

Jahresbericht Annual Report



Mitglied der

Leibniz
Leibniz-Gemeinschaft



Jahresbericht Annual Report

2013 – 2014

2 Deutsches Institut für Ernährungsforschung

German Institute of Human Nutrition

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 hierfür werden von den am DIfE tätigen Wissenschaftlern in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit einem breiten naturwissenschaftlichen, medizinischen und epidemiologischen Methodenspektrum erarbeitet.

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 Potsdam-Rehbruecke (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 scientific, medical, and epidemiological methods.

In addition, the academic members of DIfE have teaching obligations in nutritional science at the University of 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 arose from the Institute of Nutritional Sciences and Food Provision that was founded in 1946 in Rehbruecke.



Hauptgebäude
Main building

3 | Inhalt und Impressum

Contents and Imprint

4	Interview mit Prof. Dr. Tilman Grune Interview with Prof. Dr. Tilman Grune	20	Abteilungen am DIfE Departments at DIfE
9	Die Leibniz-Gemeinschaft The Leibniz Association	56	Arbeits- und Nachwuchsgruppen Research Groups and Junior Research Groups
10	Ernährungsforschung am DIfE Nutritional Research at DIfE	74	Start-up-Labs Start-up Labs
		88	Max-Rubner-Laboratorium Max Rubner Laboratory
		90	Anhang Appendix

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. Tilman Grune
Dr. Gisela Olias
Dr. Lynne Rogers

Redaktionsassistentz/Editorial assistants

Birgit Große
Susann-Cathérine Ruprecht

Autoren/Authors

Autoren der Beiträge der wissenschaftlichen
Gruppen sind die jeweiligen Leiter.

The articles have been authored by the
respective heads of the research groups.

Bildnachweis/Photo credits

Cover: Till Budde
Innenteil: DIfE; S.10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 23, 25,
30, 32, 34, 37,38, 42, 45, 48, 51, 56, 61, 62, 64-67,
69-71, 73, 76, 78, 81, 82, 84, 87, 111: Till Budde;

S. 9, 94: Jan Zappner/Leibniz-Gemeinschaft;
S. 50: Michael Haggemüller/DZD;
S. 58: Kathleen Friedrich;
S. 100: Dirk Deckbar/DDG;
S. 105 (Bild 2): Christoph Herbort-von Loeper/
Leibniz-Gemeinschaft;
S. 4, 22: Antje Lenz von Kolkow/Faceland Berlin;
S. 2, 15, 18, 74: Till Budde/ZAB GmbH (Diese
Fotos wurden durch Mittel des Europäischen
Fonds für regionale Entwicklung gefördert./
These pictures were financed by the European
Regional Development Fund.)

Gestaltung/Layout

telegrafik berlin, Marc Kulicke
www.telegrafikberlin.com

Druck/Press

Prototyp Print, Berlin

Anmerkung zur Gleichstellung in der Sprachen- verwendung/Comments on the use of gendered language (he, she):

In den Texten wird ausschließlich die grammatika-
lisch 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.

4 | Der Neue am DIfE

Interview mit Prof. Dr. Tilman Grune

The new man in charge at DIfE

Interview with Prof. Dr. Tilman Grune



Zur Person von Prof. Dr. Tilman Grune

Prof. Dr. Tilman Grune ist seit dem 01. Juni 2014 neuer wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE). Er tritt damit die Nachfolge von Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost an, der die wissenschaftliche Leitung des Instituts über zwölf Jahre innehatte. Prof. Grune hat medizinische Biochemie in Moskau studiert und erhielt die Approbation sowie den Facharzt für Biochemie in Berlin. Die Position Grunes ist mit dem Lehrstuhl für Molekulare Toxikologie der Universität Potsdam verbunden. Am DIfE leitet er zudem die gleichnamige Abteilung Molekulare Toxikologie.

Personal details of Prof. Dr. Tilman Grune

Prof. Dr. Tilman Grune is the new scientific director of the German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke (DIfE) since June 1, 2014. He thus succeeds Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, who had been responsible for the scientific direction of the institute for over twelve years. Prof. Grune studied medical biochemistry in Moscow. He received his medical license in Berlin, and then became a medical specialist in biochemistry. Grune's position is coupled with the chair in Molecular Toxicology of the University of Potsdam. He also heads the corresponding Department of Molecular Toxicology at DIfE.

Herr Prof. Grune, bevor Sie ans DIfE gewechselt sind, haben Sie sehr erfolgreich das Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität in Jena geleitet. Mit welchen Erwartungen haben Sie Ihre Stelle als wissenschaftlicher Vorstand des DIfE angetreten? Was hat Sie besonders an diesem Leibniz-Institut gereizt?

Das DIfE ist ein hervorragend aufgestelltes Institut von überregionaler Bedeutung. Es kooperiert mit zahlreichen anderen wissenschaftlichen Einrichtungen und ist zudem über nationale sowie internationale Forschungsverbünde gut vernetzt. Darüber hinaus arbeiten am Institut Wissenschaftler verschiedenster Fachrichtungen interdisziplinär zusammen, wobei sie Methoden der molekularen, epidemiologischen und klinischen Ernährungsforschung anwenden. Dies ist in

Prof. Grune, before you changed to DIfE, you very successfully headed the Institute of Nutrition of the Friedrich Schiller University in Jena. What were your expectations when you took up your position as scientific director of DIfE? What did you find particularly attractive about this Leibniz institute?

DIfE is an excellently positioned institute of over-regional importance. It cooperates with numerous other research institutions and is well networked with national as well as international research alliances. In addition, DIfE scientists from widely differing fields cooperate on an interdisciplinary basis by using molecular, epidemiological and clinical methods for nutritional research. This is unique in Germany. Last but not least, the institute has for years taken on important and long-term tasks in the field of nutritional

Deutschland einzigartig. Nicht zuletzt übernimmt das Institut bereits seit Jahren wichtige und langfristige Aufgaben im Bereich der Ernährungsforschung, die nur von einer außeruniversitären Einrichtung bearbeitet werden können. Das Institut bietet damit exzellente Forschungsbedingungen und das war und ist natürlich für mich mehr als reizvoll.

Sie haben gerade die Kooperation mit Forschungsverbünden erwähnt. An welchen ist das DIfE beteiligt und warum?

Viele Fragestellungen auf dem Gebiet der Ernährungs- und Gesundheitsforschung können heute nicht mehr von einem Institut alleine bearbeitet werden. Daher hat sich das DIfE verschiedenen Forschungsverbünden angeschlossen. Auf nationaler Ebene ist es unter anderem Partner in drei verschiedenen Leibniz-Forschungsverbünden. Zu diesen zählen der Leibniz-Forschungsverbund „Gesundes Altern“, der Verbund „Nachhaltige Lebensmittelproduktion und gesunde Ernährung“ sowie der Verbund „Wirkstoffe und Biotechnologie“. Es ist zudem ein Partner des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung, das bundesweit universitäre und außeruniversitäre Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung bündelt und Grundlagenforschung mit translationaler Forschung, Epidemiologie und klinischer Praxis verzahnt. Zudem ist es Mitglied im Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung. Beide Forschungsverbünde gehören zu den sechs vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiierten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Primärziel dieser Verbünde ist es, neue medizinische Ergebnisse aus der Grundlagenforschung schneller in die Anwendung zu bringen. Darüber hinaus ist das Institut ein aktives Mitglied des Kompetenznetzes Adipositas und an der Nationalen Kohorte beteiligt.

Was ist die Nationale Kohorte und worum geht es bei ihr?

Die Nationale Kohorte – auch kurz NAKO genannt – ist ein Netzwerk deutscher Forschungseinrichtungen aus der Helmholtz-Gemeinschaft, den Universitäten und der Leibniz-Gemeinschaft, das von Bund, Ländern und der Helmholtz-Gemeinschaft gefördert wird. Gemeinsam haben die beteiligten Einrichtungen, zu denen auch das DIfE zählt, die Initiative ergriffen, erstmals bundesweit eine groß angelegte Langzeit-Bevölkerungsstudie aufzubauen, welche die Zusammenhänge zwischen Lebensgewohnheiten und sogenannten Volkskrankheiten untersucht. Etwa 200.000 Erwachsene aus ganz Deutschland werden an der Studie teilnehmen. Seit Oktober 2014 betreibt das DIfE das Studienzentrum Berlin-Süd/Brandenburg, um 10.000 Studienteilnehmer aus der Region zu rekrutieren und zu untersuchen. Dabei arbeiten wir natürlich eng mit den beiden anderen Berliner NAKO-Zentren zusammen, die von der Charité Berlin und dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin geleitet werden.

research, which can only be accomplished by a non-university institution. So I found and still do find the excellent research conditions offered by the institute exceedingly appealing.

You just mentioned DIfE's cooperation with research alliances. In which ones is it involved and for what reasons?

Many research questions in nutritional and health research can no longer be handled by a single institution, so DIfE has joined various research alliances. At the national level, among others, it is involved in three different Leibniz research alliances, including "Healthy Ageing", "Sustainable Food Production and Healthy Nutrition" and "Bioactive Compounds and Biotechnology". It is also a partner of the German Center for Diabetes Research, where the knowledge of university and non-university experts is pooled to link basic research with translational research, epidemiology and clinical practice. It is also a member of the German Center for Cardiovascular Research. These centers are two of the six German Centers for Health Research, initiated by the German Federal Ministry of Education and Research. The primary goal of these alliances is to more quickly translate new findings in basic medical research into practical applications. In addition, the institute is an active member of the German Competence Network Obesity and participates in the German National Cohort.

