissue types and anatomical locations. The ultimate goal of such studies serves to develop new approaches for treatment of ageing-related obesity.

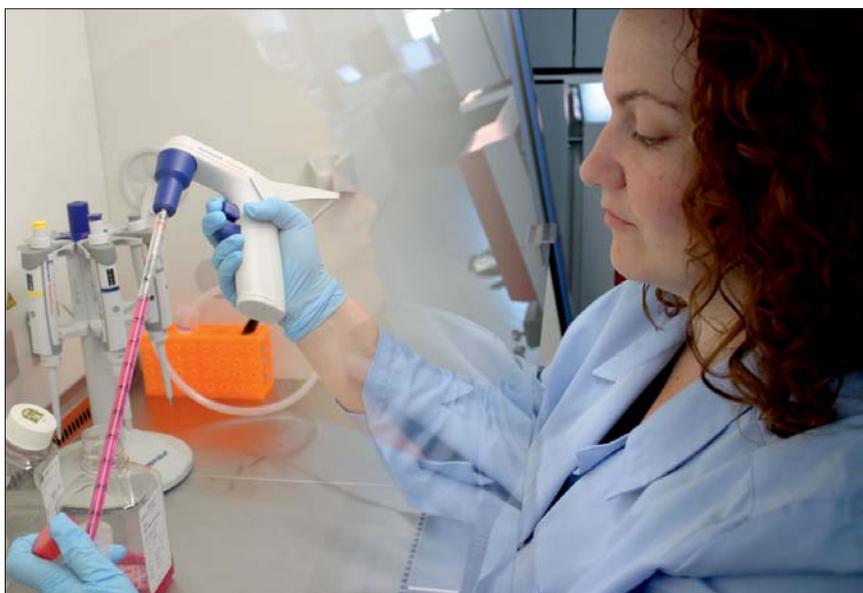
Analysis of the potential for brown adipocyte formation

The goal of this project is to analyze the effect of ageing on the cellular composition of adipose tissue by studying ageing-related changes in molecular signalling pathways involved in communication between different cell populations.

Ageing processes in the brown adipose stem cell niche

Extracellular factors have a key role in developmental specification during adipocyte development. The goal of this project is to analyze ageing-related changes in stem cell niche composition and evaluate their effects on adipocyte formation.

1 Nicole Dittberner cultivates adipogenic progenitor cell populations from brown adipose tissue.



1 Nicole Dittberner kultiviert Vorläuferzellen aus braunem Fettgewebe.

Section – Physiology of Energy Metabolism

Head: Prof. Dr. Susanne Klaus

Summary Carbohydrates, proteins and fats are the three macronutrients in our diets. They provide our bodies with energy and with building blocks, and thus play an important role in the development of obesity and its associated health problems (such as insulin insensitivity). However, not only nutrient amount and composition are decisive but also their interactions with genetic factors play an integral role. These interactions are the basis for our studies in which we focus on the metabolic regulation of the interplay of important organs such as the intestinal tract, liver, skeletal muscle, and adipose tissue. Using mainly animal models, we examine how macronutrients interact with energy and substrate metabolism in order to identify and characterize in detail the physiological and molecular mechanisms leading to obesity development. The ultimate aim is to find new and efficient approaches to obesity prevention and therapy.

The metabolic effects of the expression of mitochondrial uncoupling protein UCP1 in mouse skeletal muscle

About 40 % of body weight consists of skeletal muscle, an important determinant of resting energy expenditure. Therefore, an interesting approach to obesity treatment would be to increase heat production in skeletal muscle and thus total energy expenditure. One possibility is to partially uncouple the skeletal-muscle mitochondrial respiratory chain, thereby decreasing energy efficiency. In order to evaluate long-term metabolic consequences of such an approach, we are investigating transgenic mice (TG; HSA-mUCP1 mice) that express the mitochondrial uncoupling protein (UCP1) in skeletal muscle. UCP1 is a protein specific for brown adipose tissue where it is crucial for cold-induced thermogenesis. We wanted to know how an increased mitochondrial uncoupling in muscle affects overall energy and substrate metabolism.

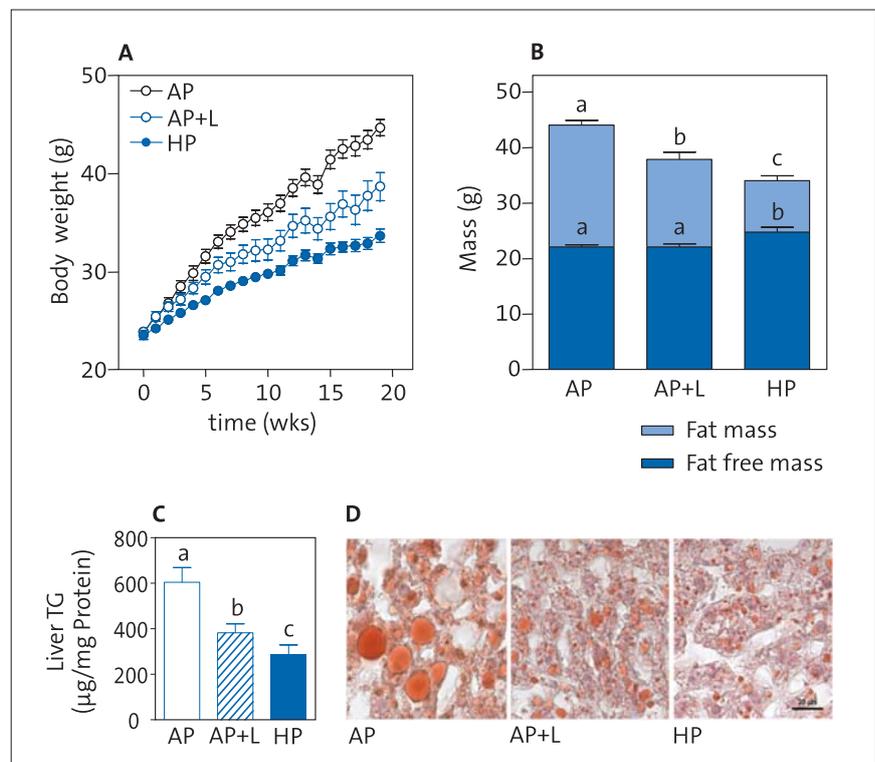
1 Body weight development (A), body composition (B) and liver fat accumulation (C, D) of mice fed high-fat diets containing different protein and leucine concentrations for 20 weeks; (C) liver triglyceride levels; (D) Oil red O staining of liver triglycerides: AP, adequate protein; HP, high protein; AP+L, AP supplemented with L-leucine corresponding to HP diet; data are means \pm S.E.M., n=9–10

Zusammenfassung Kohlenhydrate, Fette und EiweiÙe sind die drei Makronährstoffe in unserer Nahrung. Sie liefern unserem Körper Baustoffe und Energie und spielen daher eine wichtige Rolle für die Entstehung von Adipositas (Fettleibigkeit) und damit assoziierten Stoffwechselerkrankungen (wie z. B. Insulinresistenz). Aber nicht nur die aufgenommene Nahrungsmenge und -zusammensetzung sind entscheidend, auch ihr Zusammenspiel mit genetischen Faktoren spielt eine wesentliche Rolle. Diese Wechselwirkungen sind Gegenstand unserer Forschung, wobei wir uns auf die metabolische Regulation des Zusammenspiels von wichtigen Organen wie Gastrointestinaltrakt, Leber, Skelettmuskulatur und Fettgewebe konzentrieren. Wir untersuchen vor allem an Tiermodellen, wie Makronährstoffe mit dem Substrat- und Energiestoffwechsel interagieren, um die physiologischen und molekularen Mechanismen zu identifizieren und genauer zu charakterisieren, die zur Entwicklung von Adipositas führen. Unser Ziel ist, neue und effiziente Ansätze zur Therapie und Prävention von Adipositas zu entwickeln.

Die metabolischen Auswirkungen der Expression des mitochondrialen Entkopplerproteins UCP1 in der Skelettmuskulatur von Mäusen

Susanne Keipert, Mario Ost, Anja Voigt

Die Skelettmuskulatur macht etwa 40 % des Körpergewichts aus und ist eine wichtige Determinante des Grundumsatzes. Ein interessanter Ansatz in der Adipositas-therapie wäre es demnach, die Wärmeproduktion im Muskel zu erhöhen und damit den gesamten Energieumsatz zu steigern. Eine theoretische Möglichkeit besteht darin, die mitochondriale Atmungskette in der Muskulatur teilweise zu entkoppeln, um so die Energieeffizienz zu verringern. Überschüssige Energie würde dann als Wärme freigesetzt. Um die langfristigen metabolischen Auswirkungen eines solchen Ansatzes aufzuklären, untersuchen wir transgene Mäuse (TG-Mäuse; HSA-mUCP1-Mäuse), die UCP1 (uncoupling protein 1) im Skelettmuskel exprimieren. UCP1 ist normalerweise nur im braunen Fettgewebe vorhanden und dient dort der Wärmeproduktion. Uns interessiert, wie sich eine erhöhte Ent-



1 Körpergewichtsentwicklung (A), Körperzusammensetzung (B) und Leberfettakkumulation (C, D) von Mäusen, die für 20 Wochen mit einer Hochfett-diät mit verschiedenen Protein- und Leucinkonzentrationen gefüttert wurden. (C) Triglyceridkonzentrationen der Leber; (D) O-Red Oil Anfärbung der Triglyceride in Leberschnitten: AP, fettreiche Diät mit normalem Proteingehalt; HP, fettreiche Diät mit hohem Proteingehalt; AP+L, AP supplementiert mit L-Leucin entsprechend der Leucin-Konzentration in der HP-Diät; Mittelwerte \pm S.E.M.; n=9–10

kopplung der Muskelmitochondrien auf den Energie- und Substratstoffwechsel auswirkt.

Die ektopische Expression von UCP1 in der Muskulatur führt bei HSA-mUCP1-Mäusen zu einem reduzierten Körpergewicht, erhöhtem Energieumsatz, sowie einer erhöhten Insulinsensitivität und Glucoseoxidation. Damit beeinflusst eine partielle Entkopplung der Mitochondrien in der Muskulatur nicht nur den Energieumsatz, sondern auch den Substrat-, insbesondere den Glucosestoffwechsel. Interessanterweise sind TG-Mäuse nicht generell vor der Entwicklung einer Diät-induzierten Adipositas geschützt. Nach einer anfänglichen Resistenz zeigen sie im Alter eine ähnliche Fettmasse wie ihre Wildtyp-Geschwister, auf einer Hochfett-diät haben sie jedoch eine vergleichsweise stark erhöhte Insulinsensitivität. Dies wirkt sich auch auf die Lebenserwartung aus: Auf einer Fett- und Kohlenhydrat-reichen Diät zeigen Wildtyp-Mäuse eine stark verkürzte Lebenserwartung. TG-Mäuse sind jedoch fast vollständig vor den negativen Effekten dieser Diät geschützt und zeigen eine um über 40 % erhöhte Lebenserwartung im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen.

Der Wirkungsmechanismus von Hochproteindiäten

Anne Freudenberg, Klaus-Jürgen Petzke

Wie verschiedene Studien zeigen, kann eine Erhöhung des Proteinanteils in der Nahrung die negativen gesundheitlichen Auswirkungen einer Hochfett-diät verhindern oder zumindest abschwächen. Derzeit wird diskutiert, ob dieser Effekt –

zumindest zum Teil – durch die spezifische Wirkung unentbehrlicher Aminosäuren wie Leucin verursacht wird. Wir führten daher Fütterungsversuche an Mäusen mit verschiedenen Hochfett-diäten durch. Diese enthielten entweder einen hohen Proteinanteil oder waren mit Leucin supplementiert, wobei die Konzentration von Leucin der Leucinkonzentration in der Hochproteindiät entsprach. Die Hochproteindiät führte im Vergleich zu einer Hochfett-diät mit normalem Protein-gehalt zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme, Körperfettzunahme und Leberverfettung. Gleichzeitig verbesserte sie die Glucosetoleranz. Ähnliche, wenn auch weniger ausgeprägte Effekte hatte die Supplementierung mit Leucin (Abb. 1). Interessanterweise hatte die Supplementierung mit einer anderen entbehrlichen Aminosäure (Alanin) anstelle von Leucin die gleichen Effekte wie Leucin, so dass wir davon ausgehen, dass es sich hier um keine spezifischen Leucin-Effekte handelt. In der gleichen Studie konnten wir feststellen, dass eine erhöhte Protein- und damit Stickstoffzufuhr zu einer erhöhten Wasseraufnahme und gleichzeitig verringerten Futteraufnahme führte. Dies legt nahe, dass der positive Effekt von Hochproteindiäten zum großen Teil auf einer erhöhten Sättigungswirkung durch die gesteigerte Wasseraufnahme beruht.

Technische Mitarbeiterinnen

Petra Albrecht
Carolin Borchert
Karin Schaller
Anja Schüller
Cindy Springer
Antje Sylvester

In HSA-mUCP1 mice, the ectopic expression of UCP 1 in muscles causes reduced body weight, increased energy expenditure, as well as increased insulin sensitivity and glucose oxidation. It seems that a partial “uncoupling” in the mitochondria of skeletal muscle cells influences not only energy expenditure but also substrate metabolism, particularly that of glucose. Interestingly, TG mice are not protected from developing diet-induced obesity. Following an initial insulin insensitivity, they develop at a later age body fat similar to their wildtype (WT) littermates but retain an increased insulin sensitivity even on a high fat diet. This also affects life expectancy: on a high fat-high carbohydrate diet the lifespan of WT mice was significantly reduced. However, TG mice are almost completely protected from deleterious diet effects; this results in an over 40 % increased lifespan compared to WT.

Mechanisms of action of high protein diets

Several studies have shown that the increase of dietary protein content can counteract or prevent the negative health effects of high fat diets. It is currently discussed whether this is mediated—at least partially—by specific effects of essential amino acids such as leucine. We conducted feeding trials with mice on different high fat diets with a high protein content (HP) or leucine supplementation corresponding to the leucine content of the HP diet. The HP diet resulted in decreased body weight and body fat as well as fatty liver. At the same time, insulin sensitivity improved. Leucine supplementation had a similar but less pronounced effect (Fig. 1). Interestingly, comparable effects were observed upon supplementation with alanine, also a non-essential amino acid, suggesting that these effects were not leucine specific. We also observed that water intake was rapidly increased by HP feeding (i. e., higher nitrogen intake), which also led to a decreased feed intake.

Drittmittelprojekte

External Funding

Auswirkungen einer Entkopplung von Muskelmitochondrien auf die Energiehomöostase und den Substratstoffwechsel bei Mäusen

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.03.2009 – 31.12.2012

Folgen der maternalen Ernährung auf die Skelettmuskulatur des Nachwuchses

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.10.2012 – 30.09.2014

BIOCLAIMS: Biomarkers of Robustness of Metabolic Homeostasis for Nutrigenomics-derived Health CLAIMS Made on Food

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.03.2010 – 28.02.2015

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Freudenberg, A., Petzke, K.J., Klaus, S.: Dietary L-leucine and L-alanine supplementation have similar acute effects in the prevention of high-fat diet-induced obesity. *Amino Acids* 44, 519-528 (2013).

Freudenberg, A., Petzke, K.J., Klaus, S.: Comparison of high-protein diets and leucine supplementation in the prevention of metabolic syndrome and related disorders in mice. *J. Nutr. Biochem.* 23, 1524-1530 (2012).

Friedrich, M., Petzke, K.J., Raederstorff, D., Wolfram, S., Klaus, S.: Acute effects of epigallocatechin gallate from green tea on oxidation and tissue incorporation of dietary lipids in mice fed a high-fat diet. *Int. J. Obes.* 36, 735-743 (2012).

Keipert, S., Ost, M., Chadt, A., Voigt, A., Ayala, V., Portero-Otin, M., Pamplona, R., Al-Hasani, H., Klaus, S.: Skeletal muscle uncoupling-induced longevity in mice is linked to increased substrate metabolism and induction of the endogenous antioxidant defense system. *Am. J. Physiol./Endocrinol. Metab.* 304, E495-E506 (2013).

Keipert, S., Voigt, A., Klaus, S.: Dietary effects on body composition, glucose metabolism, and longevity are modulated by skeletal muscle mitochondrial uncoupling in mice. *Aging Cell* 10, 122-136 (2011).

Noatsch, A., Petzke, K.J., Millrose, M.K., Klaus, S.: Body weight and energy homeostasis was not affected in C57BL/6 mice fed high whey protein or leucine-supplemented low-fat diets. *Eur. J. Nutr.* 50, 479-488 (2011).

Petzke, K.J., Lemke, S., Klaus, S.: Increased fat-free body mass and no adverse effects on blood lipid concentrations 4 weeks after additional meat consumption in comparison with an exclusion of meat in the diet of young healthy women. *J. Nutr. Metab.* Article ID 210930 (2011).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Blaut, M., Klaus, S.: Intestinal microbiota and obesity. In: Joost, H.-G. (ed.) *Appetite Control (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 209)*, Springer, Berlin Heidelberg, 251-273 (2012).

Klaus, S., Keipert, S., Rossmeis, M., Kopecky, J.: Augmenting energy expenditure by mitochondrial uncoupling: a role of AMP-activated protein kinase. *Genes Nutr.* 7, 369-386 (2012).

Zusammenfassung Weltweit leiden etwa 310 Millionen Menschen an Typ-2-Diabetes, und es ist zu erwarten, dass die Häufigkeit dieser Erkrankung in Zukunft noch weiter ansteigt. Typ-2-Diabetes ist eine chronische Stoffwechselstörung, die oft von Adipositas (Fettsucht) und einer krankhaften Ansammlung von Fetten außerhalb des Fettgewebes z. B. in Leber und Skelettmuskel begleitet wird, was die Entstehung wiederum begünstigt. Aufgrund eines komplexen Zusammenspiels von genetischer Prädisposition (Veranlagung) und Lebensstil (Überernährung und verminderte körperliche Aktivität) sind sowohl die Insulinwirkung als auch die Insulinsekretion gestört, so dass sich langfristig die Blutglucosespiegel erhöhen.

Ziel der Abteilung ist es, die Pathogenese (Krankheitsentstehung) der Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes aufzuklären und den Einfluss der Ernährung auf die Entstehung dieser Stoffwechselerkrankung unter Berücksichtigung genetischer Faktoren zu untersuchen.

Genetische Ursachen der Rolle des Betazelluntergangs

Christian Baumeier, Oliver Kluth, Marko Lubura, Daniela Matzke, Robert Schwenk

In frühen Stadien des Typ-2-Diabetes adaptieren die Insulin-produzierenden Betazellen infolge der Insulinresistenz und nehmen deutlich an Masse zu, um mehr Insulin freizusetzen. Im weiteren Krankheitsverlauf führen bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition Hyperglykämien und erhöhte Fettsäurespiegel zur Abnahme der Insulinsynthese und -sekretion und schließlich zu einem Betazellverlust. Die Folgen sind deutlich erhöhte Blutzuckerspiegel, man spricht von einem manifesten Typ-2-Diabetes.

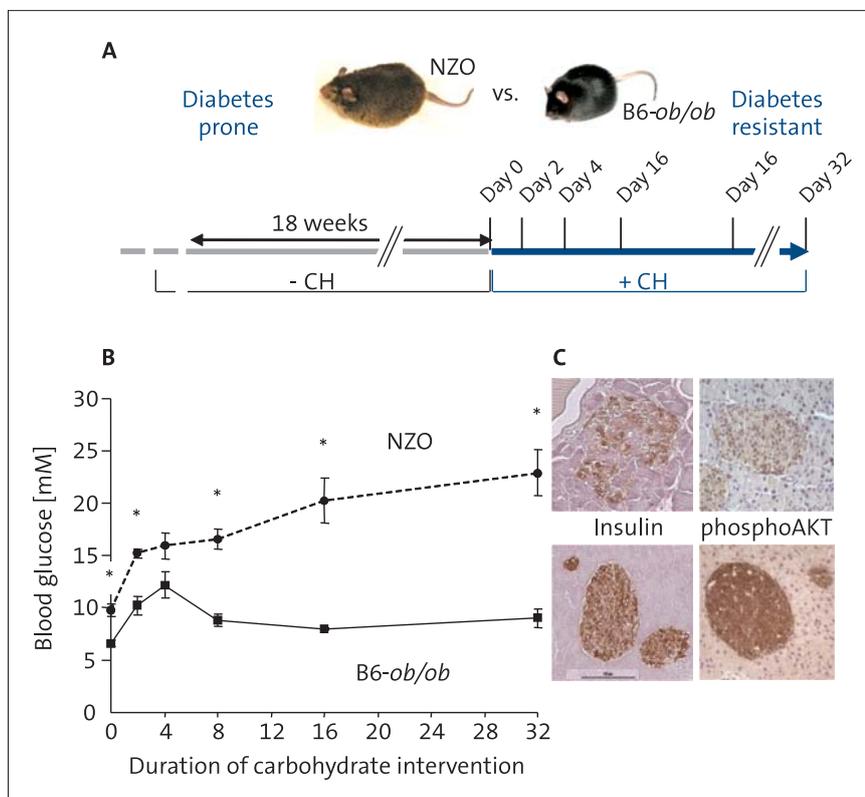
Um Gene zu identifizieren, die für den Betazellverlust verantwortlich gemacht werden können, vergleichen wir pathogene Veränderungen in Langerhans-Inseln von Mäusen, die Diabetes entwickeln (*New-Zealand obese*, NZO) oder dagegen resistent sind (*C57BL/6-ob/ob*, *B6-ob/ob*), wobei wir sie einem spezifischen diätetischen Regime unterziehen. Die Fütterung mit einer fettreichen, aber

Summary Type 2 diabetes (T2D) is strongly associated with obesity, and pathological lipid disposition in tissues other than adipose tissue. The disease is characterized by abnormalities in both insulin action and insulin secretion, finally resulting in elevated blood glucose levels. T2D is caused by a complex interplay between genetic predisposition and lifestyle.

The aim of the department is to elucidate the pathogenesis and pathophysiology of insulin resistance and T2D and to study the effect of nutrition on the development of this metabolic disease, taking genetic factors into consideration.

Genetic basis of beta-cell loss

In the early stages of T2D, pancreatic beta-cells adapt to insulin resistance by increasing mass and insulin release. As nutrient excess persists, hyperglycemia and elevated free fatty acids negatively impact beta-cell function in individuals carrying diabetes predisposition genes. Under these conditions, several partially unknown processes adversely affect beta-cells by impairing insulin secretion, decreasing insulin gene expression and ultimately causing beta-cell failure, finally resulting in hyperglycemia and diabetes. In order to identify genetic components for differences in beta-cell adaptation we compared pathogenetic alterations in pancreatic islets of diabetes-prone (NZO) and diabetes-resistant (*B6-ob/ob*) mouse strains that were kept on a specific dietary regimen. By feeding both strains with a fat-rich but carbohydrate-free diet to the age of 18 weeks they became obese without developing hyperglycemia. The subsequent switch to a carbohydrate-containing diet produced within a few days hyperglycemia but only in the diabetes-prone NZO mice. They also exhibited beta-cell destruction by apoptosis (cell death), which was initi-



1 Ein Betazelluntergang hängt vom genetischen Hintergrund ab.

(A) Die diätetische Intervention, mit der Diabetes-suszeptible (NZO) und Diabetes-resistente (*B6-ob/ob*) Mausstämmen behandelt wurden; (B) NZO-Mäuse (gestrichelte Linie) entwickelten nach kurzzeitiger Fütterung einer Kohlenhydrat-haltigen Diät eine Hyperglykämie, *B6-ob/ob*-Tiere (durchgezogene Linie) blieben normoglykämisch. (C) Immunohistochemischer Nachweis von Insulin und phospho-AKT (Proliferationsmarker) in Langerhans-Inseln von NZO- (oberer Bildteil) und *B6-ob/ob*-Mäusen (unterer Bildteil)

1 Degeneration of beta-cells depends on genetic background. (A) Dietary regimen used for treatment of diabetes-prone (NZO mice) and diabetes-resistant (*B6-ob/ob*) mice; (B) NZO mice develop hyperglycemia after a short intervention with a carbohydrate-containing diet; *B6-ob/ob* mice are protected. (C) Immunohistochemical detection of insulin, phospho-AKT, and Ki67 in Langerhans' islets of NZO (upper panels) and *B6-ob/ob* mice (lower panel) two days after switch from carbohydrate-free to the carbohydrate-containing diet

ated by dephosphorylation of AKT (Fig. 1). B6-ob/ob mice were protected from beta-cell loss by maintaining AKT phosphorylation and even responded with beta-cell proliferation, indicating that in the presence of a genetic predisposition glucolipotoxic conditions induce beta-cell failure and hyperglycemia (Fig. 1B, C).

By comparing the transcriptome of islets from NZO and B6-ob/ob mice we aim to identify new genes and pathways essential to the survival and function of beta-cells.

Identification of susceptibility genes for type 2 diabetes in mouse models

Overweight, considered the main cause of T2D, is responsible for insulin resistance. Another key factor is the genetic predisposition, whereby several genes are concomitantly involved in a complex interaction with each other. Genome-wide association studies have identified in humans about 100 gene variants, known as single nucleotide polymorphisms (SNPs). These polymorphisms only account for about 5 % of the genetic factors of insulin resistance and diabetes. To identify further diabetes-promoting genes, we have conducted genetic studies on lean and obese mouse models differing distinctly in diabetes susceptibility.

New Zealand obese (NZO) mice develop the metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, dyslipoproteinemia, and hypertension) and secondarily T2D with the loss of beta-cells. C57BL/6J (B6) mice are lean and even capable of developing insulin resistance on a fat-rich diet, but are protected from developing T2D. To identify genes associated with obesity and diabetes in mice, we intercrossed both mouse strains as well as the resulting offspring and analyzed the genetic makeup (genotype) and characteristics (phenotype; body weight, blood insulin and glucose levels) of the F₂ generation. Obesity and elevated glucose levels in NZO mice were predominantly due to a broad quantitative trait locus (QTL) on chromosome 1 (*Nob3*), with about 800 genes. For positional cloning of the responsible genomic variant, we gener-

Kohlenhydrat-freien Diät bis zum Alter von 18 Wochen machte beide Mausstämmen adipös, ohne die Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Dabei löste die anschließende Fütterung einer Kohlenhydrat-haltigen Diät nur in der für Diabetes anfälligen NZO-Maus schon nach wenigen Tagen Hyperglykämien aus. Zudem bewirkte sie bei diesen Tieren ein Absterben der Insulin-produzierenden Betazellen durch Apoptose (programmierter Zelltod), die durch die Dephosphorylierung der AKT (Proteinkinase B) ausgelöst wurde (Abb. 1). Die B6-ob/ob-Maus blieb dagegen durch die Aufrechterhaltung der AKT-Phosphorylierung vor einem Betazelluntergang geschützt und reagierte sogar mit der Induktion einer Betazellproliferation. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Vorliegen eines genetischen Risikos glucolipotoxische Bedingungen zum Betazellverlust und der Entwicklung von Hyperglykämien führen (Abb. 1B, C).

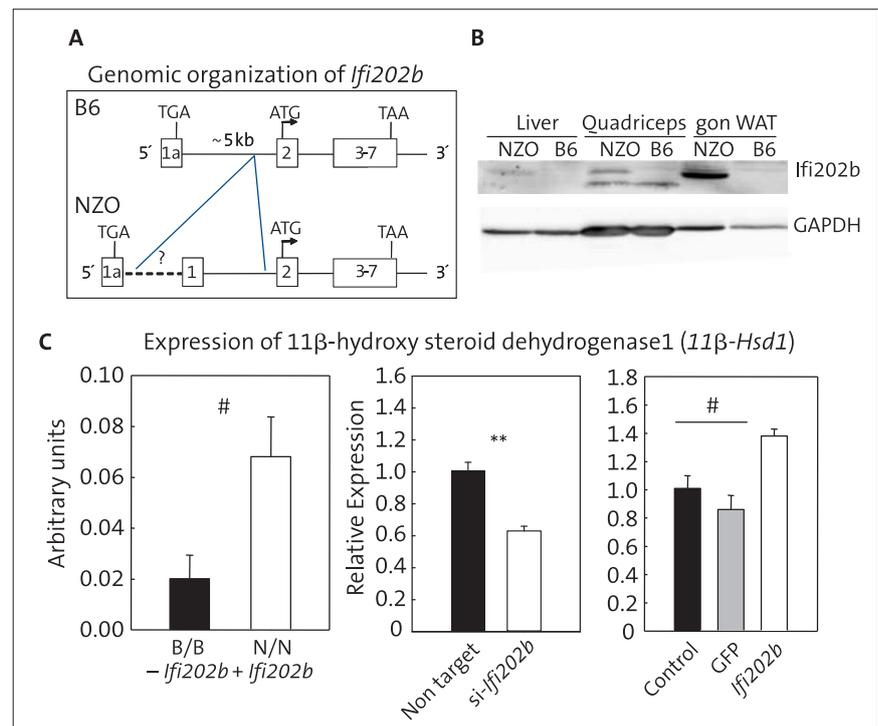
Mit Hilfe vergleichender Transkriptomanalysen der Langerhans-Inseln von NZO- und B6-ob/ob-Mäusen werden wir nun neue Gene und Signalwege identifizieren, die für das Überleben und die Funktion Insulin-produzierender Zellen essentiell sind.

Identifikation von Suszeptibilitätsgenen für Typ-2-Diabetes in Mausmodellen

Nicole Hallahan, Wenke Jonas, Anne Kamitz, Timo Kanzleiter, Daniela Matzke, Nadja Schulz, Robert Schwenk, Mandy Stadion, Heike Vogel

Übergewicht gilt als Hauptursache für den Typ-2-Diabetes und ist für die Insulinresistenz verantwortlich. Ein weiterer entscheidender Faktor ist die genetische Veranlagung, wobei mehrere Gene gleichzeitig beteiligt sind (polygene Erkrankung), die auf komplexe Weise miteinander und mit äußeren Faktoren – z. B. einer fettreichen Ernährung – interagieren. Bisher wurden in Untersuchungen am Menschen (genomweite Assoziationsstudien, genomweite Kopplungsanalysen) etwa 100 Genvarianten, so genannte *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) identifiziert (z. B. in den Genen *TCF7L2*, *PPARG*, *IRS2*), die jedoch nur etwa 5 % der erblichen Faktoren der Insulinresistenz und des Diabetes erklären. Um weitere Diabetesgene aufzuspüren, führt die Gruppe genetische Studien in schlanken und adipösen Mausmodellen durch, die sich in ihrem Diabetesrisiko deutlich unterscheiden.

Die NZO-Maus entwickelt aufgrund einer moderaten Hyperphagie, einem verminderten Energieverbrauch und einer erniedrigten Körpertemperatur ein



2 Identification of *Ifi202b* as novel adiposity gene; (A) Deletion of the promoter and the first exon in B6 mice which results in (B) a loss of *Ifi202b* protein in B6. (C) *Ifi202b* regulates 11 β -Hsd1 expression.

2 Identifizierung von *Ifi202b*, einem neuen Adipositasgen

(A) Die Deletion des Promotors und des 1. Exons im Genom der B6-Maus resultieren (B) im Verlust des *Ifi202b*-Proteins in B6-Mäusen, wie mittels Western-Blot-Analysen gezeigt wurde. (C) *Ifi202b* reguliert die Expression von 11 β -Hsd1.

durch Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie und Hypertonie charakterisiertes Metabolisches Syndrom, sowie als Folge einen Typ-2-Diabetes. Dieser ist mit einem Verlust der Insulin-produzierenden Betazellen verbunden. Die C57BL/6J (B6)-Maus dagegen ist schlank und kann zwar nach Gabe einer fettreichen Diät insulinresistent werden, ist aber vor der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes geschützt. Um im Genom der Maus Adipositas- und Diabetesgene zu finden, haben wir die genannten Stämme miteinander gekreuzt, ihre Nachkommen erneut miteinander verpaart und die Tiere dieser F2-Generation bezüglich ihrer Merkmale (Phänotyp: Körpergewicht, Insulin- und Glucosespiegel) und genetischen Ausstattung (Genotyp) untersucht. Das Übergewicht und die erhöhten Blutglucosespiegel der Nachkommen wurden hauptsächlich durch einen Abschnitt (*quantitative trait locus*, QTL) des 1. Chromosoms der NZO-Maus ausgelöst (*Nob3*), in dem sich etwa 800 Gene befinden. Für die positionelle Klonierung der verantwortlichen Genvariante übertragen wir den *Nob3* der NZO-Maus züchterisch auf die B6-Maus und generierten dabei sogenannte rekombinant kongene Mauslinien, die kleinere Fragmente des *Nob3* trugen, aber nicht in jedem Fall adipös waren. In einer kritischen Region von 2,2 Mbp mit nur 44 Genen spürten wir eine Mikrodeletion im Genom der B6-Maus auf, die den Promotor und das erste Exon des Interferon-induzierten Gens *lfi202b* einschließt. Diese Deletion führt zum Verlust des Proteins in Fettgewebe, Leber und Skelettmuskulatur (Abb. 1A, B). Mit Hilfe von Expressionsstudien identifizierten wir ein Enzym, die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1 (11 β -Hsd1), das Corticosteron synthetisiert und von *lfi202b* abhängt. Hemmten wir die *lfi202b*-Expression in einem Zellsystem, den 3T3-L1-Fettzellen, waren auch die 11 β -Hsd1-Spiegel erniedrigt, wurde die *lfi202b*-Expression dagegen erhöht, nahmen auch die 11 β -Hsd1-mRNA-Level zu (Abb. 1C).

Ziel ist es nun, neue Auskreuzungspopulationen von NZO- und schlanken Mäusen zu generieren und so weitere Diabetesgene und Diabetessuppressoren zu identifizieren.

Molekulare Mechanismen der dynamischen Veränderungen von Lipidtropfen und Chylomikronen

Bomee Chung, Deike Hesse-Wilting, Alexander Jaschke, Maria Rödiger

Lipidtropfen, die Triglyzeride und Cholesterinester beinhalten, stellen dynamische Zellorganellen dar. Eine gestörte Dynamik der Lipidtropfen ist mit der Pathophysiologie metabolischer Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes, Atherosklerose und Fettleber assoziiert. Chylomikronen sind ebenfalls aus Triglyzeriden und Cholesterinester bestehende Tropfen, die im Epithel des Dünndarms gebildet werden, um exogene (über die Nahrung aufgenommene) Lipide vom Darm zur Leber zu transportieren. Wir haben kürzlich zeigen können, dass zwei GTPasen (ARFRP und ARL1) und ihre nachgeschalteten Proteine am trans-Golgi-Apparat für die Lipidtropfen- und Chylomikronbildung eine Rolle spielen.

Das *ADP-ribosylation-factor-related protein 1* (ARFRP1) ist eine GTPase, die den Proteintransport zwischen intrazellulären Organellen reguliert. Wir haben gezeigt, dass Mäuse, denen ARFRP1 spezifisch im Fettgewebe fehlt, (*Arfrp1^{ad/-}*) lipodystroph sind, also kaum Lipide im weißen und braunen Fettgewebe speichern können. Dieser Defekt kommt dadurch zustande, dass die Fetttropfenbildung gestört und die basale Lipolyse erhöht ist, während das Fettgewebe prinzipiell in der Lage ist, Triglyzeride zu synthetisieren. Wir beobachteten, dass die Fetttropfen deutlich kleiner waren, wobei elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, dass kleine Lipidbeladene Vesikel nicht mit größeren Lipidtropfen fusionieren konnten. Dass ARFRP1 auch für die Bildung von Chylomikronen nötig ist, beobachteten wir während der Charakterisierung von Darm-spezifischen *Arfrp1-Knockout*-Mäusen (*Arfrp1^{vil/-}*). Diese zeigten aufgrund einer beeinträchtigten Fettabsorption eine massive Wachstumsretardierung. Die Analysen der verschiedenen Fraktionen, die aus dem Blutplasma der Kontroll- und *Arfrp1^{vil/-}*-Mäuse gewonnen wurden, ergab, dass die Chylomikronpartikel der *Knockout*-Tiere deutlich weniger Triglyzeride enthielten (Abb. 2A, B). Auch im Zellkulturmodell, den Caco-2-Zellen, zeigte sich nach Hemmung der *Arfrp1*-Expression eine verminderte Freisetzung von Triglyzeriden und bestätigte unsere Vermutung, dass ARFRP1 an der Lipidbeladung der Chylomikronpartikel im Golgi-Apparat beteiligt ist. Frühere Arbei-

ated recombinant congenic lines of B6 mice carrying smaller fragments of the *Nob3* from NZO mice, but not all of these mice developed obesity. This strategy allowed defining a critical genomic interval of 2.2 Mbp with 44 genes, where we identified in the genome of the B6 mice a microdeletion including the promoter and first exon of the interferon-inducible gene *lfi202b*. The deletion causes a loss of the protein in adipocytes, liver, and skeletal muscle (Fig. 1A, B). Expression analysis has identified the *lfi202b*-dependent enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase1 (11 β -Hsd1), which synthesizes corticosterone. Experiments in 3T3-L1 adipocytes demonstrated that inhibition of *lfi202b* expression in 3T3-L1 adipocytes suppresses 11 β -Hsd1, whereas *lfi202b* overexpression enhances 11 β -Hsd1 mRNA levels (Fig. 1C).

In future studies we aim to identify additional diabetes genes and suppressors by generating additional outcross populations of NZO and lean mice.

Molecular mechanisms governing the dynamics of lipid droplets and chylomicrons

Lipid droplets carrying triglycerides and cholesteryl esters are emerging as dynamic cellular organelles. Abnormal lipid droplet dynamics are associated with the pathophysiology of many metabolic diseases, such as obesity, diabetes, atherosclerosis, and fatty liver. Chylomicrons, stable droplets also consisting of triglycerides and cholesterol are generated in the intestinal epithelium to transport exogenous (dietary) lipids after meals from the small intestine to the liver. We recently discovered the role of two small GTPases (ARFRP1 and ARL1) and their downstream targets acting on lipid droplet and chylomicron formation within the trans-Golgi network.

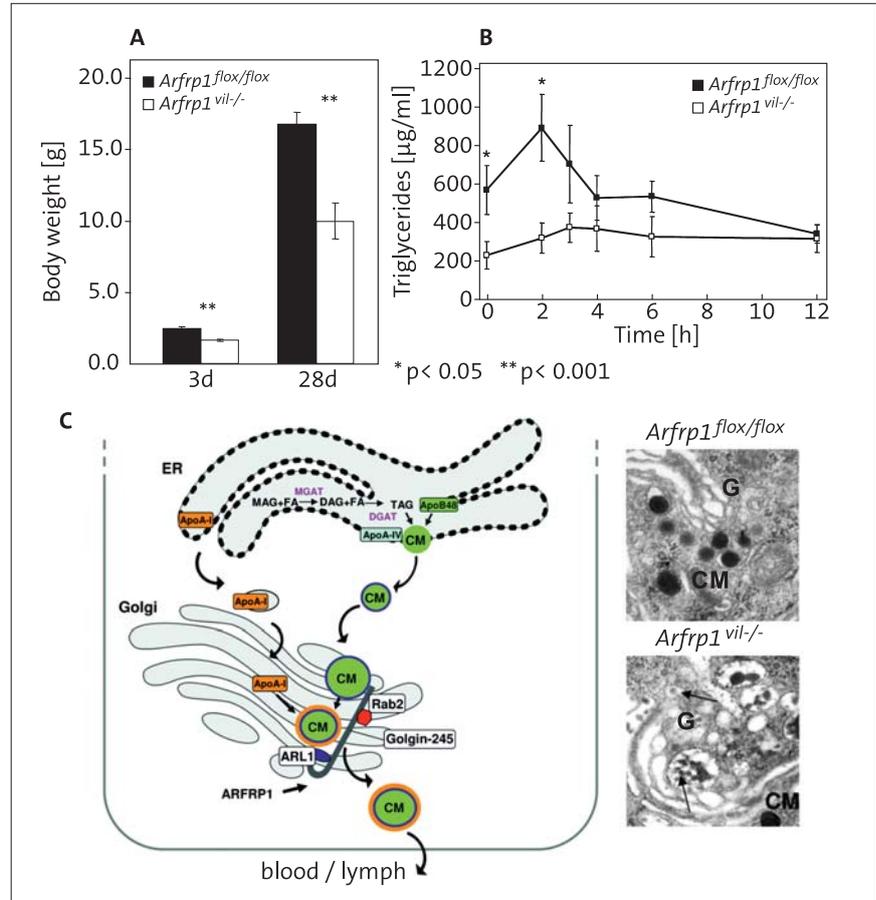
ADP-ribosylation factor related protein 1 (ARFRP1) is a GTPase regulating protein trafficking between intracellular organelles. Mice lacking *Arfrp1* in adipocytes (*Arfrp1^{ad/-}*) are lipodystrophic, i.e., white and brown adipocytes are incapable of storing lipids. This is due to a defective lipid droplet formation and elevated lipolysis. Lipid droplets were much smaller, unable to fuse with petite lipid particles.

The impact of ARFRP1 on chylomicron formation was noticed during the characterization of the *Arfrp1* intestine spe-

B Role of the GTPase ARFRP1 for chylomicron formation in intestinal epithelium (A) Mice lacking *Arfrp1* in the intestine show a marked growth retardation and (B) impaired accumulation of triglycerides in the blood after an oral fat tolerance test. (C) Model of the role of the ARFRP1-ARL1-Golgin-Rab2 cascade for chylomicron maturation. ARFRP1 recruits ARL1 to Golgi membranes; ARL1 binds to Golgin-245, which in turn binds Rab2. Intestine-specific knockout mice exhibit an impaired maturation of chylomicrons within the Golgi apparatus, where premature chylomicrons (arrows) accumulate (G: Golgi apparatus; N: nucleus; CM: chylomicrons).

cific knockout mice (*Arfrp1*^{vil/-}). They displayed severe growth retardation due to reduced fat absorption. Detailed analysis of plasma fractions obtained from control and *Arfrp1*^{vil/-} mice demonstrated significantly decreased triglyceride levels in the chylomicron fractions for mice lacking intestinal *Arfrp1* (Fig. 3A, B). Interestingly, *Arfrp1* knock-down in Caco-2 cells suppressed triglyceride release confirming the assumption that ARFRP1 controls the chylomicron lipidation within the Golgi apparatus. On the molecular basis we and others have shown that ARFRP1 is responsible for recruiting another GTPase, ARF-like 1 (ARL1) and its effectors (Golgin-245, Golgin-97) to Golgi membranes. The Golgin proteins in turn bind specific Rab GTPases (e.g. Rab2; Rab, rat sarcoma-related proteins in brain) that regulate vesicle trafficking. In the intestinal epithelium of control animals Rab2 was predominantly located in the cytosol and only partially associated with membranes of the Golgi, whereas it accumulated at membranes of the Golgi apparatus in the enterocytes of *Arfrp1*^{vil/-} mice. We speculate that deletion of *Arfrp1* disrupts the ARL1-Golgin-Rab2 cascade, resulting in a constant cytosolic localization of ARL1 and Golgin proteins that does not allow Rab2 to be released from the Golgi apparatus, a process apparently required for the final lipidation of chylomicrons (Fig. 3C).

In future studies we will employ mouse models with deletion of ARFRP1 in adipose tissue at various times. Assuming that this deletion induces ectopic fat storage in liver and muscle tissue, we plan to investigate the pathomechanisms affecting insulin sensitivity of such tissues.



B Rolle der GTPase ARFRP1 für die Bildung von Chylomikronen im Darmepithel (A) Mäuse, in denen *Arfrp1* im Darm deletiert wurde, weisen eine deutliche Wachstumsretardierung auf und (B) akkumulieren während eines Fetttoleranztests weniger Triglyceride im Blut. (C) Modell, das die Rolle der ARFRP1-ARL1-Golgin-Rab2-Kaskade für die Chylomikron-Reifung darstellt. ARFRP1 rekrutiert ARL1 an die Golgi-Membranen, ARL1 bindet seinen Effektor, das Gerüstprotein Golgin-245, das wiederum Rab2 bindet. Darm-spezifische *Arfrp1*-Knockout-Mäuse zeigen eine verschlechterte Reifung von Chylomikronen im Golgi-Apparat. Pfeile kennzeichnen unreife Chylomikronen, die sich im Golgi der *Knockout*-Tiere ansammeln (G: Golgi-Apparat; N: Zellkern; CM: Chylomikron).

ten hatten gezeigt, dass ARFRP1 die Rekrutierung einer verwandten GTPase, der ARF-like 1 (ARL1), und seiner Effektoren (z. B. Golgin-245) an die Golgimembranen kontrolliert. Die Golgin-Proteine wiederum binden spezifische Rab-GTPasen (z. B. Rab2, RAB steht für: Ras [= Rat sarcoma]-related in brain), die vesikuläre Transportprozesse regulieren. Während Rab2 im intestinalen Epithel von Kontrolltieren hauptsächlich im Zytoplasma vorlag, wiesen wir es in Enterozyten der *Arfrp1*^{vil/-}-Mäuse an Membranen des Golgi-Apparates nach. Wir vermuten, dass bei Verlust von *Arfrp1* die ARL1-Golgin-Rab2-Kaskade gestört ist; wenn ARL1 und Golgin-245 in Abwesenheit von ARFRP1 im Zytoplasma und nicht an Golgi-Membranen lokalisiert sind, kann Rab2 nicht von diesen entlassen werden, offensichtlich ein Prozess, der für eine finale Lipidbeladung der Chylomikronen im Golgi-Apparat benötigt wird (Abb. 3C).

In zukünftigen Arbeiten werden wir Mausmodelle entwickeln, in denen ARFRP1 im Fettgewebe zu späteren Zeitpunkten ausgeschaltet wird. Wir gehen davon aus, dass es als Folge zu ektope Fettspeicherungen in Leber und Muskel kommt und werden die Pathomechanismen untersuchen, die die Insulinsensitivität in diesen Geweben beeinflussen.

Technische Mitarbeiter/innen

Christine Gumz
Anett Helms
Markus Jähnert
Malte Neubauer
Monika Niehaus
Michaela Rath
Brigitte Rischke
Andrea Teichmann
Susanne Trautwein
Kathrin Warnke

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Gorboulev, V., Schürmann, A., Vallon, V., Kipp, H., Jaschke, A., Klessen, D., Friedrich, A., Scherneck, S. et al.: Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 61, 187-196 (2012).

Henkel, J., Frede, K., Schanze, N., Vogel, H., Schürmann, A. et al.: Stimulation of fat accumulation in hepatocytes by PGE(2)-dependent repression of hepatic lipolysis, beta-oxidation and VLDL-synthesis. *Lab. Invest.* 92, 1597-1606 (2012).

Hesse, D., Jaschke, A., Kanzleiter, T., Witte, N., Augustin, R., Hommel, A., Püschel, G.P., Petzke, K.-J., Joost, H.-G., Schupp, M., Schürmann, A.: GTPase ARFRP1 is essential for normal hepatic glycogen storage and insulin-like growth factor 1 secretion. *Mol. Cell. Biol.* 32, 4363-4374 (2012).

Jaschke, A., Chung, B., Hesse, D., Kluge, R., Zahn, C., Moser, M., Petzke, K.-J., Brigelius-Flohé, R., Puchkov, D., Koepsell, H., Heeren, J., Joost, H.-G., Schürmann, A.: The GTPase ARFRP1 controls the lipidation of chylomicrons in the Golgi of the intestinal epithelium. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3128-3142 (2012).

Kluth, O., Mirhashemi, F., Scherneck, S., Kaiser, D., Kluge, R., Neschen, S., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Dissociation of lipotoxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta-cell failure. *Diabetologia* 54, 605-616 (2011).

Lubura, M., Hesse, D., Neumann, N., Scherneck, S., Wiedmer, P., Schürmann, A.: Non-invasive quantification of white and brown adipose tissues and liver fat content by computed tomography in mice. *PLoS ONE* 7(5): e37026 (2012).

Lutz, S.Z., Hennige, A.M., Feil, S., Peter, A., Gerling, A., Machann, J., Kröber, S.M., Rath, M., Schürmann, A. et al.: Genetic ablation of cGMP-dependent protein kinase type I causes liver inflammation and fasting hyperglycemia. *Diabetes* 60, 1566-1576 (2011).

Mirhashemi, F., Scherneck, S., Kluth, O., Kaiser, D., Vogel, H., Kluge, R., Schürmann, A., Neschen, S., Joost, H.-G.: Diet dependence of diabetes in the New Zealand Obese (NZO) mouse: total fat, but not fat quality or sucrose accelerates and aggravates diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 119, 167-171 (2011).

Schulz, N., Himmelbauer, H., Rath, M., van Weeghel, M., Houten, S., Kulik, W., Suhre, K., Scherneck, S., Vogel, H., Kluge, R., Wiedmer, P., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Role of medium- and short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in the regulation of body weight and thermogenesis. *Endocrinology* 152, 4641-4651 (2011).

Weidner, C., de Groot, J.C., Prasad, A., Freiwald, A., Quedenau, C., Kliem, M., Witzke, A., Kodelja, V., Han, C.-T., Giegold, S., Baumann, M., Klebl, B., Siems, K., Müller-Kuhrt, L., Schürmann, A., Schüler, R., Pfeiffer, A.F.H. et al.: Amorphins are potent antidiabetic dietary natural products. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 7257-7262 (2012).