"The primary goal of these alliances is to more quickly translate new findings in basic medical research into practical applications."

What is the German National Cohort and what's it all about?

The German National Cohort – called NAKO for short – is a network of German research institutions of the Helmholtz Association, universities, and Leibniz Association, with federal, state, and Helmholtz Association funding. The participating institutions have jointly taken the initiative for the creation of a large-scale, long-time population study to examine the interrelations of lifestyle habits and widespread diseases, for the first time on a nationwide basis. Approximately 200,000 adults from all over Germany will participate in this study. Since October 2014, DIfE has operated the Berlin-Süd/Brandenburg study center to recruit and examine around 10,000 study participants from the area. Of course, we cooperate closely with the other two Berlin NAKO centers, under the leadership of the Charité Berlin and the Max Delbrück Center for Molecular Medicine.

Sie sind also auch gut regional vernetzt.

Ja durchaus. Wir arbeiten regional mit verschiedenen wissenschaftlichen Einrichtungen zusammen. Hierzu zählen auch die Universität Potsdam sowie verschiedene Leibniz-Institute wie das Leibniz-Institut für Agrartechnik Potsdam-Bornim oder das Leibniz-Institut für Gemüse- und Zierpflanzenbau in Großbeeren. In Zukunft wollen wir die regionale Zusammenarbeit noch verstärken. Zum einen könnte ich mir vorstellen, gemeinsam mit dem Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Potsdam den Standort Rehbrücke zu einem Campus der Ernährungsforschung auszubauen. Zum anderen hat sich das DiFE bereits mit über 50 Partnern aus 32 Forschungseinrichtungen und Unternehmen der Region Berlin/Potsdam zusammen geschlossen und sich für ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes „Kompetenzcluster für Ernährungsforschung“ beworben. Zentrales Projektziel soll sein, über die Ernährung den Gesundheitsstatus der Bevölkerungsgruppe „50plus“ zu verbessern. Die ersten Hürden hat der Projektantrag bereits genommen und wir sind sehr zuversichtlich, Mitte 2015 den Zuwendungsbescheid zu erhalten. Nicht zuletzt sondieren wir, inwieweit das DiFE auf Forschungsebene zukünftig auch mit der Medizinischen Hochschule Brandenburg kooperieren kann.

„So haben wir seit Kurzem am DiFE zusätzlich zu den bereits vorhandenen Nachwuchsgruppen Start-up-Labs eingerichtet.“

National und regional ist das DiFE gut in Kooperationsprojekte eingebunden, aber wie sieht es auf internationaler Ebene aus?

Auch auf internationaler Ebene ist unser Institut gut vernetzt und hat sich elf verschiedenen, von der Europäischen Union im 7. Rahmenprogramm geförderten Forschungskonsortien angeschlossen. An fünf der Konsortien ist das DiFE mit seiner Potsdamer Kohorte der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* beteiligt. 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 Institut Mitglied im GIANT-Konsortium, wobei GIANT für *Genetic Investigation of Anthropometric Traits* steht. Das Konsortium sucht nach Genvarianten, welche die Körpermaße beeinflussen und eine Rolle für das Entstehen von Übergewicht spielen. Zudem haben unsere Wissenschaftler für 21 Projekte Fördergelder von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingeworben. Gefördert werden u.a. eine Emmy Noether-Gruppe sowie auch internationale Verbund-Projekte mit Frankreich, Israel und Palästina.

So DiFE is regionally networked as well.

It certainly is. We also work together on a regional basis with various scientific institutions, including the University of Potsdam and a number of Leibniz institutes such as the Leibniz Institute for Agricultural Engineering Potsdam-Bornim or the Leibniz Institute of Vegetable and Ornamental Crops in Grossbeeren. In the future we plan to strengthen our regional collaboration. I could imagine enlarging the Rehbrücke site of DiFE to a campus for nutritional science in cooperation with the Institute of Nutritional Sciences of Potsdam University. On the other hand, DiFE has already joined forces with over 50 partners in 32 research institutions and companies in the region to apply for a "Cluster of Competence in Nutritional Research" supported by the Federal Ministry of Education and Research. The central project objective is to improve the nutrition and thus the health of the "50-plus" population. The project application has already cleared the first hurdles and we are very confident that we will receive a positive grant decision in mid-2015. Last but not least, DiFE is also exploring the idea of collaborating in research with the Brandenburg School of Medicine in the future.

DiFE is well integrated into regional and national joint projects, but what about the international level?

At the international level, our institute is also well networked, being associated with eleven different research consortia funded by the EU in the 7th Framework Program. DiFE is involved in five of these consortia via its Potsdam cohort of the EPIC Study, where EPIC means European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. In addition, DiFE collaborates with groups within the French research organization *Institut national de la recherche agronomique* and with the Russian *Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre* in St. Petersburg. The institute is also a member of the GIANT Consortium, where GIANT means Genetic Investigation of Anthropometric Traits. This consortium searches for gene variants that have an effect on body measures and play a role in the development of overweight. Our scientists have been granted funds from the German Research Foundation for 21 projects, including an Emmy Noether Group as well as international joint projects with France, Israel, and Palestine.

Up to now, the institute has investigated the interrelationships between nutrition and the development of obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. Will this somehow change in the future?

DiFE will continue to investigate the relationships between nutrition and health, as stipulated in its founding charter, whereas new scientific and strategic accents surely will be set. Science and research are also subject to dynamic changes. Novel methods or collaboration within research alliances make it possible to carry out investigations that previously were not

Bislang hat das Institut vor allem die Zusammenhänge zwischen der Ernährung und dem Entstehen von Adipositas, Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs untersucht. Wird sich hieran zukünftig etwas ändern?

Das DIfE wird auch weiterhin entsprechend seinem Gründungsauftrag die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Gesundheit beforschen, wobei es zukünftig sicherlich einige neue wissenschaftliche und strategische Akzente geben wird. Denn auch Wissenschaft und Forschung unterliegen dynamischen Prozessen. Neu entwickelte Methoden oder die Zusammenarbeit in Forschungsverbünden ermöglichen Untersuchungen, die vorher nicht möglich waren. Überdies verändern sich die gesellschaftlichen Ansprüche. So stellt der demographische Wandel auch die Wissenschaft vor neue Aufgaben.

Meinen Sie hiermit die Belastung des Gesundheitssystems durch die immer häufiger auftretenden, altersbedingten Erkrankungen? Wird sich das DIfE daher künftig auch der Altersforschung widmen?

Das metabolische Syndrom, Adipositas, Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie bestimmte Krebsarten wie Darmkrebs zählen zu den typischen Volksleiden, die in der älteren Bevölkerung besonders weit verbreitet sind. Das DIfE hat also auch schon in der Vergangenheit mit einem Teil seiner Arbeit zur Altersforschung beigetragen. Zukünftig soll dieser Forschungszweig noch etwas weiter ausgebaut werden. Daher hat sich im Berichtszeitraum ein neuer Forschungsschwerpunkt herauskristallisiert, der die Rolle der Ernährung für ein gesundes Altern untersucht und der die Projekte zur Krebsforschung integriert. Eines unserer neuen Ziele wird sein, neue Ernährungsstrategien zu entwickeln, die möglichst vielen Menschen dabei helfen, bis ins hohe Alter gesund und fit zu bleiben. In meiner Abteilung erforschen wir zum Beispiel, welche Nahrungsinhaltsstoffe sich günstig auf zelluläre Alterungsprozesse auswirken oder welche Zusammenhänge zwischen der Vitaminversorgung, oxidativem Stress und Altersschwäche bestehen.

Welche weiteren Ziele verfolgen Sie für das DIfE, was ist Ihnen besonders wichtig?

Etwas, das mir besonders wichtig ist, ist die Nachwuchsförderung. So haben wir seit Kurzem am DIfE zusätzlich zu den bereits vorhandenen Nachwuchsgruppen Start-up-Labs eingerichtet. In diesen können junge, promovierte Wissenschaftler mit Hilfe selbst eingeworbener Mittel eigenständig Themen beforschen und eine eigene Kleingruppe leiten. Für Doktoranden bietet das DIfE ein strukturiertes Doktoranden-Programm an. Hierdurch erhalten die jungen Forscher eine exzellente, interdisziplinäre wissenschaftliche Ausbildung, die auf hochmoderne Bereiche der biomedizinischen Forschung ausgerichtet ist. In internen Seminaren lernen sie, wie man seine Ergebnisse auf nationalen und internationalen Konferenzen

possible. Furthermore, societal expectations do change. For example, demographic developments pose new challenges to research.

Do you mean the burden placed on the healthcare system by the increasingly frequent age-related diseases? Will DIfE therefore also be doing research on aging in the future?