Wiedmer, P., Chaudhary, N., Rath, M., Yi, C.-X., Ananthakrishnan, G., Nogueiras, R., Wirth, E.K., Kirchner, H., Schweizer, U., Jonas, W., Veyrat-Durebex, C., Rohner-Jeanrenaud, F., Schürmann, A., Joost, H.-G. et al.: The HPA axis modulates the CNS melanocortin control of liver triacylglyceride metabolism. *Physiol. Behav.* 105, 791-799 (2012).

Wiedmer, P., Strasser, F., Horvath, T.L., Blum, D., DiMarchi, R., Lutz, T., Schürmann, A., Joost, H.-G. et al.: Ghrelin-induced hypothermia: a physical basis but no clinical risk. *Physiol. Behav.* 105, 43-51 (2011).

Vogel, H., Scherneck, S., Kanzleiter, T., Benz, V., Kluge, R., Stadion, M., Kryvysh, S., Blüher, M., Klötting, N., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Loss of function of *lfi202b* by a microdeletion on chromosome 1 of C57BL/6J mice suppresses *11beta*-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and development of obesity. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3845-3857 (2012).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Hesse, D., Jaschke, A., Chung, B., Schürmann, A.: Trans-Golgi proteins participate in the control of lipid droplet and chylomicron formation. *Biosci. Rep.* 33, 1-9 (2013).

Buchbeiträge/Book Articles

Kluge, R., Scherneck, S., Schürmann, A., Joost, H.-G.: Pathophysiology and genetics of obesity and diabetes in the New Zealand obese mouse: a model of the human metabolic syndrome. In: Joost, H.-G., Al-Hasani, H., Schürmann, A. (eds.) *Animal Models in Diabetes Research (Methods in Molecular Biology; 933)*, Humana Press, 59-73 (2012).

Drittmittelprojekte External Funding

Graduiertenkolleg GRK1208: Hormonal Regulation of Energy Metabolism, Body Weight and Growth
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.10.2005 – 30.09.2014

Klinische Forschergruppe KFO218: "Hormonal regulation of body weight maintenance", TP 8: "Pharmacologic strategies for maintenance of weight loss in diet induced obese mice"
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.09.2009 – 30.09.2012

SFB 958: Scaffolding of Membranes: Molecular Mechanisms and Cellular Functions, TP A13: Role of the GTPase ARFRP1 in the organization of Golgi-associated protein scaffolds that regulate lipid droplets biogenesis and turnover
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.07.2011 – 30.06.2015

NGFN-plus: Molekulare Mechanismen der Adipositas: Genvalidierung in epidemiologischen Kohorten und Fall-Kontrollstudien
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.06.2008 – 31.05.2013

Kompetenznetz Adipositas: Verbund: NEUROTARGET – Validierung von Adipositasgenen als Targets für neue Anti-Adipositas-Substanzen
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2008 – 30.06.2011

Initiierung des Aufbaus des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2009 – 31.12.2015

Kompetenznetz Adipositas: Verbund „Zentrale und periphere Mechanismen der Adipositas“ TP: „Einfluss eines durch Mikrodeletion modifizierten Genclusters auf die Regulation des Körpergewichts“
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.02.2012 – 31.01.2015

PREPOBEDIA: Novel PREP1-dependent transcriptional networks in the control of insulin sensitivity
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2008 – 30.06.2012

Department of Clinical Nutrition

Head: Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer

Summary We investigate the causes of metabolic diseases and their consequences, for example obesity, diabetes mellitus, or atherosclerosis. Our studies characterize the metabolic state of participants and their reactions to changes in nutrition (Fig. 1). Innovative technologies allow us to assess changes in hepatic and abdominal fat deposits, hormones, gene expression, lipid metabolism, metabolites, and inflammatory and epigenetic states. These generate huge amounts of data that require bioinformatic processing. Our goal is a detailed understanding of individual differences that increase the risks of metabolic diseases. We attempt to define personalized nutritional concepts for prevention of metabolic diseases. Cooperation with other centers within the German Center for Diabetes Research (DZD) allows the use of larger databases and additional testing of translational approaches from bench to bedside.

Circadian Rhythm of Metabolism

Circadian and hormonal processes vary extensively throughout the day and are influenced by nutritional intake and patterns. These rhythms are governed by *CLOCK* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) genes, which generate cycles of synthesis and destruction. These genes regulate transcription factors and hormone release, and are themselves regulated by light and nutrition.

We investigated the *CLOCK* genes system in 92 twins after a 6-week high-carbohydrate diet: these genes exhibited pronounced circadian activity patterns in blood cells (Fig. 2). Nutritional patterns were then switched from 55 % carbohydrates to 40 % and from 30 % to 45 % fat content. Within 7 days of higher fat intake, there was a significant alteration of expression patterns of 4 of the 10 central *CLOCK* genes closely linked to changes in fat and energy metabolism. These changes were highly concordant in monozygous twins, indicating the genetic determination of clock gene regulation by nutrients.

We also determined *CLOCK* gene expression in human adipose tissue in the morning and at noon. Glucose-induced insulinotropic peptide (GIP), an intestinal hormone rapidly released

Zusammenfassung Wir untersuchen die Ursachen von Stoffwechselstörungen und deren Folgeerkrankungen, die aus dem Zusammenspiel zwischen Ernährung und dem aktuellen Zustand des Organismus entstehen. Zu solchen Erkrankungen zählen Adipositas, Diabetes mellitus und Atherosklerose. In Ernährungsstudien charakterisieren wir den Stoffwechsellzustand von Probanden sowie ihre Reaktion auf eine Umstellung ihrer Ernährung (Abb. 1). Dabei erlauben uns die heutigen Technologien, Veränderungen der Fettdepots in Leber und Abdomen, der Hormone, der Genexpression (Transcriptomics), des Fettstoffwechsels (Lipidomics) und der Metaboliten (Metabolomics) zu messen sowie entzündliche und epigenetische Veränderungen zu untersuchen. Die hierbei erzeugten, umfassenden Daten arbeiten wir bioinformatisch auf, um die komplexen Zusammenhänge darstellen und erfassen zu können. Wir versuchen auf diese Weise, die individuellen Unterschiede und Risiken für Stoffwechselerkrankungen besser zu verstehen, um das Potenzial personalisierter Ernährungskonzepte sowohl für die Prävention als auch für Therapien zu definieren und zu nutzen. Die Zusammenarbeit mit anderen Partnern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) erlaubt es, eine größere Datenbasis zu nutzen, mehr translationale Ansätze zu testen und dadurch innovativere Konzepte und Therapien zu entwickeln.

Circadiane Rhythmik des Stoffwechsels

Silke Hornemann, Farnaz Keyhani-Nejad, Michael Kruse, Veronica Murahovschi, Olga Pivovarova, Natalia Rudovich, Sonja Schieß, Anne-Cathrin Seltmann, Lu Ye

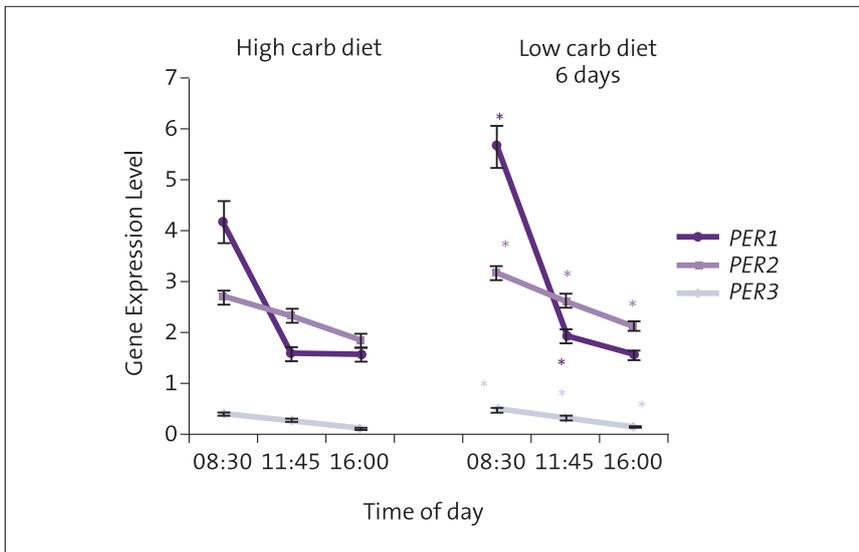
Stoffwechselvorgänge und -Hormone unterliegen einer ausgeprägten tageszeitlichen Organisation, die dem Muster der Essrhythmen entspricht. Diese Rhythmen werden durch die sogenannten *CLOCK* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*)-Gene reguliert, die durch rhythmisch verknüpfte Zyklen von Stimulation und Hemmung ihre eigene Synthese „autonom“ steuern. Diese *CLOCK*-Gene regulieren als Transkriptionsfaktoren Stoffwechselprozesse und werden selbst durch Licht und Nahrungsaufnahme gesteuert.

Wir untersuchten das *CLOCK*-Gen-System bei 92 Zwillingspaaren nach sechs Wochen einer kohlenhydratbetonten Ernährung. Tatsächlich ließ sich eine ausgeprägte tageszeitlich variierende Expression der *CLOCK*-Gene in Blutzellen nachweisen (Abb. 2). Die Teilnehmer erhielten anschließend statt 55 % nur 40 % der Gesamtenergiezufuhr durch Kohlenhydrate und der Fettanteil wurde von 30 auf 45 % erhöht, um eine gleichbleibende Energieversorgung zu gewährleisten. Diese isokalorische Ernährung war wichtig, da eine Unter- oder Überernährung selbst eine starke Stoffwechselantwort auslöst. Die vermehrte Fettzufuhr führte innerhalb von sieben Tagen zu einer hochsignifikanten Veränderung der Expressionsmuster von vier der zehn zentralen *CLOCK*-Gene, die eng



1 Metabolic examination

1 Stoffwechseluntersuchung im Rahmen einer Ernährungsstudie



■ Expression der *CLOCK* Gene *PERIOD* (*PER*) 1-3 im Tagesverlauf in menschlichen Blutzellen nach 6 Wochen einer kohlenhydratreichen Ernährung und ihre Änderung durch eine 6-tägige kohlenhydratarme Ernährung

mit Modulationen im Fett- und Energiestoffwechsel verbunden waren. Dabei beobachteten wir besonders bei eineiigen Zwillingen eine hohe Übereinstimmung der Veränderungen, sodass wir davon ausgehen, dass die Art und Weise, wie das *CLOCK*-Gen-System auf unterschiedliche Nahrungskomponenten reagiert, erblich vorherbestimmt ist.

In einer parallelen Studie bestimmten wir die *CLOCK*-Genexpression morgens und mittags im Fettgewebe. Da Nahrung zu einer schnellen Freisetzung von Darmhormonen wie dem Inkretinhormon „Glucose-induziertes Insulinotropes Peptid“ (GIP) führt, infundierten wir dieses und beobachteten eine unmittelbare Veränderung der *CLOCK*-Gene *REV-ERBa* und *PERIOD*. Darmhormone können also die *CLOCK*-Genexpression direkt beeinflussen und haben Anteil an der Verknüpfung von Nahrung und *CLOCK*-Gensteuerung. Interessanterweise fand sich auch nach Kalorienrestriktion für acht Wochen mit einem Gewichtsverlust von durchschnittlich 11 kg eine Veränderung der *CLOCK*-Gene *REV-ERBa* und *PERIOD* im Fettgewebe, die demnach auch durch den Energiestoffwechsel gesteuert werden können.

Personalisierte Ernährung

Caroline Honig, Silke Hornemann, Michael Kruse, Sonja Schieß, Anne-Cathrin Seltmann

Um personalisierte Ernährungsempfehlungen geben zu können, ist es notwendig, zu wissen, wie der Stoffwechsel eines

Individuums auf bestimmte Nahrungskomponenten reagiert. Die genetischen Unterschiede zwischen Personen spielen hierfür eine entscheidende Rolle und können in Zwillingsstudien analysiert werden. Eineiige Zwillinge sollten dieselbe genetisch determinierte Reaktion auf eine Nahrungsumstellung zeigen und es sollte möglich sein, durch Genanalysen die Antworten vorherzusagen. Um mehr über die Zusammenhänge zwischen Genen, der Ernährung und dem Stoffwechsel zu erfahren, berechneten wir sowohl die basale als auch die nahrungsumstellung induzierte Veränderung der Insulinempfindlichkeit und -sekretion sowie die Protein- und Genexpression bei ein- und zweieiigen Zwillingspaaren. Unerwarteterweise fanden sich je nach Parameter erhebliche Unterschiede in der genetischen Determination. Das Zytokin Interleukin (IL)-6 zeigte z. B. nur eine sehr geringe Korrelation bei den eineiigen Zwillingen, während wir für das Zytokin Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) oder das Stoffwechselhormon Adiponectin eine hohe Korrelation feststellten. Zudem untersuchten wir in den Blutproben der Probanden die Werte von verschiedenen Stoffwechselhormonen (z. B. Fibroblasten Wuchs Faktor-21 (FGF21), Leptin, Insulin), Zytokinen sowie Chemokinen (*Monocyte Chemoattractant Protein-1* [MCP-1], Rantes, Visfatin u. a.) und beobachteten sehr unterschiedliche Muster. Unsere Ergebnisse zeigen, dass jeder Stoffwechselwert individuell betrachtet werden muss, um sinnvolle Vorhersagen zu treffen.

■ Expression of *CLOCK* genes *PER* 1-3 in human blood cells after a 6-week high-carb diet, then 6-day low-carb diet

after food intake, acts on receptors in adipose tissue. GIP infusions mimicking postprandial conditions caused extensive changes in expression of the clock genes *REV-ERBa* and *PER*. Thus, intestinal hormones can modify *CLOCK* gene expression *in vivo* and may contribute to the link between nutrients and *CLOCK* gene regulation.

Personalized nutrition

A prerequisite for personalized nutritional recommendations is detailed information on individual reactions to nutritional components. Monozygous twins are expected to show similar, genetically determined reactions to changes in nutrient composition. In order to learn more about the connections among genes, nutrition, and metabolism, we calculated nutrition-induced changes of insulin sensitivity and secretion, and lipidomics in mono- and dizygous twin pairs. Surprisingly, we found large differences in the genetic determination, depending on the parameter analyzed. For example, the cytokine interleukin-6 showed very little correlation within twin pairs but the metabolic hormone adiponectin showed very high correlations among twins. We analyzed the values of around 15 different metabolic hormones, cytokines, and chemokines and observed highly variable heredity patterns. Nutrigenetic studies should focus on tightly inherited factors.

Furthermore, our transcriptome and lipidome analyses will allow a search for associated regulatory signaling pathways. We are presently attempting to identify a minimal data set required for meaningful predictions.

Mechanisms causing fatty liver and treatment via nutritional therapy

Problems arise when fatty liver progresses to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which may further progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. We therefore investigated whether an isocaloric change of nutrition with a high protein and nutritional fiber content will change hepatic fat content over 18 weeks as determined by nuclear magnetic resonance

spectroscopy. A clear reduction of hepatic fat content was achieved by a diet with a low glycemic index whereas the increased fiber or protein content did not induce significant changes.

Fatty liver is associated with alterations in biochemical and molecular pathways, which we analyzed in human tissue obtained during liver operations. Indeed, we observed alterations in the signaling pathways relating to fatty acid oxidation and synthesis, endoplasmic reticulum stress pathways, autophagy, and inflammatory processes clearly associated with higher hepatic fat content and the degree of NAFLD. Currently we are investigating these changes, which provide molecular targets that are affected by nutrition.

Metabolic regulation using plant micronutrients

Vegetables, spices, and fruit contain micronutrients such as polyphenols and glucosinolates. We searched for micronutrients that regulate the FOXO1 transcription factor. As a counterpart of insulin, it is activated when we are fasting, have low insulin levels, and need metabolic adaptation to counteract energy deficiencies. Using a novel screen, we identified glucosinolates as potent activators of FOXO1, which reduces glucose production in the liver (Fig. 3). In cooperation with Professor Rohn (University of Hamburg) and Professor Schreiner (Leibniz Institute of Vegetable and Ornamental Crops, Grossbeeren), we profiled the metabolism of glucosinolates in humans and demonstrated a modification of plasma proteins by glucosinolate adducts (Professor Glatt, DIfE, Department of Nutritional Toxicology). In view of the regulation of FOXO1 by glucosinolates, we expect them to reduce fat deposition in the liver and inflammatory changes related to obesity.

3 Effect of vegetable polyphenols on insulin signaling pathway: insulin-regulated transcription factor FOXO1, labeled with green fluorescent dye GFP, is localized in the cytoplasm (left). After 30-min. polyphenol stimulation of the cells, FOXO1 was translocated into the nuclei (dyed fluorescent green; right). Insulin reverses this process, retranslocating dye-tagged FOXO1 to the cytoplasm.

Unsere gleichzeitigen Transkriptom- und Lipidom-Untersuchungen erlauben zudem, nach Assoziationen zu suchen, die ein differenzierteres Bild der Regulationsprozesse erlauben. Dies setzt die Entwicklung bioinformatischer Analysetechniken voraus. Wir versuchen deshalb, einen minimalen Datensatz zu identifizieren, der für eine sinnvolle Vorhersage erforderlich wäre. Dabei untersuchen wir auch, wie informativ dynamische Belastungen wie ein Mahlzeitentest oder ein Zuckerbelastungstest sind.

Mechanismen der Fettleberentstehung und Therapieansätze durch Ernährung

Andreas Birkenfeld, Stephanie Döcke, Caroline Honig, Silke Hornemann, Stefan Kabisch, Farnaz Keyhani-Nejad, Olga Pivovarova, Natalia Rudovich

Eine einfache Fettleber, meist durch Übergewicht ausgelöst, kann durch entzündliche Prozesse über das Stadium einer Fettleberentzündung (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*; NAFLD) bis zur Leberzirrhose und einem Leberzellkarzinom fortschreiten. Die Kalorienzufuhr zu beschränken, ist eine wirksame Therapie, die aber selten befolgt wird. Wir untersuchten daher quantitativ mit Hilfe einer Kernspin-Spektroskopie, wie eine isokalorische Ernährung mit einem hohen Protein- und Ballaststoffanteil oder niedrigem glykämischen Index über einen Zeitraum von 18 Wochen den Leberfettgehalt beeinflusst. Während wir nach der Erhöhung der Protein- und Ballaststoffzufuhr nur moderate Effekte beobachteten, führte eine intensive Reduktion des glykämischen Index zu einer deutlicheren Reduktion des Leberfetts.

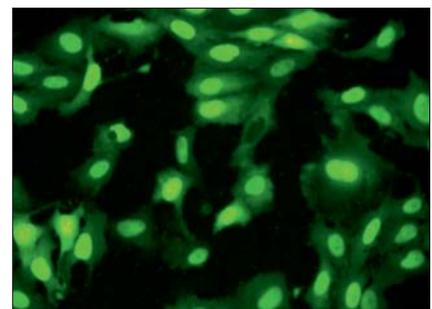
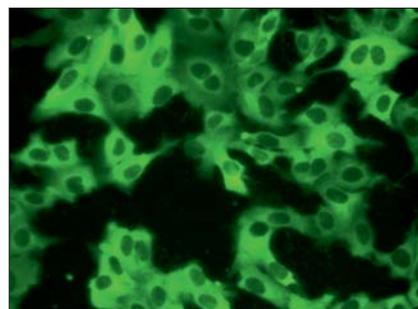
Die Fettleber geht mit Veränderungen von biochemischen und molekularen

Prozessen einher, die wir derzeit mit Hilfe von Lebergewebe untersuchen, das aus operativen Eingriffen stammt. Signalwege, die die Fettoxidation und Fettsynthese in der Leber steuern, intrazelluläre Qualitäts-Kontrollmechanismen, Autophagie sowie inflammatorische Prozesse sind teilweise während der Fettleberentstehung verändert. Daraus lassen sich Ernährungsstrategien ableiten, die diese Vorgänge berücksichtigen und die wir in gegenwärtigen Studien testen.

Stoffwechselregulation durch Mikronährstoffe aus Pflanzen

Christiane Bumke-Vogt, Valentina Guzmán Pérez, Margrit Kemper, Zeinab Sarem, Sonja Schieß, Rita Schüller

Gemüse, Gewürze und Obst enthalten zahlreiche Mikronährstoffe, die von den Pflanzen u. a. zur Abwehr von Schädlingen produziert werden, z. B. Glucosinolate. In dieser Stoffklasse suchten wir nach Substanzen, die im Insulinsignalweg den Transkriptionsfaktor *Forkhead-Box-Protein O1* (FOXO1) steuern, der durch Insulin gehemmt wird. Als Gegenspieler von Insulin ist er aktiv, wenn wir wenig Nahrungsenergie aufnehmen, niedrige Insulinspiegel haben oder eine Stoffwechsellanpassung an Mangelzustände benötigen. In der Tat konnten wir Verbindungen identifizieren, die FOXO1 aktivieren, aber trotzdem die Zuckerbildung in der Leber reduzieren (Abb. 3). Dies ist vorteilhaft, da eine überschießende Zuckerbildung der Leber bei Diabetes zu einem erhöhten Nüchternblutzucker morgens und nach den Mahlzeiten beiträgt und dieser wiederum (u. a. in der Leber) zu Fett umgewandelt wird. In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Sascha Rohn (Universität Hamburg) und Frau



3 Wirkung von Polyphenolen aus Gemüse auf den Insulinsignalweg: Der Insulin-regulierte Transkriptionsfaktor FOXO1 wurde mit dem grünen Fluoreszenzfarbstoff GFP (*Green Fluorescent Protein*) markiert. Auf der linken Bildhälfte ist er im Zytoplasma der Zellen lokalisiert. Nach 30 min. Stimulation der Zellen mit einem Polyphenol aus Gemüse wird das FOXO1 in die Zellkerne verlagert, die jetzt leuchtend grün gefärbt sind (rechte Seite). Insulin kann diesen Prozess umkehren und den FOXO1-gekoppelten Farbstoff wieder in das Zytoplasma zurücktransportieren.

Prof. Monika Schreiner (Leibniz-Institut für Gemüse und Zierpflanzenbau in Großbeeren) konnten wir den Stoffwechsel von Glucosinolaten beim Menschen darstellen sowie eine Modifikation von Plasmaproteinen durch Glucosinolat-Addukte (Prof. Hans-Rudolf Glatt, DIfE, Abteilung Ernährungstoxikologie) aufzeigen. Wir vermuten, dass diese Glucosinolate sowohl die Fetteinlagerung in die Leber, als auch die Adipositas-assoziierte Inflammation reduzieren können.

Eine neue hormonelle Herz-Darm-Achse im Zusammenhang mit dem glykämischen Index

Michael Kruse, Veronica Murahovschi, Olga Pivovarova, Natalia Rudovich, Anne-Cathrin Seltmann

Hormonsysteme koordinieren den Stoffwechsel. Unter diesen suchen wir nach neuen Kandidaten, die als Biomarker für die Vorhersage von Stoffwechselproblemen oder von Therapiemöglichkeiten verwendet werden können. Ein interessantes Hormonsystem sind die Atrialen Natriuretischen Peptide (ANP), die überwiegend im Herz bei Druckbelastung gebildet werden und u. a. durch blutdrucksenkende Eigenschaften vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützen. In unserer MESY BEPO (Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam)-Studie hatten adipöse Menschen in Übereinstimmung mit den Literaturdaten erniedrigte ANP-Spiegel. Im Stoffwechsel steuert das ANP bei körperlicher Belastung, die mit einem Anstieg des Blutdrucks verbunden ist, auch die Fettfreisetzung aus dem Fettgewebe und ist dort ein Gegenspieler des Insulins. Wir vermuteten deshalb einen Zusammenhang und untersuchten die Regulation von ANP durch Insulin. In der Tat reduzierte sowohl eine Infusion von Insulin in einem euglykämischen Clamp als auch der Insulinanstieg im oralen Zuckerbelastungstest akut die ANP-Spiegel im Serum. Deshalb überprüften wir, ob eine Ernährung, die weniger Insulin freisetzt, also einen niedrigen glykämischen Index (GI) und insulinämischen Index (II) aufweist, die ANP-Spiegel steuern kann. Tatsächlich beobachteten wir eine Zunahme des ANP nach einer dreimonatigen Reduktion des GI und des II durch Gabe des alpha-Glucosidase-Hemmers Acarbose. Das ANP ist also ein

wichtiger Mitspieler in der hormonellen Herz-Darm-Achse und ist wahrscheinlich einer der Gründe dafür, warum sich eine Ernährungsweise mit niedrigem GI günstig auf den Stoffwechsel auswirkt.

Fibroblasten-Wuchsfaktor 21 (FGF-21), ein neuer Biomarker für das Diabetesrisiko

Silke Hornemann

Eine wichtige Strategie zur Bestimmung des Diabetesrisikos ist die langfristige Beobachtung von Menschen, deren Stoffwechsel genau charakterisiert wurde. In unserer MESY BEPO (Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam)-Studie mit 2.500 Teilnehmern führten wir nach vier Jahren Beobachtungszeit eine Nachuntersuchung durch und identifizierten etwa 50 Menschen, die einen Typ-2-Diabetes oder einen gestörten Zuckerstoffwechsel entwickelt hatten. Auf der Suche nach Biomarkern, die das Risiko für einen Typ-2-Diabetes vorhersagen können, testeten wir ein neues Stoffwechselhormon, den *Fibroblast Growth Factor 21* (FGF-21), der eine wichtige Rolle im Hunger- und Fettstoffwechsel spielt. Tatsächlich waren erhöhte Spiegel des FGF-21 ein unabhängiger Vorhersageparameter für die Diabetesentstehung. Eine weitere Untersuchung der Regulationsmechanismen zeigte, dass es eng mit dem Hormon Glucagon zusammenspielt, das die Zuckerproduktion der Leber im Nüchternzustand steuert und die Lipolyse stimuliert. Glucagon erhöhte die FGF-21-Freisetzung bei Menschen. Der Zusammenhang von FGF-21 mit der Störung des Zuckerstoffwechsels könnte durch das Glucagon entstehen, das zu Beginn des Diabetes die Zuckerproduktion der Leber steigert.

Technische Mitarbeiter/innen

Andrea Borchert
Melanie Hannemann
Anja Henkel
Alexandra Jochen
Anne-Kathrin Lamprecht
Susann Richter
Katrin Sprengel
Juliane Steiger
Stephanie Sucher
Katja Treu
Andreas Wagner
Dominique Zschau

A new hormonal gut-heart axis associated with the glycemic index

The atrial natriuretic peptides (ANP), which are produced in the heart, lower blood pressure but also elicit metabolic responses. In our MESY BEPO (*Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam*) Study, obese subjects had reduced levels of ANP, as reported in the literature. ANP is also known to promote the release of fatty acids during exercise. We therefore postulated a link between ANP and insulin. Indeed, the infusion of insulin, or its release during an oral glucose test, acutely reduced ANP. We therefore investigated whether nutrition that releases less insulin, and has a low glycemic index (GI), will also affect the ANP levels. Indeed, we observed an increase of ANP after a systematic, 3-month reduction of the GI by administration of the alpha glucosidase inhibitor, acarbose. Thus, ANP is regulated by nutritional stimuli that act directly on the heart.

Fibroblast growth factor 21 – a novel biomarker for the risk of type 2 diabetes

In our MESY BEPO (*Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam*) Study involving 2,500 participants recruited between 2000 and 2003, our recall after four years identified 50 subjects who had developed type 2 diabetes or an impaired glucose metabolism. In this study we investigated the metabolic hormone fibroblast growth factor 21 (FGF21), which in the fasting state plays an important role in the regulation of fat metabolism. Indeed, elevated levels of FGF21 were an independent predictor of diabetes development. A more detailed investigation of the mechanisms involved showed that FGF21 closely interacts with the hormone glucagon, which regulates glucose production in the liver in the fasting state and also stimulates lipolysis. Glucagon increased FGF21 secretion in humans. The link between FGF21 and impaired glucose metabolism may therefore involve glucagon, which is increased at the onset of type 2 diabetes.

Drittmittelprojekte

External Funding

Klinische Forschergruppe KFO218: Hormonal regulation of body weight maintenance, TP 2

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.11.2009 – 31.08.2015

Nahrungsabhängige Modulation der Genexpression des Fettgewebes durch *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) und Adipositasrisiko: Nutrigenomik des GIP

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.06.2010 – 31.12.2013

Initiierung des Aufbaus des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.07.2009 – 31.12.2015

NUGAT-Studie: NUTriGenomics Analysis in Twins

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.02.2009 – 30.04.2012

Innovation für den Ernährungssektor: Verbundprojekt SEGATROM

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.09.2010 – 31.08.2013

LeguAN: Innovative und ganzheitliche Wertschöpfungskonzepte für funktionelle Lebens- und Futtermittel aus heimischen Körnerleguminosen vom Anbau bis zur Nutzung; TP 2

Finanzierung: BLE

Laufzeit: 01.10.2011 – 30.09.2014

Einfluss von alpha-Linolensäure auf die GIP-vermittelte Entwicklung von Entzündungsreaktionen und Expression zirkadianer Gene im Fettgewebe

Finanzierung: UFOP

Laufzeit: 01.04.2010 – 31.12.2012

Untersuchungen zum Einfluss hochkalorisch fettreicher Ernährung in der Perinatalzeit auf epigenetische Veränderungen in der Nachkommenschaft im Modell der *GIPR-knock out* Maus

Finanzierung: DGEM

Laufzeit: 01.07.2012 – 30.06.2013

Hepatische Genexpression, Transkriptionsfaktoraktivität und Fettsäurenprofil bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung

Finanzierung: DDG

Laufzeit: 01.04.2012 – 31.03.2013

OptiFIT: Optimal fiber trial for diabetes prevention

Finanzierung: DDS

Laufzeit: 01.03.2010 – 31.03.2013

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Birkenfeld, A.L., ... , Pfeiffer, A.F.H., Lieske, S. et al.: Deletion of the mammalian *INDY* homolog mimics aspects of dietary restriction and protects against adiposity and insulin resistance in mice. *Cell Metab.* 14, 184-195 (2011).

Birkenfeld, A.L., ... , Arafat, A.M., Pfeiffer, A.F.H., Lieske, S. et al.: Influence of the hepatic eukaryotic initiation factor 2alpha (eIF2alpha) endoplasmic reticulum (ER) stress response pathway on insulin-mediated ER stress and hepatic and peripheral glucose metabolism. *J. Biol. Chem.* 286, 36163-36170 (2011).

Bobbert, T., Schwarz, F., Fischer-Rosinsky, A., Pfeiffer, A.F.H. et al.: Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care* 36, 145-149 (2013).

Goehring, I., Sauter, N.S., Catchpole, G., Assmann, A., Shu, L., Zien, K.S., Moehlig, M., Pfeiffer, A.F.H. et al.: Identification of an intracellular metabolic signature impairing beta-cell function in the rat beta-cell line INS-1E and human islets. *Diabetologia* 54, 2584-2594 (2011).

Gögebakan, Ö., ... , Isken, F., Rudovich, N., ... , Pfeiffer, A.F.H. et al.: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide reduces fat-specific expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and inhibits release of free fatty acids. *Diabetes* 61, 292-300 (2012).

Gögebakan, Ö., Kohl, A., ... , Weickert, M.O., Holst, C., Saris, W.H.M., Astrup, A., Pfeiffer, A.F.H. on behalf of DiOGenes: Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors. The Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes) Study: A randomized, controlled trial. *Circulation* 124, 2829-2838 (2011).

Hattersley, J.G., Möhlig, M., Roden, M., Arafat, A.M., v. Loeffelholz, C., ... , Pfeiffer, A.F.H., Weickert, M.O.: Quantifying the improvement of surrogate indices of hepatic insulin resistance using complex measurement techniques. *PLoS ONE* 7(6):e39029 (2012).

Larsen, L.H., ... , Pfeiffer, A.F.H. et al.: Analyses of single nucleotide polymorphisms in selected nutrient-sensitive genes in weight-regain prevention: the DIOGENES Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 1254-1260 (2012).

Kulozik, P., ... , von Loeffelholz, C., Stockmann, M., Pfeiffer, A. et al.: Hepatic deficiency in transcriptional cofactor TBL1 promotes liver steatosis and hypertriglyceridemia. *Cell Metab.* 13, 389-400 (2011).

Pivovarova, O., Gögebakan, Ö., Klötting, N., Sparwasser, A., Weickert, M.O., Haddad, I., Nikiforova, V.J., Bergmann, A., Kruse, M., Seltmann, A.C., Blüher, M., Pfeiffer, A.F.H., Rudovich, N.: Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E731-E739 (2012).

Rudovich, N.N., ... , Pivovarova, O., Gögebakan, Ö., Erban, A., Möhlig, M., Weickert, M.O., ... , Pfeiffer, A.F.H.: Metabolomic linkage reveals function interaction between glucose-dependent insulinotropic polypeptide and ghrelin in humans. *Am. J. Physiol./Endocrinol. Metab.* 301, E608-E617 (2011).

Rudovich, N., Pivovarova, O., Traberth, A., Sparwasser, A., Weickert, M.O., Bernigau, W., ... , Pfeiffer, A.F.H.: Acarbose treatment enhances mid-regional pro-atrial natriuretic peptide concentrations in non-diabetic individuals: further evidence for a common cardiometabolic pathway? *Diabetologia* 55, 3392-3395 (2012).

Weickert, M.O., Arafat, A.M., Blaut, M., Alpert, C., Becker, N., Leupelt, V., Rudovich, N., Moehlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Changes in dominant groups of the gut microbiota do not explain cereal-fiber induced improvement of whole-body insulin sensitivity. *Nutr. Metab.* 8:90 (2011).

Weickert, M.O., Roden, M., Isken, F., Hoffmann, D., Nowotny, P., Osterhoff, M., Blaut, M., Alpert, C., Gögebakan, Ö., Bumke-Vogt, C., ... , Petzke, K.J., Hierholzer, J., Hornemann, S., Kruse, M., Illner, A.-K., Kohl, A., Loeffelholz, C.V., Arafat, A.M., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 459-471 (2011).

Weidner, C., ... , Schürmann, A., Schüler, R., Pfeiffer, A.F.H. et al.: Amorphutins are potent antidiabetic dietary natural products. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 7257-7262 (2012).

Zusammenfassung Diabetes mellitus ist eine chronische Störung des Glucosestoffwechsels und die wichtigste Ursache vermeidbarer Erblindungen sowie nicht-traumatischer Amputationen der unteren Extremitäten. Zudem ist er eine Hauptursache der koronaren Herzerkrankung und eines dauerhaften Nierenversagens. Der Typ-2-Diabetes (Alterszucker) stellt dabei die häufigste Form des Diabetes in Deutschland dar. Diese Krankheit hat auch eine genetische Grundlage, wird aber erst durch Übergewicht und ungünstige Ernährungs- und Lebensstilgewohnheiten ausgelöst.

Ziel der Abteilung Molekulare Epidemiologie ist es, die Beziehungen zwischen Ernährung und Lebensstil und dem Auftreten des Typ-2-Diabetes und seiner Folgeerkrankungen zu untersuchen. Dabei basiert das Forschungskonzept auf der Annahme, dass diese Erkrankungen durch ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Lebensstileigenschaften entstehen. Unsere Forschungsschwerpunkte sind:

- das Zusammenspiel zwischen Ernährungsfaktoren und metabolischen Markern sowie die Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen in der Entstehung des Typ-2-Diabetes und
- Möglichkeiten der Diabetes-Risikoprädiktion.

Die Forschungsarbeiten der Abteilung basieren u. a. auf den Daten der Potsdamer *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)-Studie. Sie ist eine prospektive Kohortenstudie mit 27.548 weiblichen und männlichen Studienteilnehmern, hauptsächlich im Alter von 35 bis 65 Jahren. Die Abteilung koordiniert im Rahmen der EPIC-Potsdam-Studie Arbeiten der Diabetes-epidemiologie und arbeitet dabei eng mit der Abteilung Epidemiologie und der Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-Epidemiologie zusammen.

Ernährung und Diabetesrisiko

Alexandros Heraclides, Simone Jacobs, Janine Kröger, Karina Meidtner, Katja Schiller

Neben traditionellen Ernährungserhebungsinstrumenten wie z. B. Fragebögen gewinnt die Biomarkerforschung zunehmendes Interesse. Daher untersuchten wir unter anderem die Rolle von Fettsäuren in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes mit Hilfe von Biomarkern und DNA-Analysen. Im Rahmen eines DFG-geförderten Projektes untersuchten wir mit Hilfe der Daten der EPIC-Potsdam-Studie, ob die Aufnahme von Nahrungsfetten und das Fettsäureprofil von Erythrozytenmembranen mit dem Diabetes-Risiko assoziiert sind. Wie wir feststellten, ist das Fettsäureprofil der Erythrozytenmembranen ein starker Prädiktor des Diabetes-Risikos mit den stärksten direkten Assoziationen für die Membrankonzentration von γ -Linolensäure, Dihomo- γ -Linolensäure und Palmitoleinsäure, und der stärksten inversen Assoziation für die Konzentration von Linolsäure. Zudem standen die Mengenverhältnisse einzelner Fettsäuren zueinander in einem sehr engen Zusammenhang mit dem Diabetes-Risiko. Diese Verhältnisse spiegeln nach unserer Interpretation die Aktivitäten bestimmter Desaturase-Enzyme wider, welche ungesättigte Fettsäuren durch Einführung einer weiteren Doppelbindung in andere Fettsäuren umwandeln. Die Risikobeziehungen konnten zudem anhand von Genotypinformationen der Desaturase-Enzyme bestätigt werden, welche eine deutliche Assoziation mit dem Fettsäureprofil zeigen (Ansatz der Mendelschen Randomisierung).

Analysen von ernährungsbedingten Erkrankungsrisiken, die im Zusammenhang mit einer genetischen Prädisposition stehen, sind Gegenstand des europäischen Projektes InterAct (*Investigating how our genes and lifestyle interact to lead to diabetes*, www.inter-act.eu), welches

Summary Type 2 diabetes, the most prevalent form of diabetes in Germany, is associated with a genetic disposition but promoted by overweight and unfavorable eating and lifestyle habits.

Aim of our department is to evaluate associations between diet and lifestyle and occurrence of type 2 diabetes and its complications.

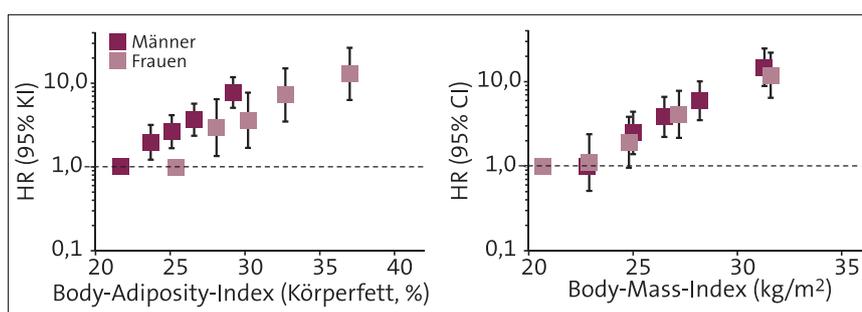
Current research topics include:

- the interplay between nutritional factors and metabolic markers as well as gene-environment interactions in the incidence of type 2 diabetes, and
 - approaches to diabetes risk prediction.
- The research of the department is based i. a. on data from the Potsdam EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Study. Our department and the Department of Epidemiology and the Section Cardiovascular Epidemiology collaborate closely within this study.

Diet and risk of diabetes

We investigated the role of fatty acids in type 2 diabetes incidence by using biomarkers and DNA analysis. Within a DFG project, we used Potsdam EPIC Study data to evaluate associations between dietary fat intake and fatty acid profile of erythrocyte membranes with diabetes risk. The strongest direct associations with risk were observed for the membrane concentrations of γ -linolenic acid, dihomo- γ -linolenic acid, and palmitoleic acid and the strongest inverse relation for linoleic acid. Furthermore, ratios of erythrocyte fatty acids were strongly associated with diabetes incidence. We interpret these findings to reflect the activities of certain desaturase enzymes, which convert unsaturated fatty acids to other fatty acids by introducing an additional double bond. The risk associations were corroborated by genotype information of the desaturases, which have clear associations with the fatty acid profile (Mendelian randomization approach).

Analyses of diet-associated disease risk in the context of genetic predisposition are the subject of the European project InterAct (investigating how our genes and lifestyle interact to lead to diabetes), which is based on data of inci-



■ Risiko für Typ-2-Diabetes für Quintile des Body-Adiposity-Index und des Body-Mass-Index in der EPIC-Potsdam-Studie; ■ Kästchen stehen für die Daten der Männer; ■ Kästchen stehen für die Daten der Frauen

■ Risk of type 2 diabetes according to quintiles of BAI and BMI in the Potsdam EPIC Study; ■ boxes denote data from men; ■ boxes, from women

dent cases within the EPIC cohort. Genotyping of around 12,000 incident cases of type 2 diabetes and a similar number of controls was carried out within InterAct. A sufficiently high number of cases enables the evaluation of different hypotheses on the effect of individual foods and nutrients or of dietary patterns depending on certain genetic predispositions.

Body fat distribution, metabolic and genetic risk factors for diabetes

Scientists in USA developed the body adiposity index (BAI) as a simple, accurate estimate of the percentage of body fat. The new index takes body height and hip circumference into account. Since little scientific data on the BAI is available, we compared the validities of the new index, waist and hip measurements, and the body mass index (BMI), in a joint project within the German Center for Diabetes Research (DZD). Data was used from 360 TULIP (Tuebingen Lifestyle Intervention Program) participants, 25,167 Potsdam EPIC subjects, and 11,201 probands of the KORA Study (Cooperative Health Research in the Augsburg Region).

We observed that the BAI does not outperform the well-known BMI in estimating body fat percentage, and that the BMI is even more closely associated with body fat distribution. Moreover, the BMI proved superior with regard to determination of diabetes risk of the probands (Fig. 1). However, the statistical power of both indices was lower than that of waist measurements.

In our opinion, the BAI cannot be considered an alternative to the BMI, whereas waist measurements in addition to the BMI are helpful.

Diabetes in African populations

Type 2 diabetes and obesity have reached the African continent with, globally, the highest rate of increase besides countries in the Arabian Peninsula. Our research goal is to examine the effects of lifestyle and known gene variants for type 2 diabetes risk in an African population. This research is based on a study in Ghana, West Africa. Together with the Institute

auf Daten von Neuerkrankungen in der EPIC-Kohorte basiert. Im Rahmen des InterAct-Projektes wurden ca. 12.000 inzidente Typ-2-Diabetes-Fälle und eine gleich große Kontrollgruppe genotypisiert. So liegt eine ausreichend hohe Fallzahl vor, um verschiedene Hypothesen zur Wirkung von einzelnen Lebensmitteln und Nährstoffen bzw. von Ernährungsmustern in Abhängigkeit bestimmter genetischer Prädispositionen zu untersuchen.

Körperfettverteilung, metabolische und genetische Faktoren und Diabetesrisiko

Susanne Jäger, Charlotte Jeppesen, Karina Meidtner

Amerikanische Forscher haben einen neuen Index, den sogenannten *Body-Adiposity-Index* (BAI) entwickelt, der dazu dienen soll, den prozentualen Körperfettanteil einfach und genau abschätzen zu können. Der neue Index berücksichtigt neben der Körperlänge den Hüftumfang einer Person. Da bislang nur wenige wissenschaftliche Daten zum BAI vorliegen, haben wir in enger Zusammenarbeit mit anderen Partnern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) die Aussagekraft des neuen Index mit der Aussagekraft von Hüftumfang- und Taillenumfang-Messungen sowie der Aussagekraft des *Body-Mass-Index* (BMI) verglichen. Hierfür nutzten wir die Daten von 138 männlichen und 222 weiblichen Studienteilnehmern des „Tübinger Lebensstil-Interventions-Programms“ (TULIP), von 9.729 Männern und 15.438 Frauen der

Potsdamer EPIC-Studie, sowie von 5.573 männlichen und 5.628 weiblichen Teilnehmern der „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA)-Studie.

Wir konnten zeigen, dass der BAI dem altbekannten BMI bei der Einschätzung des prozentualen Körperfettanteils nicht überlegen ist und der BMI sogar in einer engeren Beziehung zur Körperfettverteilung steht als der BAI. Auch bei der Bestimmung des Diabetes-Risikos der Studienteilnehmer war der BMI dem BAI überlegen (Abb. 1). Allerdings besaßen beide Indizes eine geringere Aussagekraft als der gemessene Taillenumfang.

Unserer Ansicht nach kommt der BAI somit nicht als Alternative zum BMI in Betracht. Das Messen des Bauchumfangs zusätzlich zum BMI ist dagegen sinnvoll.

Diabetes in afrikanischen Bevölkerungsgruppen

Ina Danquah, Laura Frank

Typ-2-Diabetes und Übergewicht haben den afrikanischen Kontinent erreicht (Prävalenz in Ghana 6 und 23 %). Für diese Region werden weltweit die höchsten Zuwachsraten nach den Ländern der arabischen Halbinsel prognostiziert. Mögliche Ursachen für diese Entwicklung sind die fortschreitende Urbanisierung, eine höhere Lebenserwartung und eine stetig wachsende Bevölkerung. Ziel unserer derzeit laufenden Forschungsarbeiten ist es, die Bedeutung des Lebensstils sowie bekannter, europäischer Genvarianten



Der Deutsche Diabetes-Risiko-Test® basiert auf Daten der Potsdamer EPIC-Studie.

2 The German Diabetes Rise Score is based on data of the EPIC Potsdam Study.

für das Typ-2-Diabetes-Risiko bei afrikanischen Bevölkerungsgruppen zu ermitteln. Erste Untersuchungen führten wir anhand einer Fall-Kontroll-Studie in Ghana (West-Afrika) durch. Daten zu den Ernährungsgewohnheiten, zur körperlichen Aktivität und dem sozioökonomischen Status sowie klinische Parameter von 1.466 Studienteilnehmern erfassten wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit der Charité in Berlin. In der hauptsächlich aus weiblichen Studienteilnehmern mittleren Alters bestehenden Gruppe hatten Frauen mit einer abdominalen Adipositas, das heißt, mit einem Taillen-Hüftumfang-Quotienten im Bereich des oberen Quintils im Vergleich zu Frauen mit einem Taillen-Hüftumfang-Quotienten im Bereich des unteren Quintils ein 5-fach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes. Bei adipösen Männern war das Risiko um das 3-fache erhöht. Obwohl in europäischen und US-amerikanischen Bevölkerungsgruppen auch ein höherer BMI stark mit dem Diabetesrisiko in Verbindung steht, konnten wir in dieser afrikanischen Studienpopulation keinen solchen Zusammenhang beobachten. Die Ergebnisse legen somit eine Überprüfung der Gültigkeit etablierter anthropometrischer Grenzwerte zur Abschätzung des Diabetes-Risikos für afrikanische Frauen und Männer nahe. Der Zusammenhang zwischen Typ-2-Diabetes und dem familiären Auftreten von Diabetes in dieser ghanaischen Gruppe spricht zudem für eine erbliche Risikokomponente. Die bei Europäern am besten beschriebene genetische Risikovariante *TCF7L2* rs7903146 kommt bei Afrikanern häufiger vor (57%); sie ist jedoch schwächer mit Diabetes assoziiert, als in europäischen Bevölkerungsgruppen. Andere klassische Varianten wie *KCNJ11* rs5219 und *PPAR-gamma* rs1801282 sind kaum vertreten (0,1%).

Die bisher gewonnenen Ergebnisse bilden die Grundlage für ein durch die Europäische Kommission gefördertes Kooperationsprojekt. In fünf Zentren in Ghana (Land und Stadt), Amsterdam, London und Berlin werden 6.250 ghanaische Teilnehmer für die RODAM-*(Risk of Obesity and Diabetes in African Migrants)*-Studie (www.rod-am.eu) rekrutiert. Ziel ist es, den Einfluss von Ernährungs- sowie Lebensstilgewohnheiten, (epi)genetischen Faktoren und biochemischen Determinanten auf das Diabetesrisiko unter den unterschiedlichen regionalen Gegebenheiten zu untersuchen, um regionalbedingte Unterschiede zu identifizieren.

Möglichkeiten der Diabetesprädiktion

Alexandros Heraclides, Charlotte Jeppesen, Kristin Mühlenbruch

In einer Übersichtsarbeit haben wir alle bis Ende 2009 publizierten Diabetes-Risiko-Prädiktionsmodelle analysiert und die methodischen Aspekte ihrer Entwicklung und Validierung erörtert. Zu den von uns analysierten Modellen zählt auch der Deutsche Diabetes-Risiko-Test®, der auf den Daten der Potsdamer EPIC-Studie basiert (Abb. 2). Er ist sowohl als interaktiver Online-Test als auch als Fragebogen im Internet verfügbar (www.dife.de) und berücksichtigt Parameter wie Alter, Taillenumfang, Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil. Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit haben wir in einer Datenbank (www.dife.de/drpm-database) zusammengestellt. Die Datensammlung ermöglicht dem Nutzer, nach bestimmten Diabetes-Risiko-Tests zu suchen. Diese systematische Sammlung von Diabetes-Prädiktionsmodellen haben wir aktualisiert und den Inhalt von 163 auf 227 einzelne Modelle erweitert, die bis Dezember 2011 publiziert wurden. Hier von sind insgesamt 50 Modelle in externen Populationen validiert worden.

Das Ziel eines Diabetes-Risiko-Tests, wie dem DRT, ist eine möglichst präzise Vorhersage des Erkrankungsrisikos. Aus diesem Grund erforschen wir, inwiefern sich der DRT um neu identifizierte Risikofaktoren erweitern lässt. Die Beurteilung, inwiefern diese Erweiterung die Risikovorhersage präzisiert, wird üblicherweise anhand der Diskriminierungsgüte und der Reklassifizierung bestimmt. Der *Net Reclassification Improvement (NRI)* stellt eine Reklassifizierungsstatistik dar, die auf der Einordnung in vordefinierte Risikokategorien beruht. Unsere methodische Arbeit zu diesem NRI hat gezeigt, dass der Wert des NRI zum einen stark durch die Wahl der Risikogrenzen (*Cut-offs*) für die Kategorien, zum anderen aber auch durch die Anzahl der gewählten Kategorien beeinflusst wird (Abb. 3). Unsere Ergebnisse stärken somit die Empfehlung, nur klinisch relevante und etablierte Risikogruppen zu verwenden, besonders für die Evaluation von Modell-erweiterungen.

Unsere Abteilung geht weiterhin der Frage nach, ob Blutparameter wie die Plasmaglukose oder genetische Daten Diabetes-Prädiktionsmodelle wie den DRT weiter präzisieren können. Wir konnten feststellen, dass sich die Vorhersagegüte des Tests deutlich verbessert, wenn der Wert für die Plasmaglukose und der

of Tropical Medicine and International Health (*Charité – Universitätsmedizin Berlin*), we assessed nutritional behavior, physical activity, socioeconomic status, and clinical parameters of 1,466 participants. In the predominantly female and middle-aged study population, type 2 diabetes was associated with abdominal adiposity. Women with a waist-hip ratio in the upper quintile had a 5-fold greater risk of type 2 diabetes than women in the lower quintile. Obese men had a 3-fold higher risk. In contrast to European or US-American study populations, a higher BMI was not associated with diabetes risk. These results suggest that commonly used anthropometric cut-offs for estimation of diabetes risk may need to be re-evaluated to be applicable to African men and women. The association between family history of diabetes and diabetes risk suggests that genetic factors are relevant in this Ghanaian population as well. While the *TCF7L2* risk variant rs7903146 was more common in this population (57%), but with a weaker diabetes association, *KCNJ11* rs5219 und *PPAR-gamma* rs1801282, were rare (0.1%) compared to European populations.

These results are the basis for a cooperative project funded by the European Commission. Study participants (6,250) will be recruited in five regions: rural and urban Ghana, Amsterdam, London, and Berlin, in the RODAM Study (*Risk of Obesity and Diabetes in African Migrants*; www.rod-am.eu). Aim is to evaluate dietary and other lifestyle factors, as well as (epi)genetic and biochemical determinants of diabetes risk to identify location-linked differences in the respective risk factors.

Options for diabetes risk prediction

In a review, we analyzed all diabetes risk evaluation tests published before 2010 and the methodological aspects of their development and validation. One of the models analyzed is the German Diabetes Risk Score (DRS) (Fig. 2). It is available as an interactive online test and a questionnaire (www.dife.de). Our overview is presented in an online database (www.dife.de/drpm-database). This enables the user to search for specific risk tests. It has been updated from 163 to 227 single models (published up to December 2011), and includes 50 models validated in external populations.

The aim of a diabetes risk test such as the DRS is to predict the risk of developing diabetes accurately. Therefore, we are investigating how to enhance the DRS with newly identified risk factors. The improvement of risk prediction precision by such an extension is usually determined by discriminatory power and reclassification. The Net Reclassification Improvement (NRI) is a reclassification statistic based on the assignment to predefined risk categories. Our methodological approach showed that the NRI value is substantially influenced by the choice of risk thresholds (cut-offs) as well as the number of risk categories (Fig. 3). Our results support the recommendation to use only clinically relevant and established risk categories, especially for the evaluation of model extensions.

We also look into the added predictive value of blood parameters or genetic data for prediction models such as the DRS. We observed that predictive power of the test improved significantly when plasma glucose and HbA_{1c} values were included. Results from a joint DZD project also point out that novel approaches of biomarker research (metabolomics) can provide biomarker profiles suitable for diabetes prediction.

In this context, we also examined gene variants associated with a higher diabetes risk. Our previous analysis using 20 variants did not improve prediction of future diabetes risk. We extended the prediction model by using 42 established diabetes risk variants, but, again, our analyses within the Potsdam EPIC Study did not lead to a substantial improvement of predictive accuracy. Our results do suggest that the use of genetic information in subgroups of increased risk may improve the predictive power.

3 NRI for varying cut-off values (A) and a varying number of risk categories (B) for the comparisons of model 2 vs. model 1 and model 3 vs. model 2, EPIC Potsdam; Model 1: age, height, hypertension; Model 2: model 1 plus waist circumference; Model 3: model 2 plus moderate alcohol consumption, former smoker, current smoker (≥ 20 cig/day), diet, and physical activity

HbA_{1c}-Wert in die Risikoberechnung mit einbezogen werden. Zudem weisen Ergebnisse aus einem Gemeinschaftsprojekt mit Partnern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) darauf hin, dass auch neue Ansätze der Biomarkerforschung (Metabolomics) dazu geeignet sind, Biomarkerprofile zu generieren, die potenziell für eine Diabetesvorhersage nutzbar sind.

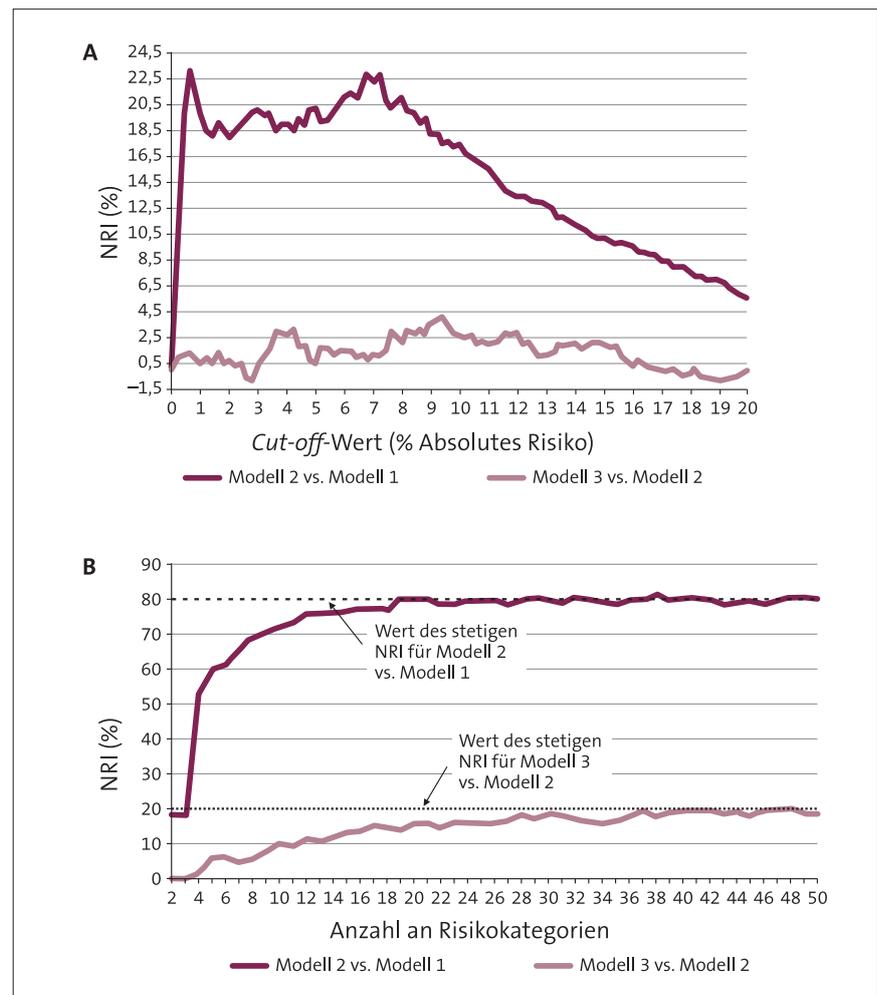
Zudem haben wir in diesem Zusammenhang mit einem erhöhten Typ-2-Diabetes-Risiko assoziierte Genvarianten geprüft. Unsere ersten Untersuchungen ergaben, dass die Informationen zu 20 dieser Genvarianten nicht ausreichen, um das Risiko für eine Diabeteserkrankung vorherzusagen.

Wir erweiterten unsere Untersuchun-

gen auf insgesamt 42 Genvarianten, allerdings zeigte unsere Analyse in der EPIC-Potsdam-Studie auch dadurch keine wesentliche Verbesserung der Vorhersage. Unsere Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass genetische Informationen in Subgruppen mit erhöhtem Risiko (höheres Alter, vorliegende Adipositas, familiäre Vorbelastung) zu einer verbesserten Vorhersage beitragen könnten.

Technische Mitarbeiter/innen

Sabine Böhm
Olga Kuxhaus
Bianka Miltz
Elly-Elwine Müller
Ingeburg Seiffert
Andreas Wernitz



3 Net Reclassification Improvement (NRI) für variierende Cut-off-Werte (A) und eine variierende Anzahl an Risikokategorien (B) für die Vergleiche von Modell 2 vs. Modell 1 und Modell 3 vs. Modell 2, untersucht in der Potsdamer EPIC-Studie
Modell 1: Alter, Körpergröße, Hypertoniestatus
Modell 2: Modell 1 plus Taillenumfang
Modell 3: Modell 2 plus moderater Alkoholkonsum, Ex-Rauchen, Rauchen (≥ 20 Zigaretten/Tag), Ernährung und körperliche Aktivität

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Danquah, I. et al.: Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors. *BMC Public Health* 12:210 (2012).

Enzenbach, C., Kröger, J., Zietemann, V., Jansen, E.H.J.M., Fritsche, A., Döring, F., Boeing, H., Schulze, M.B.: Erythrocyte membrane phospholipid polyunsaturated fatty acids are related to plasma C-reactive protein and adiponectin in middle-aged German women and men. *Eur. J. Nutr.* 50, 625-636 (2011).

Floegel, A., Stefan, N., Yu, Z., Mühlenbruch, K., Drogan, D., Joost, H.-G., Fritsche, A., Häring, H.-U., Hrabě de Angelis, M., Peters, A., Roden, M., Prehn, C., Wang-Sattler, R., Illig, T., Schulze, M.B., Adamski, J., Boeing, H., Pischon, T.: Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes* 62, 639-648 (2013).

Frank, L.K., Heraclides, A., Danquah, I., Bedu-Addo, G., Mockenhaupt, F.P., Schulze, M.B.: Measures of general and central obesity and risk of type 2 diabetes in a Ghanaian population. *Trop. Med. Int. Health.* 18, 141-151 (2013).

Kröger, J., Zieteman, V., Enzenbach, C., Weikert, C., Jansen, E.H.J.M., Döring, F., Joost, H.-G., Boeing, H., Schulze, M.B.: Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 93, 127-142 (2011).

Montonen, J., Boeing, H., Steffen, A., Lehmann, R., Fritsche, A., Joost, H.-G., Schulze, M.B., Pischon, T.: Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetologia* 55, 2613-2621 (2012).

Montonen, J., Drogan, D., Joost, H.-G., Boeing, H., Fritsche, A., Schleicher, E., Schulze, M.B., Pischon, T.: Estimation of the contribution of biomarkers of different metabolic pathways to risk of type 2 diabetes. *Eur. J. Epidemiol.* 26, 29-38 (2011).

Mühlenbruch, K., Heraclides, A., Steyerberg, E.W., Joost, H.-G., Boeing, H., Schulze, M.B.: Assessing improvement in disease prediction using net reclassification improvement: impact of risk cut-offs and

number of risk categories. *Eur. J. Epidemiol.* 28, 25-33 (2013).

Mühlenbruch, K., Jeppesen, C., Joost, H.-G., Boeing, H., Schulze, M.B.: The value of genetic information for diabetes risk prediction – differences according to sex, age, family history and obesity. *PLoS ONE* 8(5): e64307 (2013).

Sartorius, T., Staiger, H., Ketterer, C., Heni, M., Machicao, F., Guilherme, A., Grallert, H., Schulze, M.B., Boeing, H. et al.: Association of common genetic variants in the *MAP4K4* locus with prediabetic traits in humans. *PLoS ONE* 7(10):e47647 (2012).

Schulze, M.B., Thorand, B., Fritsche, A., Häring, H.U., Schick, F., Zierer, A., Rathmann, W., Kröger, J., Peters, A., Boeing, H., Stefan, N.: Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia* 55, 1660-1667 (2012).

The InterAct Consortium: Langenberg, C., Sharp, S., Schulze, M.B., Rolandsson, O., Overvad, K., Forouhi, N.G., Spranger, J., Drogan, D., Huerta, J.M., Arriola, L., de Lauzon-Guillan, B., Tormo, M.-J., Ardanaz, E., Balkau, B., Beulens, J.W.J., Boeing, H. et al.: Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Medicine* 9(6): e1001230 (2012).

The InterAct Consortium: Romaguera, D., Guevara, M., Norat, T., Langenberg, C., Forouhi, N.G., Sharp, S., Slimani, N., Schulze, M.B., Buijsse, B., Buckland, G., Molina-Montes, E., Sánchez, M.J., Moreno-Iribas, M.C., Bendinelli, B., Grioni, S., van der Schouw, Y.T., Arriola, L., Beulens, J.W., Boeing, H. et al.: Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. The InterAct project. *Diabetes Care* 34, 1913-1918 (2011).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Buijsse, B., Simmons, R.K., Griffin, S.J., Schulze, M.B.: Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol. Rev.* 33, 46-62 (2011).

Kröger, J., Schulze, M.B.: Recent insights into the relation of delta 5 desaturase and delta 6 desaturase activity to the development of type 2 diabetes. *Curr. Opin. Lipidol.* 23, 4-10 (2012).

Drittmittelprojekte External Funding

Rolle der alimentären und genetischen Modulation des Fettsäurestatus für das Erkrankungsrisiko für Typ-2-Diabetes
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 28.02.2007 – 30.09.2012

Initiierung des Aufbaus des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2009 – 31.12.2015

RODAM: Risk of Obesity and Diabetes in African Migrants (Type 2 diabetes and obesity among sub-Saharan African native and migrant populations: dissection of environment and endogenous predisposition)
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2012 – 31.12.2014

Department of Epidemiology

Head: apl. Prof. Dr. Heiner Boeing

Summary Nutrition is important for life and contributes to the well-being, functional and cognitive performance, and ultimately to the occurrence of diseases. The choice and amount of food ingested over the day and during life influence the risk for certain diseases or premature death, directly or indirectly.

However, which choice and amount of food is healthy? To answer this question, the Department of Epidemiology reveals existing relationships between nutrition and health, quantifies them, and puts them in context with a health-promoting lifestyle, thereby referring to the knowledge and results of the Department of Molecular Epidemiology and the Section Cardiovascular Epidemiology.

The department coordinates and implements the collection of data and biological samples for epidemiological investigations at DIfE. The data from questionnaires, physical examinations, and biological material from the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Study – with more than 519,000 study participants of both genders, including 27,548 from Potsdam and vicinity – constitutes one of the important backgrounds for this epidemiological work. From 1994 to 1998, the department recruited Potsdam participants for this long-term study and is doing a follow-up on disease incidence since then.

A newly established cooperative project with the second German EPIC center in Heidelberg can be seen as the first step to further develop the EPIC Study. In both centers, more than 800 study participants were re-interviewed (Fig. 1) and physically examined, including 24-h recalls, physical fitness, heart rate, physical activity, and determination of body composition by magnetic resonance tomography (MRT). Further, we collected feces for defining gut microbiota composition, fat biopsies for defining the metabolic activity of fat tissue, and hair and saliva for evaluating cortisol levels and thus chronic stress. The department will organize the data collection at the study center Berlin-South/Brandenburg of the future National Cohort (NaKo), which offers promising and broader research opportunities.

Zusammenfassung Ernährung ist lebensnotwendig und entscheidet mit über das Wohlbefinden, die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit und letztlich auch über das Entstehen von Krankheiten. Über die Auswahl und Menge der Lebensmittel, die wir über den Tag und im Laufe unseres Lebens verzehren, können wir direkt aber auch indirekt das Risiko beeinflussen, an bestimmten Krankheiten zu erkranken bzw. frühzeitig an ihnen zu versterben.

Doch welche Auswahl und Menge von bestimmten Lebensmitteln ist gesund? Um diese Frage zu beantworten, zeigt die Abteilung Epidemiologie bestehende Zusammenhänge zwischen Ernährung und Gesundheit auf, bewertet sie zahlenmäßig und stellt sie in den Kontext einer gesundheitsfördernden Lebensgestaltung. Dabei kann sie auf das Wissen und die Ergebnisse der Abteilung Molekulare Epidemiologie und der Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-Epidemiologie zurückgreifen.

Die Abteilung koordiniert und implementiert die Gewinnung der Daten und Proben für die epidemiologischen Auswertungen am DIfE. Die Befragungsdaten und biologischen Proben der europäischen EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)-Studie, mit europaweit über 519.000 männlichen und weiblichen Studienteilnehmern, darunter 27.548 Männer und Frauen aus Potsdam und Umgebung, bilden für die epidemiologischen Arbeiten eine wichtige Grundlage. Die Abteilung hat die Potsdamer Teilnehmer dieser Langzeitstudie zwischen 1994 und 1998

rekrutiert und seitdem hinsichtlich des Auftretens von Erkrankungen nachbeobachtet.

Ein angelaufenes neues Kooperationsprojekt mit dem zweiten deutschen EPIC-Zentrum in Heidelberg kann als erster Schritt gesehen werden, die EPIC-Studie weiter zu entwickeln. In beiden Zentren wurden jeweils über 800 EPIC-Studienteilnehmer erneut befragt (Abb. 1) und körperlich untersucht. Zu den durchgeführten Untersuchungsteilen zählten mehrere 24-Stunden-Erinnerungsprotokolle zum Lebensmittelverzehr, die Bestimmung der körperlichen Fitness, die Messung der Herzschlagfrequenz und der körperlichen Aktivität sowie die Bestimmung der Körperzusammensetzung (Fettmasse/fettfreie Körpermasse) mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Weiterhin sammelten wir Stuhlproben, um die Zusammensetzung der Mikrobiota im Darm der Studienteilnehmer zu bestimmen; ebenso entnahmen wir kleinere Fettgewebsproben sowie Haar- und Speichelproben, um die metabolische Aktivität des Fettgewebes bzw. die Belastung der Teilnehmer durch chronischen Stress anhand der Cortisolwerte zu bestimmen. Sehr vielversprechende und weitergehende Forschungsmöglichkeiten bietet zukünftig auch die Nationale Kohorte (NaKo), wobei die Abteilung die Datengewinnung im Studienzentrum Berlin Süd/Brandenburg organisieren wird.

Darüber hinaus arbeitet die Abteilung daran, neue, präzisere Erhebungsmethoden für die Ernährung und andere Lebensstilfaktoren zu entwickeln. Zudem



1 Erhebung von Ernährungsdaten mittels Fragebogen

optimiert sie bisherige methodische Ansätze wie die Nutzung des Internets zur Befragung oder den Einsatz von Geräten, beispielsweise zur objektiven Messung der körperlichen Aktivität.

Lebensmittel und Lebensmittelmuster

Brian Buijsse, Stefan Dietrich, Dagmar Drogan, Silke Feller, Anna Flögel, Marion Gottschald, Ulrich Harttig, Annika Steffen

Wissenschaftler der Abteilung waren federführend daran beteiligt, die epidemiologische Literatur zum Stand möglicher kausaler Zusammenhänge zwischen dem Gemüse- und Obstverzehr und chronischen Erkrankungen zusammenzufassen und hinsichtlich der Konsistenz der Ergebnisse zu bewerten. Nach unseren Ergebnissen spielen diese Lebensmittelmuster weiterhin eine wichtige Rolle im Rahmen einer präventiven Ernährung, insbesondere, um Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Krankheiten vorzubeugen. Weiterhin wurde in der EPIC-Potsdam-Studie systematisch untersucht, wie der Verzehr von 45 einzelnen Lebensmittelgruppen mit dem Risiko für chronische Erkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes und Krebs) zusammenhängt. Acht Lebensmittelgruppen waren mit dem Risiko für chronische Erkrankungen assoziiert, die innerhalb von acht Jahren Nachbeobachtungszeit auftraten. Zum Beispiel waren der Verzehr von viel Vollkornbrot und rohem Gemüse sowie ein geringer Konsum von rotem Fleisch mit einem verminderten Risiko für chronische Erkrankungen verbunden. Zudem beobachteten wir, dass Personen, die viel Vollkornbrot aßen, ein geringeres Risiko hatten, an Diabetes zu sterben. Darüber hinaus hatten nach unseren Daten Personen, die viel Fleisch erzeugnisse verzehrten, ein erhöhtes Risiko für Krebs im oberen Verdauungstrakt, jedoch nur, wenn sie Raucher waren.

Um zu klären, welche Stoffwechselwege der Verzehr von rotem Fleisch und Vollkornbrot in Verbindung mit dem Risiko für das kolorektale Karzinom und Typ-2-Diabetes beeinflusst, analysierten wir den Zusammenhang zwischen dem Verzehr dieser Lebensmittel und ausgewählten Biomarkern für den Glucosestoffwechsel, Adipositas, Entzündungen und oxidativen Stress. Demnach waren ein hoher Verzehr von rotem Fleisch und ein geringer Verzehr von Vollkornbrot mit einer niedrigeren Konzentration von Gammaglutamyltransferase und einer

höheren Konzentration von C-reaktivem Protein (CRP) im Blut assoziiert. Insbesondere der Parameter CRP ist interessant, da er ein Maß für die Entzündungsvorgänge im Körper ist. Die Beziehung zwischen rotem Fleisch und CRP ließ sich jedoch teilweise durch ein höheres Körpergewicht der Personen, die viel Fleisch aßen, erklären. Darüber hinaus untersuchen wir derzeit die Effekte des Lebensmittelverzehrs auf den Stoffwechsel. In diesen Untersuchungen bringen wir den Lebensmittelverzehr mit Plasma-Metaboliten in Verbindung, die mit Hilfe neuer technologischer Ansätze (*metabolomics*) im Blut bestimmt wurden.

Bei den Risikoanalysen die Ernährung im gesamten Zusammenhang zu betrachten, ist sinnvoll, da man sich nicht nur von einzelnen Lebensmitteln ernährt, sondern meist ein bestimmtes Muster von Lebensmitteln wählt. Um bestehende Lebensmittelmuster in der EPIC-Studie zu untersuchen, führten wir zunächst eine Hauptkomponentenanalyse durch und konnten so sieben Lebensmittelmuster beschreiben. Diese Lebensmittelmuster werden in Bezug auf das Risiko für Dickdarmkrebs und andere chronische Erkrankungen untersucht.

Die EPIC-Studie konnte auch zeigen, dass die Ernährungsempfehlungen der weltweit forschenden Organisation für Krebs und Ernährung (*World Cancer Research Fund*) mit einem abgesenkten Sterblichkeitsrisiko assoziiert sind.

Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness

Ulrich Harttig, Matthäus Vigl, Angelika Wientzek

Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness sind entscheidende ätiologische Faktoren für viele Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus sowie einige Tumorarten.

Bei 656 wieder eingeladenen EPIC-Studienteilnehmern konnten wir eine objektive Messung der körperlichen Aktivität mittels eines Sensors (Actiheart®) durchführen. Der Sensor zeichnet Herzfrequenz und Bewegung kombiniert auf und ermittelt daraus die Energiemenge, die die Studienteilnehmer durch körperliche Aktivität verbrauchten. Diese Daten erlauben auch eine Analyse der Intensität, Dauer und Frequenz der körperlichen Aktivität. Gleichzeitig setzten wir einen einfachen Steptest (Abb. 2) ein, um die kardiorespiratorische Fitness der Teilnehmer zu ermitteln. Wir konnten zeigen,

We are developing new, precise methods for collecting data on nutrition and other lifestyle factors. This includes optimization of current methodological approaches by using, e. g., the internet to collect food intake data or specific devices such as accelerometers to measure physical activity.

Foods and food patterns

The department played a leading role in a recent review on the epidemiological evidence of a causal association between fruit and vegetable intake and risk of chronic diseases. This review continued to show that fruits and vegetables contribute to a diet that prevents chronic diseases, in particular high blood pressure and cardiovascular diseases. Furthermore, a systematic analysis in the EPIC Potsdam Study was carried out to investigate which of the 45 food groups representing dietary intake in Potsdam relates to risk of chronic diseases (cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and cancer). Eight food groups appeared to be related with incident chronic disease risk after an eight-year follow-up. For example, high intakes of whole-grain bread and raw vegetables and low intake of red meat were associated with a lower risk of chronic disease. We also observed that subjects with a high intake of whole-grain bread were less likely to die from diabetes. The EPIC Study also showed that subjects with a high intake of processed meat have a higher risk of cancer of the upper digestive tract, but only in combination with smoking.

We analyzed the association between intake of red meat and whole-grain bread and selected biomarkers as well. A low intake of red meat and a high intake of whole-grain bread were related to lower blood concentrations of gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein (CRP). Especially the latter finding is interesting because CRP reflects inflammation processes in the body. However, the relationship between red meat and CRP was partially explained by a higher body weight in subjects eating more red meat.

To investigate common food patterns in the EPIC Study, we performed a principal component analysis and were able to identify seven food patterns. These food patterns are currently under investigation for their association with risk of colorectal cancer and other chronic diseases.

2 Measurement of physical fitness with the step test

Findings from the EPIC Study furthermore show that adherence to the dietary recommendations of the World Cancer Research Fund relates to a lower risk of mortality.

Physical activity and cardiorespiratory fitness

Physical activity and cardiorespiratory fitness are important etiological factors for many cardiovascular diseases, diabetes mellitus and some cancer entities. Objective measurement of physical activity was carried out in 656 re-invited participants from the EPIC Potsdam Cohort. The sensor (Acti-heart®) registered heart rate and acceleration from which physical activity related energy expenditure was estimated. In addition, intensity, duration and frequency of physical activity were recorded. A simple step test (Fig. 2) was also implemented to determine cardiorespiratory fitness. This data showed an independent association of both activity and fitness with anthropometric parameters, i. e., body mass index or waist circumference. Furthermore, correlations with serum metabolites, e. g., lipids and amino acids, were revealed. In another study comprising 5,859 diabetes mellitus patients, a higher self-reported physical activity score was associated with decreased mortality.

Anthropometric and metabolic parameters of obesity

The Department of Epidemiology found that study participants who consume a Mediterranean diet (assessed on the basis of the Mediterranean index) and/or are physically active, gain less weight and have less abdominal fat accumulation compared to those participants who do not practice these behaviors. Weight gain may also be influenced by gene–environment interactions, as supported by results showing that *TCF7L2 HapA* attenuates the positive association between animal protein intake and weight change. In another analysis, we demonstrated that it may be possible to predict high weight gain through dietary and lifestyle behaviors.



2 Bestimmung der körperlichen Fitness mittels Steptest

dass die körperliche Aktivität und die kardiorespiratorische Fitness unabhängig voneinander mit anthropometrischen Markern wie dem *Body-Mass-Index* (BMI) und dem Taillenumfang assoziiert sind. Ebenso konnten wir Zusammenhänge zwischen der körperlichen Aktivität, der kardiorespiratorischen Fitness und einigen Serum-Metaboliten wie Lipiden und Aminosäuren aufzeigen, die wichtig sind, um den Einfluss dieser Lebensstilfaktoren auf metabolische Prozesse besser zu verstehen. In einer anderen Studie mit 5.859 an Diabetes mellitus erkrankten Teilnehmern der EPIC-Studie wiesen wir nach, dass eine höhere körperliche Aktivität, die mittels eines Fragebogens erhoben wurde, mit einer geringeren Sterblichkeit einhergeht.

Anthropometrische und metabolische Parameter der Adipositas

Krasimira Aleksandrova, Ursula Bachlechner, Jana Förster, Annika Steffen

Anthropometrische Parameter und deren Indizes beschreiben die Körpermaße eines Menschen, wobei einige dabei helfen, die Körperfettmenge insgesamt zu bestimmen, während andere auch Aussagen über die Körperfettverteilung zulassen. Als besonders risikoreich gilt dabei die Ansammlung von Fett im Oberbauch, da viele für den Stoffwechsel wichtige Organe wie die Leber sich in diesem Bereich befinden und das Fettgewebe dort metabolisch besonders aktiv ist.

Die Abteilung Epidemiologie fand im

Rahmen eines EU-Projekts heraus, dass Studienteilnehmer, die sich mediterran ernähren (nach einem sogenannten Mittelmeerindex) sowie körperlich aktiv sind, über den Beobachtungszeitraum vergleichsweise weniger an Gewicht zunehmen und auch weniger Fett im Bauchraum einlagern. Die Gewichtsentwicklung eines Individuums beruht dabei vermutlich auch auf einer Gen-Umwelt-Interaktion, wie wir am Beispiel der Proteinaufnahme und der *TCF7L2-HapA*-Genvariante belegen konnten. Außerdem haben wir gezeigt, dass sich eine starke Gewichtszunahme anhand des Ernährungs- und Lebensstilverhaltens vorhersagen lässt.

Durch eine systematische Literaturanalyse konnten wir nachweisen, dass die Folgen der Adipositas neben anderen Erkrankungen auch die Krebserkrankungen betreffen. Zu den dafür verfügbaren Daten haben wir durch eigene Untersuchungen beigetragen. So konnten wir kürzlich einen Zusammenhang zwischen Parametern der zentralen Adipositas und dem Auftreten von Leberkrebs beobachten und zudem zeigen, dass die langfristige Gewichtszunahme sowohl mit Leber- als auch Dickdarmkrebs assoziiert ist. Unsere Untersuchungen von adipositas-assoziierten Biomarkern führte zu der Erkenntnis, dass der lösliche Leptinrezeptor im Blut, das hochdichte Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und das nicht-hochmolekulare Adiponectin mit dem Dickdarmkrebsrisiko zusammenhängen. Diese Blutparameter erklären dabei einen Großteil der Beziehung zwischen Adipositas und Kolonkrebs. Darüber hinaus

konnten wir beobachten, dass der Entzündungsparameter CRP sowohl mit Leber- als auch Dickdarmkrebs assoziiert ist.

Alkohol

Manuela Bergmann, Dagmar Drohan

Kaum eine andere Substanz zeigt in Assoziationsstudien scheinbar so widersprüchliche Effekte auf die Gesundheit wie der Alkohol. Die einen Forscher beschreiben eine günstige Wirkung des Alkohols, da weniger Herzinfarkte unter Alkoholkonsumenten auftreten. Die anderen beobachten deutlich negative Auswirkungen, da Alkoholtrinken mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen einhergeht, dies gilt besonders für Krebs des oberen Verdauungstraktes, des Darms und der Brust bei Frauen.

In der Abteilung Epidemiologie erforschten wir in den letzten Jahren die Effekte des lebenslangen Alkoholkonsums. Dabei fanden wir heraus, dass der Alkoholkonsum besonders mit der Körperfettverteilung, dem sogenannten Bierbauch, assoziiert ist. Das Trinken von Alkohol hatte auch deutliche Auswirkungen auf die Todesursache in der EPIC-Studie. Männer und Frauen mit

vergleichsweise hohem Alkoholkonsum hatten ein deutlich höheres Risiko, an einer alkoholbedingten Krebserkrankung, einer Erkrankung der Verdauungs- oder Atmungsorgane oder einem Unfall zu sterben als Frauen oder Männer, die ihr Leben lang nur sehr wenig Alkohol konsumiert hatten. Wir konnten auch zeigen, dass ein niedrigeres relatives Risiko für einen Tod durch Herzinfarkt möglicherweise durch das Wirken konkurrierender Todesursachen (wie zum Beispiel Krebs) erklärbar sein könnte. Darüber hinaus fanden wir heraus, dass genetische Faktoren, die für den Alkoholstoffwechsel verantwortlich sind, für das Herzinfarktrisiko keine Rolle spielen.

Technische Mitarbeiter/innen

Kay Behling
Wolfgang Bernigau
Birgit Czullay
Dr. Sylvia Gastell
Christine Hofmann
Gudrun Kämnitz
Ellen Kohlsdorf
Kathrein Kühn
Daniela Nagel
Silke Navia Fruth
Robert Otto
Herbert Piechot
Elektra Polychronidou

On the basis of systematic literature analyses, we concluded that obesity is related to cancer risk, in addition to other chronic diseases. A number of studies conducted within our department have contributed to this line of research. Thus, we were able to show that measures of abdominal obesity are strongly related to liver cancer. Furthermore, we recently reported on the association of long-term weight gain with both liver and colon cancer. Our research on the role of obesity-related biomarkers and cancer has established the relative importance of circulating soluble leptin receptor, high-density-lipoprotein (HDL) cholesterol, and non-high-molecular-weight adiponectin in the development of colon cancer. These blood parameters explained much of the relation between obesity and colon cancer. Our results also suggest that C-reactive protein, a biomarker of chronic low-grade inflammation, is related to risk of colon and liver cancers.

Alkohol

No substance other than alcohol has conflicting effects on health. Some researchers concluded that alcohol is beneficial for health due to the lower rates of heart attacks among alcohol consumers compared to non-consumers. Others observed increased risks for some types of cancer, such as cancers of the upper gastrointestinal tract, colon, and breast in women with higher alcohol consumption.

In our investigations within the EPIC Study, we found that lifetime alcohol consumption was positively associated with abdominal fat distribution, the so-called "beer belly". Alcohol use was also significantly related to the cause of death. Men and women with comparably high alcohol consumption had a notably higher relative risk of death from alcohol-related cancer, diseases of the digestive or respiratory organs, and accidents. We were also able to show that the apparent lower risk of death from heart attack could be explained by competing causes of death (such as cancer).

Drittmittelprojekte

External Funding

Untersuchung der Assoziation zwischen chronischem Stress und Körperfettverteilung sowie zwischen chronischem Stress und Ernährung innerhalb der EPIC-Potsdam Kohorte
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.05.2011 – 30.04.2014

Adipositas, körperliche Aktivität und Ernährung als Schlüsselfaktoren in der Ätiologie und Prävention von Krebs, Herzinfarkt, Schlaganfall und vorzeitigem Tod
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.01.2009 – 31.12.2014

Vitamin D und kardiovaskuläre Gesundheit – von experimenteller und epidemiologischer Evidenz zu innovativen Lebensmitteln
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2010 – 30.06.2013

Kompetenznetz Adipositas: Verbund „Das Lebensphasenmodell in der Adipositasforschung: Von der Epidemiologie bis hin zu künftigen Präventionsstrategien“ TP 2: „Determinanten und Konsequenzen der Gewichtszunahme bei Erwachsenen“
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.02.2012 – 31.01.2015

Nationale Kohorte – Pilotstudien
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.05.2011 – 30.04.2013

TORNADO: Molecular Targets Open for Regulation by the gut flora – New Avenues for improved Diet to Optimize European health
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.09.2009 – 31.08.2013

HPV-AHEAD: Role of human papillomavirus infection and other co-factors in the aetiology of head and neck cancer in India and Europe
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.09.2011 – 31.08.2015

RAPID: Rheumatoid Arthritis and Periodontal Inflammatory Disease; Marie Curie Actions – ITN
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.04.2012 – 31.03.2016

EPIC-CVD: Individualized CVD risk assessment: tailoring targeted and cost-effective approaches to Europe's diverse populations
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2012 – 31.12.2015

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Aleksandrova, K., Boeing, H. et al.: Total and high-molecular weight adiponectin and risk of colorectal cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Carcinogenesis* 33, 1211-1218 (2012).

Aleksandrova, K., Boeing, H. et al.: Leptin and soluble leptin receptor in risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. *Cancer Res.* 72, 5328-5337 (2012).

Aleksandrova, K., Nimptsch, K., Pischon, T.: Obesity and colorectal cancer. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 5, 61-77 (2013).

Aleksandrova, K., Drogan, D., Boeing, H. et al.: Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int. J. Cancer*, [Epub ahead of print] doi: 10.1002/ijc.28368 (2013).

Aleksandrova, K., Pischon, T., Buijsse, B., ... , Boeing, H.: Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur. J. Cancer*, [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.021 (2013).

Boeing, H., ... , Schulze, M. et al.: Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur. J. Nutr.* 51, 637-663 (2012).

Fisher, E., Meidtner, K., ... , Boeing, H.: Influence of dietary protein intake and glycemic index on the association between *TCF7L2* HapA and weight gain. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 1468-1476 (2012).

Floegel, A., Stefan, N., Yu, Z., Mühlenbruch, K., Drogan, D., Joost, H.-G., ... , Schulze, M.B., Adamski, J., Boeing, H., Pischon, T.: Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes* 62, 639-648 (2013).

Montonen, J., Boeing, H., Fritsche, A., Schleicher, E., Joost, H.-G., Schulze, M.B., Steffen, A., Pischon, T.: Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur. J. Nutr.* 52, 337-345 (2013).

Sluik, D., Buijsse, B., ... , Boeing, H., Nöthlings, U.: Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus. A prospective study and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 172, 1285-1295 (2012).

Steffen, A., Bergmann, M.M., ... , Boeing, H.: Meat and heme iron intake and risk of squamous cell carcinoma of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 21, 2138-2148 (2012).

Steffen, A., Sørensen, T.I., Knüppel, S., ... , Boeing, H.: Development and validation of a risk score predicting substantial weight gain over 5 years in middle-aged European men and women. *PLoS ONE* 8(7):e67429 (2013).

von Ruesten, A., Feller, S., Bergmann, M.M., Boeing, H.: Diet and risk of chronic diseases: results from the first 8 years of follow-up in the EPIC-Potsdam Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 67, 412-419 (2013).

Wientzek, A., Tormo Díaz, M.-J., Huerta Castaño, J. M., Amiano, P., Arriola, L., Overvad, K., Ostergaard, J. N., Charles, M.-A., Fagherazzi, G., Palli, D., Bendinelli, B., Skeie, G., Borch, K. B., Wendel-Vos, W., de Hollander, E., May, A. M., den Ouden, M. E. M., Trichopoulou, A., Valanou, E., Söderberg, S., Franks, P. W., Brage, S., Vigl, M., Boeing, H., Ekelund, U.: Cross-sectional associations of objectively measured physical activity, cardiorespiratory fitness and anthropometry in European adults. *Obesity*, [Epub ahead of print] doi: 10.1002/oby.20530. (2013).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Boeing, H.: Obesity and cancer – The update 2013. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 27, 219-227 (2013).

Section: Cardiovascular Epidemiology

Head: PD Dr. Cornelia Weikert

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Deutschland und europaweit dar. Im Mittelpunkt unserer Forschung steht die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Ernährungsfaktoren, Biomarkern, genetischen Varianten und den kardiovaskulären Endpunkten Herzinfarkt und Schlaganfall in der Potsdamer EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)-Studie. Im Rahmen des EPIC-CVD-Konsortiums erforschen wir Risikofaktoren für Herzinfarkt und Schlaganfall auf europäischer Ebene. Zudem etablieren wir das Krankheitsbild Herzinsuffizienz als weiteren kardiovaskulären Endpunkt in der Studie.

Biomarker

Maria Arregui Rementeria, Romina di Giuseppe

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind multifaktoriell bedingt. Deshalb sind auch Biomarker unterschiedlichster Stoffwechselwege von Interesse. Wir untersuchten im Berichtszeitraum insbesondere Biomarker des Leberstoffwechsels, Adipositas (Fettsucht)-assoziierte Marker, aber auch Marker des Mineralhaushaltes im Zusammenhang mit den kardiovaskulären Endpunkten.

Adipositas zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Hierbei scheint insbesondere die

Freisetzung bioaktiver Substanzen aus dysfunktionellem Fettgewebe im Bauchraum die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zu begünstigen. Adiponectin ist ein Adipokin, dem anti-inflammatorische, antiatherogene und anti-thrombotische Effekte sowie eine die Insulinsensitivität verbessernde Wirkung zugeschrieben werden. Diese Evidenz wurde aus Zell- und Tierversuchen generiert. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Adiponectinspiegeln und der koronaren Herzkrankheit wurde zunächst eine inverse Beziehung beschrieben, die aber in den letzten Jahren durch Negativbefunde relativiert wurde. Hinsichtlich der Beziehung zwischen den Adiponectinspiegeln und dem Schlaganfallrisiko bestand ebenfalls kein klares Bild. Wir haben deshalb unsere in der Potsdamer EPIC-Studie gewonnenen Ergebnisse, im Rahmen eines systematischen Reviews einschließlich einer Meta-Analyse gemeinsam mit den bisherigen Studiendaten ausgewertet (Abb. 1). Unter Berücksichtigung der wichtigsten bekannten Einflussfaktoren beobachteten wir bei erhöhten Adiponectinspiegeln eher ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass kein klarer Zusammenhang zwischen Adiponectinspiegeln und dem Risiko für das Auftreten eines späteren ischämischen Schlaganfalles besteht. Die Bedeutung von Adiponectin in der Prädiktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen muss somit insgesamt relativiert werden.

The focus of our working group is to investigate possible relationships between nutritional factors, biomarkers, and genetic variants, and the cardiovascular disease endpoints myocardial infarction, stroke and heart failure in the framework of the Potsdam EPIC (*European prospective investigation into cancer and nutrition*) Study.

Biomarkers

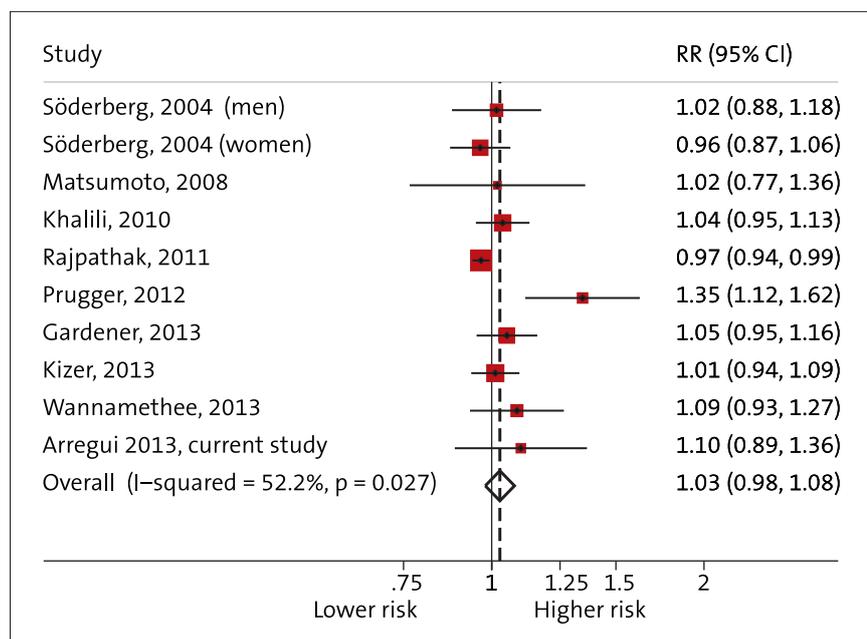
Cardiovascular diseases have multifactorial origins, so we have focused on the investigation of biomarkers of different metabolic pathways. In the reporting period, we investigated biomarkers of liver metabolism, mineral metabolism, and obesity-associated markers in relation to cardiovascular endpoints.

Obesity is one major risk factor for cardiovascular disease, whose development apparently is promoted by release of bioactive substances from dysfunctional adipose tissue in the abdomen. Adiponectin is an adipokine to which anti-inflammatory, anti-atherogenic, and anti-thrombotic as well as insulin-sensitizing properties are attributed. Early studies suggested an inverse association between adiponectin levels and risk of coronary heart disease, but this was rejected by more recent findings. Also unclear is the evidence linking adiponectin levels and stroke risk. We therefore did a systematic review, including a meta-analysis, of data from 10 studies, including the EPIC-Potsdam Study (Fig. 1). Taking into account the most important confounding factors, we observed a slightly increased risk of stroke at higher adiponectin levels, so we concluded that there is no clear association with future risk of ischemic stroke. Therefore, the potential role of adiponectin in prediction of cardiovascular disease should be reassessed.

Genetics

We use genetic markers (Mendelian randomization approach) to analyze causal links observed in epidemiological studies.

Our project was to see whether there is a causal relationship between alcohol consumption and the risk of myocardial



1 Multivariable adjusted Relative Risks (RR) and 95 % Confidence Intervals (CI) for a stroke per 5 µg/ml increase in Adiponectin; investigated in ten studies including data from the Potsdam EPIC-cohort

1 Multivariable adjusted relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI), per 5 µg/ml adiponectin increase, from 10 studies (including Potsdam EPIC)

infarction or stroke. The enzyme alcohol dehydrogenase (ADH) determines the rate of ethanol breakdown in the liver, and therefore may influence the effect of alcohol on metabolism. Based on EPIC-Potsdam data and that of previous studies, we did a meta-analysis on the association of *ADH* gene variants (polymorphisms) with cardiovascular disease risk. Although these polymorphisms were partly associated with differences in alcohol consumption, we found no significant association between the gene variants and risk for cardiovascular disease.

Hypothesis-driven investigations of gene–environment interactions are another focus of our work, including i. a. the relationship between a functional single nucleotide polymorphism (SNP) of the microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) and cardiovascular disease risk. For the first time, we observed an interaction between the SNP and cholesterol levels. Our study suggests that carriers of the rare *MTTP* -164T>C variant, especially those with low cholesterol levels, have an increased risk of developing cardiovascular disease. So individuals with a low cholesterol level, normally known to have a low cardiovascular disease risk, may be at high risk when having such a genetic predisposition.

Heart failure

Completion of the 4th follow-up of the Potsdam EPIC Study revealed nearly 300 incident cases of medically verified heart failure. As expected, we observed an increased risk of heart failure when one or more classical cardiovascular risk factors such as coronary heart disease, hypertension, diabetes, obesity, smoking, and dyslipoproteinemia were present. Furthermore, possible relationships between dietary factors and biomarkers and the risk of heart failure were studied. For example, we showed that the fibroblast growth factor 23 (FGF23), an important regulator of phosphate and vitamin D metabolism, is associated with the risk of heart failure.

Genetik

Maria Arregui Rementeria, Romina di Giuseppe

Wir nutzen genetische Marker, um die Kausalität von Zusammenhängen zu untersuchen, die wir in epidemiologischen Studien beobachten. Die Methode der *Mendelian Randomization* wird v. a. verwendet, um die Kausalität von Zusammenhängen zwischen Biomarkern und dem Entstehen von Krankheiten zu überprüfen. Dieses Verfahren kann aber auch für andere Einflussfaktoren wie den Lebensstil zum Einsatz kommen. Im hier beschriebenen Projekt untersuchten wir, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Risiko für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall besteht. Das Enzym Alkohol-Dehydrogenase (ADH) bestimmt die Geschwindigkeit des Alkoholabbaus in der Leber und beeinflusst somit auch potenziell die Wirkung des Alkohols auf den Stoffwechsel. Basierend auf den Potsdamer EPIC-Daten und den Daten früherer Studien untersuchten wir im Rahmen einer Meta-Analyse, inwiefern Varianten (Polymorphismen) der *ADH*-Gene mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind. Obwohl die Polymorphismen zum Teil mit Unterschieden im Alkoholkonsum einhergingen, fanden wir keine relevanten Zusammenhänge zwischen den Genvarianten und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Einen weiteren Schwerpunkt unserer Arbeit stellt die hypothesengetriebene Untersuchung von Gen-Umwelt-Interaktionen dar. Beispielsweise untersuchten wir Zusammenhänge zwischen einem funktionellen Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*; SNP) des *Microsomal Triglyceride Transfer Proteins* (MTTP) und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Wir stellten erstmals fest, dass eine Interaktion zwischen dem SNP und der Höhe der Cholesterinspiegel besteht. Unsere Untersuchungen weisen darauf

hin, dass Träger der seltenen -164T>C-Variante insbesondere bei niedrigeren Cholesterinspiegeln ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Das heißt, auch Personen mit niedrigem Cholesterinspiegel, die eigentlich ein anerkannt geringeres kardiovaskuläres Risiko besitzen, können bei entsprechender genetischer Vorbelastung gefährdet sein.

Herzinsuffizienz

Romina di Giuseppe, Janine Wirth

Im Zuge der Alterung der Gesellschaft nimmt das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz stetig an Bedeutung zu. Die therapeutischen Möglichkeiten sind nach wie vor eingeschränkt. Deshalb besteht ein großes Interesse an der Identifikation weiterer beeinflussbarer Risikofaktoren. Bis zum Ende der 4. Nachbeobachtungsrunde der Potsdamer EPIC-Studie wurden nahezu 300 neu aufgetretene Herzinsuffizienzfälle medizinisch verifiziert. Erwartungsgemäß beobachteten wir ein erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko beim Vorliegen einer oder mehrerer der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Diabetes, Adipositas, Rauchen und Dyslipoproteinämie. Darüber hinaus untersuchen wir derzeit die Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren sowie Biomarkern und dem Risiko für eine Herzinsuffizienz. Wir überprüfen sowohl die Relevanz bekannter Biomarker wie z. B. dem N-terminalen Fragment des *Brain Natriuretic Peptide*-Vorläuferproteins (NT-proBNP) für die Vorhersage von Herzinsuffizienzfällen in Subgruppen als auch neue Marker für diese Erkrankung. Beispielsweise konnten wir zeigen, dass der *Fibroblast Growth Factor* 23 (FGF23), ein wichtiger Regulator des Phosphat- und Vitamin-D-Haushaltes, ebenfalls mit dem Risiko für eine Herzinsuffizienz assoziiert ist.