The metabolic syndrome, obesity, cardiovascular disease, and certain types of cancer such as colon cancer are among the most widespread disorders that are especially common in the aging population. In the past, some of our work has also contributed to research on aging. This line of research will be further expanded in the future. That's why a new research focus emerged during the reporting period. This includes investigations on the role of nutrition in healthy aging and integrates the projects on cancer research. One of our new goals will be to develop novel nutritional strategies to keep as many people as possible healthy and fit into old age. In my department, for example, we are investigating which food constituents have a beneficial effect on cellular aging processes or which interrelations exist between vitamin status, oxidative stress, and old-age frailty.

"Novel methods or collaboration within research alliances make it possible to carry out investigations that previously were not possible."

Which other objectives are you pursuing and what is especially important to you?

Supporting junior researchers is especially important to me. In addition to the already established junior research groups, we recently set up start-up labs where young researchers with a Ph.D. can do independent research, using funds they have raised and leading their own small group. For doctoral students, there is a structured graduate program with excellent, interdisciplinary training oriented toward cutting-edge aspects of biomedical research. Through internal seminars, they learn how to present their research findings at national and international conferences. Presentations by visiting lecturers from all over the world round off this training. These not only give insight into a wide spectrum of technologies and methods in biomedicine and nutritional science but also provide suggestions for a further career. As of 2015, we shall enhance the training of young researchers by supplementing the doctoral program with a Thesis Committee. This will regularly monitor the preparation of the Ph.D. thesis and make recommendations and suggestions to make the Ph.D. procedure even more efficient. On top of this, we plan to offer courses to impart additional knowledge in areas related to

präsentiert. Vorträge von Gast-Dozenten aus aller Welt ergänzen die Ausbildung. Sie geben nicht nur einen Einblick in unterschiedlichste Technologien und Methoden biomedizinischer und ernährungswissenschaftlicher Disziplinen, sondern bieten auch Anregungen für die weitere Karriere. Zukünftig werden wir das Angebot für Nachwuchskräfte weiterentwickeln. So wird das bestehende Doktoranden-Programm ab 2015 durch ein *Thesis Committee* ergänzt, das regelmäßig den Verlauf der Doktorarbeit beobachtet und Empfehlungen und Anregungen gibt, um das Promotionsvorhaben noch effizienter zu gestalten. Darüber hinaus werden wir auch Kurse anbieten, die zusätzliches Wissen über wissenschaftsnahе Gebiete vermitteln, zum Beispiel zu Themen wie „Ethik in Publikationen“ oder „Projektmanagement“. Fortgeschrittene Doktoranden werden zudem die Möglichkeit erhalten, sich zweimal im Jahr um interne Projektmittel zu bewerben, die sie eigenständig verwalten. Die Mittel sollen dazu dienen, Versuche für eine Publikation fertigzustellen oder die Weiterführung eines Projekts zu beantragen, das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wird.

"Wir haben hervorragende Wissenschaftler, die auch zukünftig dazu beitragen werden, das DIfE voranzubringen."

Welche Dinge haben sich noch getan, seit Sie am DIfE sind?

Um die Institutskollegen in ihren jeweiligen Lebens- und Qualifizierungsphasen zu unterstützen und um seine Personalpolitik zu optimieren, nimmt das DIfE seit 2011 erfolgreich am audit berufundfamilie teil. Im Berichtszeitraum hat das Institut die vorhandenen Unterstützungsangebote weiterentwickelt. Im Herbst 2014 erfolgte dann die Reauditierung, wonach das Institut erneut seine Zertifizierung erhielt – also erneut offiziell für seine familienbewusste Personalpolitik ausgezeichnet wurde.

Was wünschen Sie sich für die Zukunft des Instituts?

Ich wünsche mir, dass sich das Institut genauso erfolgreich fortentwickeln wird, wie bisher und auch weiterhin wichtige Beiträge zur Ernährungs- und Gesundheitsforschung Deutschlands leistet. Dabei schaue ich zuversichtlich in die Zukunft. Wir haben hervorragende Wissenschaftler, die auch zukünftig dazu beitragen werden, das DIfE voranzubringen. Rückblickend möchte ich mich in diesem Zusammenhang – auch im Namen des administrativen Vorstands, Frau Dr. Grötzinger – bei allen Kollegen für ihre geleistete Arbeit bedanken. Ohne sie wäre die bisherige positive Entwicklung des Instituts nicht möglich gewesen. Insbesondere danken wir dem ehemaligen wissenschaftlichen Vorstand, Professor Hans-Georg Joost, für seine langjährige exzellente Arbeit und sein außerordentliches Engagement. Nicht zuletzt gilt unser Dank auch allen Freunden und Förderern aus Wissenschaft, Politik und Wirtschaft.

research, for example on topics such as "Publication ethics" or "Project management". Twice a year, advanced Ph.D. students will also have the opportunity to apply for internal project funds, which they manage independently. This funding is for the purpose of completing experiments for a publication or applying for the continuation of a project funded by the German Research Foundation.

"We have excellent scientists who will do their part to advance the development of DIfE."

What else has changed since you have been at DIfE?

In order to support our personnel during a particular life phase or period of scientific qualification, and to optimize personnel policies, DIfE has successfully taken part in the Work and Family Audit since 2011. Within the reporting period, the institute further optimized its supportive measures. The institute was awarded a recertification upon reauditing in the autumn of 2014. DIfE was once again officially distinguished for its family-friendly personnel policies.

What are your wishes for DIfE in the future?

I hope that the institute continues to develop as successfully as in the past and to make important contributions to nutritional and health research in Germany. I can look with confidence to the future. We have excellent scientists who will do their part to advance the development of DIfE, also in the future. In retrospect, and on behalf of the administrative director Dr. Grötzinger, I wish to express my sincere thanks to all of the colleagues for their work. Without them, the previous positive development of the institute would not have been possible. We especially wish to thank the former scientific director, Professor Hans-Georg Joost, for his many years of excellent work and his extraordinary commitment. Last but not least, we wish to thank all friends and supporters from science, politics, and economy.

9 Die Leibniz-Gemeinschaft

The Leibniz Association



Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 89 selbstständige 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 Leibniz-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 18.100 Personen, darunter 9.200 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 1,64 Milliarden Euro.

The Leibniz Association connects 89 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 “Leibniz ScienceCampi” (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 18,100 individuals, including 9,200 researchers. The entire budget of all the institutes is approximately 1.64 billion EUR.

More at www.leibniz-gemeinschaft.de

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.leibniz-gemeinschaft.de

10 | Ernährungsforschung am DIfE

Nutritional Research at DIfE



Großraumlabor der Abteilung Experimentelle Diabetologie
Laboratory of the Department of Experimental Diabetology

Einleitung

Am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) kombinieren Wissenschaftler in einer für Deutschland einzigartigen Weise experimentelle Grundlagenforschung mit klinischer und epidemiologischer Forschung, um neue Präventionsstrategien und Therapiemethoden für ernährungsassoziierte Erkrankungen zu entwickeln sowie wissenschaftliche Grundlagen für Ernährungsempfehlungen zu erstellen. Die Forscher bearbeiten dabei vorrangig folgende Schwerpunkte:

- die Ursachen und Folgen des metabolischen Syndroms, einer Kombination aus Adipositas (Fettsucht), Hypertonie (Bluthochdruck), Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörung,
- die Rolle der Ernährung für ein gesundes Altern, wobei dieser Schwerpunkt auch wichtige Forschungsarbeiten zum Potenzial der Ernährung in der Krebsprävention einschließt und
- die biologischen Grundlagen von Nahrungsauswahl und Ernährungsverhalten.

Introduction

At the German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke (DIfE), a unique combination of basic experimental research along with clinical and epidemiological research is performed. The purpose is to develop novel preventive and therapeutic strategies for nutrition-related diseases, and to provide the scientific basis for dietary recommendations. The researchers focus on three areas:

- the causes and consequences of the metabolic syndrome, a combination of obesity, hypertension, insulin resistance and disorders of lipid metabolism,
- the role of nutrition in healthy aging, also including important research findings on the potential role of nutrition in cancer prevention, and
- the biological basis of food choice and nutritional behavior.

Die Ursachen und Folgen des metabolischen Syndroms

Das metabolische Syndrom hat genetische Komponenten, wird aber erst durch die in Ländern mit „westlichem Lebensstil“ häufig auftretende positive Energiebilanz (hohe Kalorienaufnahme bei geringer körperlicher Aktivität) ausgelöst. Zu den schwerwiegenden Folgeerkrankungen des Syndroms zählen der Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie einzelne Krebsformen wie Darmkrebs, wobei das Erkrankungsrisiko einer Person umso größer ist, je adipöser sie ist. Die Zahl der Menschen, die unter Adipositas und/oder einem Typ-2-Diabetes leiden, hat nach Berichten der Weltgesundheitsorganisation weltweit stark zugenommen. Auch in Deutschland lässt sich dieser Trend beobachten. Dies belegen z. B. die 2013 vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Studien-daten¹. Nach diesen ist die Diabetesprävalenz im Vergleich zum Bundesgesundheitsurvey von 1998 um 38% angestiegen, wobei etwa ein Drittel des Anstiegs auf die demografische Alterung zurückzuführen ist. Wissenschaftler gehen daher davon aus, dass für die angestiegene Diabetesprävalenz neben der zunehmenden Alterung der Bevölkerung auch Bewegungsmangel, eine ungesunde Ernährungsweise und das hiermit verbundene gehäufte Auftreten von Adipositas verantwortlich sind.

Insgesamt schränken das metabolische Syndrom sowie die mit ihm einhergehenden Folgekomplikationen nicht nur die Lebensqualität betroffener Menschen stark ein, sondern sie lassen auch die Gesundheitskosten steigen. Um diesen Trend umzukehren oder wenigstens anzuhalten, sind u. a. grundlegende Erkenntnisse zu den molekularen Entstehungsmechanismen erforderlich, die es ermöglichen, wirksamere Strategien zur Prävention und Behandlung des Syndroms und seiner Folgeerkrankungen zu entwickeln. Hierzu hat das DIfE während des Berichtszeitraums wesentlich beigetragen.

Gene und Biomarker geben Einblick in die Diabetesentstehung

Während des Berichtszeitraums haben Wissenschaftler der Abteilung Experimentelle Diabetologie durch den Vergleich zwischen Mensch und Maus 20 Gene als Diabetesgene bestätigt und funktionell eingeordnet. Vier dieser Gene sind für die Regenerationsfähigkeit der Insulin-produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse bedeutsam. Derzeit arbeiten die Wissenschaftler daran, die zellulären Funktionen dieser Gene aufzuklären, um hierüber wichtige Hinweise auf die Entstehungsmechanismen der Erkrankung zu bekommen. DIfE-Wissenschaftler suchen aber nicht nur nach genetischen Biomarkern. Sie identifizieren und

Causes and consequences of the metabolic syndrome

The metabolic syndrome has genetic components but is initially triggered by the positive energy balance (high caloric intake with a low level of physical activity) often found in countries with a „western lifestyle“. Serious secondary disorders of the syndrome include type 2 diabetes, cardiovascular disease and several types of cancer including colon cancer, whereas the more obese a person is, the greater the risk. The number of people worldwide with obesity and/or type 2 diabetes has increased dramatically, according to World Health Organization reports. This trend can also be seen in Germany, as shown for example in study findings published in 2013 by the Robert Koch Institute¹. According to this report, the prevalence of diabetes has increased by 38% in comparison to data of the German Federal Health Survey of 1998, whereas around one third of this increase is due to demographic aging. It is therefore assumed that increased aging of the population as well as unhealthy diets and lack of physical activity are responsible for the increased prevalence of diabetes and the higher rates of obesity associated with it.

However, the metabolic syndrome and its accompanying complications not only restrict the quality of life of those affected but also raise the costs of health care. In order to reverse or at least stop this trend, a fundamental knowledge of the molecular mechanisms that lead to their development is required. This paves the way to developing effective strategies of prevention and treatment of the syndrome and its complications. Within the reporting period, DIfE has made a significant contribution to this process.

Genes and biomarkers give insight into diabetes development

Within the reporting period, scientists of the Department of Experimental Diabetology confirmed and functionally assigned 20 genes as diabetes-related genes by comparing human and mouse genomes. Four of these genes are essential to the regenerative ability of insulin-producing beta cells of the pancreas. The present focus of the scientists is to elucidate the cellular functions of these genes and to obtain important information on mechanisms involved in diabetes development. But DIfE scientists not only look for genetic biomarkers. They also identify and characterize metabolic (intermediate) products or proteins in the blood that are associated with a higher risk for the metabolic syndrome and/or its secondary complications to gain a better understanding of the metabolic processes involved in the development of these disorders. In a joint international project, scientists of the

¹ DEGS-Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland)
Quelle: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 5/6 · 2013

¹ DEGS Study (Study on Adult Health in Germany) · Source: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 5/6 · 2013

charakterisieren auch Stoffwechsel(zwischen)produkte oder Proteine im Blut, die mit einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom und/oder seinen Sekundärkomplikationen assoziiert sind, um die an der Krankheitsentstehung beteiligten Stoffwechselprozesse besser zu verstehen. So haben Wissenschaftler der Abteilung Klinische Ernährung in internationaler Zusammenarbeit das *wingless-type signaling pathway protein 1* (WISP1) als einen neuen Botenstoff des Fettgewebes identifiziert. WISP1 könnte bei starkem Übergewicht das Entstehen einer Insulinresistenz sowie chronische Entzündungen fördern und so Typ-2-Diabetes und Gefäßerkrankungen begünstigen. Die Erkenntnisse aus beiden Studien lassen die beteiligten pathologischen Mechanismen besser verstehen und tragen somit dazu bei, eine wissenschaftliche Basis zu erstellen, um neue, alternative Therapieansätze zu entwickeln.

Erkrankungsrisiken früher erkennen

Biomarker geben aber nicht nur einen tiefen Einblick in die Entstehungsmechanismen der verschiedenen Erkrankungen, sondern lassen auch frühzeitig auf Erkrankungsrisiken schließen. Wie Forscher der Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-Epidemiologie erstmals anhand von Daten der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC-Studie) zeigen, haben Erwachsene mit einem hohen *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23)-Spiegel im Blut ein fast doppelt so hohes Risiko für eine Herzinsuffizienz (Herzschwäche), wie Personen mit normalen Werten. Der von Knochenzellen produzierte Botenstoff FGF23 könnte somit zukünftig bei medizinischen Untersuchungen als ein neuer, unabhängiger Biomarker genutzt werden, um das Herzinsuffizienz-Risiko einer Person zu bestimmen. Generell könnte eine verbesserte Früherkennung von Krankheitsrisiken zum Beispiel im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen dazu beitragen, die Erkrankungs- und Mortalitätsrate in der Bevölkerung zu senken. Besonders (Hoch-)Risikopersonen könnten von gezielten Präventionsmaßnahmen profitieren, die – rechtzeitig eingeleitet – ein Ausbrechen der Krankheit verzögern oder gar verhindern können. Das DIfE hat daher bereits 2007 basierend auf den Daten der Potsdamer EPIC-Studie einen Diabetes-Risiko-Test (DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST®) entwickelt. Mit ihm können Erwachsene schnell und einfach ihr persönliches Risiko bestimmen, innerhalb der nächsten 5 Jahre an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken. Im Berichtszeitraum haben die Forscher der Abteilung Molekulare Epidemiologie den Test in Zusammenarbeit mit Partnern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung e. V. (DZD) weiter optimiert. Der Test berücksichtigt nun auch die familiäre Vorbelastung. Wie die Epidemiologen anhand der Potsdamer EPIC-Studiendaten beobachteten, besitzen Menschen ein

Department of Clinical Nutrition have identified the *wingless-type signaling pathway protein 1* (WISP1) as a new signaling substance in adipose tissue. WISP1 may promote the development of insulin resistance and chronic inflammation in the case of severe overweight and thus promote type 2 diabetes and vascular disease. The findings of these two studies contribute to a better understanding of the involved pathological mechanisms, thus helping to establish a scientific basis for developing novel therapeutic approaches.

Earlier detection of disease risk

Biomarkers not only provide a deep insight into the developmental mechanisms of various disorders but also serve as timely indicators of disease risk. Based on data of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC Study), researchers of the Research Group Cardiovascular Epidemiology have shown for the first time that adults with high levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) have twice the risk of coronary insufficiency (heart failure) compared to those with normal levels. The signaling substance FGF23 produced in osteocytes could thus serve in the future as a new, independent biomarker to determine an individual's risk of heart failure. In general, an improved early detection of disease risk within the framework of medical checkups, for example, could help to lower disease and mortality rates in the population. Especially persons at (high) risk can



Blutproben für Biomarkeranalysen werden in flüssigem Stickstoff gelagert.
Blood samples, which are used to analyze biomarkers, are stored in liquid nitrogen.

um bis zu 2,9-fach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes, wenn deren leibliche Eltern bereits erkrankt sind. Die neuen Fragebogenversionen des Tests für Privatpersonen und Hausärzte sind kostenfrei unter www.dife.de/diabetes-risiko-test abrufbar.

Wissenschaftliche Grundlagen für Ernährungsempfehlungen

Die Ergebnisse der EPIC-Studie liefern darüber hinaus auch wissenschaftliche Erkenntnisse, von denen sich in Kombination mit anderen Studienergebnissen Ernährungsempfehlungen ableiten lassen. So ist nach Ergebnissen der Abteilung Molekulare Epidemiologie eine Ernährung, die nur wenig zuckerhaltige Erfrischungsgetränke, Fleischprodukte und Weißbrot enthält, mit einem verminderten Typ-2-Diabetes-Risiko verbunden. Aber auch die Art der konsumierten Fette spielt anscheinend eine Rolle für Folge- und Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms. Dies zeigt eine Pilotstudie der Abteilung Klinische Ernährung. Nach den Daten der Studie verbessert der tägliche Konsum von 50g Rapsöl im Vergleich zu Olivenöl zumindest in einem Untersuchungszeitraum von vier Wochen den Cholesterinspiegel sowie die Leberwerte übergewichtiger Männer. Daneben fanden die Mediziner Hinweise darauf, dass die Aufnahme von Rapsöl langfristig chronischen Entzündungsreaktionen entgegenwirkt, die oft mit einem Typ-2-Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen. Die Mediziner

profit from such preventive measures, which may delay or prevent the onset of the disease when implemented in time. That's why Dife already developed the German Diabetes Risk Score in 2007, which is based on data of the Potsdam EPIC Study. This easy and simple test makes it possible for adults to determine their personal risk of developing diabetes within the next five years. Within the reporting period, scientists of the Department of Molecular Epidemiology have further optimized the test in cooperation with other partners of the German Center for Diabetes Research (DZD). The test now takes familial predisposition into consideration as well. Epidemiologists using the Potsdam EPIC Study data recognized that individuals whose parents already have diabetes have a 2.9-fold higher risk for type 2 diabetes. The new version of the questionnaire for private individuals and general practitioners is available under www.dife.de/diabetes-risiko-test.