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Arregui, M., Buijsse, B., Stefan, N., Corella, D., Fisher, E., di Giuseppe, R., Coltell, O., Knüppel, S., Aleksandrova, K., Joost, H.-G., Boeing, H., Weikert, C.: Heterogeneity of the stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) gene and metabolic risk factors in the EPIC-Potsdam Study. *PLoS ONE* 7(11): e48338 (2012).

Arregui, M., Fisher, E., Knüppel, S., Buijsse, B., di Giuseppe, R., Fritsche, A., Corella, D., Willich, S.N., Boeing, H., Weikert, C.: Significant associations of the rs2943634 (2q36.3) genetic polymorphism with adiponectin, high density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke. *Gene* 494, 190-195 (2012).

Crowe, F.L., Roddam, A.W., Key, T.J., Appleby, P.N., Overvad, K., Jakobsen, M.U., Tjønneland, A., Hansen, L., Boeing, H., Weikert, C. et al.: Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart Study. *Eur. Heart J.* 32, 1235-1243 (2011).

Drogan, D., Sheldrick, A.J., Schütze, M., Knüppel, S., Andersohn, F., di Giuseppe, R., Herrmann, B., Willich, S.N., Garbe, E., Bergmann, M.M., Boeing, H., Weikert, C.: Alcohol consumption, genetic variants in alcohol dehydrogenases, and risk of cardiovascular diseases: a prospective study and meta-analysis. *PLoS ONE* 7(2): e32176 (2012).

di Giuseppe, R., Hirche, F., Montonen, J., Buijsse, B., Dierkes, J., Stangl, G.I., Boeing, H., Weikert, C.: Reliability of plasma fibroblast growth factor 23 as risk biomarker in epidemiological studies measured over a four-month period. *Ann. Clin. Biochem.* 49, 542-545 (2012).

di Giuseppe, R., Pechlivanis, S., Fisher, E., Arregui, M., Weikert, B., Knüppel, S., Buijsse, B., Fritsche, A., Willich, S.N., Joost, H.-G., Boeing, H., Moebus, S., Weikert, C.: Microsomal triglyceride transfer protein -164 T > C gene polymorphism and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Potsdam case-cohort study. *BMC Med. Genet.* 14:19 (2013).

Kühn, T., Teucher, B., Kaaks, R., Boeing, H., Weikert, C., Buijsse, B.: Fish consumption and the risk of myocardial infarction and stroke in the German arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Germany). *Br. J. Nutr.* 110, 1118-1125 (2013).

Leenders, M., Sluijs, I., Ros, M.M., Boshuizen, H.C., Siersema, P.D., Ferrari, P., Weikert, C., Tjønneland, A., Olsen, A., Boutron-Ruault, M.C., Clavel-Chapelon, F., Nailler, L., Teucher, B., Li, K., Boeing, H., Bergmann, M.M. et al.: Fruit and vegetable consumption and mortality: European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 178, 590-602 (2013).

von Ruesten, A., Weikert, C., Fietze, I., Boeing, H.: Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *PLoS ONE* 7(1): e30972 (2012).

Sluik, D., Beulens, J.W., Weikert, C., van Dieren, S., Spijkerman, A.M., van der A, D.L., Fritsche, A., Joost, H.-G., Boeing, H., Nöthlings, U.: Gamma-glutamyltransferase, cardiovascular disease and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 28, 284-288 (2012).

Weikert, C., Drogan, D., di Giuseppe, R., Fritsche, A., Buijsse, B., Nöthlings, U., Willich, S.N., Berger, K., Boeing, H.: Liver enzymes and stroke risk in middle-aged German adults. *Atherosclerosis* 228, 508-514 (2013).

Drittmittelprojekte External Funding

Die Rolle von FGF23 bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen
Finanzierung: Deutsche Stiftung Herzforschung
Laufzeit: 01.09.2011 – 31.07.2013

EPIC-CVD: Individualized CVD risk assessment: tailoring targeted and cost-effective approaches to Europe's diverse populations
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2012 – 31.12.2015

Department of Gastrointestinal Microbiology

Head: Prof. Dr. Michael Blaut

Summary The human intestinal tract is populated by approximately 10^{14} microorganisms. This microbial community affects important host functions including gastrointestinal metabolism, epithelial cell growth, and colonization resistance against pathogens. However, intestinal bacteria have also been implicated in inflammatory bowel diseases, colorectal cancer and obesity. We aim to elucidate the effect of diet on the development, composition, and activity of the intestinal microbiota to define the role of intestinal bacteria in the development and prevention of diseases. In this context we have studied the bioactivation of dietary polyphenols by intestinal bacteria and how intestinal bacteria respond to nutrition and host factors.

Bioactivation of isoflavones by intestinal bacteria in gnotobiotic* rats

Isoflavones are polyphenolic secondary plant metabolites that have been implicated in the prevention of breast, prostate, and colon cancer as well as osteoporosis and obesity. Soy products are rich in isoflavones such as daidzein and genistein glycosides. The daidzein metabolite equol is exclusively formed by bacteria in the gut and exhibits biological effects exceeding those of its precursor compound. *Slackia isoflavoniconvertens* (Fig. 1A) is one of the few equol-forming gut bacteria identified in humans. This bacterium also converts genistein to 5-hydroxy-equol. The *in vivo* metabolization of dietary daidzein and genistein by *S. isoflavoniconvertens* was investigated in soy-fed rats harboring a simplified human microbiota without (control rats) or with *S. isoflavoniconvertens* (SIA rats). *S. isoflavoniconvertens* stably colonized the intestine of the rats (Fig. 1B). The bacterial daidzein metabolite equol was found in intestinal contents, plasma and urine of SIA rats but not of control rats (Fig. 2). Our study demonstrated for the first time the *in vivo* transformation of genistein to 5-hydroxy-equol, which was detected solely in intestinal contents and urine of the SIA rats (Fig. 2). The main metabolite produced from genistein

Zusammenfassung Der menschliche Darm wird von etwa 10^{14} Mikroorganismen besiedelt. Diese mikrobielle Gemeinschaft beeinflusst eine Reihe wichtiger Funktionen des Menschen wie den gastrointestinalen Stoffwechsel, das Wachstum der Epithelzellen im Darm und die Kolonisationsresistenz des Darms gegenüber Krankheitserregern. Allerdings werden Darmbakterien auch mit entzündlichen Darmerkrankungen, Darmkrebs und Adipositas in Verbindung gebracht. Wir wollen aufklären, wie die Ernährung die Entwicklung, die Zusammensetzung und die Aktivität der Darmmikrobiota beeinflusst, um die Rolle der Darmbakterien bei der Entstehung und Verhinderung von Erkrankungen wie Krebs und Adipositas aufzudecken. In diesem Zusammenhang untersuchten wir die Bioaktivierung von Polyphenolen durch Darmbakterien und gingen der Frage nach, wie sich Darmbakterien an Nahrungs- und Wirtsfaktoren anpassen.

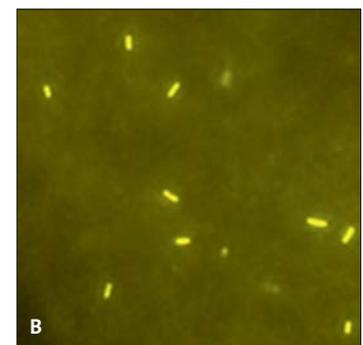
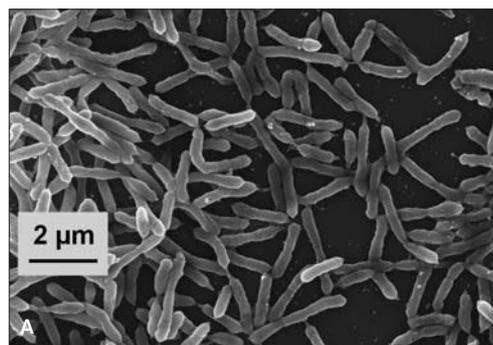
Bioaktivierung von Isoflavonen durch Darmbakterien in gnotobiotischen* Ratten

Annett Braune, Anastasia Matthies, Christine Schröder

Isoflavone sind polyphenolische Pflanzeninhaltsstoffe, die mit der Prävention von Brust-, Prostata- und Kolonkrebs sowie Osteoporose und Adipositas in Verbindung gebracht werden. Sojaprodukte sind reich an Isoflavonen wie Daidzein- und Genistein-Glykosiden. Der Daidzein-Metabolit Equol wird ausschließlich durch Bakterien im Darm gebildet und ist im Vergleich zu seinem Ausgangsstoff biologisch wirksamer. Kürzlich isolierten wir *Slackia isoflavoni-*

convertens (Abb. 1A) als eines der wenigen identifizierten Equol-bildenden Darmbakterien des Menschen. Dieses Bakterium setzt ebenfalls Genistein zu 5-Hydroxyequol um. Um die Isoflavonumsetzende Fähigkeit von *S. isoflavoniconvertens in vivo* nachzuweisen, untersuchten wir die Metabolisierung von Daidzein und Genistein in mit Soja gefütterten Ratten. Die Ratten hatten wir zuvor mit einer vereinfachten humanen Darmmikrobiota ohne (Kontroll-Ratten) bzw. mit *S. isoflavoniconvertens* (SIA-Ratten) assoziiert. *S. isoflavoniconvertens* besiedelte den Darm der Ratten dauerhaft (Abb. 1B). Den bakteriellen Daidzein-Metaboliten Equol wiesen wir in Darminhalt, Plasma und Urin der SIA-Ratten, jedoch nicht in entsprechenden Proben der Kontroll-Ratten nach (Abb. 2). Zudem wiesen wir in unserer Studie erstmals die Bildung des analogen Genistein-Metaboliten, 5-Hydroxyequol, in Darminhalt und Urin der SIA-Ratten nach (Abb. 2). Dieser Metabolit lag in erheblich geringeren Konzentrationen als Equol vor. Als Hauptmetabolit von Genistein wurde das Zwischenprodukt Dihydrogenistein gebildet. Die Konzentrationen von Daidzein und Genistein waren in allen Proben der SIA-Ratten erheblich geringer als in denen der Kontroll-Ratten (Abb. 2). Die beobachtete Aktivität in unserem gnotobiotischen Rattenmodell spricht dafür, dass *S. isoflavoniconvertens* durch die Bildung von Equol und 5-Hydroxyequol auch im Menschen zur Bioaktivierung von Daidzein und Genistein beitragen kann.

* gnotobiotische Ratten: keimfreie Ratten oder Ratten, die gezielt mit bestimmten Darmbakterien besiedelt wurden.



1 (A) Scanning electron micrograph of *Slackia isoflavoniconvertens*; (B) FISH analysis of gut content of a SIA rat with a species-specific oligonucleotide probe for *S. isoflavoniconvertens*; Dilution: 1/10; Magnification: 100 ×

1 (A) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Slackia isoflavoniconvertens*; (B) Nachweis von *S. isoflavoniconvertens* im Darminhalt einer SIA-Ratte mittels Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung (FISH) unter Verwendung einer speziesspezifischen Oligonukleotid-Sonde. Verdünnung: 1/10; Vergrößerung: 100 ×

	Darminhalt (nmol/g FG)		Plasma (µmol/L)		Urin (µmol/L)	
	SIA	Kontrolle	SIA	Kontrolle	SIA	Kontrolle
Daidzein	23,3*	222	0,6*	2,9	137*	411
Dihydrodaidzein	3,6*	n.d.	n.d.	n.d.	2,8	10,4
Equol	127*	n.d.	5,2*	n.d.	277*	n.d.
Genistein	42,6*	137	0,6*	5,1	122*	444
Dihydrogenistein	46,5*	n.d.	4,7*	n.d.	146*	5,7
5-Hydroxyequol	10,1*	n.d.	n.d.	n.d.	17,5*	n.d.

■ Konzentration von Daidzein und Genistein und deren Metaboliten im Darminhalt (Zäkum), Plasma und Urin der SIA- und Kontroll-Ratten; Mediane, n = 10; *statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrolle, P < 0.001

Rolle von Darmbakterien bei der Entwicklung von Adipositas

Laura Hanske, Gunnar Loh, Nora Pfeiffer, Anni Woting

Übergewicht geht mit einer Verschiebung der Anteile der dominanten Phyla Firmicutes und Bacteroidetes in der humanen sowie der Mausmikrobiota einher. Eine fettreiche Diät führt zu einem erhöhten Anteil an Erysipelotrichaceae, einer Familie innerhalb der Firmicutes. Es wird daher vermutet, dass Vertreter dieser Bakterienfamilie für die Entstehung von Übergewicht und dessen Begleiterkrankungen verantwortlich sind. Um diese Hypothese zu überprüfen, verwendeten wir ein Mausmodell mit einer vereinfachten Darmmikrobiota (*simplified human intestinal microbiota*, SIHUMI): *Anaerostipes caccae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium longum*, *Blautia producta*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium butyricum*, *Escherichia coli* und *Lactobacillus plantarum*. Das Bakterium *C. ramosum* gehört zu den Erysipelotrichaceae und könnte an der Entstehung von Übergewicht beteiligt sein. Um mögliche Einflüsse von *C. ramosum* auf den Energiestoffwechsel des Wirtes zu untersuchen, verwendeten wir ein zweites gnotobiotisches Mausmodell. Die entsprechenden Mäuse waren mit denselben Spezies besiedelt bis auf *C. ramosum*, der in dem Konsortium fehlte (SIHUMI-Cra). Wir verfolgten die Körpergewichtsentwicklung beider Mausmodelle bei Fütterung einer Niedrigfett-diät (LFD) oder einer Hochfett-diät (HFD) über vier Wochen und verglichen danach Körpergewicht und Körperfett der verschiedenen Tiergruppen. Die SIHUMI-Mäuse blieben auf der LFD normalgewichtig, während sie auf der HFD eine starke Gewichtszunahme zeigten. Im Gegensatz dazu blieben die SIHUMI-Cra-Mäuse auf der LFD und der HFD schlank (Abb. 3). Das Körpergewicht und die Menge des epididymalen Fetts der HFD gefütterten SIHUMI-Cra-Mäuse war

signifikant geringer als das der HFD gefütterten SIHUMI-Mäuse (Abb. 3, 4). Die Tiere zeigten keine Unterschiede in ihrer Energieaufnahme. Die höhere Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren in den Fäzes der SIHUMI-Mäuse lässt eine größere Energieausbeute aus der Nahrung durch die Anwesenheit von *C. ramosum* vermuten. Ebenso könnte aber auch eine geschwächte Darmbarriere Übergewicht fördern. Einige Forscher gehen davon aus, dass fettreiche Diäten die Darmdurchlässigkeit erhöhen und dadurch mehr Lipopolysaccharide (LPS) aus dem Darm ins Blut gelangen. Erhöhte LPS-Konzentrationen im Plasma werden wiederum mit dem Auftreten von subklinischen Entzündungen in Zusammenhang gebracht, welche mit dem Metabolischen Syndrom einhergehen. Wir testeten daraufhin die Darmdurchlässigkeit in unseren beiden Mausmodellen in Abhängigkeit von den Diäten und der Anwesenheit von *C. ramosum*. Dabei zeigten sich keine Unterschiede in der Darmpermeabilität der SIHUMI- und der SIHUMI-Cra-Mäuse. Wir nehmen daher an, dass LPS in unserem Mausmodell nicht an der Entstehung von Übergewicht beteiligt sind. Ebenso wäre auch denkbar, dass *C. ramosum* einen adipogenen Faktor produziert, der Übergewicht begünstigt. Dieser Faktor könnte bei Fütterung der HFD gebildet werden und Veränderungen des Wirtstoffwechsels, z. B. der Nährstoffaufnahme, hervorrufen. Um zu überprüfen, ob *C. ramosum* die Nährstoffaufnahme verändert, wollen wir künftig die Expression von Fett- und Glucosetransportern im Darm analysieren.

■ Concentration of daidzein and genistein and their metabolites in gut content (cecum), plasma and urine of SIA and control rats; medians, n = 10; *significantly different from control, P < 0.001

was the intermediate dihydrogenistein. The concentrations of daidzein and genistein were considerably lower in all samples from SIA rats than in those from control rats (Fig. 3). This experiment indicates that *S. isoflavoniconvertens* is indeed capable of contributing to the bioactivation of daidzein and genistein by formation of equol and 5-hydroxy-equol also in humans.

* gnotobiotic rats: rats free of bacteria or specifically colonized with certain intestinal bacteria

Gut microbiota and obesity

Obese and lean mice or humans differ in their gut microbiota composition. A high fat diet increases the proportion of members of the Erysipelotrichaceae. We suspect that members of this bacterial family promote the development of obesity and related pathologies. To gain experimental evidence for this hypothesis, we used gnotobiotic mice associated with a simplified human intestinal microbiota (SIHUMI): *Anaerostipes caccae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium longum*, *Blautia producta*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium butyricum*, *Escherichia coli* and *Lactobacillus plantarum*. *C. ramosum* is a member of the Erysipelotrichaceae and was therefore hypothesized to contribute to obesity development. To investigate its possible effects on host energy metabolism, we established a second gnotobiotic mouse model containing the SIHUMI bacterial consortium except for *C. ramosum* (SIHUMI-Cra). We compared both weight and body fat development of the two models in response to a low-(LFD) or high-fat diet (HFD) for four weeks. The SIHUMI mice stayed lean when fed the LFD and became obese on the HFD. In contrast, the SIHUMI-Cra mice stayed lean on both the LFD and the HFD (Fig. 3). SIHUMI-Cra mice on the HFD gained significantly less body weight and body fat than the SIHUMI mice fed the HFD (Fig. 3, 4). There were no significant differences in energy intake between the HFD groups. To clarify the mechanisms involved, we analyzed various parameters. The concentration of fecal short chain fatty

3 Body weight development of SIHUMI und SIHUMI-Cra mice after feeding a low fat diet (LFD) or a high fat diet (HFD)

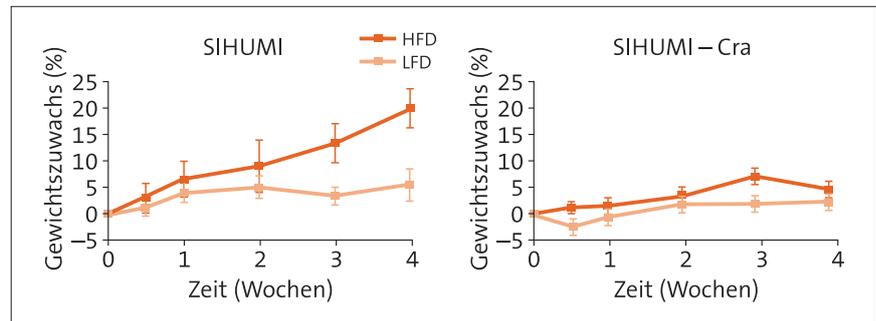
4 Relative weight (% of body weight) of the epididymal fat tissue in SIHUMI and SIHUMI-Cra mice after feeding a LFD or a HFD for four weeks

acids (SCFA) was higher in SIHUMI mice compared to SIHUMI-Cra mice, indicating that *C. ramosum* increased the energy extraction from the diet. Overweight may also be caused by an increase in gut permeability, which has been linked by some researchers to fat-rich diets and an increased transfer of bacterial lipopolysaccharides (LPS) from the intestine into the blood. Increased LPS serum levels have been linked in turn to low-grade inflammation associated with the metabolic syndrome. We therefore checked whether high-fat feeding and/or the presence of *C. ramosum* affect gut permeability. The SIHUMI mice and the SIHUMI-Cra mice showed no significant differences in gut permeability, suggesting that LPS is not involved in obesity development in this mouse model. Another explanation could be the formation of an obesity-promoting adipogenic factor by *C. ramosum* in response to a HFD. Such a factor may lead to changes in host energy metabolism by affecting nutrient absorption in the intestine, for instance. We are therefore analyzing the expression of fat and glucose transporters in the mouse intestine to see whether *C. ramosum* alters nutrient uptake.

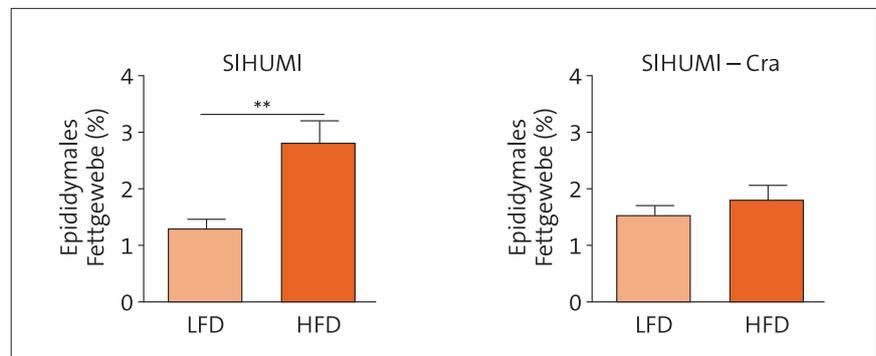
Bacterial response to gut inflammation and nutrition factors

There are few studies on the response of gut bacteria to nutrition and host factors, even though the cellular adaptation of intestinal bacteria may have consequences for the host. We therefore analyzed the effect of acute intestinal inflammation and nutritional factors on bacterial protein expression.

Germ-free mice were associated with *Escherichia coli* (*E. coli*) strain UNC, which may cause intestinal inflammation, or with the probiotic *E. coli* strain Nissle. Intestinal inflammation was induced by oral administration of dextran sodium sulfate. Samples of *E. coli* isolated from the ceca of inflamed mice were analyzed by two-dimensional difference gel electrophoresis. The result-



3 Gewichtsentwicklung von SIHUMI und SIHUMI-Cra-Mäusen bei Fütterung einer Niedrig- (LFD) oder Hochfett-diät (HFD)



4 Relatives Gewicht (% des Körpergewichts) des epididymalen Fettgewebes von SIHUMI und SIHUMI-Cra-Mäusen nach Fütterung einer LFD oder HFD für 4 Wochen

Anpassung von Darmbakterien an Ernährungs- und Wirtsfaktoren

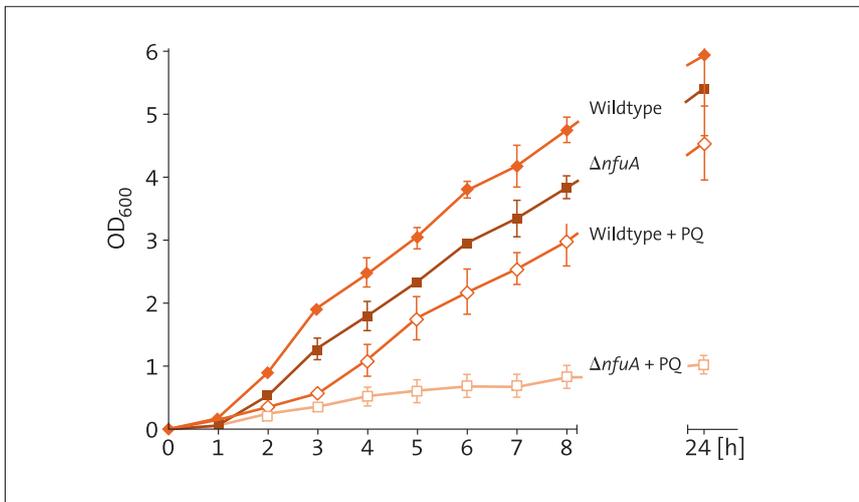
Carl-Alfred Alpert, Wolfram Engst (Analytik), Gunnar Loh, Monique Rothe, Sara Schumann

Es gibt nur wenige Studien, die die Effekte von Wirts- und Ernährungsfaktoren auf Darmbakterien erforschen, obwohl die zelluläre Adaptation von Darmbakterien sich auf den Wirtsorganismus auswirken kann. Deshalb untersuchten wir, ob eine akute Darmentzündung oder bestimmte Ernährungsfaktoren die Proteinexpression intestinaler Bakterien beeinflussen können.

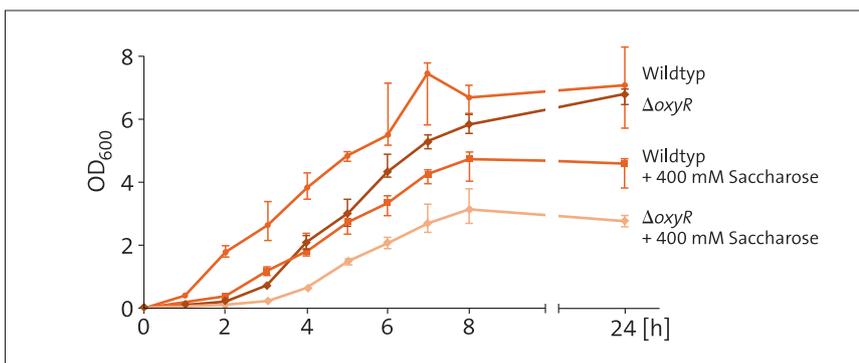
Hierzu besiedelten wir keimfreie Mäuse mit dem Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) Stamm UNC, der Darmentzündungen auslöst, oder dem probiotischen *E. coli* Nissle. Danach lösten wir bei den Tieren durch orale Gabe von Natrium-Dextransulfat eine Darmentzündung aus. Anschließend entnahmen wir aus den Blinddärmen der Tiere *E. coli*-Proben und untersuchten mittels zwei-dimensionaler Gelelektrophorese die zugehörigen, bakteriellen Proteome. Die so gewonnenen Daten verglichen wir mit denen, die wir aus *E. coli*-Proben gesunder Kontrolltiere gewannen, wobei wir differentiell exprimierte Proteine mit Hilfe von Massenspektroskopie identifizierten. Wie wir

feststellten, war ein für die Biogenese von Eisen-Schwefel-Proteinen wichtiges Protein (NfuA) in den *E. coli*-Zellen unterschiedlich stark exprimiert. Die *E. coli*-Zellen, die aus Tieren stammten, deren Darm entzündet war, exprimierten NfuA stärker als die, die wir den gesunden Kontrolltieren entnommen hatten. Da wir eine stärkere Expression von NfuA sowohl in dem kolitogenen *E. coli* UNC als auch in dem probiotischen *E. coli* Nissle beobachteten, untersuchten wir die Bedeutung dieses Proteins für das Überleben von *E. coli* im entzündeten Darm genauer. Wie wir in einem weiteren Experiment zeigten, beeinträchtigt die Deletion des *nfuA*-Gens das Wachstum von *E. coli* in Gegenwart des Superoxid-generators Paraquat (Abb. 5). Unsere Ergebnisse weisen daher darauf hin, dass NfuA bei *E. coli* eine wichtige Rolle für die Reparatur von Eisen-Schwefel-Proteinen spielt, die durch oxidativen Stress geschädigt wurden. Da NfuA in beiden *E. coli*-Stämmen unter Entzündungsbedingungen heraufreguliert wurde, nehmen wir an, dass es *E. coli* in die Lage versetzt, besser mit den Entzündungsbedingungen im Darm zurecht zu kommen.

Um den Einfluss der Ernährung auf Darmbakterien zu untersuchen, besiedelten wir keimfreie Mäuse mit dem kom-



5 Wachstumsverzögerung von *nfnA* defizienten *E. coli* unter oxidativen Stressbedingungen, die durch 300 μ M Paraquat (PQ) ausgelöst wurden



6 Wachstumsverzögerung von *oxyR*-defizienten *E. coli* unter osmotischen Stressbedingungen (400 mM Saccharose)

mensalen *E. coli* MG1655. Die Mäuse teilten wir in drei Gruppen ein, die wir entweder mit stärkereichem, proteinreichem oder laktosereichem Futter fütterten. Anschließend verglichen wir die Proteinexpressionsmuster der *E. coli*-Bakterien, die wir aus den Mäusen isolierten, die eine proteinreiche oder laktosereiche Diät erhielten, mit dem Muster von *E. coli*-Bakterien aus Mäusen, die mit einer stärkereichen Diät gefüttert wurden. Mittels Proteomanalyse identifizierten wir mehrere *E. coli*-Proteine, die unter der laktosereichen Diät stärker exprimiert wurden als unter der stärkereichen Kontrolldiät. Mehrere dieser hochregulierten Proteine wie das *DNA protection during starvation protein* (Dps), die Alkylhydroperoxidreduktase (AhpR) und das *ferric uptake regulatory protein* (Fur) gehören zum *oxyR*-Regulon. Dieses Regulon wird unter prooxidativen Bedingungen aktiviert. Es kontrolliert Gene, welche die bakterielle Zelle vor oxidativem

Stress schützen. Unsere Analysen zeigen jedoch, dass auch osmotisch wirksame Nahrungsbestandteile, z. B. verschiedene Kohlenhydrate, die Transkription der *dps*- und *ahpCF*-Gene induzieren. *E. coli*-Mutanten, in denen die *oxyR*- oder *ahpCF*-Gene ausgeschaltet waren, wuchsen in Gegenwart von Saccharose nur verzögert (Abb. 6). Wir konnten damit beweisen, dass Gene, die typischerweise für den Schutz vor oxidativem Stress verantwortlich sind, auch eine wichtige Rolle bei der Adaptation von intestinalen *E. coli* an osmotisch aktive Nahrungsfaktoren übernehmen.

Technische Mitarbeiterinnen

Bärbel Gruhl
Anke Gühler
Sarah Schaan
Sabine Schmidt
Diana Schulze
Marion Urbich

5 Growth retardation of *nfnA*-deficient *E. coli* under oxidative stress conditions caused by 300 μ M paraquat (PQ)

6 Growth retardation of an *oxyR*-deficient *E. coli* under osmotic stress conditions caused by 400 mM sucrose

ing proteome was compared to that from healthy control mice. The upregulation of the iron sulfur cluster biogenesis protein NfuA was more pronounced in *E. coli* cells from mice with acute intestinal inflammation than in those from healthy mice. This effect was seen in both *E. coli* strains. Further experiments showed that deletion of *nfnA* led to reduced growth of *E. coli* in the presence of the superoxide generator paraquat (Fig. 5). Our results indicate that NfuA helps in the repair of Fe-S proteins, which are damaged by oxidative stress. We speculate that upregulation of NfuA enables *E. coli* to better cope with the conditions associated with intestinal inflammation.

To study the effect of nutritional factors on intestinal bacteria, mice monoassociated with the commensal *E. coli* MG1655 were fed a diet rich in starch, protein or lactose. Proteome analysis led to the identification of *E. coli* proteins that were up-regulated in response to the lactose diet. Several of the up-regulated proteins belong to the *oxyR* regulon including the DNA protection during starvation protein (Dps), the alkylhydroperoxide reductase (AhpR), and the ferric uptake regulatory protein (Fur). This regulon is activated under pro-oxidative conditions and controls genes that protect *E. coli* against oxidative stress. However, further analysis revealed that osmotically active nutritional factors, such as various carbohydrates, also led to an up-regulation of *ahpCF* and *dps*. Inactivation of the *oxyR* or *ahpCF* genes in *E. coli* mutants led to growth retardation in the presence of sucrose (Fig. 6). These results demonstrate that genes usually protecting *E. coli* against oxidative stress also play an important role in the adaptation of this intestinal bacterium to osmotically active nutrition factors.

Drittmittelprojekte

External Funding

Anpassungsmechanismen kommensaler Darmbakterien an Ernährungs- und Wirtsfaktoren im Intestinaltrakt
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.08.2008 – 30.09.2011

Impact of intestinal bacteria on the anatomy and physiology of the intestinal tract in the PRM/Alf mouse model
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.02.2009 – 30.06.2012

SFB 852: Ernährung, intestinale Mikrobiota und Wirtsinteraktionen beim Schwein, TP A06: Identification of mechanisms of probiotic action and effects of zinc on the proteome of *Escherichia coli* populations in swine
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.01.2010 – 31.12.2013

Charakterisierung von Isoflavon-umsetzenden Enzymen aus Darmbakterien des Menschen
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.04.2010 – 31.03.2013

BioMed: Verbundprojekt: Verbesserte Gewinnung und Verarbeitung diätetischer Glucosinolate sowie die Charakterisierung ihrer potenziellen Funktion in der Prävention von Darmkrebs, TP 4
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.05.2009 – 31.10.2012

Untersuchung von Brassica-Nutzpflanzen und individuellen gentoxischen Inhaltsstoffen auf kanzerogene Wirkung in konventionellen und humanisierten Mausmodellen
Finanzierung: WGL Pakt für Innovation und Forschung
Laufzeit: 01.01.2009 – 31.12.2011

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Becker, N., Kunath, J., Loh, G., Blaut, M.: Human intestinal microbiota: Characterization of a simplified and stable gnotobiotic rat model. *Gut Microbes* 2, 25-33 (2011).

Braune, A., Blaut, M.: Deglycosylation of puerarin and other aromatic C-glucosides by a newly isolated human intestinal bacterium. *Environ. Microbiol.* 13, 482-494 (2011).

Braune, A., Blaut, M.: Intestinal bacterium *Eubacterium cellulosolvens* deglycosylates flavonoid C- and O-glucosides. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 8151-8153 (2012).

Henderson, G., Ulsemer, P., Schober, U., Löffler, A., Alpert, C.A., Zimmermann-Kordmann, M., Reutter, W., Karsten, U., Goletz, S., Blaut, M.: Occurrence of the human tumor-specific antigen structure Gal β 1-3GalNA α -(Thomsen-Friedenreich) and related structures on gut bacteria: prevalence, immunochemical analysis and structural confirmation. *Glycobiology* 21, 1277-1289 (2011).

Junick, J., Blaut, M.: Quantification of human fecal *Bifidobacterium* species by use of quantitative real-time PCR analysis targeting the *groEL* gene. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 2613-2622 (2012).

Kutschera, M., Engst, W., Blaut, M., Braune, A.: Isolation of catechin-converting human intestinal bacteria. *J. Appl. Microbiol.* 111, 165-175 (2011).

Loh, G., Blaut, M.: Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes* 3, 544-555 (2012).

Matthies, A., Loh, G., Blaut, M., Braune, A.: Daidzein and genistein are converted to equol and 5-hydroxy-equol by human intestinal *Slackia isoflavoniconvertens* in gnotobiotic rats. *J. Nutr.* 142, 40-46 (2012).

Patterson, A.M., Delday, M.I., van Kuppevelt, T.H., Loh, G., Blaut, M., Haller, D., Grant, G., Kelly, D.: Expression of heparan sulfate proteoglycans in murine models of experimental colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 18, 1112-1126 (2012).

Rothe, M., Alpert, C., Engst, W., Musiol, S., Loh, G., Blaut, M.: Impact of nutritional factors on the proteome of intestinal *Escherichia coli*: induction of OxyR-dependent proteins AhpF and Dps by a lactose-rich diet. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 3580-3591 (2012).

Schumann, S., Alpert, C.A., Engst, W., Loh, G., Blaut, M.: Dextran sodium sulfate-induced inflammation alters the expression of proteins by intestinal *Escherichia coli* strains in a gnotobiotic mouse model. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 1513-1522 (2012).

Weickert, M.O., Arafat, A.M., Blaut, M., Alpert, C., Becker, N., Leupelt, V., Rudovich, N., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Changes in dominant groups of the gut microbiota do not explain cereal-fiber induced improvement of whole-body insulin sensitivity. *Nutr. Metab.* 8:90-100 (2011).

Weickert, M.O., Roden, M., Isken, F., Hoffmann, D., Nowotny, P., Osterhoff, M., Blaut, M., Alpert, C., Gögebakan, Ö., Bumke-Vogt, C., Mueller, F., Machann, J., Barber, T.M., Petzke, K.J., Hierholzer, J., Hornemann, S., Kruse, M., Illner, A.-K., Kohl, A., Loeffelholz, C.V., Arafat, A.M., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 459-471 (2011).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Blaut, M.: Ecology and Physiology of the Intestinal Tract. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 358, 247-272 (2011).

Buchbeiträge/Book Articles

Blaut, M., Klaus, S.: Intestinal microbiota and obesity. In: Joost, H.-G. (ed.) *Appetite Control (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 209)*, Springer, Berlin Heidelberg, 251-273 (2012).

Darmbakterien tragen einerseits zur Gesundheit des Menschen bei, andererseits können sie das Auftreten von Krankheiten, wie zum Beispiel entzündungsassoziierte Kolontumore, begünstigen. Die Aufgabe der Nachwuchsgruppe besteht darin, Wechselwirkungen zwischen den Bakterien und ihrem menschlichen Wirt zu untersuchen, die für unsere Gesundheit eine Rolle spielen.

Bildung zellschädigender Faktoren durch Darmbakterien

Bhanu Priya Ganesh

Bei der Untersuchung möglicher Effekte des Probiotikums *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 in einem Mausmodell für chronische Colitis beobachteten wir ein interessantes Phänomen: Die Tiere entwickelten stärkere Entzündungserscheinungen, wenn gleichzeitig zum Probiotikum das kommensale Bakterium *Akkermansia muciniphila* in vergleichsweise hohen Zellzahlen im Darm vorkam. Um zu klären, ob Interaktionen zwischen *A. muciniphila* und *E. faecium* negative Effekte auf den Wirtsorganismus ausüben, bedienten wir uns humaner Darmkrebszellen. Diese Zellen wurden mit Nährmedien behandelt, die durch zweistündige Inkubation mit *A. muciniphila* oder *E. faecium* modifiziert wurden (sogenannte „conditioned media“, CM). Keine dieser Behandlungen beeinflusste die Expression ausgewählter Entzündungsmediatoren oder die Lebensfähigkeit der humanen Zellen. Die Behandlung

der Zellen mit einem CM, das durch die gemeinsame Kultivierung von *A. muciniphila* und *E. faecium* hergestellt worden war, führte hingegen vorübergehend zu einer gesteigerten Expression des Entzündungsmediators Interferon-gamma (Abb. 1). Darüber hinaus starben die Zellen innerhalb von 24 Stunden ab (Abb. 2A). Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass dieses Absterben durch Mechanismen des „programmierten Zelltods“ (Apoptose) bedingt war. Diese Effekte waren mit bakterienfreien (steril filtrierten) Präparationen des CM zu erzielen und konnten durch Hitzebehandlung des CM aufgehoben werden (Abb. 2B). Wir vermuten folglich, dass entweder *A. muciniphila* oder *E. faecium* bei gemeinsamer Kultivierung einen löslichen hitze-labilen Faktor mit zellschädigenden Eigenschaften produziert. Gegenwärtig untersuchen wir, um welche Art von Molekül es sich bei diesem Faktor handelt, um die unseren Beobachtungen zugrunde liegenden Mechanismen aufzuklären.

Effekte von Zink auf die Protein-expression intestinaler *Escherichia coli*

Fanny Kamprad

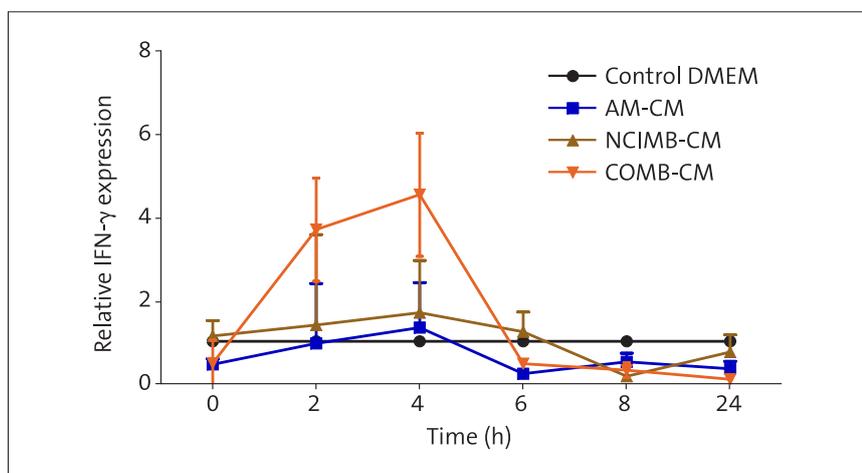
Die Ernährungsgewohnheiten des Menschen wirken sich maßgeblich auf die bakterielle Gemeinschaft im Darm aus. So wurden Einflüsse ballaststoffreicher oder fettreicher Diäten auf die Zusammensetzung und Funktion der intestinalen Mikrobiota mehrfach beschrieben und

Gut bacteria contribute to host health but they are also implicated in the development of diseases including inflammation-driven colon carcinoma. We aim at identifying host-microbe interactions that influence host physiology.

Formation of cytotoxic factors by gut bacteria

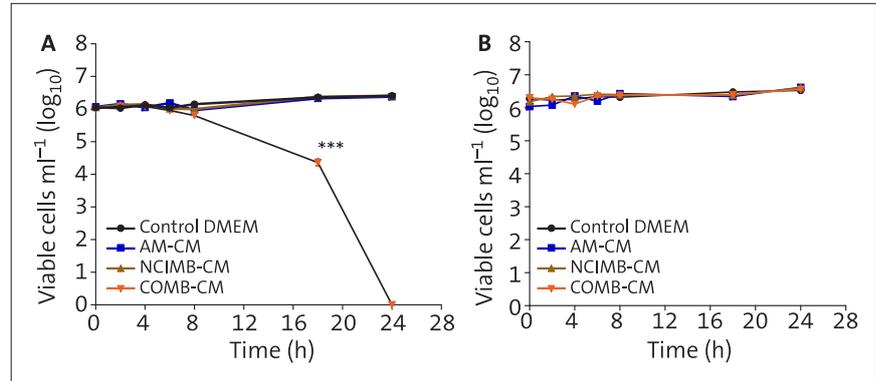
During the investigation of probiotic mechanisms of *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 in a mouse model of chronic gut inflammation, we observed increased inflammation severity in NCIMB 10415-treated mice when the commensal bacterium *Akkermansia muciniphila* was present at high cell numbers. To test whether interactions between *A. muciniphila* and *E. faecium* play a role in this phenomenon, we took advantage of a human intestinal cancer cell line. We treated these cells with cell culture media modified by incubation for two hours with *A. muciniphila* or *E. faecium*. These conditioned media did not influence expression of selected pro-inflammatory cytokines or survival of the cells. In contrast, cancer cells treated with conditioned media produced by the simultaneous cultivation of both bacterial species displayed increased expression of interferon-gamma (Fig. 1). Cell viability was significantly reduced after 18 h and no viable cells were detected after 24 h of treatment (Fig. 2A). It turned out that mechanisms of “programmed cell death” (apoptosis) were responsible for this effect. Since bacteria-free supernatants of the conditioned media were active and the observed effects were completely abolished by heat treatment (Fig. 2B), we concluded that either *A. muciniphila* or *E. faecium* produce a soluble heat-sensitive factor with cytotoxic properties. The exact nature of this molecule is currently under investigation to explore its mode of action in more detail.

1 Treatment of human colon cancer cells (HT29) with conditioned media (CM) produced by the simultaneous cultivation of *A. muciniphila* and *E. faecium* NCIMB 10415 (COMB-CM) transiently induced the expression at mRNA level of the pro-inflammatory cytokine interferon-gamma (IFN- γ). This effect was not observed when HT29 cells were treated with CM produced by the incubation with either *A. muciniphila* (AM-CM) or *E. faecium* (NCIMB-CM) or with unmodified cell culture medium (Control DMEM).



1 Die Behandlung humaner Dickdarmkrebszellen (HT29) mit „conditioned media“ (CM), die durch gleichzeitige Inkubation mit *A. muciniphila* und *E. faecium* NCIMB 10415 modifiziert worden waren (COMB-CM), führte zu einer vorübergehenden Erhöhung der Expression des pro-inflammatorischen Zytokins Interferon-gamma (IFN- γ) auf mRNA-Ebene. Der Effekt wurde nicht beobachtet, wenn die Zellen mit CM behandelt wurden, die durch Inkubation mit entweder *A. muciniphila* (AM-CM) oder *E. faecium* (NCIMB-CM) behandelt worden waren. Auch die Behandlung mit unbehandeltem Zellkulturmedium (Control-DMEM) rief keine Effekte hervor.

2 To test whether *A. muciniphila* or *E. faecium* NCIMB 10415 produce a cytotoxic factor, we treated human cancer cells (HT29) with conditioned media (CM) produced by incubation with either *A. muciniphila* or *E. faecium* NCIMB 10415 or with a combination of both strains (COMB-CM). We observed significantly (***) $p \leq 0.001$) reduced numbers of viable HT29 cells after 18 h of treatment with COMB-CM. All cells were dead after 24 h. In contrast, treatment with Control DMEM, AM-CM and NCIMB-CM did not influence the number of viable HT29 cells in the 24 h experiment (A). Heat treatment (80 °C, 15 min) completely abolished the cytotoxic effect of COMB-CM (B).



2 Um zu überprüfen, ob *A. muciniphila* oder *E. faecium* NCIMB 10415 einen zytotoxischen Faktor produzieren, behandelten wir humane Dickdarmkrebszellen (HT29) mit „conditioned media“ (CM), die durch alleinige Inkubation mit *A. muciniphila* (AM-CM) oder *E. faecium* NCIMB 10415 (NCIMB-CM) bzw. gleichzeitige Inkubation mit beiden Bakterienspezies (COMB-CM) hergestellt worden waren. Nach Behandlung der HT29 Zellen mit COMB-CM für 18 h wurden signifikant (***) $p \leq 0,001$) weniger lebensfähige Zellen als nach Behandlung mit Kontrollzellmedium (Control DMEM), AM-CM oder NCIMB-CM beobachtet. Nach 24-stündiger Behandlung mit COMB-CM waren alle Krebszellen abgestorben (A). Dieser Effekt wurde durch Hitzebehandlung des COMB-CM (80 °C, 15 min) vollständig aufgehoben (B).

Effects of dietary zinc on protein expression by intestinal *Escherichia coli*

Dietary habits influence bacterial communities in the human intestine and diet-induced changes in intestinal microbiota composition and function have been associated with beneficial or adverse effects on host health. Responses of intestinal bacteria to fiber-rich or high-fat diets have frequently been reported. However, whether a high dietary intake of trace elements influences gut bacterial physiology is largely unknown. We took advantage of mice mono-associated with the commensal *Escherichia coli* strain MG1655 to investigate bacterial responses at the cellular level to dietary zinc. The mice were fed diets containing zinc at either adequate or high levels. After three weeks of feeding, we analyzed intestinal *E. coli* cell numbers and metabolites in the intestine of the experimental mice. In addition, we subjected *E. coli* from the cecum to protein extraction followed by proteome analysis. High doses of dietary zinc did neither influence bacterial cell numbers nor the production of *E. coli* metabolites including ethanol, ammonia, acetate, succinate and lactate. With our proteomic approach, we detected ~4,500 bacterial proteins that were expressed in the intestine. Only 84 out of these proteins were differentially expressed and none of the so-far identified proteins could be connected to dietary zinc supply. Based on these observations we do not propose a relevant effect of dietary zinc on the physiology of the selected commensal *E. coli* strain. Whether intestinal bacteria other than *E. coli* respond to high intestinal zinc concentrations is currently under investigation.

sowohl mit erwünschten als auch unerwünschten Effekten auf die Gesundheit des Wirtes in Verbindung gebracht. Wenig bekannt ist, ob sich eine erhöhte Aufnahme von Spurenelementen auf die Physiologie der Darmbakterien auswirkt und ob dies Effekte auf den Gesundheitsstatus des Wirtes hat. Um Effekte von Zink auf zellulärer Ebene modellhaft zu untersuchen, bedienten wir uns gnotobiotischer Mäuse, deren Darm ausschließlich durch den kommensalen *Escherichia coli*-Stamm MG1655 besiedelt war. Diese Mäuse erhielten über einen Zeitraum von drei Wochen entweder eine Diät mit bedarfsgerechten oder hohen Zinkkonzentrationen. Danach untersuchten wir, ob Unterschiede in der Zinkversorgung die bakteriellen Zellzahlen und die Bildung wichtiger Stoffwechselprodukte durch *E. coli* beeinflusst hatten. Außerdem untersuchen wir die Bakterien aus dem Caecum der Tiere einer vergleich-

enden Proteomanalyse. Hohe Dosen von Zink beeinflussten weder die Zellzahlen von *E. coli* im Darm noch die Bildung der Stoffwechselprodukte Ethanol, Ammoniak, Essig-, Bernstein- und Milchsäure. Von den ca. 4.500 bakteriellen Proteinen, die wir in einer vergleichenden Proteomanalyse detektierten, waren lediglich 84 Proteine unterschiedlich reguliert. Bei den bislang identifizierten Proteinen konnten wir keinen Zusammenhang zwischen deren Expression oder Funktion und den Zinkkonzentrationen im Darm feststellen. Wir schließen aus diesen Untersuchungen, dass eine hohe Zinkaufnahme mit der Nahrung die Physiologie kommensaler *E. coli* im Darm unter unseren Versuchsbedingungen nicht nennenswert beeinflusst. Ob sich diese Beobachtung auf andere Bakterienstämme übertragen lässt, wird Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

- Becker, N., Kunath, J., Loh, G., Blaut, M.: Human intestinal microbiota: Characterization of a simplified and stable gnotobiotic rat model. *Gut Microbes* 2, 25-33 (2011).
- Ganesh, B.P., Richter, J.F., Blaut, M., Loh, G.: *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 does not protect interleukin-10 knock-out mice from chronic gut inflammation. *Beneficial Microbes* 3, 43-50 (2012).
- Loh, G., Blaut, M.: Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes* 3, 544-555 (2012).
- Mabrok, H.B., Klopffleisch, R., Ghanem, K.Z., Clavel, T., Blaut, M., Loh, G.: Lignan transformation by gut bacteria lowers tumor burden in a gnotobiotic rat model of breast cancer. *Carcinogenesis* 33, 203-208 (2012).
- Matthies, A., Loh, G., Blaut, M., Braune, A.: Daidzein and genistein are converted to equol and 5-hydroxy-equol by human intestinal *Slackia isoflavoniconvertens* in gnotobiotic rats. *J. Nutr.* 142, 40-46 (2012).
- Patterson, A.M., Delday, M.I., van Kuppevelt, T.H., Loh, G., Blaut, M., Haller, D., Grant, G., Kelly, D.: Expression of heparan sulfate proteoglycans in murine models of experimental colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 18, 1112-1126 (2012).
- Rothe, M., Alpert, C., Engst, W., Musiol, S., Loh, G., Blaut, M.: Impact of nutritional factors on the proteome of intestinal *Escherichia coli*: Induction of OxyR-dependent proteins AhpF and Dps by a lactose-rich diet. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 3580-3591 (2012).
- Schumann, S., Alpert, C.A., Engst, W., Loh, G., Blaut, M.: Dextran sodium sulfate-induced inflammation alters the expression of proteins by intestinal *Escherichia coli* strains in a gnotobiotic mouse model. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 1513-1522 (2012).
- Wohlgemuth, S., Keller, S., Kertscher, R., Stadion, M., Haller, D., Kisling, S., Jahreis, G., Blaut, M., Loh, G.: Intestinal steroid profiles and microbiota composition in colitic mice. *Gut Microbes* 2, 159-166 (2011).