Scientific basis for dietary recommendations

The results of the EPIC Study also provide, in combination with the results of other studies, scientific findings from which dietary recommendations can be derived. Based on the results of the Department of Molecular Epidemiology, a diet low in sweet beverages, meat products, and white bread is associated with a lower type 2 diabetes risk. But also the type of fat consumed apparently has a role in concomitant and



Teilnehmer einer Ernährungsstudie im Gespräch mit einer Studienschwester.
Participant of a nutritional study is talking to a study nurse.

wollen künftig diese Zusammenhänge im Rahmen einer größeren Interventionsstudie untersuchen, um zu prüfen, ob der Verzehr von Rapsöl einen Beitrag zur Diabetesprävention leisten kann und zukünftig verstärkt bei Ernährungsempfehlungen berücksichtigt werden sollte. Darüber hinaus beobachteten die Wissenschaftler, dass Gemüse, Obst, Kräuter und Gewürze zahlreiche sekundäre Pflanzenstoffe enthalten, die antidiabetisch wirken könnten. So beeinflussen zwei dieser natürlichen Substanzen, Luteolin und Apigenin, die intrazellulären Signalwege des Botenstoffs Insulin und vermindern die Zucker- und Fettsynthese von in Kultur gehaltenen, menschlichen Leberzellen. Diese Ergebnisse könnten erklären, warum Gemüse und pflanzliche Nahrungsmittel bisweilen eine wichtige Rolle bei alternativen Diabetestherapien spielen. Zudem liefern sie Argumente für die Empfehlung, ausreichend pflanzliche Kost zu verzehren.

Hormoneffekte und Wirkstoffforschung

DIfE-Wissenschaftler erforschen aber nicht nur die antidiabetischen Wirkungen natürlicher Substanzen aus Lebensmitteln. So haben Forscher der Abteilung Experimentelle Diabetologie an einem Tiermodell für das menschliche metabolische Syndrom die Effekte von Estrogen und einem neuartigen Wirkstoff untersucht. Bei diesem handelt es sich um ein Konjugat aus Estrogen und dem Magen-Darmhormon GLP-1, das von Helmholtz-Wissenschaftlern zusammen mit amerikanischen Kooperationspartnern entwickelt wurde. Wie die Forscher beobachteten, schützt Estrogen vor Typ-2-Diabetes, hat aber den nachteiligen Effekt, dass es Nebenwirkungen hat und unter Umständen krebserregend sein kann. Der neue Wirkstoff bietet dagegen den Vorteil, dass er gezielt nur auf ganz bestimmte Zellen wirkt und sich die günstigen Stoffwechselwirkungen der beiden Hormone verstärken. Wie die Wissenschaftler beobachteten, greift er gezielt im Gehirn (Hypothalamus) an und bremst so den Appetit. Die hiermit verbundene verminderte Kalorienaufnahme normalisiert das Körpergewicht der sonst übergewichtigen Tiere. Dies ist mit einer deutlich verbesserten Stoffwechsellaage verbunden, schützt die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse und verhindert hierdurch das Entstehen eines Typ-2-Diabetes. Möglicherweise lassen sich auf diesen, in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München gewonnenen Forschungsdaten, völlig neue Behandlungskonzepte entwickeln.

secondary disorders of the metabolic syndrome. This was revealed in a pilot study of the Department of Clinical Nutrition. Study data showed that daily consumption of 50 grams of rapeseed oil in comparison with olive oil improved the cholesterol level and liver function test values of overweight men, at least over a test period of four weeks. In addition, the medical doctors found indications that, in the long term, the consumption of rapeseed oil counteracts chronic inflammatory reactions that often accompany type 2 diabetes or cardiovascular diseases. The doctors plan to study these interrelationships as part of a more extensive intervention study to see whether the consumption of rapeseed oil can make a contribution to diabetes prevention and should be included in future dietary recommendations. In addition, researchers have observed that vegetables, fruits, herbs and spices contain numerous secondary plant metabolites with possible antidiabetic effects. In this way two of these natural substances, luteolin und apigenin, affect the intracellular signaling pathways of the messenger substance insulin and diminish glucose and lipid synthesis in cultures of human liver cells. These findings may explain why vegetables and foods derived from plants sometimes play a major role in alternative treatments for diabetes. They also provide arguments for recommendations to eat plenty of foods derived from plants.

Effects of hormones and research on active substances

But not only the antidiabetic effects of natural substances in foods are a focus of DIfE scientists, members of the Department of Experimental Diabetology have also studied the effects of estrogen and a novel active substance in an animal model. This substance is a conjugate of estrogen and the gastrointestinal hormone GLP1, developed by Helmholtz scientists in cooperation with joint American partners. It was observed that estrogen has a diabetes-protective effect but the disadvantages of side effects and possibly being cancerogenic. In contrast, the new active substance has the advantage of specifically targeting only certain cells and that the beneficial effects of both hormones are mutually enhanced. The researchers found that it specifically targets the brain (hypothalamus) and thus curbs the appetite. The resulting reduced caloric intake normalizes the body weight of the otherwise overweight animals. This in turn is coupled with a significantly improved metabolic state, which protects the pancreatic insulin-producing cells and thus prevents the onset of type 2 diabetes. These research findings, in conjunction with research data of the German Research Center for Environmental Health in Munich, may possibly lead to development of completely new therapeutic concepts.



Arbeiten unter sterilen Bedingungen im Labor der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie
Working under sterile conditions in the laboratory of the Department of Gastrointestinal Microbiology

Die Rolle der Ernährung für ein gesundes Altern

Besonders mit zunehmendem Alter fällt es vielen Menschen schwer, ein normales Körpergewicht zu halten. So sind Übergewicht und Adipositas besonders in der Altersgruppe „50plus“ weit verbreitet. Als Ursachen hierfür sind sicher der oft mit zunehmendem Alter abnehmende Grundumsatz, Bewegungsmangel und eine hochkalorische Ernährungsweise mit viel Zucker und Fett zu sehen. Doch welche Mechanismen tragen dazu bei, dass sich der Energiebedarf im Alter ändert, und gibt es darüber hinaus auch noch andere Faktoren, welche die Nährstoff- und damit Energieaufnahme beeinflussen? Wissenschaftler des DIfE gehen auch diesen Fragen nach.

Mechanismen, die Übergewicht begünstigen

Wie Forscher der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie am Tiermodell beobachteten, vermehrt sich das im menschlichen Darm beheimatete Bakterium *Clostridium ramosum* unter einer fettreichen Ernährung besonders gut. Gleichzeitig trägt es dazu bei, die Zucker- und Fettaufnahme aus dem Dünndarm zu verstärken. Die hiermit verbundene höhere Aufnahme von energieliefernden Nährstoffen ließ die Fettpolster schneller wachsen und lässt annehmen, dass ein ähnlicher Mechanismus auch beim Menschen zur Entstehung von Übergewicht beitragen könnte. Die Emmy Noether-/ERC-Nachwuchsgruppe Fettzell-Entwicklung beschäftigt sich dagegen mit altersbedingten Änderungen in der Homöostase des Fettgewebes. Seit Kurzem ist bekannt, dass auch Erwachsene über braunes Fettgewebe verfügen, das gespeicherte Energie in Körperwärme umwandelt. Im Vordergrund

The role of nutrition in healthy aging

Especially with increasing age, many people find it difficult to maintain normal body weight, so overweight and obesity are widespread in the "50-plus" age group. The reasons are seen in the decreasing basal metabolic rate often associated with increasing age, lack of physical activity, and a high-caloric diet rich in sugar and fat. But which mechanisms are involved in this change in energy requirements in old age, and are there other additional factors that affect nutrient and thus energy uptake? DIfE scientists investigate these questions as well.

Mechanisms that promote overweight

Researchers of the Department of Gastrointestinal Microbiology have detected in animal models that *Clostridium ramosum*, a member of the human gut microbiota, proliferates especially well under high-fat feeding. At the same time, there is an increased uptake of sugar and fat from the small intestine. The resulting enhanced uptake of high-energy nutrients caused body fat to grow even faster, leading to the assumption that a similar mechanism in humans may contribute to development of overweight. On the other hand, the Emmy Noether/ERC Junior Research Group Adipocyte Development deals with age-related changes in tissue homeostasis of adipocytes. Recent findings have shown that adults also have brown adipose tissue that converts stored energy into body heat. Research therefore focuses on aged precursor cells for brown and white adipose tissue as well as analyses of the so-called stem cell niche of adipose tissue. Initial findings suggest that age-related

ihrer Arbeit stehen daher Untersuchungen an gealterten Vorläuferzellen für braunes und weißes Fettgewebe sowie Analysen der sogenannten Stammzellnische des Fettgewebes. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass altersbedingte Veränderungen zu einer Abnahme des braunen Fettgewebes führen, während sie gleichzeitig die Entstehung weißer Fettzellen begünstigen. Da im Gegensatz zu weißem Fett braunes Fettgewebe Energie verbrennt und in Form von Wärme wieder abgibt, könnte dieser Vorgang dazu beitragen, den Energiebedarf einer Person zu verringern und auf diese Weise die Entstehung von altersbedingtem Übergewicht fördern. Die Arbeitsgruppe Physiologie des Energiestoffwechsels hat darüber hinaus mit Hilfe eines von ihr entwickelten Mausmodells (transgene *uncoupling protein 1* (UCP1)-Maus) einen bislang unbekannten Mechanismus der Kommunikation zwischen Muskulatur und Fettgewebe identifiziert. Bei energetischem und oxidativem Stress produziert der Muskel den *Fibroblast Growth Factor 21* (FGF21), ein Hormon, das in den Blutkreislauf abgegeben wird und auf andere Organe wirkt. Insbesondere wirkt es auch auf das Fettgewebe, wo es die Rekrutierung von stoffwechselaktiven braunen Fettzellen stimuliert. Dies beeinflusst den Stoffwechsel positiv und wirkt sich bei einer fett- und kohlenhydratreichen Ernährung vermutlich auch günstig auf die Lebenserwartung der untersuchten Tiere aus. Die Studien sollen zukünftig dazu beitragen, wissenschaftliche Grundlagen für neue Therapieansätze zur Behandlung altersbedingter Adipositas und den damit verbundenen Stoffwechselerkrankungen zu entwickeln.

Stoffwechselerkrankung Krebs?

Wie jüngste Ergebnisse der EPIC-Studie annehmen lassen, zählt zu den mit Übergewicht einhergehenden Stoffwechselerkrankungen auch Dickdarmkrebs, der vorwiegend im Alter auftritt. So haben Forscher der Abteilung Epidemiologie in Kooperation mit dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch drei Biomarker identifiziert, die bei Ent-

changes cause a decrease of brown adipose tissue that is accompanied by promotion of white adipocyte formation. This process may serve to lower a person's energy requirement because brown adipose tissue (as opposed to its white counterpart) uses energy to generate heat. This would tend to promote development of age-related overweight. Furthermore, the Research Group Physiology of Energy Metabolism has identified a previously unknown mechanism of communication between musculature and adipose tissue, using a mouse model (transgene uncoupling protein 1 (UCP1) mouse) that they developed. Under energetic and oxidative stress, muscles produce the hormone fibroblast growth factor 21 (FGF21), which is released into the bloodstream. It enfold its effects on other organs, adipose tissue in particular, where it stimulates recruitment of metabolically active brown adipocytes. This has a positive impact on metabolism and presumably also on the life expectancy of the animals on a diet rich in fats and carbohydrates. These investigations are expected to contribute to the scientific basis for developing future therapeutic approaches to treatment of age-related obesity and its associated metabolic disorders.

Cancer as a metabolic disease?

The latest findings of the EPIC Study suggest that colon cancer, which mainly occurs in older people, is one of the metabolic diseases linked to overweight. Researchers of the Department of Epidemiology in cooperation with the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC) in Berlin-Buch have identified three biomarkers that play a role in inflammatory and metabolic processes and are associated with overweight and colon cancer as well. Overweight and type 2 diabetes are also suspected to contribute to hepatic cancer development, especially in the USA and Western Europe. This assumption is also underscored by the results of the EPIC Study. These show that elevated blood levels of the inflammatory markers interleukin-6 and C-reactive protein, as well as of adiponectin and insulin, indicate a 3.8-fold higher risk of hepatic cancer irrespective of established risk factors. There is evidence that overweight-linked inflammatory reactions coupled with an elevated insulin level may contribute to hepatic cancer development, at least in parts of the European population. These new data help to understand the developmental mechanisms of colon cancer and hepatic cancer and thus offer starting points for novel preventive and therapeutic strategies.



Studiendaten
Study data

zündungs- und Stoffwechselprozessen eine Rolle spielen sowie gleichzeitig mit Übergewicht und Dickdarmkrebs assoziiert sind. Übergewicht und Typ-2-Diabetes stehen darüber hinaus im Verdacht, besonders in den USA und Westeuropa zur Entstehung von Leberkrebs beizutragen. Auch Ergebnisse der EPIC-Studie untermauern diese Annahme. Nach diesen weisen erhöhte Blutwerte der beiden Entzündungsmarker Interleukin-6 und C-reaktives Protein sowie erhöhte Adiponektin- und Insulinspiegel auf ein bis zu 3,8-fach höheres Leberkrebsrisiko hin und zwar unabhängig von bislang bekannten Risikofaktoren. Dies spricht dafür, dass zumindest bei einem Teil der europäischen Bevölkerung übergewichtsbedingte Entzündungsreaktionen sowie ein zu hoher Insulinspiegel an der Entstehung von Leberkrebs beteiligt sein können. Die neuen Daten tragen dazu bei, die Mechanismen der Dickdarm- und Leberkrebsentstehung besser zu verstehen und liefern so Ansatzpunkte für neue Präventions- und Behandlungsstrategien.

Altersschwäche und oxidativer Stress

Die im September 2014 gegründete Abteilung Molekulare Toxikologie untersucht darüber hinaus, wie (alternde) Zellen und Gewebe mit oxidativ geschädigten bzw. veränderten Proteinen umgehen und wie die Ernährung diese Prozesse beeinflusst. Proteinschäden entstehen z. B. durch freie Radikale, die ein Nebenprodukt des Zellstoffwechsels sind, durch krankhaft erhöhten Blutzucker oder durch pathologische Veränderungen, die zu oxidativem Stress führen. Unter anderem konzentriert sich die Abteilung auf die Vitaminversorgung und einen möglichen Zusammenhang zwischen Altersschwäche und oxidativem Stress, da es im Alter auch häufig zu Defiziten in der Mikronährstoffversorgung kommt. Diese sind oft durch ein verändertes Ernährungsverhalten bedingt.

Die biologischen Grundlagen von Nahrungsauswahl und Ernährungsverhalten

Unser Ernährungsverhalten beeinflusst maßgeblich unsere Gesundheit. Obwohl vermutlich vielen Menschen im Prinzip bekannt ist, was zu einer gesunden Ernährung gehört, setzt ein Teil von ihnen das Wissen in der täglichen Praxis kaum um und bevorzugt eine wenig sättigende, energiereiche Kost, die zu viel Zucker, Salz und Fett enthält. Ein besseres Verständnis der biologischen Mechanismen, die diesem Phänomen zu Grunde liegen, könnte dazu beitragen, neue Nahrungsmittel zu entwickeln, die der Bevölkerung helfen, Ernährungsempfehlungen leichter umzusetzen.



Wissenschaftler der Arbeitsgruppe Physiologie des Energiestoffwechsels injiziert einen Substratmix in die Kammer eines Respirometers. Scientist of the Research Group Physiology of Energy Metabolism injects a substrate mix into the chamber of a respirometer.

Frailty and oxidative stress

In addition, the Department of Molecular Toxicology, established in September 2014, investigates how (aging) cells and tissues deal with oxidatively damaged or altered proteins and how nutritional components affect these processes. Damage to proteins is caused, e.g., by free radicals, which are secondary products of cellular metabolism, by pathologically elevated blood glucose levels or by pathological changes that lead to "oxidative stress". Among other things, the department focuses on vitamin status and a possible causality between frailty and oxidative stress, since micronutrient deficiencies are frequent in the elderly and are often caused by changes in eating habits.

The biological basis of food preference and nutritional behavior

Our nutritional behavior affects our health. Although many people know in principle what a healthy diet is, a part of them do not put this knowledge into practice. Instead, they prefer less filling, high-energy foods containing too much sugar, salt, and fat. A better understanding of the biological foundations of this phenomenon could promote development of new foods to make it easier for people to implement dietary recommendations and make long-term changes in their nutritional behavior. It is undisputed that taste perception plays a key role in food consumption and



Geschmackstest im Sensoriklabor
Taste test in the sensory laboratory

sowie ihr Ernährungsverhalten nachhaltig zu ändern. Dabei ist unbestritten, dass die Geschmackswahrnehmung für die Nahrungsaufnahme und -auswahl eine wesentliche Rolle spielt. Sie hilft uns zu entscheiden, welche Nahrung dem Körper Energie und lebensnotwendige Bausteine liefert und welche besser gemieden werden sollte.

„Vorliebe für Fett“ auch eine Frage des Geschmacks?