Drittmittelprojekte

External Funding

- Beitrag der Fermentation von Ballaststoffen durch Darmbakterien zur Energieversorgung des Wirts
Finanzierung: DANONE
Laufzeit: 01.03.2012 – 28.02.2014
- Impact of intestinal bacteria on the anatomy and physiology of the intestinal tract in the PRM/Alf mouse model
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.02.2009 – 30.06.2012
- SFB 852: Ernährung, intestinale Mikrobiota und Wirtsinteraktionen beim Schwein, TP A06: Identification of mechanisms of probiotic action and effects of zinc on the proteome of *Escherichia coli* populations in swine
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.01.2010 – 31.12.2013

Department of Nutritional Toxicology

Head: Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt

Summary It has long been recognized that polycyclic aromatic hydrocarbons, aromatic amines, nitrosamines, and aflatoxins can induce cancer in animal models and humans. These carcinogens are all converted in the body to chemically reactive intermediates. Their carcinogenic activity essentially results from their binding to DNA, which leads to induction of mutations. However, in Western countries the levels of the mentioned carcinogens in foodstuffs are normally very low, raising the question whether other substances present in food at much higher levels are similarly activated to carcinogens. With this in mind, we studied the following compounds: 1-methoxyindol-3-methyl (1-MIM) glucosinolate (found in cruciferous plants), methyleugenol (found in many herbs), and substituted furans (from heat- or acid-treated sugars). We showed that these compounds are all able to bind to cellular structures and induce mutations. We elucidated the chemical structures of reaction products with cellular components (adducts). In animal models, dose-response relationships, time courses, and tissue distributions of adducts in dependence on host factors (e. g., specific biotransformation and DNA repair enzymes) were studied. We analyzed human tissue specimens, and found widespread adducts of 1-MIM glucosinolate in human blood samples. Our analytical methods make it possible to study relationships between adduct levels and occurrence of tumors. Furthermore, we demonstrated the presence of methyleugenol-DNA adducts in 29 of 30 human liver specimens. This is of significance as methyleugenol is a hepatocarcinogen in rodents. This is the first report demonstrating the presence of xenobiotic-DNA adducts in human liver using ultra performance liquid chromatography (UPLC)-tandem mass spectrometry (MS/MS), the most reliable method available.

1-Methoxyindol-3-methyl (1-MIM) glucosinolate

We previously found that feeding of broccoli to mice or rats leads to the formation of characteristic DNA adducts. We generated the same adducts *in*

1 1-MIM-DNA adducts (right, brown staining) and apoptotic bodies (arrows) in the caecum of mice orally treated with 1-MIM-OH (130 mg/kg, 8 h before sacrifice).

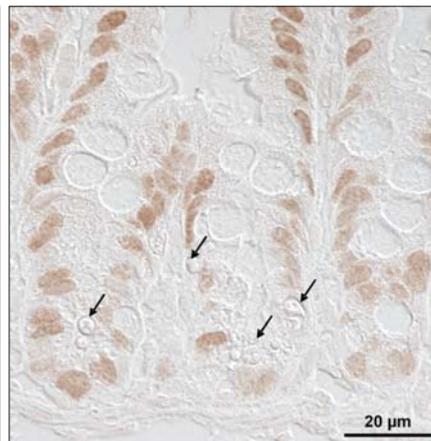
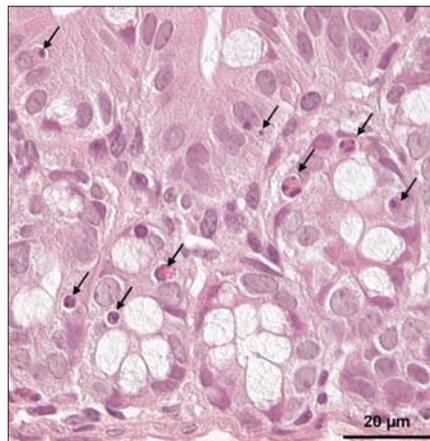
Zusammenfassung Schon lange ist bekannt, dass polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine, Nitrosamine und Aflatoxine in Tiermodellen und im Menschen Krebs erzeugen können. Alle diese Kanzerogene werden durch körpereigene Enzyme zu chemisch reaktiven Zwischenprodukten umgesetzt, die an zelluläre Strukturen binden können. Für ihre kanzerogene Wirkung ist vor allem die Bindung an die DNA und in der Folge die Induktion von Mutationen wesentlich. In den westlichen Ländern ist die Belastung von Lebensmitteln mit den genannten Kanzerogenen aber so gering, dass sie nur wenig zum Auftreten von Krebserkrankungen beitragen dürfte. Jedoch erhebt sich die Frage, ob nicht andere Stoffe, die in Lebensmitteln in viel größeren Mengen vorkommen, in ähnlicher Weise durch Enzyme in krebserregende Substanzen umgewandelt werden. In der Berichtsperiode befassten wir uns diesbezüglich unter anderem mit den folgenden Substanzen: 1-Methoxyindol-3-methylglucosinolat (einem Inhaltsstoff von Kohlpflanzen), Methyleugenol (einem Inhaltsstoff vieler Gewürzpflanzen) und substituierten Furanen (die bei Hitze- oder Säurebehandlung aus Zuckern gebildet werden). Wir zeigten, dass alle diese Stoffe nach metabolischer Aktivierung an zelluläre Strukturen binden und Mutationen induzieren können. Wir klärten die chemische Struktur von Reaktionsprodukten mit zellulären Komponenten (sogenannten Addukten) auf und entwickelten massenspektrometrische und immunhistochemische Verfahren zu ihrem spezifischen Nachweis. Damit untersuchten wir in Tiermodellen die Dosis-Wirkungsbeziehungen, Zeitverläufe und Gewebeverteilung der Addukte und

ihre Abhängigkeit von Wirtsfaktoren wie der Ausstattung mit bestimmten Biotransformations- und DNA-Reparaturenzymen. Überdies analysierten wir humane Gewebeproben im Hinblick auf das Auftreten dieser Schäden. Wir fanden, dass Addukte des 1-Methoxyindol-3-methylglucosinolats in humanen Blutproben weit verbreitet sind. Die von uns entwickelten analytischen Verfahren ermöglichen nun, in epidemiologischen Studien zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Niveau dieser Addukte und dem Auftreten von Tumoren besteht. Ferner konnten wir in 29 von 30 untersuchten humanen Leberproben DNA-Addukte des Methyleugenols nachweisen. Der Befund ist bedeutsam, da Methyleugenol in Mäusen und Ratten stark leberkanzerogen wirkt. Zudem war dies der erste Nachweis von Fremdstoff-DNA-Addukten in humanem Lebergewebe mit einem so zuverlässigen Verfahren wie der UPLC-MS/MS (hochauflösende Flüssigchromatografie unter Verwendung mehrerer Massenübergänge zum Erfassen der Analyten).

1-Methoxyindol-3-methyl (1-MIM)-glucosinolat

Gitte Barknowitz, Wolfram Engst, Simone Florian, Bernhard Monien, Fabian Schumacher

Wie wir vor einiger Zeit entdeckten, führt das Füttern von Brokkoli oder anderen Kohlpflanzen bei Mäusen und Ratten zur Bildung von charakteristischen DNA-Addukten. Die gleichen Addukte ließen sich *in vivo* und *in vitro* mit einem gereinigten natürlichen Inhaltsstoff von Brokkoli, dem 1-Methoxyindol-3-methyl (MIM)-glucosinolat, und seinem Abbau-



1 1-MIM-DNA-Addukte (rechts, braune Färbung) und Apoptosen (Pfeile) im Caecum von Mäusen nach oraler Gabe von 1-MIM-OH (130 mg/kg Körpermasse, 8 h vor dem Töten)

produkt 1-MIM-OH erzeugen. 1-MIM-glucosinolat benötigte eine Aktivierung durch Myrosinasen, das heißt durch Enzyme, die in Kohlpflanzen und in Darmbakterien vorkommen. Dagegen wurde 1-MIM-OH durch Sulfotransferasen aktiviert, das heißt, durch Enzyme, die in Leber, Darm und anderen Geweben exprimiert werden.

Die Struktur der Addukte bestimmten wir nach dem Verdau der modifizierten DNA zu Nucleosiden, wobei wir sie mit Hilfe der Massenspektrometrie und Kernspinresonanzspektroskopie als N^2 -(1-MIM)-desoxyguanosin und N^6 -(1-MIM)-desoxyadenosin identifizierten. Wir entwickelten spezifische massenspektrometrische Verfahren zu ihrem Nachweis. Ferner erzeugten wir Antikörper gegen 1-MIM-DNA-Addukte. Damit ließen sich die Addukte immunhistochemisch bestimmten Zellpopulationen und Zellstrukturen zuordnen (Abb. 1 und 2).

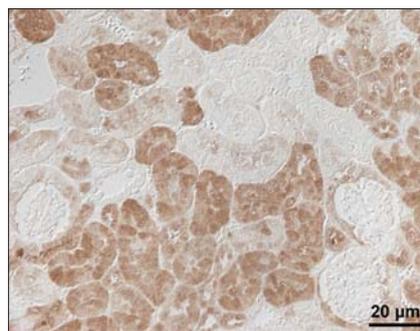
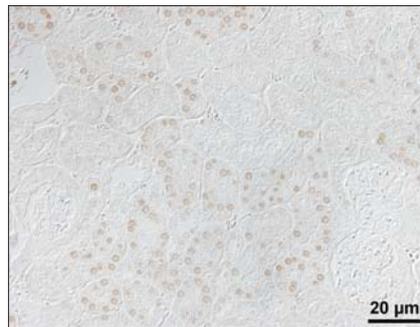
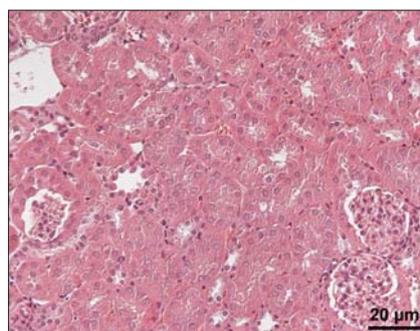
Nachdem wir 1-MIM-glucosinolat mit Hilfe einer Schlundsonde an Mäuse verabreicht hatten, bildete es mit großer Organselektivität DNA-Addukte im Dickdarm aus, was eine Aktivierung des Glucosinolats durch Darmbakterien nahe legt. Dagegen beobachteten wir hohe Adduktniveaus auch in weiteren Geweben, nachdem wir das Abbauprodukt, 1-MIM-OH, verabreicht hatten. Diese Änderung der Zielgewebe gegenüber dem Glucosinolat führten wir auf eine unterschiedliche Aktivierung durch körpereigene Sulfotransferasen zurück. Bei höheren Belastungen war die Adduktbildung mit der Induktion von Apoptosen (programmiertem Zelltod) begleitet (Abb. 3).

Bei wiederholter oraler Verabreichung von 1-MIM-OH kam es zu einer starken Anreicherung von DNA-Addukten in Geweben mit geringem Zellumsatz, z. B. in der Leber, in den Nieren und der Lunge (Abb. 4). Daraus folgern wir, dass diese DNA-Schäden keine oder schlechte Substrate für Reparaturenzyme sind. In der Tat waren die Zeitverläufe der Adduktniveaus in Wildtyp- und DNA-Reparaturdefizienten Mausstämmen (Xpa^- , Xpc^-) gleich (Zusammenarbeit mit H. van Steeg, Leiden).

In Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Risikobewertung untersuchten wir am Modellsystem der Maus den Einfluss von 1-MIM-OH auf das gesamte Genexpressionsprofil der Leber. Mit hoher Selektivität wurden p53-abhängige Gene hochreguliert und sehr große Gene vermindert exprimiert. Insgesamt waren die Expressionsveränderungen

sehr ähnlich zu jenen, die in der Literatur für gentoxische Leberkanzerogene beschrieben worden waren. Dies erhärtet den Verdacht, dass 1-MIM-OH ein gentoxisches Kanzerogen sein dürfte. Für solche Agenzien kann in der Regel keine Schwelle bestimmt werden, unter der eine Exposition risikofrei ist. Allerdings sind Spezies-abhängige Unterschiede in der Biotransformation und damit auch in der Wirkung möglich.

1-MIM-glucosinolat und 1-MIM-OH bindet nicht nur an DNA, sondern auch an



2 Lokalisation von 1-MIM-DNA-Addukten in der Niere von transgenen Mäusen mit humanen *SULT1A1*-Genen nach Verabreichung von 1-MIM-OH. Die humane *SULT1A1* ist ein Enzym, das 1-MIM-OH besonders effizient toxisiert. Die Substanz wurde dreimal pro Woche, insgesamt 40-mal (jeweils 33 mg/kg Körpermasse) oral verabreicht. Gezeigt sind drei serielle Schnitte; oben: Hämatoxylin/Eosin-Färbung; Mitte: immunhistochemische Darstellung der 1-MIM-DNA-Addukte; unten: immunhistochemische Darstellung der humanen *SULT1A1*. Die DNA-Adduktbildung war auf die proximalen Tubuli begrenzt. Diese Zellen zeichnen sich durch eine hohe Expression der humanen *SULT1A1* aus.

vitro and *in vivo* with 1-MIM glucosinolate, purified from broccoli, and its breakdown product, 1-MIM-OH. Both compounds require activation: 1-MIM glucosinolate by myrosinases (enzymes in cruciferous plants and intestinal bacteria) and 1-MIM-OH by sulfotransferases (expressed in liver, gut and other tissues).

We determined the structures of the adducts after digesting the DNA to nucleosides. They were identified as N^2 -(1-MIM)-deoxyguanosine and N^6 -(1-MIM)-deoxyadenosine. We developed specific mass spectrometric methods for their detection and raised an antiserum against 1-MIM-DNA adducts for their immunohistochemical localization (Fig. 1 and 2).

The 1-MIM glucosinolate was orally administered to mice, where it formed with high organ specificity DNA adducts in the large intestine, indicating activation by intestinal bacteria. However, after its administration the breakdown product 1-MIM-OH also formed high adduct levels in additional tissues due to its activation by endogenous sulfotransferases. Adduct formation was associated with induction of apoptosis (Fig. 3).

When 1-MIM-OH was repeatedly administered to mice, a high accumulation of DNA adducts occurred in tissues with low cell turnover, e. g., liver, kidneys, and lungs (Fig. 4). This suggests that these DNA adducts are resistant to repair. Indeed, the time courses of the adduct levels were similar in wild-type and DNA repair-defective (Xpa^- , Xpc^-) mouse lines (cooperation with H. van Steeg, Leiden).

In cooperation with the Federal Institute for Risk Assessment, we investigated in the mouse model the impact of 1-MIM-OH on the global gene expression profile in liver. Many p53-dependent genes were up-regulated with high selectivity, and very large genes were down-regulated. On the whole, the expression changes were similar to those reported for known genotoxic hepatocarcinogens, support-

2 Localization of 1-MIM-DNA adducts in the kidney after 1-MIM-OH treatment of mice transgenic for human *SULT1A1*, an enzyme that toxifies 1-MIM-OH. Serial sections: top: hematoxylin/eosin staining; center: immunohistochemical detection of 1-MIM-DNA adducts; bottom: immunohistochemical detection of human *SULT1A1*. Adduct formation was restricted to proximal tubules, with characteristic high *SULT1A1* levels.

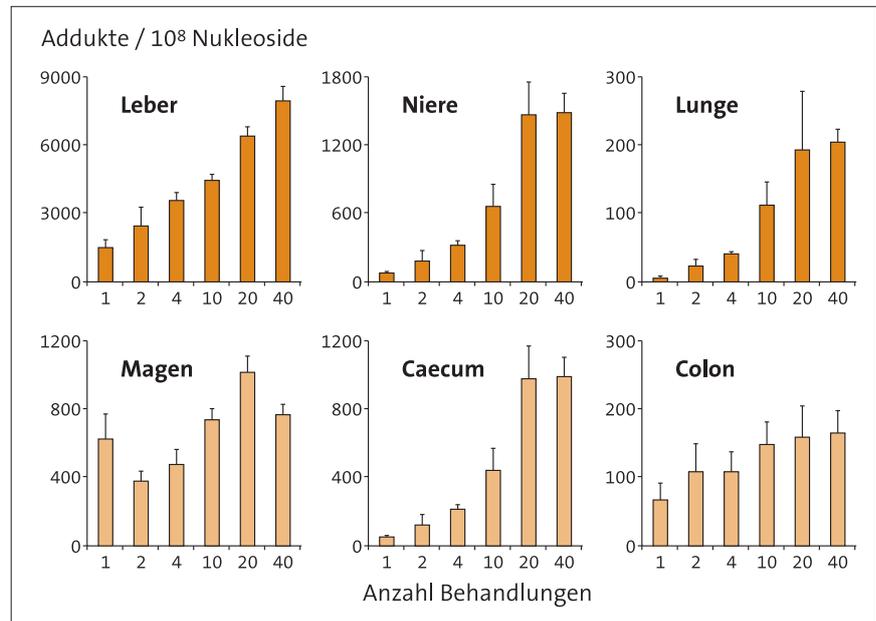
B Time course of 1-MIM-DNA adduct levels in various organs of mice repeatedly treated with 1-MIM-OH: The compound (33 mg/kg) was orally administered 3x/week to male mice transgenic for human *SULT1A1*. Note that adducts accumulated in liver, kidney and lung (tissues with low cell turnover) but not in stomach and intestine (tissues with rapid cell renewal).

ing the assumption that 1-MIM-OH is a genotoxic carcinogen.

Both 1-MIM glucosinolate and 1-MIM-OH also form adducts with proteins. In particular, the adduction of serum albumin and hemoglobin is highly significant, as these proteins are readily available in humans. Indeed, we demonstrated 1-MIM-albumin and -hemoglobin adducts in humans and animals after broccoli consumption. It is important to note that the same intervention (broccoli amount, batch, and preparation) generated variable (up to 15-fold) adduct levels in different subjects, perhaps due to differences in biotransformation. Hence, blood protein adducts appear to be more suitable than questionnaires on dietary habits to estimate the systemic exposure of an organism to reactive species formed from 1-MIM glucosinolate. Moreover, such adducts were detectable in many subjects even before intervention. Therefore, in epidemiological studies our analytical methods will allow us to identify any possible associations between the frequency of 1-MIM blood protein adducts and the occurrence of tumors.

Methyleugenol

Methyleugenol is a secondary plant compound in basil and many other herbs. It is also present in essential oils used for flavoring foodstuffs and cosmetics. In rats and mice it is a potent inducer of tumors, especially in the liver. We devised specific mass spectrometric methods for detecting its DNA adducts and showed that sulfotransferase (SULT) 1A1 has a key role in its activation. Thus, genetic knockout of the endogenous *SULT1A1* gene attenuated by 95 % the formation of methyleugenol-DNA adducts in mouse liver. Furthermore, replacement of *SULT1A1* by the corresponding human gene led to a 4- to 6-fold increase in this type of DNA damage in the liver. This effect of the transgene was even more pronounced in some other tissues: DNA adducts in kidneys of wild-type mice



B Zeitverlauf der Niveaus der 1-MIM-DNA-Addukte in verschiedenen Organen bei wiederholter Verabreichung von 1-MIM-OH: Die Substanz (33 mg/kg Körpermasse) wurde dreimal pro Woche oral an männliche Mäuse, die transgen für die humane *SULT1A1* sind, verabreicht. Dargestellt ist nur das Hauptaddukt, *N*²-(1-MIM)-desoxyguanosin. Man beachte, dass es in Leber, Niere und Lunge (dunkle Balken) – Organe mit geringem Zellumsatz – zu einer ausgeprägten Akkumulation der Addukte kommt, nicht jedoch im Magen und Darm (helle Balken), die eine sehr schnelle Zellenerneuerung aufweisen.

Proteine. Bedeutsam ist insbesondere die Reaktion mit Serumalbumin und Hämoglobin, da diese Proteine im Menschen leicht zugänglich sind. In der Tat ließen sich entsprechende Addukte in Mensch und Tier nach dem Konsum von Brokkoli gut nachweisen. Bemerkenswert war, dass die gleiche Intervention (Menge, Charge und Zubereitungsweise von Brokkoli) in verschiedenen Probanden sehr (bis 15-fach) unterschiedliche Addukt-niveaus bewirkte, was auf Unterschieden im Biotransformationssystem beruhen dürfte. Die Blutproteinaddukte sind also wesentlich besser als Ernährungserhebungen geeignet, um die individuelle Belastung des Organismus mit reaktiven Metaboliten des 1-MIM-glucosinolats abzuschätzen. In vielen Probanden ließen sich die Addukte auch ohne Intervention gut nachweisen. Unsere analytischen Verfahren ermöglichen nun, epidemiologisch zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit dieser Blutproteinaddukte und dem Auftreten von Tumoren besteht.

Methyleugenol

Wolfram Engst, Kristin Herrmann, Walter Meinel

Methyleugenol ist ein sekundärer Pflanzeninhaltsstoff von Basilikum und vielen anderen Gewürzpflanzen. Zudem ist es Bestandteil von ätherischen Ölen, die zur Aromatisierung von Lebensmitteln und Kosmetika genutzt werden. In den USA wird Methyleugenol zu diesem Zweck auch als Reinsubstanz eingesetzt. In Ratten und Mäusen induziert es Tumoren vor allem in der Leber, in geringerem Ausmaß aber auch in anderen Geweben. Wir entwickelten ein massenspektrometrisches Verfahren zum Erfassen seiner DNA-Addukte, das sich durch hohe Spezifität und Sensitivität auszeichnet. Damit konnten wir zeigen, dass die Sulfotransferase (SULT) 1A1 eine prominente Rolle bei seiner Bioaktivierung spielt. So verminderte ein genetischer *Knockout* der endogenen *SULT1A1* in Mäusen die DNA-Adduktbildung durch Methyleugenol in der Leber um 95 %. Wurde in Mäusen das eigene *SULT1A1*-Gen durch das entsprechende humane Gen ersetzt, kam es dagegen zu einer markanten Zunahme dieses DNA-Schadens in der Leber (4- bis 6-fach). Noch stärker war

die Auswirkung des Transgens in einigen extrahepatischen Geweben. So war etwa in der Niere von Wildtyp-Mäusen überhaupt keine DNA-Bindung nachweisbar; in transgenen Tieren, die die humane *SULT1A1* exprimierten, lag das Adduktniveau dagegen dreißigfach über der Detektionsgrenze. Dies ist auf den Umstand zurückzuführen, dass die humane *SULT1A1* in viel mehr Geweben exprimiert wird als das murine Gen. Eine einmalige Dosis von 0,05 mg Methyleugenol pro kg Körpermasse genügte, um in Mäusen mit humaner *SULT1A1* gut messbare DNA-Addukte zu erzeugen. Dies ist ein Viertel der geschätzten durchschnittlichen täglichen Aufnahme des Menschen aus Lebensmitteln.

Schließlich stellte uns U. Zanger (Stuttgart) 30 Leberproben zur Verfügung, die bei chirurgischen Eingriffen entnommen wurden. In 29 dieser Proben konnten wir zweifelsfrei DNA-Addukte des Methyleugenols nachweisen. Es war der erste Nachweis eines Fremdstoff-DNA-Adduktes in humaner Leber mit einer Isotopenverdünnungs-UPLC-MS/MS-Methode. Dabei werden die in der Probe enthaltenen Substanzen durch hochauflösende Flüssigchromatografie (UPLC) getrennt und der Analyt mit mehreren charakteristischen Massenübergängen (MS/MS) unter Nutzung eines internen Standards, der mit stabilen Isotopen markiert ist, erfasst. Dieses Nachweisverfahren gilt als Goldstandard hinsichtlich Schlüssigkeit und Genauigkeit. In einer Folgestudie vergleichen wir nun die Adduktniveaus in Biopsien von Probanden mit und ohne Lebertumoren. Zudem entwickeln wir ein Nachweisverfahren für Methyleugenol-Hämoglobin-Addukte zum Einsatz in epidemiologischen Studien.

Substituierte Furane

Ronny Kollock, Walter Meinel, Bernhard Monien, Benjamin Sachse

Die substituierten Furane 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) und Furfurylalkohol entstehen aus Zuckern (Hexosen bzw.

Pentosen) beim Ansäuern oder Erhitzen von Lebensmitteln. So kann der Gehalt von HMF in Karamell und getrockneten Pflaumen mehrere mg/g erreichen. Backwaren, Marmelade, Obstsäfte, erhitzte Milch, Essig und Kaffee sind weitere Lebensmittel, mit denen wir HMF und Furfurylalkohol aufnehmen. Beide Substanzen haben in Mäusen zu einer vermehrten Bildung von Tumoren geführt. In üblichen Mutagenitätstests waren sie aber negativ. Wir konnten nun zeigen, dass sowohl HMF als auch Furfurylalkohol in Zellen, die Sulfotransferasen (z. B. humane oder murine *SULT1A1*) exprimieren, an die DNA binden und Mutationen induzieren. Auch in der Maus *in vivo* konnten wir die Umsetzung von HMF zu seinem chemisch reaktiven Ester und die Bildung von DNA-Addukten durch Furfurylalkohol nachweisen. In Mäusen ohne *SULT1A1* (die wir durch Gen-Knockout erzeugt hatten) war die Bildung von DNA-Addukten durch Furfurylalkohol – ähnlich wie bei Methyleugenol – stark vermindert. Das Ausmaß der gentoxischen Wirkung von substituierten Furanen hängt aber nicht nur von der Aktivität der toxisierenden Enzyme, vor allem der *SULT1A1* ab, sondern auch von oxidativen Enzymen. In der Regel dürften diese in der Lage sein, über 99 % der aufgenommenen Dosis so schnell zu beseitigen, dass die toxisierenden Sulfotransferasen nicht zum Zuge kommen. Eine Beeinträchtigung dieses Entgiftungssystems (z. B. durch die genetische Konstitution oder Aufnahme von Hemmstoffen) könnte also die gentoxische Wirkung von substituierten Furanen drastisch verstärken. Aus diesem Grunde haben wir entsprechende detoxifizierende Enzyme des Menschen identifiziert und untersucht. Von großer Bedeutung erwiesen sich bestimmte Formen von Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen.

Technische Mitarbeiter/innen

Sabine Braune
Andrea Katschak
Brigitte Knuth
Elisabeth Meyer
Martina Scholtyssek
Jutta Schwenk

were undetectable, but 30-fold above the detection limit in transgenic animals expressing human *SULT1A1*. This may be because human *SULT1A1* is expressed in transgenic animals in many more tissues than the murine gene. Furthermore, a single dose of 0.05 mg methyleugenol/kg body mass was sufficient to form well detectable adduct levels in mice with human *SULT1A1*. This is 1/4 of the estimated average daily intake by humans from food.

In conclusion, U. Zanger (Stuttgart) provided 30 human liver samples obtained during surgical procedures. We detected DNA adducts of methyleugenol in 29 of these samples, the first demonstration of DNA adduct formation by a xenobiotic in human liver using the isotope-dilution UPLC-MS/MS method, considered the gold standard with regard to reliability and accuracy. Now we are comparing adduct levels in liver biopsies from patients with or without hepatocarcinomas and developing a detection method for methyleugenol-hemoglobin adducts for epidemiological studies.

Substituted furans

5-Hydroxymethylfurfural (HMF) and furfuryl alcohol are formed from hexoses resp. pentoses in heat-/acid-treated foods. Thus, HMF levels may reach several mg/g in caramel and dried plums. Bread, pastry, jam, fruit juices, heated milk, vinegar, and coffee are other sources of HMF and furfuryl alcohol. Both compounds induced tumors in mice but were negative in standard mutagenicity tests. We found that both furans form DNA adducts and induce mutations in cells expressing sulfotransferases (e. g., human or mouse *SULT1A1*). We showed that HMF is converted to its reactive ester, and furfuryl alcohol forms DNA adducts *in vivo* in mice. Adduct formation by furfuryl alcohol was drastically reduced in *SULT1A1*-knockout mice, as with methyleugenol. The genotoxic activity of substituted furans depends on the levels not only of toxifying (esp. *SULT*) but also of oxidative enzymes. These usually rapidly eliminate > 99 % of the dose before toxification by sulfotransferases takes place. We have thus identified and studied human detoxifying enzymes, the most promising being certain alcohol and aldehyde dehydrogenases.

Drittmittelprojekte

External Funding

Metabolische Aktivierung und Inaktivierung der Nahrungsmittelkanzerogene 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) und Furfurylalkohol (FFA) in Mensch, Maus und Ratte

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.07.2012 – 30.06.2015

BioMed: Verbundprojekt: Verbesserte Gewinnung und Verarbeitung diätetischer Glucosinolate sowie die Charakterisierung ihrer potenziellen Funktion in der Prävention von Darmkrebs, TP 4

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.05.2009 – 31.10.2012

TOX-BOX: Gefährdungsbasiertes Risikomanagement für anthropogene Spurenstoffe zur Sicherung der Trinkwasserversorgung; TP 6: Expression humaner Enzyme in Zielzellen von Genotoxizitätstests zum sensitiven Erfassen und Validieren von gentoxischen Gefährdungspotenzialen

Finanzierung: PTKA-WTE

Laufzeit: 01.11.2011 – 31.10.2014

Untersuchung von Brassica-Nutzpflanzen und individuellen gentoxischen Inhaltsstoffen auf kanzerogene Wirkung in konventionellen und humanisierten Mausmodellen

Finanzierung: WGL Pakt für Innovation und Forschung

Laufzeit: 01.01.2009 – 31.12.2011

Humanisierte und *Knockout*-Modelle für Sulfotransferasen zur verbesserten Risikobewertung genotoxischer und kanzerogener Wirkungen von Alkenylbenzolen wie z. B. Safrol, Estragol und Methyleugenol

Finanzierung: BfR

Laufzeit: 01.11.2009 – 30.06.2013

Untersuchung von mutagenen Abbauprodukten des 1-Methoxylindol-3-methylglucosinolates auf eine Induktion von Präneoplasien und Neoplasie-assoziierte Genexpressionsänderungen in einem Mausmodell

Finanzierung: BfR

Laufzeit: 01.08.2010 – 31.10.2012

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Baasanjav-Gerber, C., Hollnagel, H.M., Brauchmann, J., Iori, R., Glatt, H.: Detection of genotoxicants in Brassicales using endogenous DNA as a surrogate target and adducts determined by 32P-postlabelling as an experimental end point. *Mutagenesis* 26, 407-413 (2011).

Baasanjav-Gerber, C., Monien, B.H., ... , Glatt, H.: Identification of glucosinolate congeners able to form DNA adducts and to induce mutations upon activation by myrosinase. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, 783-792 (2011).

Bauer-Marinovic, M., Taugner, F., Florian, S., Glatt, H.: Toxicity studies with 5-hydroxymethylfurfural and its metabolite 5-sulphooxymethylfurfural in wild-type mice and transgenic mice expressing human sulphotransferases 1A1 and 1A2. *Arch. Toxicol.* 86, 701-711 (2012).

Cartus, A.T., Herrmann, K., ... , Glatt, H., Schrenk, D.: Metabolism of methyleugenol in liver microsomes and primary hepatocytes: pattern of metabolites, cytotoxicity, and DNA-adduct formation. *Toxicol. Sci.* 129, 21-34 (2012).

Dobbernack, G., Meinel, W., Schade, N., Florian, S., Wend, K., ... , Glatt, H.: Altered tissue distribution of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-DNA adducts in mice transgenic for human sulfotransferases 1A1 and 1A2. *Carcinogenesis* 32, 1734-1740 (2011).

Florian, S., Bauer-Marinovic, M., Taugner, F., Dobbernack, G., Monien, B.H., Meinel, W., Glatt, H.: Study of 5-hydroxymethylfurfural and its metabolite 5-sulphooxymethylfurfural on induction of colonic aberrant crypt foci in wild-type mice and transgenic mice expressing human sulfotransferases 1A1 and 1A2. *Mol. Nutr. Food Res.* 56, 593-600 (2012).

Glatt, H., Baasanjav-Gerber, C., Schumacher, F., Monien, B.H., Schreiner, M., Frank, H., Seidel, A., Engst, W.: 1-Methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate; a potent genotoxicant in bacterial and mammalian cells: Mechanisms of bioactivation. *Chem. Biol. Interact.* 192, 81-86 (2011).

Glatt, H., Schneider, H., Murkovic, M., Monien, B.H., Meinel, W.: Hydroxymethyl-substituted furans: mutagenicity in *Salmonella typhimurium* strains engineered for expression of various human and rodent sulphotransferases. *Mutagenesis* 27, 41-48 (2012).

Herrmann, K., Engst, W., Appel, K.E., Monien, B.H., Glatt, H.: Identification of human and murine sulfotransferases able to activate hydroxylated metabolites of methyleugenol to mutagens in *Salmonella typhimurium* and detection of associated DNA adducts using UPLC-MS/MS methods. *Mutagenesis* 27, 453-462 (2012).

Herrmann, K., Schumacher, F., Engst, W., Appel, K.E., Klein, K., Zanger, U.M., Glatt, H.: Abundance of DNA adducts of methyleugenol, a rodent hepatocarcinogen, in human liver samples. *Carcinogenesis* 34, 1025-1030 (2013).

Monien, B.H., Engst, W., Barknowitz, G., Seidel, A., Glatt, H.: Mutagenicity of 5-hydroxymethylfurfural in V79 cells expressing human SULT1A1: identification and mass spectrometric quantification of DNA adducts formed. *Chem. Res. Toxicol.* 25, 1484-1492 (2012).

Monien, B.H., Herrmann, K., Florian, S., Glatt, H.: Metabolic activation of furfuryl alcohol: formation of 2-methylfuranlyl DNA adducts in *Salmonella typhimurium* strains expressing human sulfotransferase 1A1 and in FVB/mice. *Carcinogenesis* 32, 1533-1539 (2011).

Schumacher, F., Engst, W., Monien, B.H., Florian, S., Schnapper, A., Steinhäuser, L., Albert, K., Frank, H., Seidel, A., Glatt, H.: Detection of DNA adducts originating from 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate using isotope-dilution UPLC-ESI-MS/MS. *Anal. Chem.* 84, 6256-6262 (2012).

Schumacher, F., Herrmann, K., Florian, S., Engst, W., Glatt, H.: Optimized enzymatic hydrolysis of DNA for LC-MS/MS analyses of adducts of 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate and methyleugenol. *Anal. Biochem.* 434, 4-11 (2013).

Buchbeiträge/Book Articles

Angerer, J., Brüning, T., Glatt, H.R., Jacob, J., Käfferlein, H.U., Neumann, I., Norporth, K.H., Schwabe, R., Seidel, A., Straif, K., Wild, D. als Autoren in: Hartwig, A. (ed.) *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Part I: MAK Value Documentations (DFG) (Vol. 27)*, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 320 (2013).

Zusammenfassung Es ist bekannt, dass ein Mangel des Spurenelements Selen, das Darmkrebsrisiko erhöht. Wie Studien zeigen, profitierten aber nur Studienteilnehmer von einer Selen-supplementation, die mit einem niedrigen Selenstatus in die Studien eintraten. Bei Teilnehmern mit hohem Selenstatus wurden sogar nachteilige Effekte beobachtet. Da die Essentialität von Selen im menschlichen Körper auf seinem Einbau in Selenoproteine beruht, ist es wichtig, die Funktion dieser Proteine generell und bei der Krebsentstehung zu verstehen. Deshalb untersuchen wir die Funktion eines dieser Selenoproteine, der Glutathionperoxidase-2 (GPx2).

Auch für Glucosinolate, die vor allem in Kreuzblütengewächsen (*Brassicaceae*) vorkommen, wird eine anti-karzinogene Wirkung vermutet. Ein prominenter Vertreter der Kreuzblütler ist Brokkoli, der reich an dem Glucosinolat Glucoraphanin ist. Weniger bekannt ist z. B. Pak Choi, der eine ganz andere Zusammensetzung an Glucosinolaten enthält. Da auch in unserer täglichen Ernährung Gemüse mit unterschiedlichem Glucosinolatgehalt und -muster vorkommen, untersuchten wir im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojektes die Effekte verschiedener Glucosinolat-Kompositionen in Brokkoli und Pak Choi.

Generell können wir aus allen Untersuchungen das Fazit ziehen, dass die Wirkung von Selen, Selenoproteinen und Glucosinolaten für den Organismus sowohl günstig als auch ungünstig sein kann und von vielen Faktoren beeinflusst wird. Bevor nicht die Mechanismen aller Interaktionen geklärt sind, kann daher nur eine adäquate Versorgung empfohlen werden. Für Selen wird diese mit ca. 55 µg Selen pro Tag angegeben, für Glucosinolate gibt es solch eine Empfehlung nicht.

Selen und Selenoproteine in Modellen der Kolonkanzerogenese

Anna Kipp, Mike Müller und Simone Florian (ETOX)

Die selenabhängige Glutathionperoxidase-2 (GPx2) kann eine entzündungsverstärkte Kanzerogenese hemmen, aber eine lediglich chemisch induzierte unterstützen.

Selen ist Bestandteil von mindestens 25 menschlichen Selenoproteinen, von denen einige sowohl die Krebsentstehung verhindern, als auch das Tumorstadium unterstützen können.

Zu diesen gehört die vor allem im Darm exprimierte GPx2. In Kolonkrebszellen mit einem *Knockdown* (KD) für GPx2 war die pro-inflammatorische Cyclooxygenase-2 (COX-2) drastisch erhöht und damit auch das COX-2-abhängige Migrationsvermögen dieser Zellen. GPx2 hat also anti-inflammatorische und anti-karzinogene Funktionen. Andererseits bilden sich nach subkutaner Injektion in Mäuse mit einem geschwächten Immunsystem (Xenograft-Modell) aus GPx2KD-Zellen wesentlich kleinere Tumore als aus Wildtyp (WT)-Zellen, was für ein wachstumsförderndes Potential der GPx2 spricht.

Um diese Ergebnisse *in vivo* näher zu charakterisieren, untersuchten wir WT- und GPx2-Knockout (KO)-Mäuse mit unterschiedlicher Selenversorgung in einem Modell der entzündungsverstärkten (Abb. 1A) bzw. der chemisch induzierten Kolonkanzerogenese (Abb. 2A).

1. Modell der entzündungsverstärkten Kolonkanzerogenese

WT- und GPx2KO-Tiere mit unterschiedlichem Selenstatus wurden in Kontroll- bzw. Azoxymethan (AOM)/Dextran-sulfat-sodium (DSS)-behandelte Gruppen unterteilt (Abb. 1A). Die Entzündung war in GPx2KO-Tieren durchweg ausgeprägter und nahm in beiden Genotypen mit steigender Selenfütterung ab (Abb. 1B). Die Anzahl der Tumore pro Tier war in GPx2KO-Tieren tendenziell höher als in den WT-Tieren auf gleichem Selenstatus (Abb. 1C). Die Gesamtzahl der Tumore war in GPx2KO-Tieren signifikant höher als in WT-Tieren (285 vs. 145, $p < 0,05$) und nahm mit steigender Selenfütterung in beiden Genotypen ab. Die Anzahl der Tumore korrelierte mit der Schwere der Entzündung. Daraus lässt sich schließen, dass GPx2 die Kolonkanzerogenese hemmen kann, wenn diese von einer Entzündung unterstützt wird.

2. Modell der chemisch induzierten Kolonkanzerogenese

In diesem Modell wird die Kanzerogenese nur durch das Kanzerogen AOM initiiert (Abb. 2A). Die Gesamttumorzahl war in GPx2KO-Tieren unabhängig vom Selenstatus konstant niedrig. In +Se-WT-Tieren entsprach die Tumorzahl der Zahl in GPx2KO-Tieren, während sie im -Se- und ++Se-Zustand zwei- bis dreimal höher war (Abb. 2B). GPx2 kann offenbar in diesem Modell die Entstehung von Tumoren fördern, wenn die Selenversorgung nicht adäquat ist. GPx2KO-Mäuse haben eine stark erhöhte basale Apoptoserate am

Summary It is known that selenium deficiency can increase the risk of colon cancer development. Recent studies show that only subjects with a low basal selenium status profited from selenium supplementation, whereas even adverse effects were observed in subjects with a high selenium status. The essentiality of selenium is based on its incorporation into selenoproteins, thus it is crucial to understand the role of these proteins in general and in cancer development. Therefore, our work focusses on evaluating the function of one selenoprotein, the glutathione peroxidase-2 (GPx2).

A prominent member of *Brassicaceae* is broccoli. Its regular intake may prevent colon carcinogenesis. The glucosinolate (GLS) glucoraphanin (GRA) is held responsible for this function. Pak choi contains a GLS pattern quite different from broccoli. Our dietary vegetables also differ in content and species of GLS, so we investigated the effects of various GLS from broccoli and pak choi in a joint project funded by the Federal Ministry for Education and Research (BMBF).

A general conclusion can be drawn from all investigations: the effects of selenium, selenoproteins, and glucosinolates can be beneficial but also adverse. Before we know the mechanisms of all interactions, only an adequate supply can be recommended, i. e., around 55 µg/day for selenium but there are no recommendations for glucosinolates.

Selenium and selenoproteins in models of colon carcinogenesis

The selenium-dependent glutathione peroxidase (GPx2) may inhibit an inflammation-supported colon carcinogenesis, but support a solely chemically induced one.

In humans, selenium is a component of at least 25 selenoproteins. Some of them can both prevent and support tumorigenesis. One such ambivalent selenoprotein is GPx2, which is preferentially expressed in the intestine. A colon-cancer cell line with a GPx2 knock-down (KD) showed drastically enhanced expression of the pro-inflammatory cyclooxygenase-2 (COX-2) accompanied by an increased COX-2-dependent migration capacity. Thus, GPx2 has anti-inflammatory and anti-carcinogenic functions. In contrast,

1 Loss of GPx2 increases inflammation and tumor development in a model of inflammation-supported colon carcinogenesis.

(A) The AOM/DSS model. (B) Inflammation was more severe in GPx2KO than in WT mice. (C) The tumor number/animal tends to be higher in GPx2KO than in WT mice.

GPx2KD cells injected subcutaneously into mice with an impaired immune system (xenograft model) formed much smaller tumors than wild type (WT) cells. This points to a growth-stimulating potential of GPx2.

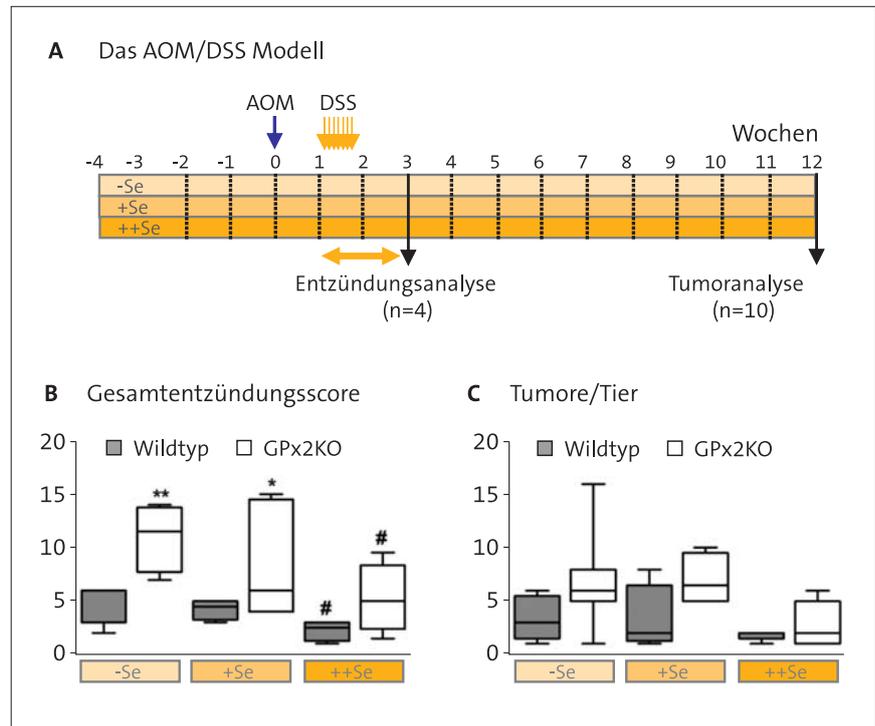
To further characterize these unequivocal results, animal experiments were performed. WT and GPx2 knockout (KO) mice fed different selenium diets were investigated in two models: inflammation-supported (Fig. 1A) and chemically induced colon carcinogenesis (Fig. 2A).

1. Model of inflammation-supported colon carcinogenesis

WT and GPx2KO mice differing in selenium status were divided into control or azoxymethane (AOM)/dextran sulfate sodium (DSS)-treated groups (Fig. 1A). Inflammation was more severe in GPx2KO mice than in WT of the same selenium status and decreased with increasing selenium supply in both genotypes (Fig. 1B). Number of tumors per animal tended to be higher in GPx2KO than in WT mice of the same selenium status. Total number of tumors was significantly higher in GPx2KO mice than in WT (285 vs. 145, $p < 0.05$) and decreased with increasing selenium intake in both genotypes. This clearly shows that GPx2 is able to inhibit colon carcinogenesis if it is enhanced by inflammation.

2. Model of chemically induced colon carcinogenesis

In this model, carcinogenesis is initiated only by AOM (Fig. 2A). Tumor numbers in the GPx2KO groups were consistently low, irrespective of the selenium status. In +Se WT mice, tumor numbers correlated with those in GPx2KO mice, but were 2-3 times higher under -Se and ++Se conditions (Fig. 2B). In this model, GPx2 apparently supports tumor development if the selenium supply is inadequate. GPx2 mice show a strongly enhanced apoptotic rate in crypt bases of the colonic epithelium, contributing perhaps to a more efficient elimination of initiated tumor cells and thus to fewer tumors in GPx2KO mice.



1 Der Verlust von GPx2 erhöht die Entzündung und Tumorentstehung im Modell der entzündungsverstärkten Kolonkarzinogenese.

(A) WT und GPx2KO Mäuse wurden nach dem Absetzen auf einen selenarmen (-Se; 0,086 mg Selen/kg Futter), -adäquaten (+Se; 0,15 mg/kg) oder supranutritiven (++Se; 0,60 mg/kg) Status eingestellt. Das Kanzerogen Azoxymethan (AOM) wurde einmal appliziert und eine Woche später *dextran sulfate sodium* (DSS) für 7 Tage im Trinkwasser verabreicht. Eine Woche nach Absetzen des DSS wurden die Tiere für die Entzündungsanalyse getötet. 12 Wochen nach AOM-Gabe wurde die Tumorentstehung untersucht.

(B) GPx2KO-Tiere haben eine schwerere Entzündung als WT-Tiere. Während der DSS Phase (gelber Doppelpfeil) wurden klinische Entzündungsparameter bestimmt und mit histologischen Parametern zu einem Entzündungsscore zusammengefasst. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. entsprechenden WT mit 2 way ANOVA; # $p < 0,05$ vs. entsprechende -Se Gruppe im T-Test.

(C) Die Anzahl der Tumore/Tier ist im GPx2KO tendenziell höher als im WT.