Die Natur hat es so eingerichtet, dass Menschen Geschmacksvorlieben für die zwei Makronährstoffe Kohlenhydrate und Eiweiße entwickelt haben, wobei sie kohlenhydratreiche Nahrung mit dem Süßgeschmacksrezeptor und eiweißreiche Speisen mit Hilfe des Umamirezeptors erkennen. Ob Menschen jedoch auch Fett schmecken können, den dritten und energetisch bedeutsamsten Makronährstoff, ist immer noch umstritten. Viele Wissenschaftler gehen derzeit noch davon aus, dass sich die menschliche Vorliebe für Fett hauptsächlich auf den Geruchs- und Tastsinn gründet, welche auf die im Fett gelösten Aromastoffe und die Beschaffenheit fetthaltiger Nahrung ansprechen. Ergebnisse der Abteilung Molekulare Genetik erhärten jedoch den Verdacht, dass auch der Geschmackssinn an der Wahrnehmung von Fett beteiligt sein könnte und damit die Vorliebe für fettreiches Essen beeinflusst. So ist es den Wissenschaftlern in Zusammenarbeit mit Forschern der Technischen Universität München (TUM) gelungen, erstmals im menschlichen Speichel drei Lipasen nachzuweisen, die bereits im Mund Fettsäuren aus den Nahrungsfetten freisetzen. Dies ist die Voraussetzung für die Aktivierung des ebenfalls von den Forschern in den Geschmacksknospen

preference. It helps us to decide which foods provide our bodies with energy and essential components, and which ones should be avoided.

Is the preference of fat also a question of taste?

Nature has intended that people develop a preference for two macronutrients, carbohydrates and proteins. We are capable of recognizing carbohydrate-rich foods with the sweet taste receptor and protein-rich foods with the aid of the umami receptor. It is still controversial whether people are also capable of tasting fat, the third and energetically most important macronutrient. Many scientists assume that the human preference for fat is based on the senses of smell and touch, which respond to the aromatic components dissolved in fats and to the feel of fatty foods. However, findings of the Department of Molecular Genetics confirm the suspicion that the sense of taste is also involved in recognition of fat, and thus influences the preference for fatty foods. The scientists in cooperation with researchers of the *Technische Universität München* (TUM) succeeded in identifying in human saliva three lipolytic enzymes (lipases) that liberated fatty acids from dietary fats. This is the prerequisite for activation of the fatty acid receptor GPR120 in taste buds of the tongue, which they also discovered. The presence of the enzymes in the immediate vicinity of the taste buds as well as the results of additional sensory tests are an indication that humans are capable of using their sense of taste to perceive fat. These new findings could help to clarify the mechanisms involved in dietary fat perception and to better understand the biological principles governing our choice of foods.

Psychophysiology of food perception

Our nutritional behavior is guided not only by pure taste stimulation. Nutritional stimuli are complex, comprising taste, smell, and visual sensations, among others. When these stimuli are integrated in the brain, we can perceive a food as a "whole". In this connection, the Junior Research Group Psychophysiology of Food Perception investigates the psychophysiological foundations of taste perception and hedonic valuation (palatability) of food in humans. Within the reporting period, among others, the group created in cooperation with the University of Salzburg a photographic database of foods to serve as a basis for their research. The purpose is to simplify future psychological studies, which examine dietary behavior and the cognitive processes involved, and to make them comparable.

der Zunge entdeckten Fettsäurerezeptors GPR120. Das Vorhandensein der Enzyme in direkter Nähe zu den Geschmacksknospen sowie die Ergebnisse zusätzlich durchgeführter sensorischer Tests sind ein Indiz dafür, dass Menschen Fette auch über den Geschmackssinn wahrnehmen können. Die neuen Erkenntnisse tragen dazu bei, die Mechanismen aufzuklären, die für die Wahrnehmung von Nahrungsfetten eine Rolle spielen und helfen dabei, die biologischen Grundlagen besser zu verstehen, die unsere Nahrungsauswahl beeinflussen.

Psychophysiologie der Nahrungswahrnehmung

Aber nicht nur die reinen Geschmacksreize beeinflussen unser Ernährungsverhalten. Nahrungsreize sind komplex und umfassen neben dem Geschmack und Geruch u. a. auch visuelle Sinneseindrücke. Werden sie im Gehirn integriert, lassen sie uns ein Nahrungsmittel als „Ganzes“ wahrnehmen. Die Nachwuchsgruppe Psychophysiologie der Nahrungswahrnehmung erforscht in diesem Zusammenhang die psychophysiologischen Mechanismen der Wahrnehmung und die hedonische Bewertung von Nahrungsreizen. Als Basis für ihre Forschungsarbeiten hat die Nachwuchsgruppe während des Berichtszeitraums in Zusammenarbeit mit der Universität Salzburg eine Fotodatenbank von Lebensmitteln erstellt, die künftig psychologische Studien erleichtern und vergleichbarer machen soll, die das Ernährungsverhalten oder damit verbundene kognitive Prozesse untersuchen.



Verschiedene Duftgefäße eines Olfaktometers
Receptacles with various odorants for olfactometer analysis

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Aleksandrova, K., Boeing, H., Nöthlings, U. et al.: Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology* 60, 858-871 (2014).

Blechert, J., Meule, A., Busch, N.A., Ohla, K.: Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Front. Psychol.* 5:617 (2014).

di Giuseppe, R., Kühn, T., Hirche, F., Buijsse, B., Dierkes, J., Fritsche, A., Kaaks, R., Boeing, H., Stangl, G.I., Weikert, C.: Plasma fibroblast growth factor 23 and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Germany case-cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 30, 131-141 (2015).

InterAct Consortium: Kröger, J., Schulze, M.B., Romaguera, D., Guevara, M., Buijsse, B., Boeing, H. et al.: Adherence to predefined dietary patterns and incident type 2 diabetes in European populations: EPIC-Interact Study. *Diabetologia* 57, 321-333 (2014).

Keipert, S., Ost, M., Johann, K., Imber, F., Jastroch, M., van Schothorst, E.M., Keijer, J., Klaus, S.: Skeletal muscle mitochondrial uncoupling drives endocrine cross-talk through induction of FGF21 as a myokine. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 306, E469-E482 (2014).

Kluth, O., Matzke, D., Schulze, G., Schwenk, R.W., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Differential transcriptome analysis of diabetes-resistant and -sensitive mouse islets reveals significant overlap with human diabetes susceptibility genes. *Diabetes* 63, 4230-4238 (2014).

Murahovschi, V., Pivovarov, O., Ilkavets, I., Dmitrieva, R.M., Döcke, S., Keyhani-Nejad, F., Gögebakan, Ö., Osterhoff, M., Kemper, M., Hornemann, S., Markova, M., Klötting, N., Stockmann, M., Weickert, M.O., Lamounier-Zepter, V., Neuhaus, P., Konradi, A., Dooley, S., von Loeffelholz, C., Blüher, M., Pfeiffer, A.F.H., Rudovich, N.: WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes* 64, 856-866 (2015).

Schwenk, R.W., Baumeier, C., Finan, B., Kluth, O., Brauer, C., Joost, H.-G., DiMarchi, R.D., Tschöp, M.H., Schürmann, A.: GLP-1-oestrogen attenuates hyperphagia and protects from beta cell failure in diabetes-prone New Zealand obese (NZO) mice. *Diabetologia* 58, 604-614 (2015).

Voigt, N., Stein, J., Galindo, M.M., Dunkel, A., Reguse, J.-D., Meyerhof, W., Hofmann, T., Behrens, M.: The role of lipolysis in human orosensory fat perception. *J. Lipid Res.* 55, 870-882 (2014).

Woting, A., Pfeiffer, N., Loh, G., Klaus, S., Blaut, M.: *Clostridium ramosum* promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *mBio* 5(5):e01530-14 (2014).

20 | Abteilungen am DIfE

Departments at DIfE





- 22 | **Abteilung
Molekulare Toxikologie**
Department of
Molecular Toxicology
- 26 | **Abteilung
Experimentelle Diabetologie**
Department of
Experimental Diabetology
- 30 | **Abteilung
Klinische Ernährung**
Department of
Clinical Nutrition
- 34 | **Abteilung
Molekulare Epidemiologie**
Department of
Molecular Epidemiology
- 38 | **Abteilung
Epidemiologie**
Department of
Epidemiology
- 42 | **Abteilung
Gastrointestinale Mikrobiologie**
Department of
Gastrointestinal Microbiology
- 46 | **Abteilung
Molekulare Genetik**
Department of
Molecular Genetics
- 50 | **Abteilung
Pharmakologie**
Department of
Pharmacology
- 52 | **Abteilung
Ernährungstoxikologie**
Department of
Nutritional Toxicology
- 54 | **Abteilung
Biochemie der Mikronährstoffe**
Department of
Biochemistry of Micronutrients

Abteilung Molekulare Toxikologie Department of Molecular Toxicology

Leitung/Head

Prof. Dr. Tilman Grune

Sekretariat/Secretary

Anja Krüger

Wissenschaftler/Scientists

Dr. Wolfram Engst

Dr. Kristin Herrmann (30.09.2014*)

Dr. Annika Höhn

Dr. Martin Hugo Pereira

Dr. Tobias Jung

PD Dr. Stephanie Krämer

Dr. Walter Mehl

Dr. Bodo Speckmann

Dr. Daniela Weber

Die Abteilung wurde im September
2014 am DIfE eingerichtet.

The department was established
at DIfE in September 2014.