Kryptengrund des Kolonepithels, die zu einer effizienteren Eliminierung von initiierten Tumorzellen und damit zu einer geringeren Zahl an Tumoren in GPx2KO-Tieren geführt haben kann. Ein Anstieg der Tumorzahl bei Selenmangel entspricht der bekannten höheren Krebsrate bei niedriger Selenversorgung. Der Anstieg bei supranutritiver Versorgung war nicht notwendigerweise zu erwarten, könnte aber an einer gesteigerten Synthese von pro-karzinogenen Selenoproteinen liegen. Im Modell der chemisch induzierten Kolonkarzinogenese, das die sporadische Kolonkarzinogenese beim Menschen nachstellt, bietet eine adäquate Selenversorgung die beste Chance, die Tumorentstehung zu verhindern.

Wie die nicht immer erwarteten Ergebnisse zeigen, hängt eine anti-karzinogene Wirkung von Selen und individuellen Selenoproteinen vom Krebstyp, der Beteiligung einer Entzündung, dem Stadium der Krebserkrankung und somit

auch vom Zeitpunkt einer Intervention ab. Bevor nicht die Funktionen aller Selenoproteine bekannt sind, ist nur eine adäquate Selenversorgung zu empfehlen.

Glucosinolate aus Kohlgeräten in der Krebsprävention

Michael Haack, Anna Kipp, Carsten Lehmann, Doris Lippmann und Simone Florian (ETOX)

Glucosinolate aus Pak Choi, aber nicht aus Brokkoli, hemmen Entzündung und Tumorbildung im Modell der entzündungsverstärkten Kolonkarzinogenese

Der Verzehr von *Brassica*-Gemüse korreliert negativ mit dem Risiko, an Krebs zu erkranken. Diese Assoziation ist stärker ausgeprägt als die Assoziation mit der Aufnahme von Obst und Gemüse generell. Hierfür verantwortlich sind Glucosinolate (GLS), die von der pflanzeneigenen Myro-

sinase zu Glucose und den eigentlich aktiven Substanzen hydrolysiert werden. Durch Kochen wird das Enzym inaktiviert. Das aktive Produkt aus dem GLS Glucoraphanin (GRA) ist Sulforaphan (SFN), ein Isothiocyanat, das zu den Senfölen gehört. SFN aktiviert den Transkriptionsfaktor Nrf2, der sogenannte Phase-2-Enzyme mit detoxifizierenden und antioxidativen Funktionen induziert. Das GLS-Muster in Pflanzen kann abhängig von der Wachstumsphase oder den Kulturbedingungen variieren. Somit hängt auch der Effekt eines Gemüseverzehr von der Konzentration und dem Muster der im Gemüse enthaltenen Glucosinolate ab.

Im Rahmen des Verbundprojekts „Verbesserte Gewinnung und Verarbeitung diätetischer Glucosinolate sowie die Charakterisierung ihrer potenziellen Funktion in der Prävention von Darmkrebs“ untersuchten wir die Effekte von Gemüsen mit unterschiedlichem GLS-Muster auf die Entwicklung von Darmkrebs. Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Partner waren das Leibniz-Institut für Gemüse- und Zierpflanzenbau (IGZ) in Großbeeren und die Abteilungen Gastrointestinale Mikrobiologie und Ernährungstoxikologie des DIFE. Vom IGZ wurden Brokkoli- und Pak Choi-Sprossen

sowie GLS-Fractionen zur Anreicherung der Diäten hergestellt. In Pak Choi-Sprossen wurde hierfür die Bildung natürlicher Abwehrstoffe, zu denen die GLS gehören, mit Methyl-Jasmonsäure stimuliert. Dies hatte eine Anreicherung mit Neoglucobrassicin (nGBS), einem Indol-GLS, mit Gluconapin, einem weiteren Senfö-GLS, und Progoitrin zur Folge. Die mit den Sprossen bzw. den daraus gewonnenen GLS-Fractionen angereicherten Diäten wurden roh verarbeitet, um die Myrosinase nicht zu inaktivieren. Die Diäten testeten wir im Modell der entzündungsverstärkten Kolonkanzerogenese (Abb. 1A).

Trotz eindeutiger Induktion von Phase-2-Enzymen durch GRA-reichen Brokkoli über den gesamten Darm war dadurch weder die Entzündung (Abb. 1B) noch die Tumorentwicklung gehemmt (Abb. 1C). Dagegen senkte GLS-reicher Pak Choi, der die Phase-2-Enzyme nicht induzierte, signifikant die Entzündung und parallel dazu die Anzahl der Tumore pro Tier. Somit enthält der angereicherte Pak Choi anti-inflammatorisch und damit anti-karzinogene wirkende Glucosinolate. Welches GLS diese Wirkung ausübt, ist noch unklar. Fest steht bisher, dass Gluconapin die Promotoraktivität der Nrf2-Zielgene *GPx2*, *NAD(P)H-Oxidoreduktase-1*

An adequate selenium supply provides the best chance to prevent tumor development in the model of chemically induced colon carcinogenesis, which mimics a sporadic colon carcinogenesis in humans.

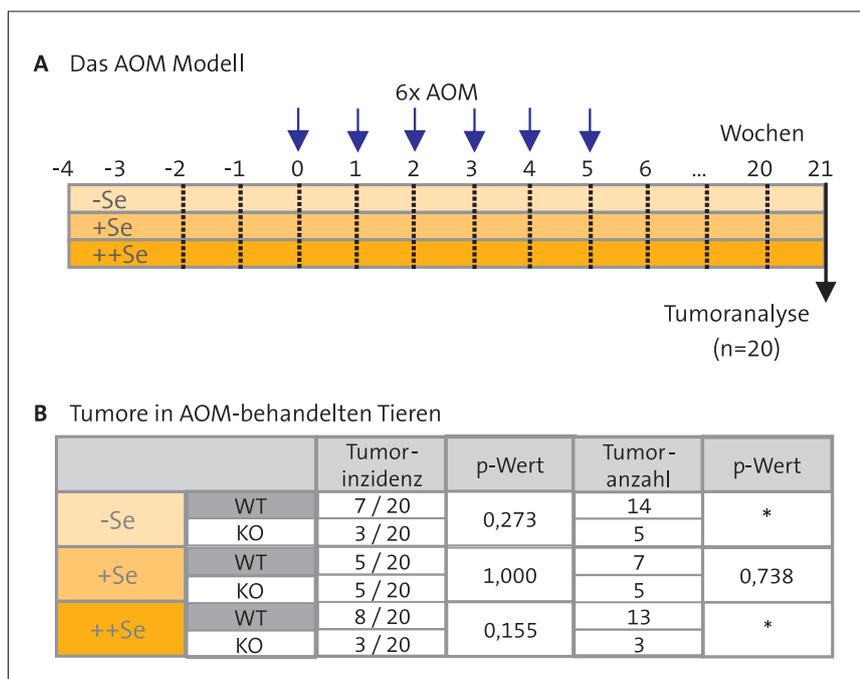
As demonstrated by the, in part, unexpected results of the investigations described, the anti-carcinogenic effect of selenium and individual selenoproteins depends on the type of cancer, involvement of inflammation, stage of cancer and hence time of intervention. Only an adequate selenium supply can be recommended as long as some phenomena are not yet understood and the functions of all selenoproteins are not fully elucidated.

Glucosinolates of Brassica vegetables in the prevention of cancer

Glucosinolates (GLS) of pak choi but not of broccoli inhibit inflammation and tumor development in the model of inflammation-supported colon carcinogenesis.

The intake of Brassica vegetables negatively correlates with the risk to develop cancer, an association much stronger than that reported for fruits and vegetables in general. The ingredients made responsible for the preventive effects are glucosinolates (GLS), which are hydrolyzed by the plant myrosinase. Boiling inactivates the enzyme. The active product of the GLS glucoraphanine (GRA) is sulforaphane (SFN), a mustard-oil isothiocyanate. SFN activates the transcription factor Nrf2, which induces detoxifying and antioxidative enzymes, so-called phase 2 enzymes. The GLS pattern in plants can vary, depending on their growth state and cultivation conditions. Thus, the effects of dietary vegetables also depend on their GLS content and pattern.

We investigated the effects of vegetables with different GLS patterns and contents on the development of colon cancer. The results presented were obtained within a BMBF-funded joint project. The Leibniz Institute of Vegetable and Ornamental Crops pro-



Der Verlust von GPx2 schützt vor der Tumorentstehung im Modell der chemisch induzierten Kolonkanzerogenese.

(A) Nach Einstellen des Selenstatus (s. Abb. 1A) wurden WT- und GPx2KO-Mäusen sechsmalig in einwöchigem Abstand Saline bzw. AOM injiziert. 16 Wochen nach der letzten AOM-Gabe wurden die Tumore analysiert. (B) Die signifikant höhere Anzahl der Tumore in WT-Tieren im -Se und ++Se Status (* $p < 0,05$, Fisher's Exakt Test) bestätigt eine pro-karzinogene Wirkung von GPx2, die nur im Se-adäquaten Status nicht zum Tragen kommt.

Loss of GPx2 protects from tumor development in a model of chemically induced colon carcinogenesis

(A) The AOM model; (B) Tumor numbers were significantly higher in -Se and ++Se WT mice than in respective GPx2KO mice.

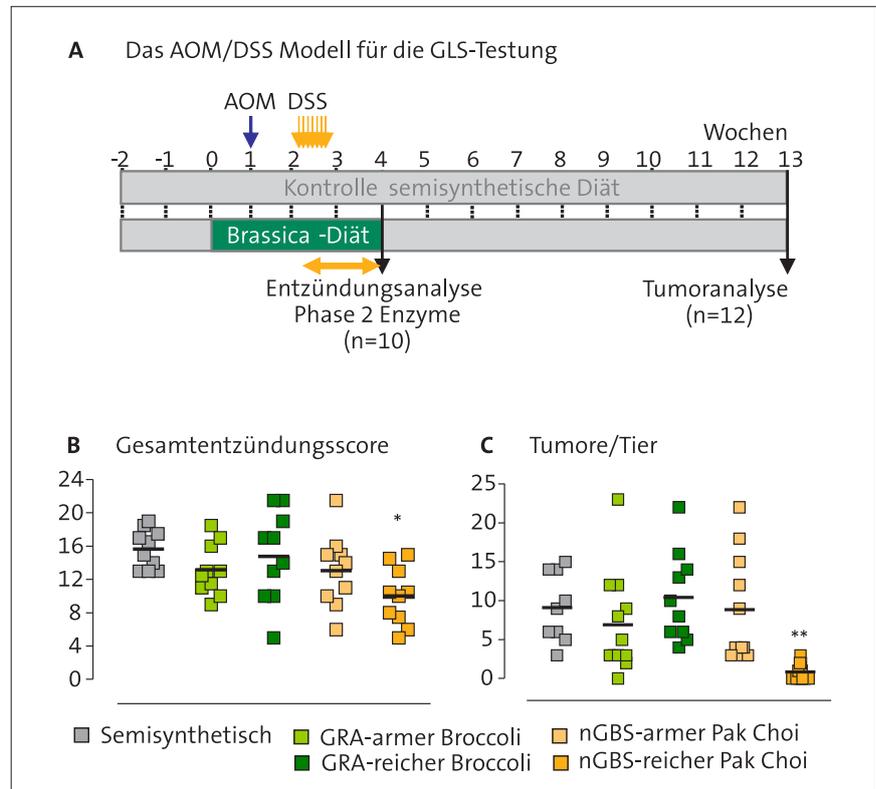
B Only GLS-enriched pak choi decreases inflammation and tumor development in the AOM/DSS model.

(A) Adult mice were fed GLS-enriched Brassica diets for 4 weeks during AOM/DSS treatment. (B) Total inflammation score was only decreased by GLS-enriched pak choi, which correlates with a decrease of tumor numbers/animal (C).

vided sprouts of broccoli and pak choi as well as GLS fractions for enrichment of diets. Production of GLS was stimulated in pak choi sprouts with methyl jasmonate. This resulted in an accumulation of the indol-GLS neoglucobrassicin (nGBS), gluconapin, and progoitrin. All diets were enriched with raw sprouts or unrefined GLS fractions to avoid inactivation of myrosinase and were tested in the model of inflammation-supported colon carcinogenesis (Fig. 13A).

Despite a clear induction of phase 2 enzymes over the entire intestine by GRA-enriched broccoli, neither inflammation (Fig. 13B) nor tumorigenesis was inhibited (Fig. 13C). In contrast, GLS-enriched pak choi, which did not induce phase 2 enzymes, significantly reduced inflammation and the number of tumors per animal. Thus, GLS-enriched pak choi contains GLS with anti-inflammatory and anti-carcinogenic capabilities. Which GLS exerts this effect is still unclear. In fact, gluconapin is able to stimulate the promoter activity of the Nrf2 target genes *Gpx2*, *NAD(P)H oxidoreductase 1*, and *sulfiredoxin*. Whether nGBS represses this activation remains to be investigated.

In conclusion, too little is known about the function of different GLS to justify recommendation of high intake. Effects are compound-specific and apparently dependent on the presence of other GLS or micronutrients.



B Nur mit GLS angereicherter Pak Choi vermindert die Entzündung und Tumorentstehung im AOM/DSS Modell.

(A) Adulte Mäuse wurden mit einer semisynthetischen Diät gefüttert, die nach 2 Wochen durch Brassica-haltige Diäten ersetzt wurde. Die AOM/DSS Behandlung erfolgte wie in Abb. 1A mit Start eine Woche nach Fütterungsbeginn der GLS-Diät. Entzündungsparameter und Phase-2-Enzyme wurden direkt nach Beendigung der Brassica-Fütterung bestimmt, die Tumoranalyse erfolgte 12 Wochen nach AOM-Gabe.

(B) Der Gesamtentzündungsscore wird nur von GLS-reichem Pak Choi vermindert. Dies korrelierte mit einer Abnahme der Tumorzahl/Tier (C). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs. semisynthetische Diät mit 1 way ANOVA

und *Sulfiredoxin* aktivieren kann. Ob nGBS diese Aktivierung unterdrücken kann, muss noch untersucht werden.

Auch hieraus ist zu schließen, dass über die Wirkung unterschiedlicher GLS zu wenig bekannt ist, um generell einen hohen Verzehr zu empfehlen. Die Effekte sind substanzspezifisch und scheinen vom Vorhandensein anderer GLS oder Mikronährstoffe abhängig zu sein. Hierauf lässt auch die Verstärkung der Entzündung durch SFN im Selenmangel

schließen, die im oben beschriebenen Modell der entzündungsverstärkten Kolonkanzerogenese beobachtet wurde (Krehl et al. 2012).

Technische Mitarbeiter/innen

Karolin Besselt
Jörg Bittner
Stefanie Deubel
Elvira Krohn

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Barrera, L.N., Cassidy, A., Wang, W., Wei, T., Belshaw, N.J., Johnson, I.T., Brigelius-Flohé, R., Bao, Y.: TrxR1 and GPx2 are potently induced by isothiocyanates and selenium, and mutually cooperate to protect Caco-2 cells against free radical-mediated cell death. *Biochim. Biophys. Acta/Mol. Cell Res.* 1823, 1914-1924 (2012).

Blum, N.M., Mueller, K., Lippmann, D., Metges, C.C., Linn, T., Pallauf, J., Mueller, A.S.: Feeding of selenium alone or in combination with glucoraphanin differentially affects intestinal and hepatic antioxidant and phase II enzymes in growing rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 151, 384-399 (2013).

Jaschke, A., Chung, B., Hesse, D., Kluge, R., Zahn, C., Moser, M., Petzke, K.-J., Brigelius-Flohé, R., Puchkov, D., Koepsell, H., Heeren, J., Joost, H.-G., Schürmann, A.: The GTPase ARFRP1 controls the lipidation of chylomicrons in the Golgi of the intestinal epithelium. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3128-3142 (2012).

Kipp, A.P., Banning, A., van Schothorst, E.M., Méplan, C., Coort, S.L., Evelo, C.T., Keijer, J., Hesketh, J., Brigelius-Flohé, R.: Marginal selenium deficiency down-regulates inflammation-related genes in splenic leukocytes of the mouse. *J. Nutr. Biochem.* 23, 1170-1177 (2012).

Kipp, A.P., Müller, M.F., Göken, E.M., Deubel, S., Brigelius-Flohé, R.: The selenoproteins GPx2, TrxR2 and TrxR3 are regulated by Wnt signalling in the intestinal epithelium. *Biochim. Biophys. Acta/General Subjects* 1820, 1588-1596 (2012).

Krehl, S., Loewinger, M., Florian, S., Kipp, A.P., Banning, A., Wessjohann, L.A., Brauer, M.N., Iori, R., Esworthy, R.S., Chu, F.-F., Brigelius-Flohé, R.: Glutathione peroxidase-2 and selenium decreased inflammation and tumors in a mouse model of inflammation-associated carcinogenesis whereas sulforaphane effects differed with selenium supply. *Carcinogenesis* 33, 620-628 (2012).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Brigelius-Flohé, R., Flohé, L.: Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors. *Antioxid. Redox Signal.* 15, 2335-2381 (2011).

Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.P.: Physiological functions of GPx2 and its role in inflammation-triggered carcinogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1259, 19-25 (2012).

Brigelius-Flohé, R., Maiorino, M.: Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta/General Subjects* 1830, 3289-3303 (2013).

Brigelius-Flohé, R., Müller, M., Lippmann, D., Kipp, A.P.: The Yin and Yang of Nrf2-regulated selenoproteins in carcinogenesis. *Int. J. Cell Biol.* 2012, Article ID 486147 (2012).

Buchbeiträge/Book Articles

Banning, A., Kipp, A., Brigelius-Flohé, R.: Glutathione peroxidase 2 and its role in cancer. In: Hatfield, D.L., Berry, M.J., Gladyshev, V.N. (eds.) *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 3. Auflage, Springer, 271-282 (2012).

Brigelius-Flohé, R., Flohé, L.: Glutathione peroxidases. In: Pantopoulos, K., Schipper, H.M. (eds.) *Principles of Free Radical Biomedicine. Volume II (Biochemistry Research Trends)*. Nova Science, 147-170 (2012).

Flohé, L., Brigelius-Flohé, R.: Selenoproteins of the Glutathione Peroxidase Family. In: Hatfield, D.L., Berry, M.J., Gladyshev, V.N. (eds.) *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 3. Auflage, Springer, 167-180 (2012).

Kipp, A., Brigelius-Flohé, R.: Selenium, selenoproteins and cancer. In: Schwerdtle, T., Ebert, F., Hartwig, A. (Hrsg.) *Mikronährstoffe: Nahrungsergänzungsmittel, Analytik, Essentialität und Toxizität (Schriftenreihe der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelement e.V., Bd. 4)*, Utz Verlag, München, 39-46 (2011).

Drittmittelprojekte External Funding

Funktion der GPx2 im gesunden Darm, während entzündlicher Prozesse und der colorektalen Kanzerogenese
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.01.2012 – 31.12.2014

BioMed: Verbundprojekt: Verbesserte Gewinnung und Verarbeitung diätetischer Glucosinolate sowie die Charakterisierung ihrer potenziellen Funktion in der Prävention von Darmkrebs, TP 4
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.05.2009 – 31.10.2012

Untersuchung von *Brassica*-Nutzpflanzen und individuellen gentoxischen Inhaltsstoffen auf kanzerogene Wirkung in konventionellen und humanisierten Mausmodellen
Finanzierung: WGL Pakt für Innovation und Forschung
Laufzeit: 01.01.2009 – 31.12.2011

Department of Molecular Genetics

Head: Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof

Summary Even though people know what foods make up a healthy diet, this knowledge has little influence on their eating habits. Most people prefer foods that are less filling but high in calories and beverages that promote overweight. It is largely unknown why fatty foods that are sweet or hearty are extremely popular. A better understanding of the biological mechanisms underlying these observations may help find approaches leading to a healthier diet in the population. The Department of Molecular Genetics thus investigates the role of taste in food preference as key factor in choosing foods. To this end we examine the molecular and cellular mechanisms underlying taste perception, transmission of gustatory information to the brain, genetic variability in taste sensitivity, and the importance of these parameters for intake behavior. We work with animal models, human subjects, *ex-vivo* preparations, as well as cultured cells and employ methods in psychophysics, behavioral science, molecular biology, cell biology and neurobiology. During the reporting period the department contributed to a new understanding of the action of taste receptors, genetics and functional anatomy of the gustatory system and discovered a number of taste-modulating substances.

Functional architecture of bitter taste receptors

Based on our previous research, we carried out functional analyses involving the receptor TAS2R10 which revealed two further important features. Firstly, such bitter receptors are tailored to detect numerous diverse bitter compounds at the expense of high-sensitivity detection of individual bitter substances. Secondly, receptors of this type detect identical bitter substances in different ways. The responsiveness to certain bitter substances was acquired several times independently during human evolution, perhaps because this constituted a selective advantage. Good examples for this fact are the receptors TAS2R10 and TAS2R46, both of which interact with the toxic bitter compound strychnine in different binding modes. The benefit of having two or more TAS2Rs independently recognizing strychnine or other poisons is obvious. It enables humans and animals to perceive the bitterness of toxins in the pres-

Zusammenfassung Obwohl viele Menschen in unserer Gesellschaft wissen, wie eine gesunde Ernährung aussehen sollte, hat dieses Wissen das tägliche Ernährungsverhalten kaum beeinflusst. Die meisten Menschen bevorzugen wenig sättigende, dafür aber kalorienreiche Speisen und Getränke, die Übergewicht begünstigen. Warum sich im besonderen Speisen, die fett und süß bzw. fett und herzhaft sind, so großer Beliebtheit erfreuen, ist weitgehend unbekannt. Ein besseres Verständnis der biologischen Mechanismen, die diesen Beobachtungen zugrunde liegen, könnte dazu beitragen, Wege zu finden, die zu einer gesünderen Ernährungsweise der Bevölkerung führen. Die Abteilung Molekulare Genetik erforscht daher die Bedeutung des Geschmackssinns als vorherrschende Einflussgröße der Nahrungsauswahl. Hierzu untersucht sie die molekularen und zellulären Mechanismen der Geschmackssensorik, die gustatorische Übertragung von Geschmacksreizen ins Gehirn, die genetische Variabilität der Geschmackswahrnehmung sowie den Einfluss dieser Parameter auf das Ernährungsverhalten. Sie verwendet Tiermodelle, Versuchspersonen, *ex-vivo*-Präparate und Kulturzellen sowie Verfahren der Sensorik, Verhaltensphysiologie, Molekularbiologie, Zellbiologie und der Neurobiologie. Im Berichtszeitraum hat die Abteilung wesentliche und neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise von Geschmackszusammensetzern und über die Genetik und funktionelle Anatomie des Geschmackssinns gewonnen sowie eine Reihe von Geschmacksmodulatoren identifiziert.

Funktionelle Architektur von Bittergeschmacksrezeptoren

Maik Behrens, Stephan Born, Anne Brockhoff

Aufbauend auf unseren früheren Untersuchungen haben wir Funktionsanalysen unter Einbeziehung des Rezeptors TAS2R10 durchgeführt, die zwei weitere wichtige Eigenschaften von Bitterrezeptoren mit breitem Agonistenspektrum aufzeigen: Erstens sind solche Bitterrezeptoren maßgeschneidert, um zahlreiche unterschiedliche Bitterstoffe zu erkennen, wobei dies zu Lasten einer höheren Empfindlichkeit für einzelne Bitterstoffe geht. Zweitens erkennen Bitterrezeptoren dieses Typs identische Bitterstoffe auf unterschiedliche Weise. Dies minimiert das Risiko, dass der

Geschmack eines giftigen Bitterstoffes durch einen Antagonisten vollständig maskiert ist und beugt auf diese Weise einer Lebensmittelvergiftung vor. Das wiederum kann einen Selektionsvorteil dargestellt haben und könnte erklären, warum sich die Eigenschaft, einen bestimmten Bitterstoff zu detektieren, während der menschlichen Evolution mehrfach unabhängig voneinander entwickelt hat.

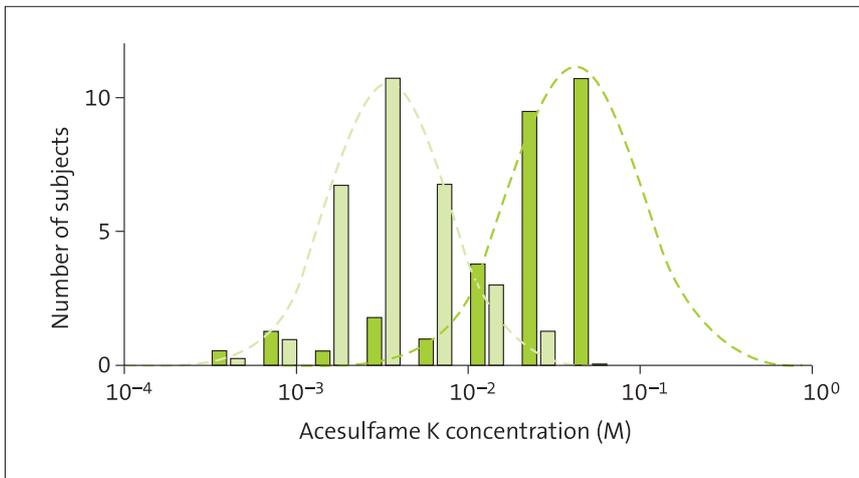
Darüber hinaus haben wir zahlreiche neue, kommerziell verfügbare Antikörper untersucht und getestet, die entwickelt wurden, um menschliche Bitterrezeptorproteine zu erkennen. Auf diese Weise haben wir ein Antiserum identifiziert, das spezifisch den Rezeptor TAS2R38 erkennt. Hiermit ist es uns gelungen, über ein Jahrzehnt nach der Entdeckung von Bitterrezeptoren, erstmalig Bitterrezeptorproteine in menschlichem Geschmacksgewebe sichtbar zu machen und Spekulationen in Bezug auf die Lokalisation von TAS2Rs in den Rezeptorzellen der Geschmacksknospen zu korrigieren.

Genetische Variabilität des Bittergeschmacks

Maik Behrens, Natacha Roudnitsky, Sophie Thalmann

Bitterkeit ist gewöhnlich mit Geschmackabneigungen verbunden, die vor dem Verzehr toxischer Substanzen schützen sollen. Seltsamerweise ist die Empfindlichkeit der Wahrnehmung von Bitterem in der Bevölkerung durch eine ausgeprägte Variabilität gekennzeichnet. Ein Beispiel hierfür ist der bittere Beigeschmack der weit verbreiteten Süßstoffe Acesulfam K und Saccharin. Er stellt einen guten Ansatzpunkt dar, um den Einfluss des Bittergeschmacks auf das Essverhalten zu erforschen.

Wie wir bislang nachweisen konnten, sind die für die beiden Süßstoffe beobachteten individuellen Wahrnehmungsunterschiede mit nur einer einzigen chromosomalen Konstellation von Genvarianten für Bitterrezeptoren assoziiert – zumindest in der von uns beobachteten Personengruppe. Interessanterweise ist diese Konstellation die einzige, die eine bestimmte Variante des Bitterrezeptorgens TAS2R31 enthält und die wiederum die einzige ist, die sich in unseren Rezeptortestverfahren als funktionell herausgestellt hat. Die Befunde zeigen, dass die Empfindlichkeit für den unerwünschten



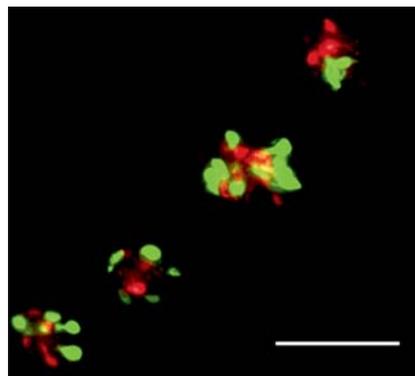
1 Empfindlichkeit von Probanden für die Bitterkeit von Acesulfam K, die eine bestimmte Genvariante des Bitterrezeptors *TAS2R31* tragen oder nicht; hellgrüne Balken: Träger; grüne Balken: Nicht-Träger

bitteren Beigeschmack der beiden Süßstoffe aufgrund der unterschiedlichen genetischen Veranlagungen in der Bevölkerung um den Faktor fünf bis zehn variiert (Abb. 1). Dieses Ergebnis erklärt vermutlich die Unannehmbarkeit des Süßstoffgeschmacks in Teilen der Bevölkerung. Derzeit gehen wir der Frage nach, wie die Empfindlichkeit für den bitteren Beigeschmack mit der Ablehnung von Süßstoffen zusammenhängt.

Genetische Markierung von Geschmacksrezeptorzellen in Mäusen

Sandra Hübner, Kristina Loßow, Masataka Narukawa, Jonas Töle, Anja Voigt

Zusammen mit Ulrich Boehm (Homburg) haben wir Mauslinien erzeugt, die anstelle von Geschmacksrezeptoren Fluoreszenzproteine herstellen. Die Tiermodelle sind Teil eines langfristigen Vorhabens, das dazu beitragen soll, die molekularen und zellulären Grundlagen aufzuklären, die zum Entstehen von Nahrungspräferenzen beitragen. Bislang ermöglichten es uns diese Tiere, Geschmacksrezeptorzellen sichtbar zu machen, die darauf spezialisiert sind, Aminosäuren (Umami-geschmack) bzw. Bitterstoffe zu erkennen (Abb. 2). Es zeigte sich, dass die Zahl der Bitter-Rezeptorzellen die Anzahl der Umami-Rezeptorzellen weit übersteigt. Dies könnte darauf hinweisen, dass Bitter-Rezeptorzellen wichtiger sind als Umamirezeptorzellen, da sie vor dem Verschlucken von möglicherweise giftigen Substanzen warnen. Die Häufigkeit der Bitter-Rezeptorzellen auf der Zunge nimmt von hinten nach vorne ab,



2 Getrennte Populationen von Geschmacksrezeptorzellen für die Grundgeschmacksarten: Fluoreszenzmikroskopische Darstellung von vier Geschmacksknospen im Gaumen einer genmanipulierten Maus. In Rot sind umami-empfindliche und in Grün bitterempfindliche Rezeptorzellen dargestellt. Zu beachten ist die völlige Selbstständigkeit beider Zellpopulationen. Maßstab: 50 μm

wohingegen die Zahl der Umami-Rezeptorzellen von hinten nach vorne ansteigt, was für regional unterschiedliche Geschmacksempfindlichkeiten spricht. Darüber hinaus bewahrheitete sich ein fundamentales Prinzip der Geschmackswahrnehmung: Die Grundgeschmacksarten werden über voneinander unabhängige Rezeptorzell-Populationen wahrgenommen. Anders ausgedrückt: Eine Rezeptorzelle detektiert jeweils nur eine der fünf verschiedenen Grundgeschmacksqualitäten. Die weitere Untersuchung der Umami-Rezeptorzellen zusammen mit Yuzo Ninomiya (Fukuoka) bestätigte ältere Vermutungen, dass andere Arten von Glutamatrezeptoren zum Umami-geschmack beitragen. Weiterhin stellte

1 Sensitivity of subjects for the bitterness of acesulfame K, which may or may not carry a specific gene variant for the bitter receptor *TAS2R31*; light green bars, carriers; green bars, noncarriers

2 Segregated populations of taste receptor cells for the basic tastes: The fluorescence micrograph shows 4 taste buds in the soft palate of a genetically engineered mouse. Umami-sensing cells appear in red; bitter-sensing cells in green. Please note the complete separation of both cell types. Scale bar, 50 μm

ence of antagonists and thereby food poisonings.

The screening of antibodies to detect human bitter receptor proteins allowed us to identify a specific antiserum for the receptor *TAS2R38*. More than a decade after the discovery of bitter receptors, we used this antiserum to visualize for the first time bitter taste receptor proteins in human tongue tissue. This allowed us to correct some speculations about the localization of *TAS2Rs* in oral taste receptor cells.

Genetic variability in bitter taste perception

Bitterness commonly causes taste aversion to prevent ingestion of food toxins. Intriguingly, the sensitivity of bitterness perception varies widely within the human population. A well-documented example is the bitter off-taste of the two common high potency sweeteners, acesulfame K and saccharin. This was a good starting point to study the effect of bitter taste on ingestive behavior.

We demonstrated that the interindividual differences in bitter sensitivity among our study subjects is associated with a single chromosomal constellation of gene variants for bitter taste receptors. This constellation is the only one containing a specific variant of the bitter taste receptor *TAS2R31*. Notably this variant is the only one that encodes a functional receptor variant as assessed in our receptor assays. Our findings reveal that the inherited sensitivity of the adverse bitter off-taste of both sweeteners varies from 5- to 10-fold (Fig. 1) and presumably accounts for their rejection in parts of the population. Currently we are examining the relationship between sensitivity to bitter off-taste and its avoidance.

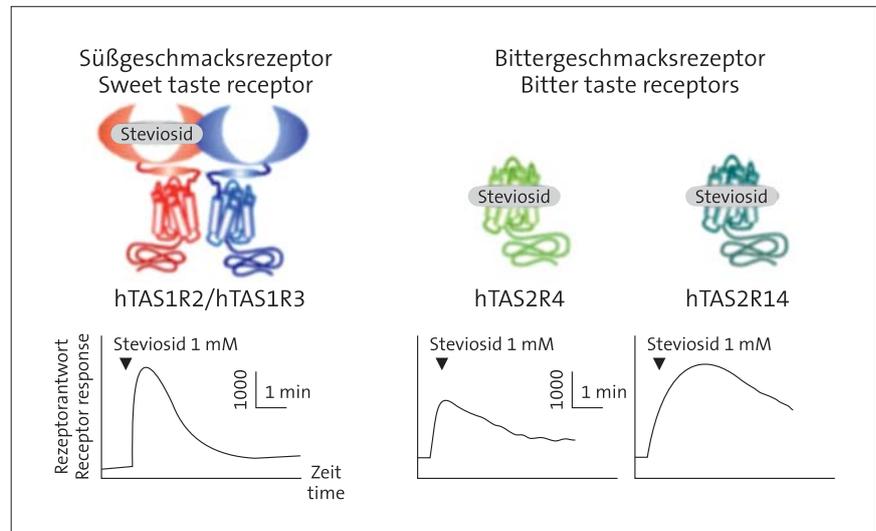
B Action of steviol glycosides on the sweet and two bitter taste receptors: Receptors are schematically depicted with their putative binding sites. Representative receptor activation curves are shown below the scheme.

Genetic labeling of taste receptor cells in mice

In cooperation with Ulrich Boehm (Homburg), we generated strains of mice producing fluorescence proteins instead of taste receptors as part of a long-term research effort towards elucidation of the molecular and cellular basis of food preferences. In these mice we visualized taste receptor cells detecting amino acids (umami taste) or bitter compounds (Fig. 2). We found that the number of bitter detecting cells exceeds by far that of umami-detecting cells. This may indicate that bitter receptor cells are more important than umami receptor cells, serving to warn against possibly toxic substances before food is swallowed. Moreover, the density of bitter sensor cells increases from the tip to the back of the tongue, whereas the opposite applies to umami sensing cells, suggesting regional differences in taste sensitivities. A fundamental principle of taste sensitivities was also observed, i. e., segregated populations of taste receptor cells for the basic taste qualities. In other words, a receptor cell is only capable of detecting one of the five different basic tastes. Further examination of the umami sensor cells together with Yuzo Ninomiya (Fukuoka) confirmed older hypotheses that alternate types of glutamate receptors are involved in umami detection. Umami and bitter receptors occur also in non-taste tissues, where they likely fulfil important functions. In collaboration with Ingrid Boekhoff (Munich), we discovered a role of the umami receptor in fertilization.

Fuction of the sweet taste receptor

All sweeteners are detected by a single dimeric receptor (Fig. 3). We want to elucidate the activation mechanisms of the sweet receptor, especially those elicited by low-calorie sweeteners, in order to understand its role in ingestive behavior. To this end we produced together with Loic Briand (Dijon) the intensely sweet tasting protein, brazzein, and the sweet-blocking pro-



B Wirkung von Stevia auf den Süß- und zwei Bitterrezeptoren: Die Rezeptoren sind schematisch dargestellt mit ihren vermuteten Bindungsstellen für Stevioside. Unter den Rezeptoren sind die in den Rezeptortestverfahren aufgezeichneten Aktivierungskurven dargestellt.

sich heraus, dass Zellen, die Umami- bzw. Bitterrezeptoren aufweisen, auch in anderen Geweben vorkommen und dort wichtige Funktionen innehaben können. In Zusammenarbeit mit Ingrid Boekhoff (München) konnten wir zum Beispiel zeigen, dass der Umamirezeptor eine Rolle bei der Befruchtung spielt.

Funktion des Süßgeschmacksrezeptors

Juliane Bojahr, Anne Brockhoff, Nanette Schneider

Süßstoffe werden durch einen einzigen aus zwei Untereinheiten aufgebauten Rezeptor erkannt (Abb. 3). Wir wollen die Aktivierung des Süßgeschmacksrezeptors insbesondere durch kalorienarme Süßstoffe aufklären, um seinen Einfluss auf das Essverhalten zu verstehen. In Zusammenarbeit mit Loic Briand (Dijon) wurden daher zunächst das stark süßende Protein Brazzein und das den Süßgeschmack von Nagetieren blockierende Protein Gurmarin durch innovative biotechnologische Verfahren produziert, um die kostspielige Isolierung der pflanzlichen Proteine zu umgehen. In sensorischen Studien und Rezeptortestverfahren verhielten sich die rekombinanten und die natürlichen Proteine nahezu gleich, was den Einsatz ersterer in weiterführenden Versuchen erlaubt. Gegenwärtig verändern wir durch gezielte Mutagenese die Süßrezeptoren aus Mensch und Nagetieren sowie das Brazzein und das Gurmarin, um die Innenarchitektur des

Süßrezeptors mit biochemischen Methoden genauer zu untersuchen.

In Zusammenarbeit mit Thomas Hofmann (München) haben wir zudem die sensorischen Eigenschaften des in der EU neu zugelassenen natürlichen Süßstoffs Stevia bestimmt. Bei Stevia-Süßstoffen handelt es sich um das in bestimmten Pflanzen vorkommende Zwischenstoffwechselprodukt Steviol, an das Zuckerketten in unterschiedlicher Art und Weise angelagert sind. Wir konnten zeigen, dass die Struktur der Zuckerketten am Steviolgrundgerüst die Schwellenwerte und die Süßintensitäten der Steviolglykoside prägen. In umgekehrter Weise wirken dieselben Strukturmerkmale auf die Stärke des intrinsischen Bittergeschmacks dieser Stoffe, der durch zwei der 25 Bitterrezeptoren vermittelt wird (Abb. 3). Aufgrund dieser Befunde ist zu erwarten, dass Steviaverbindungen als Zuckerersatzstoff nur eingeschränkt Verwendung finden können.

Zelluläre und molekulare Grundlagen des Fettgeschmacks

Maik Behrens, Maria Mercedes Galindo, Nadine Voigt

Eine interessante Erkenntnis der letzten Jahre war, dass Geschmacksrezeptoren auch außerhalb der Mundhöhle zu finden sind, sowie umgekehrt, Rezeptoren des Magen-Darmtrakts, die z. B. auf Bestandteile von Nahrungsfetten reagieren, im Mundraum von Nagetieren nachzuweisen

sind. Dieser Entwicklung Rechnung tragend haben wir untersucht, ob der Mensch, analog zu den Nagetieren, ebenfalls „Fett“ schmecken kann. In Zusammenarbeit mit Kollegen der TU München haben wir die Wahrnehmung von Nahrungsfetten und deren molekulare Grundlage untersucht. Wir fanden, dass auch Menschen Nahrungsfettbestandteile wahrnehmen, wobei freie, langkettige Fettsäuren besonders gut erkannt werden (Abb. 4). An verschiedenen Rezeptorkandidaten parallel durchgeführte *in vitro* Funktionstests erlaubten es, den Kreis der in Frage kommenden Rezeptoren auf zwei einzuengen. Da wir nur einen dieser Fettsäurerezeptoren (GPR120), auf menschlichen Zungen nachweisen konnten, stellt dieser den Hauptkandidaten für einen mutmaßlichen „Fettgeschmacksrezeptor“ dar. Tatsächlich reagiert der GPR120 bevorzugt auf freie, langkettige Fettsäuren. Fettsäuren kürzerer Kettenlängen oder langkettige Fettalkohole, die von menschlichen Probanden nicht als „fettig“, sondern als „kratzig“ beschrieben werden, aktivieren diesen Rezeptor allerdings nicht. Es sind jedoch weitere Experimente erforderlich, um eindeutig zu klären, ob es tatsächlich einen Geschmackssinn für Nahrungs-

fette gibt, oder ob man die Fettwahrnehmung vom eigentlichen Schmecken getrennt betrachten muss.

Geschmacksmodulatoren

Maik Behrens, Juliane Bojahr, Anne Brockhoff, Susann Kohl, Natacha Roudnitzky, Frauke Stähler

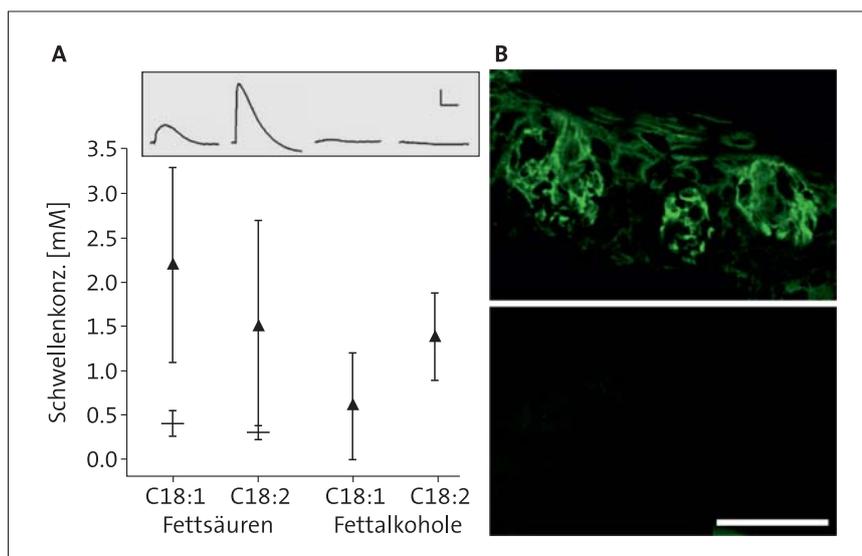
Mit dem steigenden Konsum fertiger Nahrungsmittel steigt auch der Bedarf an Geschmacksmodulatoren. Die Nahrungsmittelindustrie setzt sie ein, um den Kalorien- oder Kochsalzgehalt von Produkten zu senken oder den Genusswert der Lebensmittel zu steigern, indem sie z. B. Fehlgeschmacksnoten maskieren. Aufgrund des Verbraucherverhaltens haben wir in Zusammenarbeit mit Thomas Hofmann (München) und Giovanni Appendino (Novara) einige Geschmacksmodulatoren überwiegend natürlicher Herkunft isoliert und charakterisiert. Neben ihrer möglichen Anwendung in Nahrungsmitteln helfen sie uns, die Bedeutung des Geschmackssinns für die Nahrungsaufnahme aufzuklären. Als besonders nützlich erwiesen sich von uns identifizierte Bitterantagonisten (Abb. 5).

tein, gurmarin, by an innovative biotechnological approach. Human sensory studies and receptor assays revealed that recombinant and natural proteins had almost identical properties, enabling us to use the recombinant proteins in future studies. We are currently modifying by site-directed mutagenesis the sweet receptors from mice and humans as well as brazzein and gurmarin to allow a detailed analysis of the sweet receptor's inner architecture by biochemical techniques.

Together with Thomas Hofmann (Munich), we investigated the sensorial properties of stevia, a natural low-caloric sweetener recently approved for use in the EU. Stevia sweeteners are based on the intermediary metabolic product steviol found in plants. The basic structure of steviol is variously linked to different sugar chains. We found that the structure of the sugar moieties on the steviol scaffold determined sweet taste thresholds and intensities. Inversely, the same parameters affect the intrinsic bitterness of the steviol glycosides, which stimulated 2 human bitter taste receptors (Fig. 3). Our findings suggest that the application of stevia will be limited.

Cellular and molecular basis of fat taste in humans

Interestingly, it was recently discovered that receptors detecting dietary fat components, are present in the oral cavities of rodents. Consequently, we investigated whether humans are also capable of “tasting” fats as rodents do. Together with colleagues from the TU Munich, we studied the detection of dietary fats and its molecular basis. Our findings revealed that human subjects



4 Wahrnehmung von Nahrungsfettbestandteilen im Menschen: (A) Schwellenkonzentrationen menschlicher Probanden für die Wahrnehmung von Fettsäuren und Fettalkoholen; Dreiecke kennzeichnen Fettsäuren, die von den Probanden als „kratzig“ beschrieben wurden, Querstriche stehen für die Wahrnehmung „fettig“. Im grau unterlegten Kästchen sind die *in vitro* gemessenen Calciumspuren des Rezeptors GPR120 nach Stimulation mit den oben genannten Substanzen dargestellt. Maßstab: Y-Achse, 200 relative Lichteinheiten; X-Achse, Zeit 100 s. (B) Lokalisation des Rezeptors GPR120 in menschlichem Geschmacksgewebe: Die obere Darstellung zeigt den immunhistochemischen Nachweis des fettsäuresensitiven Rezeptors GPR120 in einem Querschnitt der menschlichen Zunge. Die untere Abbildung zeigt das Ergebnis einer Negativkontrollreaktion. Maßstab: 50 μ m

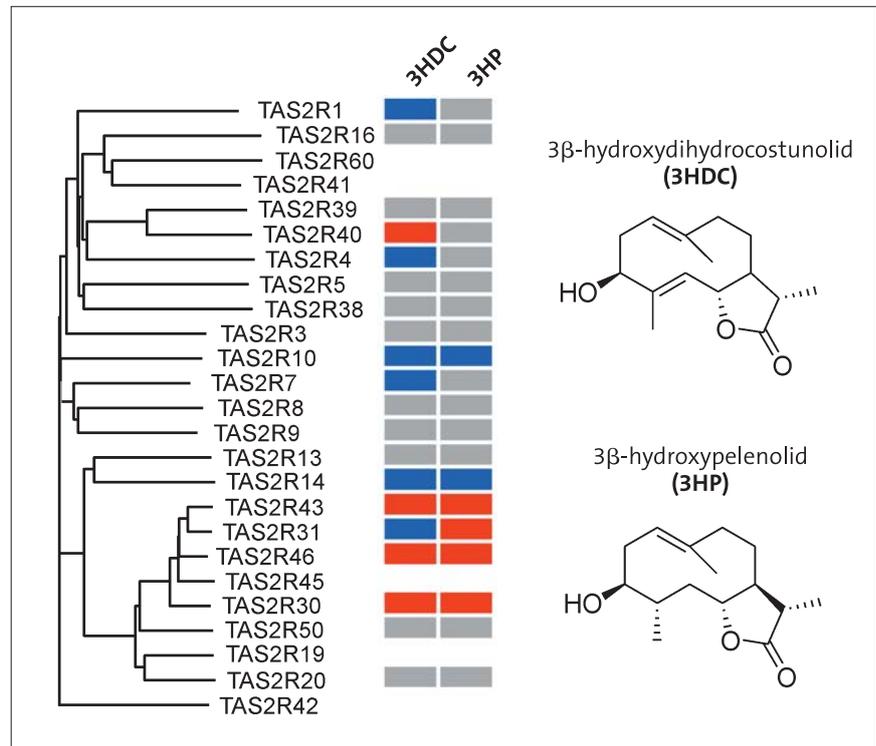
4 Perception of nutritional fat components in man: (A) Threshold concentrations of human subjects for fatty acids and fat alcohols; triangles label a “scratchy”, horizontal lines a “fatty” perception by human subjects. The gray inset shows calcium traces of the receptor GPR120 after *in vitro* stimulation with the same set of substances mentioned above. Scale bar: y-axis, 200 relative light units; x-axis, time 100 s. (B) Localization of the receptor GPR120 in human taste tissue: The top panel demonstrates GPR120 immunoreactivity in cross-sectioned human tongue taste buds. The bottom panel shows the result of a negative control reaction. Scale bar, 50 μ m

Identified bitter modulators and their receptors: Bitter receptors are depicted in a phylogenetic tree. Blue indicates receptor activation, red receptor blockade; grey, no action; empty fields, receptors without known bitter substances

perceive fat components, specifically, long-chain free fatty acids (Fig. 4). Parallel *in vitro* experiments with various receptors limited the number of potentially involved receptor candidates to two. Since only one of them (GPR120) is present on the human tongue, this receptor is a prime candidate for a fat taste receptor. Indeed, receptor GPR120 preferentially responds to long-chain fatty acids, whereas other fatty acids or long-chain fat alcohols, perceived by humans as “scratchy” and not as “fatty”, did not activate this receptor. Additional experiments are needed to find out if fats indeed represent a bona fide taste stimulus or if oral fat perception occurs via separate mechanisms.

Discovery and action of taste modulators

The increasing consumption of processed food drives the need for taste modulators. The food industry uses these to reduce the calorie or table salt content, or to increase palatability by masking off-tastes, for example. With consumer behavior in mind, we collaborated with the groups of Thomas Hofmann (Munich) and Giovanni Appendino (Novara) in isolating and characterizing several taste modulators from mainly natural sources. Besides their potential application in foods, these taste modulators may prove useful in elucidating the importance of gustation for ingestive behavior. The bitter blocking agents we identified have proved to be extremely useful (Fig. 5). They not only block activation of some receptors by their cognate bitter compounds, but also serve as activators of other bitter receptors. This phenomenon of simultaneous receptor activation and inhibition explains why evolution brought about overlapping sets of activators for bitter taste receptors. They ensure the availability of sensitive receptors even in the presence of a powerful antagonist of a bitter poison and thereby prevent the potentially fatal consequences of accidentally ingesting food toxins.



Identifizierte Bittermodulatoren und ihre Rezeptoren: Die Bitterrezeptoren sind als Verwandtschaftsbaum dargestellt. Blau markiert Rezeptoraktivierung, rot Rezeptorblockade; graue Felder, kein Einfluss der Modulatoren; leere Felder, Rezeptoren ohne bekannte Bitterstoffe

Sie blockieren nicht nur die Rezeptoraktivierung durch manche Bitterstoffe, sondern wirken auch als Aktivatoren anderer Bitterrezeptoren. Dieses Phänomen der gleichzeitigen Rezeptoraktivierung und -hemmung könnte die während der Evolution entstandenen, überlappenden Aktivatorprofile der Bitterrezeptoren erklären. Sie gewährleisten, dass selbst bei Anwesenheit eines wirksamen Antagonisten für einen giftigen Bitterstoff ungehemmte Rezeptoren zur Verfügung

stehen, die den möglicherweise fatalen Ausgang des versehentlichen Verzehr dieses Giftstoffes verhindern.

Technische Mitarbeiter/innen

Elke Chudoba
Stefanie Demgensky
Peggy Großmann
Ulrike Redel
Renate Schröder
Stefanie Schultz
Josefine Würfel

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Behrens, M., Born, S., Redel, U., Voigt, N., Schuh, V., Raguse, J.-D., Meyerhof, W.: Immunohistochemical detection of TAS2R38 protein in human taste cells. *PLoS ONE* 7(7):e40304, (2012).

Born, S., Levit, A., Niv, M.Y., Meyerhof, W., Behrens, M.: The human bitter taste receptor TAS2R10 is tailored to accommodate numerous diverse ligands. *J. Neurosci.* 33, 201-213 (2013).

Brockhoff, A., Behrens, M., Roudnitzky, N., Appendino, G., Avonto, C., Meyerhof, W.: Receptor agonism and antagonism of dietary bitter compounds. *J. Neurosci.* 31, 14775-14782 (2011).

Festring, D., Brockhoff, A., Meyerhof, W., Hofmann, T.: Stereoselective synthesis of amides sharing the guanosine 5'-monophosphate scaffold and umami enhancement studies using human sensory and hT1R1/rT1R3 receptor assays. *J. Agric. Food Chem.* 59, 8875-8885 (2011).

Galindo, M.M., Voigt, N., Stein, J., van Lengerich, J., Raguse, J.-D., Hofmann, T., Meyerhof, W., Behrens, M.: G protein-coupled receptors in human fat taste perception. *Chem. Senses* 37, 123-139 (2012).

Hellfritsch, C., Brockhoff, A., Stähler, F., Meyerhof, W., Hofmann, T.: Human psychometric and taste receptor responses to steviol glycosides. *J. Agric. Food Chem.* 60, 6782-6793 (2012).

Hillmann, H., Mattes, J., Brockhoff, A., Dunkel, A., Meyerhof, W., Hofmann, T.: Sensomics analysis of taste compounds in balsamic vinegar and discovery of 5-acetoxymethyl-2-furaldehyde as a novel sweet taste modulator. *J. Agric. Food Chem.* 60, 9974-9990 (2012).

Roudnitzky, N., Bufo, B., Thalmann, S., Kuhn, C., Gunn, H.C., Xing, C., Crider, B.P., Behrens, M., Meyerhof, W., Wooding, S.P.: Genomic, genetic and functional dissection of bitter taste responses to artificial sweeteners. *Hum. Mol. Genet.* 20, 3437-3449 (2011).

Schindler, A., Dunkel, A., Stähler, F., Backes, M., Ley, J., Meyerhof, W., Hofmann, T.: Discovery of salt taste enhancing arginyl dipeptides in protein digests and fermented fish sauces by means of a sensomics approach. *J. Agric. Food Chem.* 59, 12578-12588 (2011).

Voigt, A., Hübner, S., Lossow, K., Hermans-Borgmeyer, I., Boehm, U., Meyerhof, W.: Genetic labeling of Tas1r1 and Tas2r131 taste receptor cells in mice. *Chem. Senses* 37, 897-911 (2012).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Behrens, M., Meyerhof, W., Hellfritsch, C., Hofmann, T.: Sweet and umami taste: natural products, their chemosensory targets, and beyond. *Angew. Chem. Int. Ed.* 50, 2220-2242 (2011).

Behrens, M., Meyerhof, W.: Gustatory and extragustatory functions of mammalian taste receptors. *Physiol. Behav.* 105, 4-13 (2011).

Behrens, M., Meyerhof, W.: Bitter taste receptor research comes of age: from characterization to modulation of TASRs. *Sem. Cell Dev. Biol.* 24, 215-221 (2013).

Galindo, M.M., Schneider, N.Y., Stähler, F., Töle, J., Meyerhof, W.: Taste Preferences. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 108, 383-426 (2012).

Meyerhof, W., Nachtsheim, R.: Fettig – Die sechste Geschmacksqualität? *Journal Culinaire* No. 14, 8-14 (2012).

Drittmittelprojekte External Funding

Struktur und Funktion der humanen TAS2R Bittergeschmacksrezeptoren
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.03.2008 – 31.03.2011

Molekulare Mechanismen der Fettgeschmackswahrnehmung
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.05.2009 – 30.09.2012

Beiträge der T1R2 & T1R3 Untereinheiten des Süßgeschmackrezeptors zur Detektion von Saccharin und Brazzein
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.04.2010 – 31.03.2013

Elucidation of interactions between bitter taste receptors and their agonists and identification of bitter taste antagonists (im Rahmen einer deutsch-israelisch-palästinensischen Kooperation)
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.10.2011 – 30.09.2013

Bioassay-geleitete Optimierung von Salzgeschmacksverstärkern zur Entwicklung kochsalzreduzierter Lebensmittel
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2009 – 30.06.2011

Innovation für den Ernährungssektor: Verbundprojekt SEGATROM: Sensorische und gastrointestinale Einflüsse von Geschmacksrezeptorvarianten auf den Metabolismus und die Ernährung des Menschen
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.09.2010 – 31.08.2013

Exploration of the molecular interaction sites within the human bitter taste receptors for bitter receptor antagonists such as FL-101237 and/or derivatives thereof
Finanzierung: GIVAUDAN
Laufzeit: 01.07.2011 – 30.06.2014

Discovery of salt taste modulators in soy sauce
Finanzierung: Kikkoman
Laufzeit: 11.11.2009 – 10.11.2012

Mechanisms of sweet receptor activation by new Symrise-compounds
Finanzierung: Symrise GmbH & Co. KG
Laufzeit: 01.08.2007 – 31.05.2013

Molecular identification of human salt channel constituents
Finanzierung: Unilever
Laufzeit: 01.10.2012 – 30.09.2015

Junior Research Group PSY – Psychophysiology of Food Perception

Head: Dr. Kathrin Ohla

Since June 2012, the junior research group investigates the mechanisms that affect and regulate human perception and evaluation of nutritional stimuli.

Summary Nutritional stimuli are complex, comprising taste, smell, and visual sensations (“a feast for the eyes”), among others. The brain combines these sensations to a single perceptive impression, so our research focuses on mechanisms within the brain involved in integration and interaction of neural information from various sensory pathways.

Humans perceive nutritional stimuli differently, i. e., sensitivities vary to spicy, sweet, or sour tastes. These are quite likely to cause differences in food preferences. Which factors influence perception and evaluation of nutritional stimuli—and to what degree? In order to answer these questions, we have analyzed the influence of personality, experiences, learned behavior, eating habits as well as genetic factors on food preference development.

Our research goal is to gain a clearer understanding of the psychophysiological mechanisms underlying the perception and evaluation of nutritional stimuli, and to decipher a major part of the mechanisms and interrelationships that regulate our food choices and intake.

Die Nachwuchsgruppe untersucht seit Juni 2012 die Mechanismen, die die Wahrnehmung und Bewertung von Nahrungsreizen im Menschen beeinflussen und steuern.

Zusammenfassung Nahrungsreize sind komplex und umfassen neben dem Geschmack und Geruch u. a. auch visuelle Sinneseindrücke („das Auge isst mit“). Diese Eindrücke werden im Gehirn zu einem einheitlichen Wahrnehmungseindruck zusammengefügt. Ein wichtiger Aspekt unserer Forschung beschäftigt sich daher mit den Mechanismen im Gehirn, die an der Integration und Interaktion von Informationen aus den verschiedenen Sinneskanälen beteiligt sind.

Menschen nehmen Nahrungsreize unterschiedlich wahr – zum Beispiel sind sie unterschiedlich empfindlich für Schärfe, Süße oder Bitterkeit, wobei diese

Wahrnehmungsunterschiede sehr wahrscheinlich zu unterschiedlichen Nahrungspräferenzen führen. Doch welche Faktoren beeinflussen die Wahrnehmung und Bewertung von Nahrungsreizen? Und wie groß ist ihr Einfluss? Um Antworten auf diese Fragen zu finden, untersuchen wir beispielsweise den Einfluss von Persönlichkeitseigenschaften, von Erfahrungen, von erlerntem Verhalten, von Ernährungsgewohnheiten aber auch von genetischen Faktoren auf das Entstehen von Nahrungspräferenzen.

Ziel unserer Forschung ist es, ein besseres Verständnis der psychophysiologicalen Mechanismen zu gewinnen, die der Wahrnehmung und Bewertung von Nahrungsreizen zugrunde liegen, und damit einen wichtigen Teil der Mechanismen und Zusammenhänge zu entschlüsseln, die unsere Nahrungswahl und -aufnahme kontrollieren.

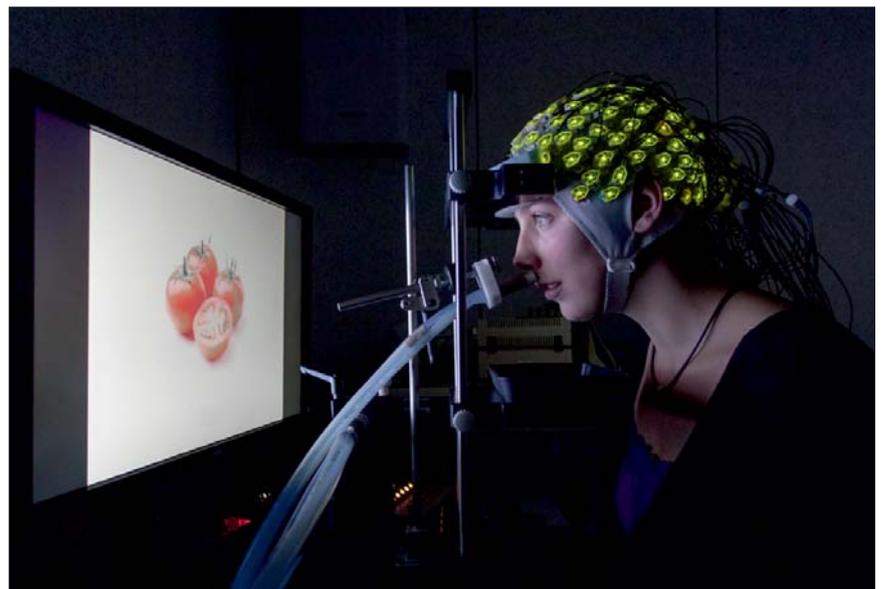
Drittmittelprojekte

External Funding

Netzwerkprojekt “Comparing apples with oranges: A differential view on neuroenhancement”; TP: “Nutritional intervention”

Finanzierung: Volkswagen Stiftung

Laufzeit: 01.06.2012 – 30.05.2014



1 Proband during testing of taste perception with a computer-supported gustometer

1 Probandin bei einem Test zur Untersuchung der Geschmackswahrnehmung mittels eines computergesteuerten Gustometers

Im Max-Rubner-Laboratorium (MRL), der zentralen Tierhaltung des DIfE, werden in erster Linie spezielle Maus- und Rattenstämme zur Analyse der molekularen Ursachen ernährungsbedingter Erkrankungen etabliert und charakterisiert. Alle Untersuchungen verfolgen das Ziel, neue Strategien für die Prävention und Therapie ernährungsassoziierter Krankheiten zu entwickeln sowie wissenschaftliche Grundlagen für Ernährungsempfehlungen zu erstellen.

Nach Abschluss der Umbauarbeiten verfügt das MRL über weitere moderne Tierhaltungs- und Funktionsräume. Die komplexen technischen Anlagen ermöglichen es, den hohen hygienischen Standard aufrechtzuerhalten und gewährleisten u. a. die anspruchsvolle Haltung von keimfreien Tieren. Zudem können die Wissenschaftler Messanlagen nutzen, die sehr sensibel z. B. den Grundumsatz oder die Körperzusammensetzung bestimmen. Verhaltensstudien sind ebenso möglich.

Die Tierschutzbeauftragte des MRL berät Wissenschaftler zu Aspekten des Tierschutzgesetzes sowie der Antragstellung und Umsetzung von Untersuchungen am Tier vor dem Hintergrund des 3R-Konzeptes (Replace, Reduce, Refine). Zudem bieten Tierpfleger und technische Assistenten des MRL ihre praktische Unterstützung an. Nachwuchswissenschaftler werden überdies in speziellen zertifizierten Kursen geschult. Bereits erfahrene tierexperimentell tätige Personen nehmen regelmäßig an Fortbildungen teil. Daneben bildet das MRL auch Tierpfleger aus.

Insgesamt ermöglichen die baulichen und technischen Voraussetzungen sowie die enge Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und tierexperimentell geschultem Personal, in Verbindung mit den nachstehend genannten Techniken, die Umsetzung der wissenschaftlichen Fragestellungen.

Spezielle Techniken im MRL:

- Zucht von genetisch kontrollierten Spezialstämmen bei der Maus
- Generierung, Zucht und Haltung gnotobiotischer Ratten und Mäuse
- Herstellung und Pelletierung spezieller Futtermischungen
- Zeitliche und quantitative Erfassung der Nahrungs- und Wasseraufnahme
- Messung der Körpertemperatur und der Bewegungsaktivität
- Energie- und Substratumsatzmessungen (indirekte Kalorimetrie) bei verschiedenen Umgebungstemperaturen

- Quantitative Erfassung von Stoffwechselprodukten/ Metaboliten
- Bestimmung der Körperzusammensetzung am lebenden Tier mit Hilfe von Röntgenstrahlung (DEXA) sowie Kernspin (NMR)
- Messung der organ- bzw. gewebspezifischen Fettverteilung mit Hilfe der Computertomographie (CT)
- Transponder- und Minipumpenimplantation zur kontinuierlichen Messung verschiedener Parameter und kontinuierlichen Wirkstoffapplikation
- Untersuchung der Geschmackswahrnehmung und -weiterleitung mittels spezifischer Präferenztests
- Durchführung von Verhaltensuntersuchungen, um z. B. den Einfluss bestimmter Nahrungskomponenten auf Alterungsprozesse zu untersuchen

Technische Mitarbeiter/innen

Henry Bednarczyk
Olaf David
Ines Grüner
Siegfried Güldenpenning
Viviane Haß
Christin Jungnickel
Swetlana Kohse
Janet Krause
Ute Lehmann
Jasmin Mattern
Jessica Pfeiffer
Carola Plaue
Lisa Richter
Stefanie Sartig
Roger Schulz
Elvira Steinmeyer
Elke Thom
Astrid Wagner-Hopf
Kerstin Weinert



Max Rubner Laboratory (MRL)

Head of Animal Facility: Dr. Reinhart Kluge
Veterinary Head: Dr. Stephanie Krämer

DIfE's central animal housing facility is located at the Max Rubner Laboratory (MRL). The aim of all investigations is to develop new approaches for prevention and treatment of diseases associated with nutrition, and to establish a scientific basis for nutritional recommendations.

Reconstructions at MRL have been completed to provide additional space for modern animal housing and special functional rooms. The complex technical facilities make it possible to meet and maintain the high standards of hygiene required for keeping germ-free animals. Researchers can make use of highly sensitive instruments to measure, for example, the basal metabolic rate or body composition, and can study animal behavior.

The MRL animal welfare officer advises researchers on aspects of animal welfare laws, paperwork, and experimental procedures, ever mindful of the 3R concept (replace, reduce, refine). Caretakers and technicians provide practical support. Junior scientists are trained in special certified courses. Scientists already experienced in animal experiments participate in further training on a regular basis. Animal caretakers also receive their apprenticeship at MRL.

These structural and technical prerequisites, along with the close cooperation of scientists and animal-research personnel, make it possible to carry out scientific investigations using the following techniques:

Special techniques at MRL:

- Breeding of special strains of mice
- Generation, breeding, and care of gnotobiotic (germ-free) rats and mice
- Manufacturing of special feed mixes
- Recording of nutrient and water uptake
- Monitoring of body temperature and physical activity
- Determination of energy expenditure and metabolic turnover
- Quantitative determination of metabolic substances and products
- Body composition analysis of live animals using DEXA and NMR
- Measurement of fat distribution using computed tomography (CT)
- Implantation of transponders and micropumps
- Investigation of taste perception and transduction
- Behavioral studies

**Ehrungen und Forschungspreise
Honors and Awards**

Andreas Birkenfeld (KLE):
Rising Star Award, 47th Meeting of the
European Association for the Study of
Diabetes, Lissabon, P, 2011

Sven Knüppel (EPI):
Hertha-Nathorff-Preis der Ärztekammer
Berlin, 2011

Madlen Schütze (EPI):
Stephan-Weiland-Preis (1st), Deutsche
Gesellschaft für Epidemiologie, 2011

Diewertje Sluik (EPI):
Stephan-Weiland-Preis (2nd), Deutsche
Gesellschaft für Epidemiologie, 2011

Anna Flögel (EPI):
1st prize Graduate Student Research
Award, American Society of Nutrition,
USA, 2012

Anna Kipp (BIM):
Internationaler Schrauzer-Preis für
medizinische Selenforschung, biosyn
Arzneimittel GmbH, 2012

Oliver Kluth (DIAB):
DZD-Award, Deutsches Zentrum für
Diabetesforschung, 2012

Wolfgang Meyerhof (MOGE):
Gewähltes Mitglied der Nationalen
Akademie der Wissenschaften
Leopoldina, 2012

Anne-Cathrin Seltmann (KLE):
DZD-Award, Deutsches Zentrum für
Diabetesforschung, 2012

Diewertje Sluik (EPI):
Hertha-Nathorff-Preis der Ärztekammer
Berlin, 2012

Posterpreise • Poster prizes

Kristin Herrmann (ETOX):
UKEMS Workshop on Biomarker of
Exposure and Oxidative DNA Damage,
Münster, 2011

Wenke Jonas (DIAB):
Oskar Kellner Symposium, Omnilab
Laborzentrum GmbH & Co. KG,
Warnemünde, 2011

Anja Voigt, Sandra Hübner (MOGE):
21st European Chemoreception Research
Organization (ECRO) Congress,
Manchester, UK, 2011

Alexander Jaschke (DIAB):
28. Jahrestagung der Deutschen
Adipositas-Gesellschaft e.V., Stuttgart,
2012

Oliver Kluth (DIAB):
47. Jahrestagung der Deutschen
Diabetes Gesellschaft, Stuttgart, 2012

Kristin Mühlenbruch (MEP):
European Diabetes Epidemiology Group
(EDEG) Meeting, Swansea, UK, 2012

Nadja Schulz (DIAB):
49. Wissenschaftlicher Kongress der
Deutschen Gesellschaft für
Ernährung e. V., Freising, 2012

Habilitationen • Habilitations

Natalia Rudovich (KLE):
Role of gastrointestinal hormones in the
metabolic dysfunction in obesity and
associated diseases.
Charité Universitätsmedizin, Berlin, 2012

Cornelia Weikert (HKE):
Epidemiologie des Schlaganfalls in
Deutschland – Perspektiven einer
bevölkerungsbasierten Kohortenstudie.
Charité Universitätsmedizin, Berlin, 2012

Dissertationen • Dissertations

Natalie Becker (GAMI):
Etablierung des Modells einer simplifi-
zierten humanen Darmmikrobiota in
gnotobiotischen Ratten und Anwendung
der definierten Mikrobiota im chemisch
induzierten Kolonkanzerogenesemodell.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2011

Claudia Blum (MOGE):
Biosynthese und Zielsteuerung von
TAS2R-Bitterrezeptoren.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2011

Stephan Born (MOGE):
Kartierung der Bindungstasche des
humanen Bittergeschmacksrezeptors
hTAS2R10.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2012

Janine Dokas (PHA):
Untersuchungen zur Rolle von Tbc1d1
im Metabolismus anhand von
Mausmodellen.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2012

Christine Kathrin Fleißner (EST):
Einfluss der gastrointestinalen Mikro-
biota auf den Energiestoffwechsel und
die Entstehung von Adipositas im
Mausmodell.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2012

Anne Freudenberg (EST):
Effects of high-protein diets and leucine
supplementation on the metabolic
syndrome in mice. Universität Potsdam,
Math.-Nat. Fakultät, 2012

Chimgee Baasanjav Gerber (ETOX):
Detection and Identification of
Genotoxicants from Brassica Plants.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2011

Susanne Keipert (EST):
The effects of mitochondrial uncoupling
in skeletal muscle on lifespan, substrate
and energy metabolism in mice.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2011

Henriette Kirchner (DIAB):
The ghrelin system links dietary lipids
with the endocrine control of energy
homeostasis.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2011

Oliver Kluth (DIAB):
Einfluss von Glucolipotoxizität auf die
Funktion der β -Zellen
diabetessuszeptibler und -resistenter
Mausstämme.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2012

Susanne Krehl (BIM):
Das Selenoprotein
Glutathionperoxidase-2: Physiologische
Funktion und Einfluss auf die entzün-
dungsassoziierte Colonkarzinogenese.
Universität Potsdam, Math.-Nat.
Fakultät, 2011

- Janine Kröger (EPI):
Untersuchung des Zusammenhangs der alimentären Fettsäurezufuhr und des Fettsäurestatus in Erythrozyten mit dem Risiko für Typ-2-Diabetes in der EPIC-Potsdam-Studie.
TU Berlin, Fakultät VII – Wirtschaft und Management, 2011
- Maren Kutschera (GAMI):
Interaktionen von Flavanolen mit der humanen intestinalen Mikrobiota.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2011
- Kristina Loßow (MOGE):
Erzeugung und Charakterisierung von Mausmodellen mit lichtsensitivem Geschmackssystem zur Aufklärung der neuronalen Geschmackskodierung.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2012
- Maria Löwinger (BIM):
Sulforaphan und Selen – Einfluss auf Phase-2-Enzyme und Selenoproteine sowie deren Effekt auf die entzündungsvermittelte Dickdarmkanzerogenese.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2011
- Anastasia Matthies (GAMI):
Die Rolle der Darmbakterien bei der Bioaktivierung von Isoflavonen.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2012
- Farshad Mirhashemi (PHA):
Einfluss von Fetten und Kohlenhydraten auf die Entwicklung der Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes in verschiedenen Mausmodellen.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2012
- Katja Riedel (MOGE):
Elucidation of the epithelial sodium channel as a salt taste receptor candidate and search for novel salt taste receptor candidates.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2012
- Anne von Rüsten (EPI):
Evaluation of food-based dietary guidelines of Germany concerning their potential of chronic disease prevention with suggestions for improvement: Results from the EPIC-Potsdam Study.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2012
- Rita Schüler (KLE):
Identifizierung und Charakterisierung neuer natürlicher Liganden des Peroxisomen-Proliferator aktivierten Rezeptors γ (PPAR γ).
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2011
- Nadja Schulz (DIAB):
Die Rolle der 3-L-Hydroxyacyl-Coenzym-A-Dehydrogenase in der Regulation des Körpergewichts, der Thermogenese sowie der Glucosehomöostase.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2011
- Madlen Schütze (EPI):
Risk and burden of cancer incidence due to alcohol consumption in eight European countries based on results from the EPIC Study.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2012
- Diewertje Sluik (EPI):
Selected lifestyle factors and mortality risk in individuals with diabetes mellitus: Are the associations different from individuals without diabetes?
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2012
- Annika Steffen (EPI):
Development and validation of a risk score predicting substantial weight gain over 5 years in middle-aged European men and women.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2012
- Anja Voigt (MOGE):
Erzeugung und Charakterisierung von Mausmodellen zur Aufklärung der peripheren und zentralen gustatorischen Kommunikationsbahnen.
TU Berlin, Fakultät III Prozesswissenschaften, 2011

2011

Rehbrücker Kolloquien

Rehbrücke Lectures

17.02.2011	Anja Zimmermann / Jan Krauss Ascenion / Boehmert & Boehmert, München	Inventions and their commercialization / Specific issues on patent law
24.02.2011	Stephan Bischoff Universität Hohenheim	Obesity and the gastrointestinal tract
03.03.2011	Peter Morgan The Rowett Institute of Nutrition and Health, Aberdeen, Scotland, UK	Shedding some new light on the control of body weight
10.03.2011	Eva M. Neuhaus Neurowissenschaftliches Forschungszentrum der Charité, Berlin	Molecular and cellular mechanisms of olfactory perception
05.05.2011	Nathalie Delzenne Louvain Drug Research Institute, Brussels, B	Nutritional modulation of the gut microbiota in the control of host energy metabolism and obesity
23.06.2011	Giles Yeo University of Cambridge, UK	The Biology of FTO
30.06.2011	Anna-Lena Lamprecht Technische Universität Dortmund	Life-science experiments with Bio-jETI: agile workflows for data analysis
04.08.2011	Steven D. Munger University of Maryland School of Medicine, USA	Extraoral taste receptors as regulators of metabolism
01.09.2011	Iris Pigeot Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS)	The IDEFICS study: Aetiology and prevention of childhood obesity
13.10.2011	Stephen Wooding University of Texas, Dallas, USA	Population genetics of bitter taste receptors
10.11.2011	Eric Brunner Research Department of Epidemiology and Public Health, University College London, UK	Genetic epidemiology of obesity and the drive to eat: evidence from the Whitehall II study

2012

Rehbrücker Kolloquien

Rehbrücke Lectures

25.01.2012	Julian Mercer Rowett Institute of Nutrition and Health, Aberdeen, Scotland, UK	Feeding, diet, meals and the hypothalamus
07.03.2012	Soraya P. Shirazi-Beechey University of Liverpool, UK	Gut reaction to a sweet sensation
21.03.2012	Ralph Burkhardt Universitätsklinikum Leipzig	Functional Assessment of Genes associated with Plasma Lipid Traits
28.03.2012	Jörg Heeren Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Brown adipose tissue: A new candidate for the treatment of dyslipidemia and obesity
02.04.2012	Tim Schulz Joslin Diabetes Center, Boston, USA	Regulation of Brown Adipose Tissue Development: Progenitors, BMPs, and Beyond

18.04.2012	Dirk Haller Wissenschaftszentrum Weihenstephan, TU München	Mitochondrial stress responses – inflammation meets metabolism
19.04.2012	James J. Pestka Michigan State University, East Lansing, USA	Foodborne Trichothecenes – Toxicologic Effects and Molecular Mechanisms
22.05.2012	Tilman Grune Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Jena	The Proteasome: regulation in oxidative stress and aging
30.05.2012	Barbara Stecher Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Max von Pettenkofer-Institut	Interactions of commensal and pathogenic bacteria in the gut in health and disease
06.06.2012	Christian Wolfrum Institute of Food, Nutrition and Health, ETH Zürich, CH	Nutritional and transcriptional control of fat cell formation
04.07.2012	Gertraud Maskarinec University of Hawaii Cancer Center, Honolulu, USA	Nutritional Risk Factors for Non-Hodgkin Lymphoma: Recent Results from the Multiethnic Cohort
09.07.2012	Cornelius Bollheimer Institut für Biomedizin des Alterns der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Experimental Geriatrics?! – A translational approach to understand sarcopenic obesity
25.07.2012	Luc Pénicaud Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Dijon, F	Brain glucose sensing and Energy Homeostasis
08.08.2012	Mathias Hornef Medizinische Hochschule Hannover	The intestinal epithelium – active player during infection and host microbial homeostasis
10.10.2012	Wolfgang Langhans Institute of Food, Nutrition and Health, ETH Zürich, CH	Enterocyte Fatty Acid Oxidation May Link Dietary Fat Sensing and Eating Control
17.10.2012	Patrick Etiévant Institut national de la recherche agronomique (INRA), Dijon, F	Food Behaviour, Determinants and Targets for Change
24.10.2012	Anton Wagenmakers School of Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University, UK	Exercise training interventions to improve density and metabolic health of the microvasculature of skeletal muscle
14.11.2012	Bart Staels Institut Pasteur de Lille, F	PPARs, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and atherosclerosis
21.11.2012	Stephan Herzig Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg	The Ins and Outs of Fat: Molecular control of lipid metabolism
26.11.2012	Jens Jordan Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover	Atrial natriuretic peptides and human metabolic regulation

Symposien, Workshops, andere Veranstaltungen

Symposia, Workshops, other Events

2011

14.01.2011	BMBF-Projekttreffen Dr. Brian Bujssse (EPI)	Vitamin D and Cardiovascular Health
28.02.2011	BMBF-Projekt-Koordinationsseminar Prof. Wolfgang Meyerhof / Dr. Maik Behrens (MOGE)	Sensory and Gastrointestinal impact of Taste Receptor variants On human Metabolism and nutrition (SEGATROM-Studie)
23.–25.03.2011	EU-Project-Meeting Prof. Hans-Georg Joost (PHA)	European Obesity Consortium studying the Hypothalamus and its Interaction with Peripheral Organs
05.04.2011	Nationale Kohorte-Meeting apl. Prof. Heiner Boeing (EPI)	Zentrale Untersuchung Aktimetrie
21.–25.05.2011	31 st Blankenese Conference Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Nucleo-Synaptic Cross-Talk in Nerve Cells
27.06.2011	BMBF-Projekt-Koordinationsseminar Prof. Wolfgang Meyerhof / Dr. Maik Behrens (MOGE)	Sensory and Gastrointestinal impact of Taste Receptor variants On human Metabolism and nutrition (SEGATROM-Studie)
25.07.– 05.08.2011	Summer School apl. Prof. Heiner Boeing (EPI)	Ernährungsepidemiologie
28.07.2011	DIfE-Symposium Prof. Hans-Georg Joost (Stiftungsvorstand)	Übergang und Neuanfang – Wissenschaftsmanagement ohne Beispiel
05.09.2011	DIfE-Symposium Prof. Hans-Georg Joost (Stiftungsvorstand)	Molekulare Ursachen ernährungsbedingter Erkrankungen
01.–02.11.2011	BMBF-Projekt-Workshop Prof. Andreas F. H. Pfeiffer (KLE)	Deutsch-Russische Ballaststoff-Interventionsstudien (GERUSSFIT)
08.–09.11.2011	1 st BIOCLAIMS Symposium Prof. Susanne Klaus (EST)	Biomarkers of robustness in nutrition research
22.–23.11.2011	DZD-Workshop Prof. Annette Schürmann (DIAB)	Mouse Diabetes Genes

2012

07.02.2012	DIfE-Symposium Prof. Hans-Georg Joost (Stiftungsvorstand)	The molecular basis of nutrition dependent diseases
19.–23.05.2012	32 nd Blankenese Conference Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Neurodegeneration: From Multiple Sclerosis to Alzheimer's Disease
16.–27.07.2012	Summerschool apl. Prof. Heiner Boeing (EPI)	Ernährungsepidemiologie
18.09.2012	DIfE-Symposium Prof. Hans-Georg Joost (Stiftungsvorstand)	Horizonte und Perspektiven der Ernährungsforschung
01.–05.10.2012	48. EASD-Jahrestagung Prof. Andreas F. H. Pfeiffer (KLE), Local Organising Committee	Annual Meeting – European Association for the Study of Diabetes

Gibt es wirklich Schlacken in unserem Körper? Wie sinnvoll ist eine Fettsteuer? Ist Stevia das gesündere Süßungsmittel? Machen Darmbakterien dick?

Dies ist nur ein kleiner Ausschnitt aus über 2.800 Fragen, die Journalisten und Bürger in den letzten zwei Jahren an die Pressestelle richteten und die wir entweder an DIfE-Wissenschaftler weiterleiteten oder selbst beantworteten. In diesem Zusammenhang fanden zahlreiche Interviews und Hintergrundgespräche statt, was in einer enormen Medienpräsenz resultierte: Das DIfE und seine Mitarbeiter waren im Berichtszeitraum 160 Mal in Fernseh- und Rundfunkbeiträgen vertreten und wurden rund 2.850 Mal in nationalen als auch internationalen Zeitungs-, Internet- und Zeitschriftenartikeln zitiert. Eine Auswahl der Medienpräsenz ist auf den Seiten 72 und 73 wiedergegeben.

Dank dem großen Engagement vieler Kollegen konnte das DIfE seine Forschungsarbeiten auch auf zahlreichen regionalen und überregionalen Veranstaltungen präsentieren.

So hat das Institut erfolgreich an dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierten Wissenschaftsjahr „Forschung für unsere Gesundheit“ mitgewirkt. Hervorzuheben ist

dabei die Teilnahme an der Wissenschaftsausstellung „Entdeckungen Gesundheit 2011“ auf der Insel Mainau, die rund 550.000 Menschen besuchten. Als Partner des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung e.V. (DZD) war das DIfE im DZD-Pavillon vertreten und trug im Vorfeld der Ausstellung viel zu der planerischen Gestaltung des Pavillons bei. Neben anderen Exponaten präsentierte das DZD den von DIfE-Forschern entwickelten Deutschen Diabetes-Risiko-Test®.

Auch an der vom BMBF geförderten Wanderausstellung „Es betrifft Dich“ hat sich das Institut mit einem Exponat beteiligt, das den Besuchern auf anschauliche Weise die Zusammenhänge zwischen Energieverbrauch, Energieaufnahme und Körpergewicht verdeutlichte. Zudem nahm es mit einem Exponat zum Thema „Wie fühlt sich Übergewicht an?“ an der mobilen Mitmach-Ausstellung „Science-Station 2011“ teil.

Ein Höhepunkt der Öffentlichkeitsarbeit im Jahr 2012 war der Brandenburg-Tag in Lübbenau. Hier informierte das DIfE am Stand des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg das Publikum u. a. zum Thema Diabetes-Risiko und Ernährung.

Do we really have toxins in our body? How worthwhile is a fat tax? Is Stevia the healthier sweetener?

These are just a small selection of more than 2,800 questions which journalists and citizens have sent to the press office in the past two years and which we either passed on to DIfE scientists or answered ourselves. Numerous interviews and background discussions have taken place in this context and this has resulted in an enormous media presence: DIfE was represented 160 times in TV and radio broadcasts and was quoted approx. 2,850 times in national and international newspapers, internet and magazine articles. We have displayed a selection of our media presence on pages 72 and 73.

By virtue of the enormous commitment of a lot of colleagues the DIfE has been able to present its research work at numerous regional and national events.

DIfE has thus successfully cooperated in the Year of Science 2011 “Research for our Health” that was initiated by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF). The participation in the science exhibition “*Entdeckungen Gesundheit 2011*” on the island of Mainau should be emphasized in particular. As a partner of the German Center for Diabetes Research e.V. (DZD) the DIfE was represented at the DZD pavilion and made a large contribution towards the planning of the pavilion design. In addition to other exhibits the DZD presented the German Diabetes Risk Score that was developed by DIfE.

DIfE also contributed to the travelling exhibition “*Es betrifft Dich*” that was sponsored by the BMBF with an exhibit which clearly and vividly illustrated the links between energy consumption, energy intake and bodyweight to visitors. Furthermore it took part in the mobile hands-on exhibition “*Science-Station 2011*” with an exhibit on the subject of “What does it feel like being overweight?”.

A highlight of our public relations work in 2012 was the Brandenburg Day in Lübbenau. Here the DIfE informed the public at the stand of the Ministry of Science, Research and Culture of the German federal state of Brandenburg about the topics of the risk of diabetes and nutrition among other things.



Feierliche Eröffnung der Wissenschaftsausstellung „Entdeckungen Gesundheit 2011“ auf der Insel Mainau durch Prof. Wolfgang Schürer, Staatssekretär Helge Braun und Gräfin Bettina Bernadotte (v. l. n. r.). Die Ausstellung wurde von der Stiftung Lindauer Nobelpreisträgertreffen in Kooperation mit der Mainau GmbH organisiert.

Opening ceremony of the science exhibition “*Entdeckungen Gesundheit 2011*” (Health Discoveries 2011) on the island of Mainau on Lake Constance by Prof. Wolfgang Schürer, State Secretary Helge Braun and Countess Bettina Bernadotte (f. l. t. r.). The exhibition was organized by the Foundation for Lindau Nobel Prize Winners in cooperation with the Mainau GmbH.

2011

February 27 *Potsdamer Köpfe* (Potsdam experts) *Sunday lecture*: Prof. Dr. Matthias Schulze holds a lecture on the subject of "Does sugar make you a diabetic?"

May 19 – September 29 *MS Wissenschaft* (MS Science): Children take part in the German Institute for Human Nutrition (DIfE) "rucksack experiment" which clearly illustrates the differences between the body mass index classes.

May 20 – September 4 *Health Discoveries 2011 on the island of Mainau*: Children in the German Center for Diabetes Research (DZD) pavilion in which the German Diabetes Risk Score was also presented alongside other exhibits.

May 1 – December 30 *Travelling Exhibition "Es betrifft Dich"* (It concerns you): The DIfE informed visitors of the association between energy intake, consumption and body weight.

May 10 – July 20 *ScienceStation*: DIfE hands-on exhibit: "What does it feel like being overweight?"

May 28 *Lange Nacht der Wissenschaften* (Long Night of Sciences) at the *University of Potsdam*: The DIfE informs the public of its research into diabetes; Dr. Christiana Gerbracht holds a lecture on the subject of: "Healthy and beautiful through food?"

June 3 – June 10 *Summer of Science Mainz*: Visitors to the DIfE stand will discover the differences between Type 1 and Type 2 diabetes with the aid of a diabetes puzzle.

June 7 *Parliamentary Evening of the Leibniz Association in Berlin*

July 9 – July 10 *Stadt für eine Nacht in Potsdam* (Long night of science in Potsdam): Visitors test their sense of smell in the joint booth of the Leibniz Institute for Agricultural Technology and the DIfE.

November 13 *World Diabetes Day 2011 at the ICC Berlin in cooperation with the DZD*

November 21 – November 22 *Things worth knowing in Bremen – Forum for Science Journalists*

2011



27. Februar *Potsdamer Köpfe Sonntagsvorlesung*: Prof. Dr. Matthias Schulze hält einen Vortrag zum Thema „Macht Zucker zuckerkrank?“.



19. Mai bis 29. September *MS Wissenschaft*: Kinder machen mit beim DIfE-„Rucksackexperiment“, das die Unterschiede zwischen den Body-Mass-Index-Klassen verdeutlicht.



20. Mai bis 4. September *Entdeckungen Gesundheit 2011 auf der Insel Mainau*: Kinder im DZD-Pavillon, in dem neben anderen Exponaten auch der Deutsche Diabetes-Risiko-Test® präsentiert wurde.

1. Mai bis 30. Dezember *Wanderausstellung „Es betrifft Dich“*: Das DIfE informierte über den Zusammenhang zwischen Energieaufnahme, -verbrauch und Körpergewicht.

10. Mai bis 20. Juli *ScienceStation*: DIfE Mitmach-Exponat: „Wie fühlt sich Übergewicht an?“

28. Mai *Lange Nacht der Wissenschaften an der Universität Potsdam*: Das DIfE informiert über seine Diabetes-Forschung.



3. bis 10. Juni *Wissenschaftssommer Mainz*: Besucher des DIfE-Standes finden mittels eines Diabetes-Puzzles die Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes heraus.

7. Juni *Parlamentarischer Abend der Leibniz-Gemeinschaft in Berlin*



9. bis 10. Juli *Stadt für eine Nacht in Potsdam*: Besucher erproben im gemeinsamen Raumkörper des Leibniz-Instituts für Agrartechnik Potsdam-Bornim e.V. und des DIfE für 24 Stunden ihren Geruchssinn.



13. November *Weltdiabetestag 2011 im ICC Berlin in Zusammenarbeit mit dem DZD*

21. bis 22. November *Wissenswertes in Bremen – Forum für Wissenschaftsjournalisten*: Das DIfE präsentierte auf Einladung von Wissenschaft im Dialog verschiedene Mitmach-Exponate zum Thema Ernährung und Energie.

2012

11. Januar *Potsdamer Köpfe im Kiez*: Dr. Christiana Gerbracht hält einen Vortrag zum Thema „Essen zwischen Bedarf und Bedürfnis“.



4. März *Potsdamer Köpfe am Sonntag*: Vortragsthema: „Eine Frage des Geschmacks: Wie schmecke ich – und wenn ja, womit?“; Referentin Dr. Anne Brockhoff (I.), testet den Geschmackssinn ihrer Zuhörer.

24. Mai *Schülergesundheitsstag Potsdam*

2. Juni *Lange Nacht der Wissenschaften an der Universität Potsdam*



2. bis 6. Juni *Wissenschaftssommer in Lübeck*: Dr. Gisela Olias (r.) erklärt dem Bürgermeister der Stadt Lübeck, Bernd Saxe (l.), mit Hilfe des DfE-Exponats, wie viel Energie die Produktion unterschiedlicher Fleischsorten verbraucht.

7. bis 8. Juli *Stadt für eine Nacht in Potsdam*: Thema: Energie und Leben



1. September *Brandenburg-Tag in Lübbenau (gemeinsamer Stand mit dem MWFK)*: Birgit Große informiert Besucher über das Thema „Ernährung und Diabetes“.



20. September *Tag der offenen Tür am DfE*: Josefine Würfel (l.) informiert eine Schülerin über die Ausbildungsmöglichkeiten am DfE.



8. November *3. Gesundheitsforum Diabetes in Berlin*: Präsentation des Deutschen Diabetes-Risiko-Tests®



15. November *Podiumsdiskussion in der Otto Nagel-Grundschule Nuthetal*: Thema „Arthur Scheunert“ in der Reihe „Menschen in Diktaturen“ (v. l. n. r.: Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Dr. Christoph Kopke, Prof. Dr. Götz Doyé, Dr. Ulrike Thoms, Dr. Axel Mueller)

13. Dezember *Parlamentarischer Abend der Landesvereinigung außeruniversitärer Forschung in Brandenburg (LAUF e. V.) in Potsdam*

2012

January 11 *“Potsdamer Köpfe im Kiez”*: Dr. Christiana Gerbracht holds a lecture on the subject of “Diet between what we need and what we want”.

March 4 *“Potsdamer Köpfe” on Sunday*: Lecture subject: “A question of taste: How do I taste things – and if I do, with what?”; Dr. Anne Brockhoff (I.), tests the sense of taste of her listeners.

May 24 *Pupils' health day Potsdam*

June 2 *Long Night of Sciences at the University of Potsdam*

June 2 – June 6 *Science Summer in Lübeck*: Dr. Gisela Olias (r.) explains to the Mayor of the City of Lübeck, Bernd Saxe (l.), how much energy the production of different types of meat consumes.

July 7 – July 8 *City for a Night in Potsdam*

September 1 *Brandenburg day in Lübbenau (joint stand with the Ministry of Science, Research and Culture)*: Birgit Große informs about nutrition and diabetes.

September 20 *Open house day at the DfE*: Josefine Würfel (l.) informs a pupil of the training options at the DfE.

November 8 *3rd Diabetes Health Forum in Berlin*

November 15 *Podium discussion at the Otto Nagel Elementary School Nuthetal*: Subject matter “Arthur Scheunert” in the series “People in dictatorships” (f. l. t. r.: Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Dr. Christoph Kopke, Prof. Dr. Götz Doyé, Dr. Ulrike Thoms, Dr. Axel Mueller)

December 13 *Parliamentary evening of the State association of Non-University Research (LAUF e. V.) in Potsdam*

Das DiE im Hörfunk und TV 2011–2012

(Auswahl)

72

Medium	Titel und Thema der Sendung	Verantwortlicher
DRadio Wissen	Pro & Contra: Wie sinnvoll ist eine Fettsteuer?	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
rbb	Brandenburg aktuell: Zu viel Gold auf den Hüften	Dr. Gisela Olias
3sat	Scobel: Essen – getäuscht und abgespeist? – Was uns die Lebensmittelchemie alles vorgaukelt	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Deutschlandfunk	Forschung aktuell: Vitamine für Krankenschwestern	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
ARD	Kopfball: Kann man durch Fasten den Körper entschlacken?	Prof. Dr. Susanne Klaus
Radio Bremen	Glauben und Wissen: Ernährungsforschung in Potsdam	Prof. Dr. Hadi Al-Hasani, apl. Prof. Dr. Heiner Boeing, Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof, Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer, Prof. Dr. Annette Schürmann
hr fernsehen	Alles Wissen: Geschmackssinn für Fett	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
rbb INFOradio	Aktuelle Hintergrundberichte: Stevia	Dr. Anne Brockhoff
RTL	stern TV: Fleisch gegen Gemüse: Das stern TV-Ernährungsexperiment	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
radioeins	Die Profis- Lebensmittel unterm Messer: Pektine	Prof. Dr. Michael Blaut
Deutsche Welle	Projekt Zukunft – Das Wissenschaftsmagazin: Nutrichip – Ernährungsforschung mit HighTech	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
rbb KULTURradio	Wissen: Beginn der Fastenzeit: Wann ist dick zu dick und wie kann man das messen?	Prof. Dr. Matthias Schulze
3sat	nano – Wie jetzt!?: Macht Bier wirklich dick?	Susann-C. Ruprecht
SF1	nano: Essen ist relativ, Diät aus der Steinzeit	Prof. Dr. Susanne Klaus
n-tv	Ratgeber: Was taugen Light-Produkte?	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
WDR	Quarks & Caspers: Die Fettzunge – Auf der Suche nach dem Fettgeschmack	Dr. Maik Behrens
rbb	Brandenburg aktuell: Auswirkungen der Japan-Katastrophe in Brandenburg	Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt
Bayern 2	Notizbuch: Vom Schmecken, Schnitzeln und der Höhenangst	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing
Deutsche Welle	Tomorrow today: Brilliant Minds – Nutrition Epidemiologist Brian Buijsse	Dr. Brian Buijsse
hr1	Vita: Keine Männer-Domäne mehr – Die Frau und ihr Bierbauch	Dr. Manuela Bergmann
SWR	nano: Kein Beigeschmack – Forscher überlisten menschlichen Geschmackssinn	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
ORF	7 Tage Ö1: Kaffee erhöht nicht das Risiko für chronische Erkrankungen	Anna Flögel
ARD	W wie Wissen: Astronauten auf Salzentzug	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof, Dr. Frauke Stähler
SWR2	Impuls: Fettpolster im Freibad – Ein Gen für die Bikinifigur?	Prof. Dr. Annette Schürmann, Dr. Gisela Olias
ZDF	heute journal: EHEC-Erreger: Die Suche geht weiter	Prof. Dr. Michael Blaut
NOS	Nieuws: Geen verband tussen chocolade en lichaamsgewicht	Dr. Brian Buijsse
arte	Xenius: Epigenetik – Wenn Essen auf die Gene schlägt	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Antenne Brandenburg	Panorama: Volkskrankheit Diabetes	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
MDR	Hauptsache gesund: Vitamine – Die großen Irrtümer	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
rbb	Brandenburg aktuell: 20 Jahre Ernährungsforschung aus Potsdam	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Deutsche Welle	Fit & Gesund: Vegetarische Ernährung / In Good Shape: Vegetarianism	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing
VOX	Spiegel TV: Diätlügen – was hilft wirklich?	Prof. Dr. Michael Blaut
rbb INFOradio	rbb Praxis: Diabetiker-Lebensmittel verschwinden	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost

Medium	Titel des Beitrags	Verantwortlicher
Focus Gesundheit	Heilsame Mahlzeit	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Potsdamer Neueste Nachrichten	Neue Direktorin am Ernährungsinstitut	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Dr. Hartmut Schulz, Dr. Ilka Grötzingler
Die Naturheilkunde	Korrektur Index für die Einschätzung des Körperfettanteils: BAI oder BMI?	Prof. Dr. Matthias Schulze
Frankfurter Allgemeine Zeitung	Der Mensch schmeckt womöglich auch Fett	Dr. Maik Behrens, Dr. Maria Mercedes Galindo
Brigitte	Was macht Alkohol mit der Figur?	Dr. Manuela Bergmann
Märkische Allgemeine Zeitung	DIOXIN-SKANDAL: Landeier haben Konjunktur	Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt
Koran Jakarta	Solar System Chocolate	Dr. Brian Buijsse
Fit for Fun	Das große Diät-Duell – Teil 1: Low Carb gegen Low Fat	Prof. Dr. Susanne Klaus
B.Z.	„Viel rotes Fleisch erhöht das Diabetes-Risiko“	Birgit Große
Kölner Stadt-Anzeiger	Teuer und oft überflüssig: Vitaminpillen für Schwangere	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
Focus	Lust auf Abnehmen?	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Deutsche Medizinische Wochenschrift	Krebsentstehung: Welchen Einfluss hat die Ernährung?	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing
Der Tagesspiegel	Adipös durch Antibiotika	Prof. Dr. Michael Blaut
alverde	Darf's auch ein bisschen mehr sein?	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung	Nie Saures? So einfach ist das nicht	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Potsdamer Neueste Nachrichten	Auch Pflanzen können Krebs verursachen	Dr. Bernhard Monien
Berliner Morgenpost	Die Sucht nach dem Essen beginnt im Kopf	Prof. Dr. Annette Schürmann
Brigitte woman	Durstlöscher	Dr. Gisela Olias
Stuttgarter Zeitung	Wie chronisch erhöhte Insulinwerte den Blutdruck erhöhen	Dr. Natalia Rudovich
Märkische Allgemeine Zeitung	FORSCHUNG: Selen könnte Krebs hemmen	Dr. Anna Kipp
GEO kompakt	Warum wir Essen, was wir Essen	Dr. Anne Brockhoff
Die Welt	Was Schokolade alles kann	Dr. Brian Buijsse
Het Nieuwsblad	's Avonds meer eten maakt je niet dikker	Dr. Gisela Olias
Berliner Zeitung	Das Biotop im Bauch	Prof. Dr. Michael Blaut
The Telegraph	Weight-lifting reduces risk of type 2 diabetes: study	Dr. Diewertje Sluik
Hörzu	So kommen Sie auf den Geschmack	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Shanghai Daily	Survey finds coffee drinking lowers diabetes risk	Anna Flögel
Märkische Oderzeitung	Abschied vom Tier	Susann-C. Ruprecht
Neon	Nackte Tatsachen – Soll ich lieber auf Fett oder auf Kohlenhydrate verzichten?	Prof. Dr. Susanne Klaus
Kölnische Rundschau	Bis zu 35 Grad: Hilfreiche Tipps für den Sommer	Elektra Polychronidou
taz – Die Tageszeitung	Pille oder Sonnendeck	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
International Herald Tribune	Alcohol consumption is tied to a variety of lethal cancers	Dr. Manuela Bergmann
Frankfurter Allgemeine Zeitung	Schwund der Vielfalt im Alter	Prof. Dr. Michael Blaut
Märkische Allgemeine Zeitung	Neue Studie widerlegt Zusammenhang zwischen dem Mineral und Bluthochdruck	Dr. Cornelia Weikert
Berliner Kurier	Entschlüsselt – Das Geheimnis der Eiweißdiät	Prof. Dr. Susanne Klaus, Dr. Klaus-Jürgen Petzke
Senioren Ratgeber	Functional Food: Hilfreich oder Mogelpackung?	Dr. Christiana Gerbracht
Stern Gesund leben	Erfolgstipps für den Alltag	Daniela Hoffmann
Zeit Wissen	Die süße Illusion	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer, Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Märkische Allgemeine Zeitung	Krebs kann man vorbeugen – Deutsches Institut für Ernährungsforschung begeht 20. Jahrestag seiner Neugründung	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing

DifE was able to welcome many scientists from around the world as well as interested individuals, groups of students and seniors, and politicians in 2011 and 2012. Selected snapshots are shown on the following pages.

2011

January 20 The Science Communication Council *proWissen* Potsdam meets at DifE.

January 26 Students of the Einstein-Gymnasium in Potsdam visit DifE.

April 6 Members of the *Volkssolidarität* visit DifE.

May 9 Dr. Frauke Stähler (l.) reports to a Korean delegation (Prof. Cho Baik Hwan (rear l.), Prof. Han (c.) und Prof. Soo-Wan Chae (r.)) on the salt taste research of the Department of Molecular Genetics.

July 5 Anita Tack, Brandenburg State Minister of Environment, Health, and Consumer Protection, tests her sense of taste in the Department of Molecular Genetics while visiting DifE.

July 26 Prof. Dr. Annette Schürmann (l.) presents Prof. Dr. Karl Ulrich Mayer (front r.), President of the Leibniz Association, the findings of the Department of Experimental Diabetology.

August 31 Members of the Women's Cancer Support Group of Pforzheim/Enz County, (FRAUKE), do hands-on experiments at different stands in the DifE conference center.

November 18 Parents and children of the cooking project *Topfgucker*, Nuthetal youth club *Die Brücke*, listen to a presentation on "Healthy Nutrition".

Das DifE konnte 2011 und 2012 neben zahlreichen Wissenschaftlern aus aller Welt (siehe Rehbrücker Kolloquien), interessierte Bürger, Schüler- und Seniorengruppen sowie Politiker als Gäste willkommen heißen. Ausgewählte Momentaufnahmen sind auf den folgenden Seiten wiedergegeben.

2011

20. Januar AG Wissenschaftskommunikation *proWissen* Potsdam e. V. tagt am DifE.

26. Januar Schüler des Einstein-Gymnasiums Potsdam besuchen das DifE.



6. April Mitglieder der *Volkssolidarität* zu Gast am DifE.



9. Mai Dr. Frauke Stähler (l.) berichtet einer koreanischen Delegation (Prof. Cho Baik Hwan [l. h.], Prof. Han [m.] und Prof. Soo-Wan Chae [r.]) über die Salzgeschmacksforschung der Abteilung Molekulare Genetik.



5. Juli Anita Tack, Ministerin für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz des Landes Brandenburg, testet während ihres DifE-Besuchs ihren Geschmackssinn in der Abteilung Molekulare Genetik.



26. Juli Prof. Dr. Annette Schürmann (l.) stellt Prof. Dr. Karl Ulrich Mayer (r. v.), Präsident der Leibniz-Gemeinschaft, die Ergebnisse der Abteilung Experimentelle Diabetologie vor.



31. August Mitglieder der „Frauen und Krebs-Selbsthilfe im Dialog e.V. Pforzheim und Enzkreis (FRAUKE)“ experimentieren an verschiedenen Mitmach-Stationen im Konferenzzentrum des DifE.



18. November Eltern und Kinder des Projekts „Topfgucker“ vom Verein für Kinder- und Jugendarbeit „Die Brücke e. V.“ aus Nuthetal hören einen Vortrag zum Thema „Gesunde Ernährung“.

2012

20. März Mitglieder der Interessengemeinschaft technische Denkmäler besuchen das DIfE.

22. März Schüler der Goetheschule in Potsdam informieren sich im Rahmen ihres „Tags der Naturwissenschaften“ über die Forschung am DIfE.



30. März Eine nigerianische Unternehmergruppe zu Gast im DIfE. Der Aufenthalt wurde von der *African Women and Youth Organization* organisiert.

2. April Studenten der TU Berlin besichtigen die Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe.

19. bis 20. April Schüler der 5. Klasse der Otto Nagel Grundschule in Nuthetal lernen interaktiv viel Wissenswertes zum Thema „Gesunde Ernährung“.



23. April Die chilenischen Wissenschaftler (v. l. n. r.) Dr. Carlos Figueroa, Dr. Jaime Rodríguez und Dr. Sofía Valenzuela von der Universität zu Concepción sowie Dr. Ana María Moya von der Universität zu Talca informieren sich bei ihrem Besuch über das DIfE.



21. Mai Ministerialdirektorin Bärbel Brumme-Bothe (l.) und Regierungsdirektorin Claudia Vallo (m.) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung führen mit Dr. Anne Brockhoff (r.) den Süßwassergeschmackstest durch.

25. Mai Prof. Oliver Günther, Ph.D., Präsident der Universität Potsdam, zu Besuch im DIfE.



24. August Prof. Dr. Martin Neumann (l.), Sprecher der FDP-Bundestagsfraktion für Forschungspolitik und Veronika Wanner (m.), Referentin der FDP-Landtagsfraktion für Infrastruktur, Landwirtschaft und Europaangelegenheiten, im Gespräch mit Prof. Dr. Meyerhof (r.), Leiter der Abteilung Molekulare Genetik.

11. September Prof. Dr. Lorne A. Babiuk, Vizepräsident der *University of Alberta*, Kanada, besucht das DIfE.



23. November Besucher des Projekts „Topfgucker“ vom Verein für Kinder- und Jugendarbeit „Die Brücke e. V.“ aus Nuthetal finden mit der „Energiewaage“ heraus, ob ihr Körper im Energiegleichgewicht ist(s)t.

2012

March 20 Members of the interest group on technical monuments are guests of DIfE.

March 22 Students of Potsdam's Goetheschule learn about DIfE research at their “Science Day”.

March 30 A Nigerian business group visits DIfE. The visit was organized by the African Women and Youth Organization.

April 2 Students of the Technical University Berlin tour the Department Biochemistry of Micronutrients.

April 19–20 Fifth-year pupils of the Otto Nagel Elementary School in Nuthetal interactively learning a lot about “Healthy Nutrition”.

April 23 The Chilean scientists (l. to r.) Dr. Carlos Figueroa, Dr. Jaime Rodríguez and Dr. Sofía Valenzuela (University of Concepción) and Dr. Ana María Moya (University of Talca) on an informational visit to DIfE.

May 21 Ministry Department Head Bärbel Brumme-Bothe (l.) and Government Department Head Claudia Vallo (c.) of the German Federal Ministry of Education and Research carry out a taste test with Dr. Anne Brockhoff (r.).

May 25 Prof. Oliver Günther, Ph.D., President of University of Potsdam, visits DIfE.

August 24 Prof. Dr. Martin Neumann (l.), speaker of the FDP Parliamentary Group for Research Policy and Veronika Wanner (c.), consultant of the FDP Parliamentary Group for Infrastructure, Agriculture and European Affairs speaking with Prof. Dr. Meyerhof (r.), head of the Department of Molecular Genetics.

September 11 Visit of Prof. Dr. Lorne A. Babiuk, Vice President of the University of Alberta, Canada, to DIfE.

November 23 Participants in the cooking project *Topfgucker*, Nuthetal youth club *Die Brücke*, find out the “energy balance” of their body.

Vorstand**Board**

Brüning, Silke
 Glindemann, Brigitte
 Grötzinger, Ilka, Dr.
 Gutsche, Christian
 Heite, Christian (ausgeschieden 2012)
 Joost, Hans-Georg, Prof. Dr. Dr.
 Koßmann, Ruth, Dr.
 Löwinger, Maria, Dr.
 Schäfer, Judith, Dr.
 Schmidt, Anke, Dr.
 Schöley-Pohl, Ellen
 Schulz, Hartmut, Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Wirth, Stephanie

Abteilung Molekulare Genetik**Department of Molecular Genetics**

Behrens, Maik, Dr.
 Blank, Kristina, Dipl.-Biol.
 Bojahr, Juliane, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Born, Stephan, Dr.
 Brockhoff, Anne, Dr.
 Bromke, Marta, M.Sc. Biotechnol.
 (ausgeschieden 2012)
 Demgensky, Stefanie
 Ewert, Nancy
 Frenzel, Sabine, Dipl.-Biochem.
 Galindo Pérez, Maria Mercedes, Dr.
 (ausgeschieden 2012)
 Großmann, Peggy
 Hübner, Sandra, Dipl.-Biol.
 Kohl, Susann, M.Sc. Biochem.
 (ausgeschieden 2011)
 Lingenauber, Anke, M.Sc. Anim. Biol.
 and Biomed. Sci.
 Lohan, Silke, Dipl.-Biol.
 (ausgeschieden 2012)
 Loßow, Kristina, Dr.
 Meyerhof, Wolfgang, Prof. Dr.
 Narukawa, Masataka, Dr.
 (ausgeschieden 2012)
 Nowak, Stefanie, Dipl.-Biol.
 Prandi, Simone, M.Sc. Biol.
 Redel, Ulrike
 Riedel, Katja, Dipl.-Nat.
 (ausgeschieden 2012)
 Roudnitzky, Natacha, Dr.
 Schneider, Nanette Yvette, Dr.
 (ausgeschieden 2012)
 Schröder, Renate (ausgeschieden 2012)
 Schultz, Stefanie
 Stähler, Frauke, Dr. (ausgeschieden
 2012)
 Stolzenburg, Antje, Dipl.-
 Humanbiologin
 Thalmann, Sophie, Dipl.-Biochem.
 Töle, Jonas, Dipl.-Neurowiss.
 Voigt, Anja, Dr.
 Voigt, Nadine, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Würfel, Josefine

Abteilung Molekulare Genetik /**Nachwuchsgruppe Psycho-
physiologie der Nahrungs-
wahrnehmung****Department of Molecular
Genetics / Junior Research
Group Psychophysiology of
Food Perception**

Marjanovic, Mia, Dipl.-Psych.
 Ohla, Kathrin, Dr.

Abteilung Pharmakologie**Department of Pharmacology**

Chadt, Alexandra, Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Joost, Hans-Georg, Prof. Dr. Dr.

Abteilung Pharmakologie /**Arbeitsgruppe Experimentelle
Adipositas****Department of Pharmacology /
Section – Experimental Obesity**

Al-Hasani, Hadi, Prof. Dr.
 (ausgeschieden 2011)

Abteilung Pharmakologie /**Arbeitsgruppe Physiologie des
Energiestoffwechsels****Department of Pharmacology /
Section – Physiology of the
Energy Metabolism**

Albrecht, Petra
 Borchert, Carolin
 Dokas, Janine, Dipl.-Biochem.
 (ausgeschieden 2012)
 Fleißner, Christine, Dipl.-Biol.
 (ausgeschieden 2011)
 Freudenberg, Anne, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2011)
 Gotthardt, Inka, Dr.
 Keipert, Susanne, Dr.
 Klaus, Susanne, Prof. Dr.
 Neumann, Franziska, Dipl.-Nat.
 (ausgeschieden 2012)
 Ost, Mario, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Petzke, Klaus-Jürgen, Dr.
 Piepelow, Karolin, M.Sc. Ern.-Wiss.
 Schaller, Karin (ausgeschieden 2011)
 Schindler, Regine
 Schüler, Anja (ausgeschieden 2011)
 Springer, Cindy
 Sylvester, Antje
 Voigt, Anja, Dr.
 Walter, Isabel, Dr.

Abteilung Pharmakologie /**Emmy Noether-Gruppe****Fettzell-Entwicklung****Department of Pharmacology /
Emmy Noether-Group**

Adipocyte Development
 Bocian, Carla, Dr.
 Graja, Antonia, Dipl.-Biochem.
 Schulz, Tim Julius, Dr.

Abteilung Experimentelle**Diabetologie****Department of Experimental
Diabetology**

Baumeier, Christian, M.Sc.
 Biotechnol.
 Chung, Bo Mee, Dr.
 Ewert, Nancy
 Gumz, Christine
 Hallahan, Nicole, B.Sc. Med. Sci.
 Helms, Anett
 Hesse-Wilting, Deike, Dr.
 Jähnert, Markus, M.Sc. Bioinf.
 Jaschke, Alexander, Dr.
 Jonas, Wenke, Dr.
 Kaiser, Daniel, M.Sc. Mol. Biol.
 (ausgeschieden 2012)
 Kamitz, Anne
 Kanzleiter, Timo, Dr.
 Kluth, Oliver, Dr.
 Kryvych, Sergiy, Dr. (ausgeschieden
 2011)
 Lubura, Marko, Dipl.-Pharm.
 Matzke, Daniela, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Meoli, Luca, Dr. (ausgeschieden 2011)
 Neubauer, Malte
 Niehaus, Monika
 Rath, Michaela
 Rischke, Brigitte (ausgeschieden 2012)
 Rödiger, Maria, M.Sc. Ern.-Wiss.
 Rusaczonek, Anna, Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Scherneck, Stephan, Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Schulz, Nadja, Dr.
 Schürmann-Bartsch, Annette,
 Prof. Dr.
 Schwenk, Robert, Dr.
 Stadion, Mandy, M.Sc. Ern.-Wiss.
 Teichmann, Andrea
 Trautwein, Susanne
 Urbanski, Sina, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2011)
 Vogel, Heike, Dr.
 Warnke, Kathrin
 Wiedmer, Petra, Dr. (ausgeschieden
 2011)

Abteilung Klinische Ernährung**Department of Clinical Nutrition**

Birkenfeld, Andreas, Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Borchert, Andrea
 Bumke-Vogt, Christiane, Dr.
 Deister, Helmut, Dr. (ausgeschieden
 2012)
 Döcke, Stephanie, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Eulenburger, Antje (ausgeschieden
 2011)
 Gerbracht, Christiana, Dr.
 Guzman Perez, Valentina, M.Sc.
 Biomed. Basic Sci.
 Hannemann, Melanie
 Henkel, Anja
 Hoffmann, Daniela
 Honig, Caroline, M.Sc. Oec.-Troph.
 Hornemann, Silke, Medizinerin
 Inderthal, June

Jochen, Alexandra
 Kabisch, Stefan, Mediziner
 Kemper, Margrit, Dr.
 Keyhani Nejad, Farnaz, M.Sc. Ern.-
 Wiss.
 Kruse, Michael, Dr.
 Kurtal, Emine, MPH (ausgeschieden
 2011)
 Lamprecht, Anne-Kathrin
 (ausgeschieden 2012)
 Lieske, Stefanie, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2011)
 Müller, Friederike, Medizinerin
 (ausgeschieden 2011)
 Murahovschi, Veronica, M.Sc. Ern.-
 Wiss.
 Pfeiffer, Andreas, Prof. Dr.
 Pivovarova, Olga, Dr.
 Richter, Susann
 Rudovich, Natalia, PD Dr.
 Sarem, Zeinab
 Schieß, Sonja, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Schmidt, Berit
 Schüler, Rita, Dr.
 Seltmann, Anne-Cathrin, Dipl.-Ern.-
 Wiss.
 Sprengel, Katrin
 Steiger, Juliane
 Sucher, Stephanie (ausgeschieden
 2011)
 Treu, Katja
 Ye, Lu, med. Doktorandin
 (ausgeschieden 2012)
 Wagner, Andreas (ausgeschieden
 2012)
 Weimer, Sandra, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Weise, Sabrina, med. Doktorandin
 (ausgeschieden 2012)
 Zschau, Dominique

Abteilung Molekulare**Epidemiologie****Department of Molecular
Epidemiology**

Böhm, Sabine, Dipl.-Dok.
 (ausgeschieden 2012)
 Böttcher, Susanne
 Danquah, Ina, Dr.
 Frank, Laura, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Heraclides, Alexandros, Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Jacobs, Simone, Dipl.-Pharm.
 Jäger, Susanne, B.Sc. Ern.-Wiss.
 Jeppesen, Charlotte, Dr.
 Kröger, Janine, Dr.
 Kuxhaus, Olga, Dipl.-Math.
 Meidtner, Karina, Dr.
 Miltz, Bianka
 Mühlenbruch, Kristin, M.Sc. Med.
 Biometry / Biostatistics
 Müller, Elly-Elwine
 Schiller, Katja, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Schulze, Matthias B., Prof. Dr.
 Seiffert, Ingeburg (ausgeschieden
 2011)
 Wernitz, Andreas

Abteilung Epidemiologie**Department of Epidemiology**

Aleksandrova, Krasimira, Dr.
 Bachlechner, Ursula, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Behling, Kay
 Bergmann, Manuela, Dr.
 Bernigau, Wolfgang
 Boeing, Heiner, apl. Prof. Dr.
 Buijsse, Brian, Dr.
 Clemens, Matthias, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Czullay, Birgit
 Dietrich, Stefan, M.Sc. Bioinf.
 Drohan, Dagmar, Dr.
 Feller, Silke, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Fleischhauer, Wolfgang, Mediziner
 Flögel, Anna, M.Sc. Ern.-Wiss.
 Förster, Jana, Dipl.-Biol.
 Gastell, Sylvia, Dr.
 Gottschald, Marion, M.Sc. Mol. Med.
 Harttig, Ulrich, Dr.
 Haubrock, Jennifer, Dipl.-Ghl.
 (ausgeschieden 2011)
 Hofmann, Christine (ausgeschieden
 2011)
 Kämnitz, Gudrun
 Knüppel, Sven, Dipl.-Math.
 Kohlsdorf, Ellen
 Kühn, Kathrein
 Montonen, Jukka, Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Müller, Mattea (ausgeschieden 2012)
 Nagel, Daniela
 Navia Fruth, Silke
 Nobile, Hélène, M.Sc. Bioethics
 Otto, Robert
 Piechot, Herbert
 Polychronidou, Elektra
 Rüsten, Anne von, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2012)
 Schütze, Madlen, Dr.
 (ausgeschieden 2012)
 Sluik, Diewertje, M.Sc. Ern.- und
 Gesundheitswiss.
 (ausgeschieden 2012)
 Steffen, Annika, Dr. (ausgeschieden
 2012)
 Vigl, Matthäus, Dr.
 Weeske, Gabriele
 Wientzek, Angelika, MPH

**Abteilung Epidemiologie /
Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-
Epidemiologie****Department of Epidemiology /
Section – Cardiovascular
Epidemiology**

Arregui Rementeria, Maria,
 Dipl.-Chem.
 Di Giuseppe, Romina, Dr.
 Weikert, Cornelia, PD Dr.
 Wirth, Janine, M.Sc. Food Sci.
 Weeske, Gabriele

**Abteilung Ernährungs-
toxikologie****Department of Nutritional
Toxicology**

Barknowitz, Gitta, Dipl.-Biol.
 Böttcher, Susanne
 Braune, Sabine
 Engst, Wolfram, Dr.
 Florian, Simone, Dr.
 Glatt, Hans-Rudolf, Prof. Dr.
 Herrmann, Kristin, Dipl.-Chem.
 Katschak, Andrea
 Knuth, Brigitte
 Kollock, Ronny, Dr.
 Lehmann, Kathleen, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2011)
 Meinl, Walter, Dr.
 Meyer, Elisabeth
 Monien, Bernhard, Dr.
 Pudenz, Maria (ausgeschieden 2011)
 Sachse, Benjamin, Apotheker
 Schmidt, Stephan
 Schnapper, Anke, PD Dr.
 (ausgeschieden 2011)
 Scholtyssek, Martina
 Schumacher, Fabian, M.Sc. Chem.
 Schwenk, Jutta

Abteilung Gastrointestinale**Mikrobiologie
Department of Gastrointestinal
Microbiology**

Alpert, Carl-Alfred, Dr. habil.
 (ausgeschieden 2012)
 Blaut, Michael, Prof. Dr.
 Braune, Annett, Dr.
 Brodziak, Frances, Dipl.-Biol.
 (ausgeschieden 2012)
 Budnowski, Julia, Dipl.-Biol.
 Ganesh, Bhanu Priya, M.Sc.
 Biotechnol.
 Gruhl, Bärbel
 Gühler, Anke
 Hanske, Laura, Dr.
 Junick, Jana, Dipl.-Biol.
 (ausgeschieden 2012)
 Kamprad, Fanny, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Loh, Gunnar, Dr.
 Mabrok, Hoda, M.Sc. Biochem.
 (ausgeschieden 2012)
 Matthies, Anastasia, Dipl.-Biochem.
 (ausgeschieden 2011)
 Pfeiffer, Nora, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2012)
 Rothe, Monique, Dipl.-Biol.
 Schaan, Sarah
 Schindler, Sabine
 Schmidt, Sabine
 Schröder, Christine, Dipl.-Biochem.
 Schulze, Diana
 Schumann, Sara, Dipl.-Biochem.
 Slezak, Kathleen, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2012)
 Steinert, Janine, Dipl.-Biol.
 Urbich, Marion
 Vogel-Scheel, Jacqueline, Dipl.-
 Biochem. (ausgeschieden 2012)
 Woting, Anni, Dipl.-Ern.-Wiss.

**Abteilung Biochemie der
Mikronährstoffe****Department of Biochemistry of
Micronutrients**

Bertz, Martin, M.Sc. Ern.-Wiss.
 Besselt, Karolin
 Bittner, Jörg-Uwe (ausgeschieden
 2012)
 Brigelius-Flohé, Regina, Prof. Dr.
 Deubel, Stefanie
 Haack, Michael, Dr. (ausgeschieden
 2012)
 Hiller, Franziska, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Kipp, Anna, Dr.
 Krohn, Elvira
 Lehmann, Carsten, Dipl.-Biol.
 Lippmann, Doris, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Müller, Mike-Freya, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Pommer, Stefanie (ausgeschieden
 2012)
 Pusunc, Susan, Dipl.-Biol.
 (ausgeschieden 2012)
 Schindler, Regine

Max-Rubner-Laboratorium**Max Rubner Laboratory**

Bednarczyk, Henry
 David, Olaf
 Grüner, Ines
 Güldenpenning, Siegfried
 Haß, Viviane
 Jungnickel, Christin
 Kluge, Reinhart, Dr.
 Kohse, Swetlana
 Krämer, Stephanie, Dr.
 Krause, Janet
 Lehmann, Ute
 Mattern, Jasmin
 Pfeiffer, Jessica (ausgeschieden 2012)
 Plaue, Carola
 Richter, Lisa
 Sartig, Stephanie
 Schnaak, Andreas
 Schulz, Roger
 Steinmeyer, Elvira (ausgeschieden
 2012)
 Thom, Elke
 Wagner-Hopf, Astrid
 (ausgeschieden 2011)
 Weinert, Kerstin

**Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Press and Public Relations**

Große, Birgit
 Olias, Gisela, Dr.
 Ruprecht, Susann-Cathérine

Bibliothek

Library
 Kollhof, Dagmar

Informationstechnik**Information Technology**

Bartylla, Christian (ausgeschieden
 2011)
 Brüning, Eric
 Lux, Wolfgang
 Munzke, Michael
 Senst, Andreas
 Taubert, Dieter
 Tragsdorf, Tobias

Personal- und Sozialwesen**Personnel and Social Services**

Backsmann, Korinna
 Frömling, Patricia
 Goetzmann, Thekla
 Ozierenski, Bärbel
 Sommer, Anne-Marie
 (ausgeschieden 2011)
 Zimmermann, Karin

**Haushalts- und
Rechnungswesen****Budget and Accountancy**

Döring, Ann-Cathrin
 Draeger, Angelika
 Krüger, Anja
 Liebe, Erika
 Wilke, Michaela

Technik / Betrieb**Facility Management**

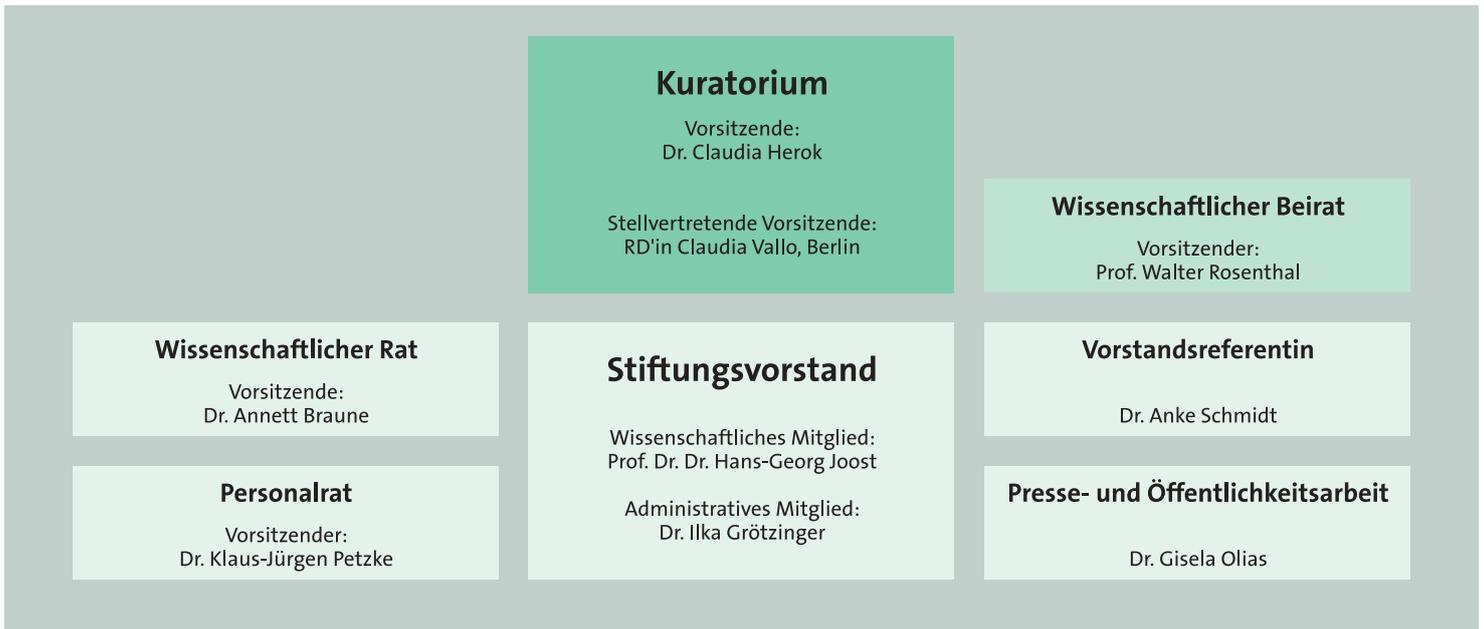
Bünsch, Mario
 George, Reinhard
 Kirchner, Reiner
 Liefeld, Mario
 Luckmann, Andreas
 Retusch, Michael
 Roeder, Ralph-Thomas
 Rudolph, Mario
 Wuthe, Ralf

Allgemeine Dienste / Beschaffung**General Services / Procurement**

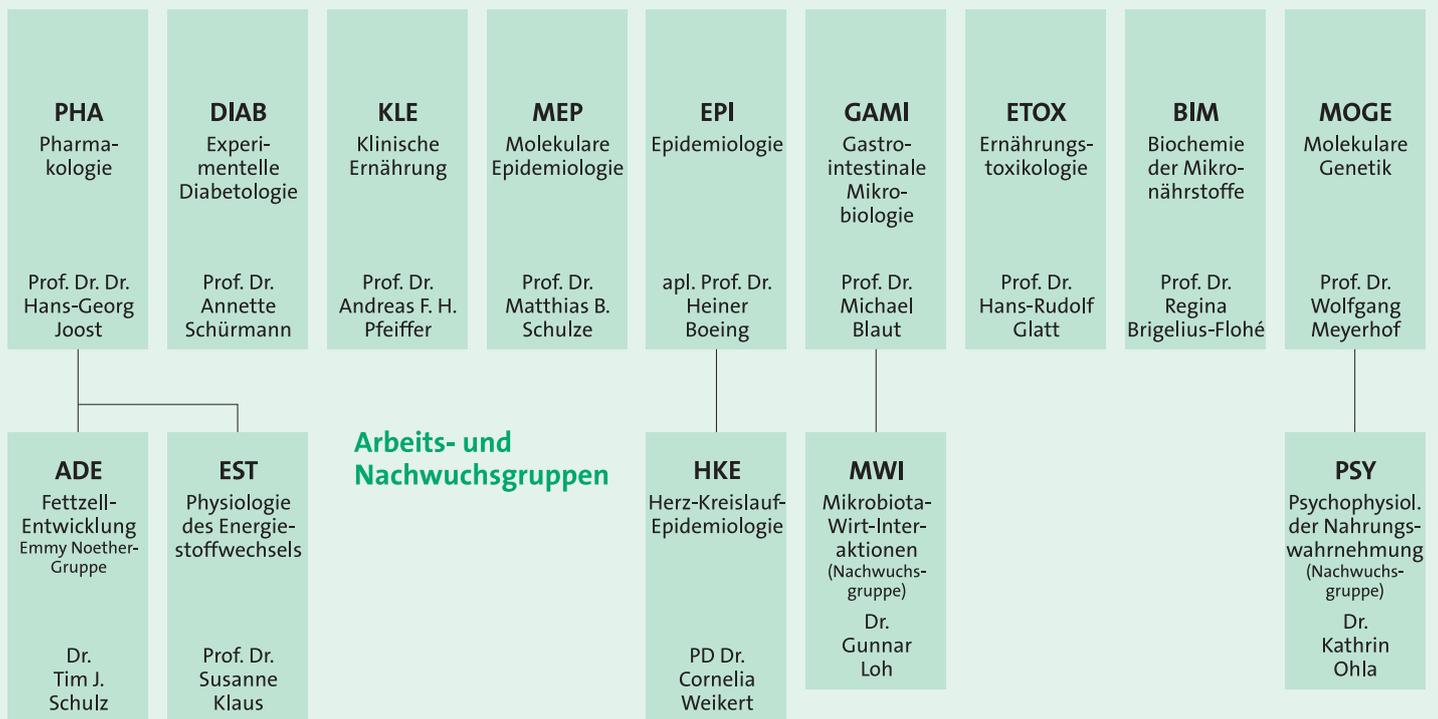
Gräser, Marina
 Heinrich, Helge
 Hirsch, Friedhelm
 Krause, Marion
 Osché, Elke
 Pester, Silvia
 Schöttle, Doreen

Auszubildende**Apprentices**

Alburg, Florian (ausgeschieden
 2011)
 Hornemann, Annett
 König, Jacob
 Schmöker, Saskia



Forschende Abteilungen



Zentrale Einrichtungen und Administration



Kuratorium
Advisory Board

Vorsitzende
Chairperson

Dr. Claudia Herok, Potsdam

Stellvertretende Vorsitzende

Vice Chairperson

RD'in Claudia Vallo, Berlin

Mitglieder

Members

Prof. Dr. Gudrun Brockmann, Berlin

Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Berlin

Dr. Astrid Potz, Bonn

Prof. Dr. Walter Rosenthal, Berlin

Prof. Dr. Robert Seckler, Potsdam

Prof. Dr. Veronika Somoza, Wien/Österreich

Wissenschaftlicher Beirat
Scientific Advisory Board

Vorsitzender
Chairperson

Prof. Dr. Walter Rosenthal, Berlin

Mitglieder

Members

Prof. Dr. Gudrun Brockmann, Berlin

Prof. Dr. Andreas Fritsche, Tübingen

Prof. Dr. Norbert Hübner, Berlin

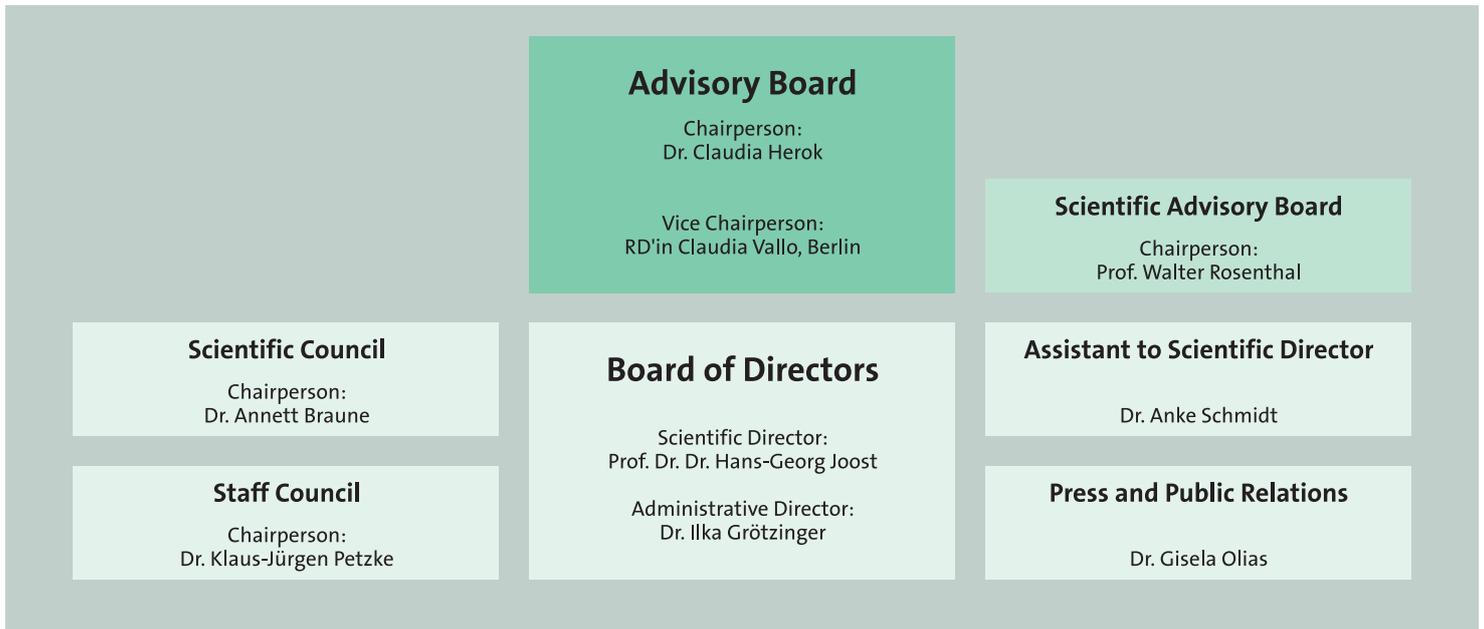
Prof. Dr. Julian Mercer, Aberdeen/Grossbritannien

Prof. Dr. Thorkild Sørensen, Copenhagen/Dänemark

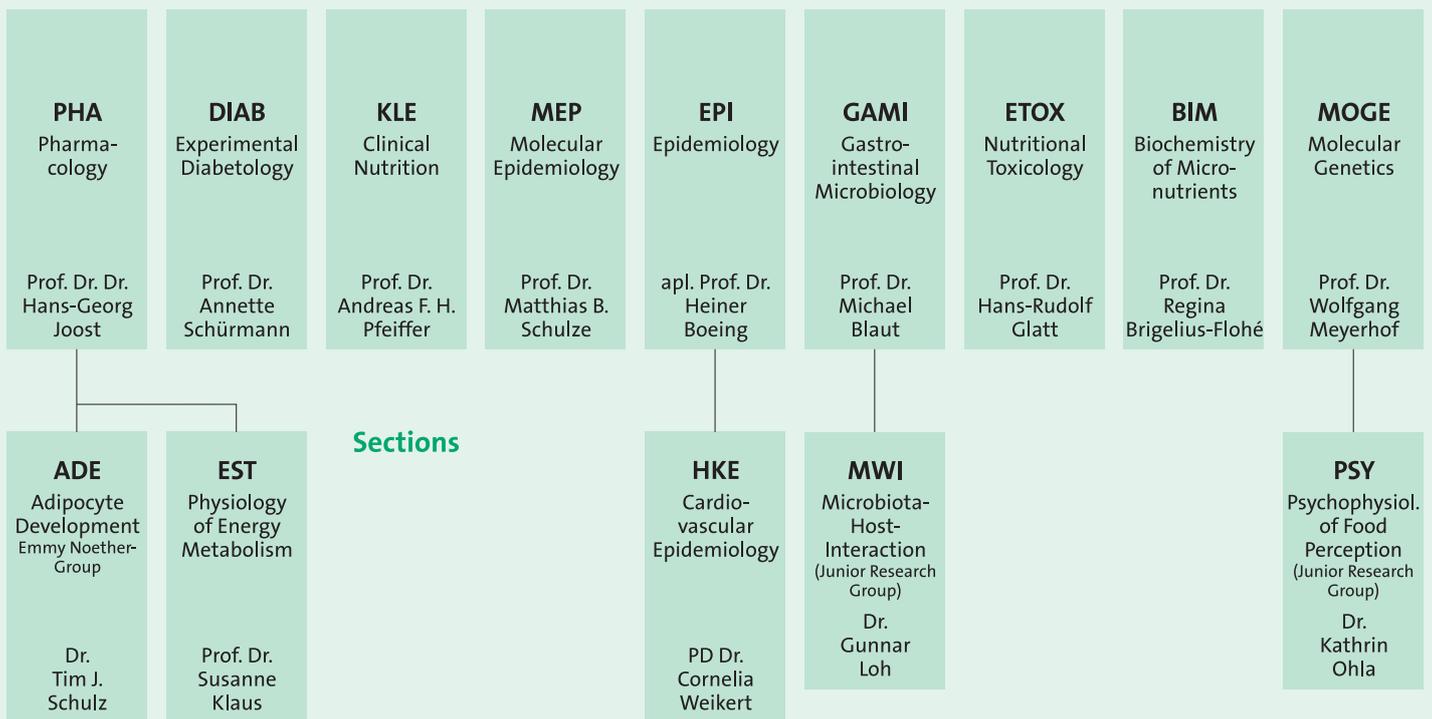
Prof. Dr. Veronika Somoza, Wien/Österreich

Organization Chart

As of August 6, 2013

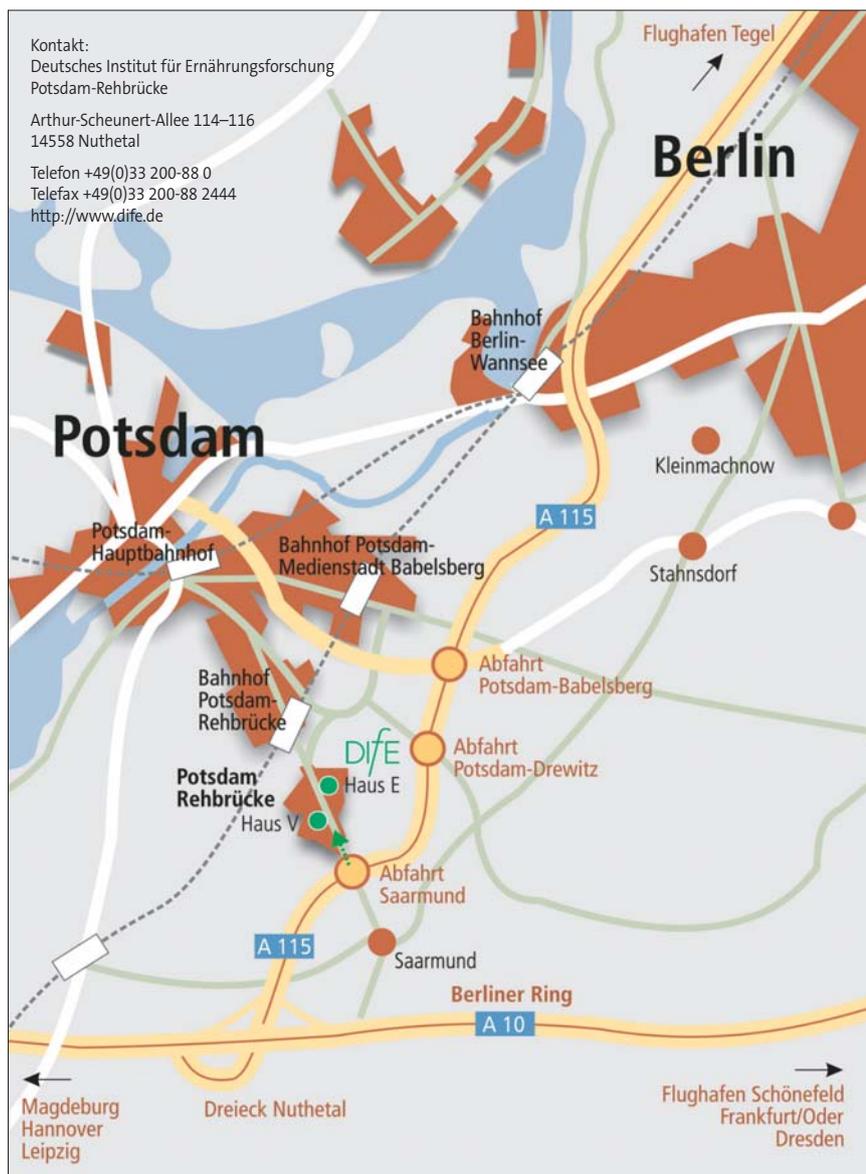


Research Departments



Central Facilities and Administration





How to get to DIFE

BY CAR

- **from Potsdam:** via Heinrich-Mann-Allee in the direction of Bergholz-Rehbrücke to Arthur-Scheunert-Allee (approx. 7 km from the center of Potsdam)
- **from all other directions:** via Berliner Ring (A10) to junction Dreieck Nuthetal, continue on A 115 to exit Saarmund, then in the direction of Potsdam
 - to **Haus V:** after 1.2 km turn left onto Alice-Bloch-Straße;
 - to **Haus E (DIFE's main building):** follow the main street for 2 km; Haus E is on the right side

WITH PUBLIC TRANSPORTATION

- **from Potsdam:** take tram lines 91 or 93 (usually every 10 min.) to the end of the line, *Bahnhof Rehbrücke*
 - to **Haus E** (left side) with bus 611 (usually every half hour), direction of Saarmund, to bus stop *Institut für Ernährungsforschung* or walk approx. 1.3 km along Arthur-Scheunert-Allee;
 - to **Haus V** (right side) with bus 611 to bus stop *Sportplatz* or continue walking 1 more km
- **from Berlin:** take a regional express (RE) train, direction of Belzig or Dessau (usually hourly), or from *Berlin Wannsee* station, a RE train, direction of Jüterbog, to *Potsdam-Rehbrücke* station

OR:

take a regional express train, direction of Brandenburg or Magdeburg (usually every half hour), or rapid transit S-Bahn line 7 to *Potsdam Central Station (Hauptbahnhof)*, then as above from Potsdam

BY AIR

- **from Berlin-Tegel Airport:** take bus X9 to *Zoologischer Garten* station or take bus 109 to *Charlottenburg*, then continue with public transportation from Berlin (as above)
- **from Berlin-Schönefeld Airport:** take the regional express (RE) train, direction of Belzig or Dessau (usually hourly) to *Potsdam-Rehbrücke* station or the Regionalbahn RB 22 train to the end of the line, *Potsdam Central Station (Hauptbahnhof)* (usually hourly), then continue from Potsdam (as above)

Sie erreichen das DIFE

MIT DEM AUTO

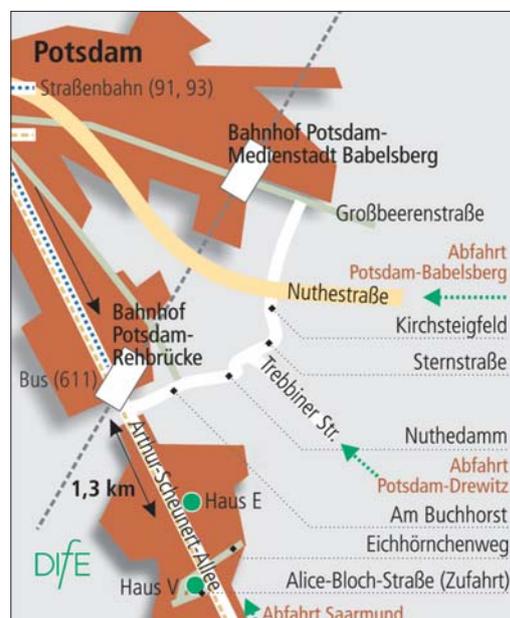
- **aus Potsdam:** über die Heinrich-Mann-Allee Richtung Bergholz-Rehbrücke zur Arthur-Scheunert-Allee (Entfernung ab Stadtzentrum ca. 7 km)
- **aus allen anderen Richtungen:** über den Berliner Ring (A10), Abzweig Dreieck Nuthetal, A 115 bis Ausfahrt Saarmund, danach Richtung Potsdam
 - zum **Haus V** nach 1,2 km links in die Alice-Bloch-Straße abbiegen,
 - zum **Haus E** ca. 2 km der Hauptstraße folgen, das **DIFE-Hauptgebäude** befindet sich auf der rechten Seite

MIT DEN ÖFFENTLICHEN VERKEHRSMITTELN

- **aus Potsdam:** Straßenbahnlinie 91 oder 93 (i. d. R. alle 10 Minuten) bis Endhaltestelle *Bahnhof Rehbrücke*
 - zum **Haus E** (linke Seite) mit dem Bus 611 Richtung Saarmund (i. d. R. halbstündlich) bis Haltestelle *Institut für Ernährungsforschung* oder ca. 1,3 km Fußweg auf der Arthur-Scheunert-Allee,
 - zum **Haus V** (rechte Seite) mit dem Bus weiter bis Haltestelle *Sportplatz* oder weiterer Fußweg von ca. 1 km
- **aus Berlin:** Regionalexpress (RE 7) Richtung Belzig oder Dessau (i. d. R. stündlich) oder ab *Bahnhof Berlin Wannsee* mit der Regionalbahn Richtung Jüterbog bis *Bahnhof Potsdam-Rehbrücke*
 - **alternativ:** Regionalexpress (RE 1) Richtung Brandenburg oder Magdeburg (i. d. R. halbstündlich) bzw. S-Bahn-Linie 7 bis *Potsdam Hauptbahnhof*, danach weiter wie von Potsdam

MIT DEM FLUGZEUG

- **vom Flughafen Berlin-Tegel:** mit dem Bus X9 bis *Bahnhof Zoologischer Garten* oder mit dem Bus 109 bis *Bahnhof Charlottenburg*, ab dort weiter wie mit dem ÖPNV aus Berlin
- **vom Flughafen Berlin-Schönefeld:** mit dem Regionalexpress (RE 7) Richtung Belzig oder Dessau (i. d. R. stündlich) bis *Bahnhof Potsdam-Rehbrücke* oder mit der Regionalbahn (RB 22) bis Endhaltestelle *Potsdam Hauptbahnhof* (i. d. R. stündlich), danach weiter wie von Potsdam



www.dife.de

„Theoria cum praxi“

Gottfried Wilhelm Leibniz

*Wissenschaft zum Nutzen
und Wohl der Menschen*