Zusammenfassung

Es ist heute anerkannt, dass oxidativer Stress eine wichtige Rolle bei der zellulären Alterung sowie bei zahlreichen krankhaften Prozessen spielt und dass Stoffwechselprozesse im menschlichen Körper kontinuierlich zur Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (*reactive oxygen species* – ROS) führen. Normalerweise sind Zellen in der Lage, auftretende ROS zu neutralisieren. Überschreitet die Menge an gebildeten ROS das physiologische Maß, führt dieser „oxidative Stresszustand“ zu Schäden an Makromolekülen wie DNA, Lipiden und Proteinen. Diese Schäden können ebenfalls durch pathologische Veränderungen entstehen, die wiederum oxidativen Stress auslösen können, wie beispielsweise ein krankhaft erhöhter Blutzucker (Hyperglykämie). Hier steht die spontane Reaktion von Glukose mit Proteinen im Fokus, bei der sich modifizierte Proteine (*advanced glycation end products* – AGEs) bilden, die häufig funktionslos sind. Normalerweise baut die Zelle diese oxidativ geschädigten/modifizierten Proteine (Abb. 2) ab. Bei verschiedenen Stoffwechselsituationen, bei Erkrankungen oder im Alter ist dieser Schutzmechanismus beeinträchtigt und modifizierte Proteine akkumulieren und stören zelluläre Funktionen. Wir untersuchen daher die Ursachen und Folgen der Schädigung von intra- und extrazellulären Proteinen und wie sich solche Proteinschäden vermeiden lassen. Insbesondere erforschen wir, wie (alternde) Zellen mit oxidativ geschädigten oder modifizierten Makromolekülen umgehen und wie die Ernährung diese Prozesse günstig beeinflussen kann.

Summary

To date it is accepted that oxidative stress plays a major role in cellular aging and in numerous pathological processes. During metabolic processes, reactive oxygen species (ROS) are continuously formed in the human body. Normally, cells are capable of neutralizing these ROS by their cellular antioxidative defense systems. However, if these defense systems are impaired or overwhelmed, the formation of ROS may exceed physiological levels and thus overburden repair and detoxification mechanisms, resulting in damage of intracellular macromolecules such as DNA, lipids and proteins. Proteins undergo modifications not only by ROS but also by other chemical compounds. During hyperglycemia, the spontaneous reaction of glucose with proteins is of particular interest. This results in the formation of the so-called AGEs (advanced glycation end products) and is followed by a functional decline of the damaged protein. Oxidatively or otherwise modified proteins (Fig. 2) are generally degraded and thus detoxified in normally functioning cells or tissues. However, in various metabolic situations, during aging or illness, this protective function is insufficient. This causes modified proteins to accumulate and leads to further cellular dysfunction. Therefore, we study the causes, prevention and consequences of damage to intra- and extracellular proteins. Our investigations focus on how (aging) cells deal with damaged or modified proteins and on the effects of nutritional components on these processes.



Prof. Dr. Tilman Grune

Doktoranden/Ph.D. Students

Jeannette König
Kerstin Nowotny
Christiane Ott
Sandra Reeg
Benjamin Sachse

Technische Mitarbeiter/Technicians

Petra Albrecht
Sabine Braune
Brigitte Knuth
Martina Scholtyssek

*Ausscheidungsdatum/departed on

Selected Projects

FRAILOMIC Study

The expected increase in the number of elderly people will be accompanied by a rise of those with diseases and disabilities. Age-related diseases are usually preceded by a phase generally known as frailty. This condition is highly prevalent in people older than 65 years and tends to increase with age. The early diagnosis of frailty provides a chance to intervene on the pathway leading to disability. Today, frailty is defined as a clinical syndrome in which at least three of the following characteristics are present: unintentional weight loss (≥ 4.5 kg in the past 12 months), self-reported exhaustion, weakness (grip strength), slow walking speed, and reduced physical activity.

The FRAILOMIC initiative brings together 20 institutions from nine countries. Information as well as blood and urine markers will be collected and measured in up to 75,000 participants. Laboratory biomarkers will thus be combined with clinical biomarkers to develop predictive, diagnostic and prognostic models in both the older general population and those people with a higher risk of frailty. Within this project we are analyzing the plasma micronutrient status (vitamins A, E, and D, carotenoids) and the possible link between frailty, oxidative stress and nutritional habits.

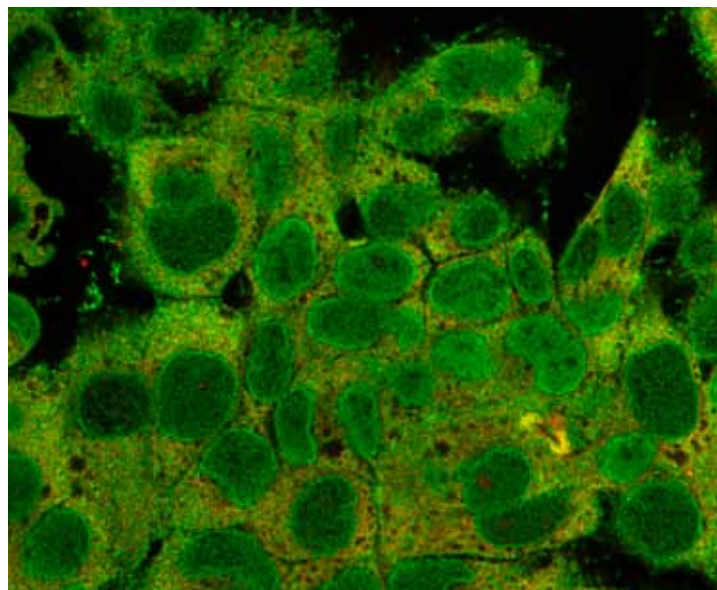


Figure 1 (top): Investigation of HepG2 cells (liver cells) using confocal microscopy. The screen displays the intracellular distributions of both the proteasome (green, immunostaining), an essential cellular protease, as well as of PARP (red, immunostaining), an enzyme involved in the detection of damaged DNA.

Figure 2 (bottom): Immunofluorescence micrograph of HepG2 (liver) cells. Oxidized proteins are shown in red, the 20S proteasome, a large multicatalytic protease-complex, is shown in green, colocalizations of both add to yellow.

Formation and fate of tyrosine-nitrated proteins

The nitration of protein-bound tyrosine residues is a posttranslational modification of proteins that is generated mainly by peroxynitrite and other nitrogen-based oxidants. Nitrated proteins are associated with various inflammatory and pathological processes and aging. In this project we aim to establish the mechanisms that prevent the intracellular formation and accumulation of nitrated proteins. The overall nitration and "denitration" (enzymatic reduction of nitro-tyrosine) time course of cellular proteins will be followed. Denitration and proteasomal activity towards the nitrated enzymes in tissue homogenates and cells will be analyzed. This project integrates the expertise of Prof. Rafael Radi (Montevideo, Uruguay) and Prof. Tilman Grune on protein tyrosine nitration and the turnover of oxidatively modified proteins, respectively.

Redox regulation of the ubiquitin-proteasomal system

The ubiquitin-proteasome system is the major intracellular system regulating protein turnover. Therefore, it is involved in a multitude of intracellular processes. This system undergoes a rapid age-related decline, especially in brain, skeletal muscle and liver. One of the reasons for this decline are most likely age-associated changes in the redox status of these cells.

Our recent goals are focused on the investigation of the role of 20S/26S proteasomes (Fig. 3) in the cytosol and the nucleus in metabolic stress situations, the (re-)distribution of components of the proteasomal system, and the interaction of the proteasome-ubiquitin system with the autophagy-lysosomal system and the chaperone system. Currently we are producing a set of different fluorescence-labeled proteins to be able to study the aforementioned processes partially by live-cell imaging (Fig. 4).

Figure 3 (left): Immunostaining of a senescent human skin fibroblast. In the upper left panel, 20S proteasomes are labeled in green. In the upper right panel, oxidized protein aggregates (lipofuscin) are shown using the cellular autofluorescence. In the lower left panel, DNA is labeled in red. An overlay of the green, blue and red fluorescence is depicted in the lower right panel.

Figure 4 (right): Transfection of a young human skin fibroblast with a fusion construct of the α -pha4 proteasome subunit and green fluorescent protein (GFP).

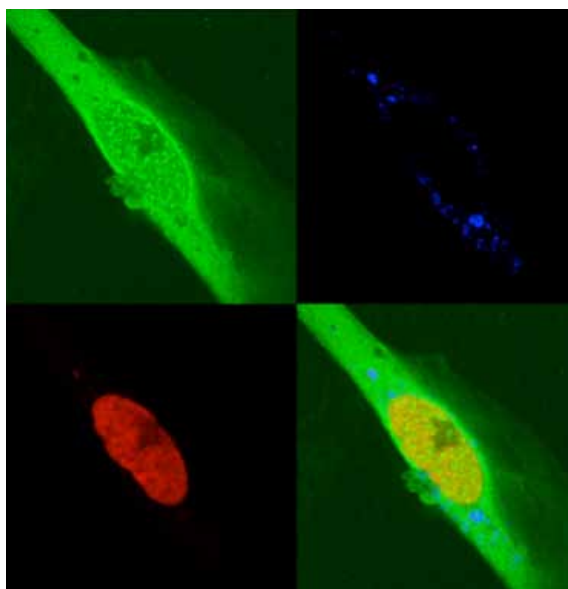




Figure 5: Scientist performing cell cycle analysis of insulinoma cells using flow cytometry.

Drittmittelprojekte

External Funding

Verbleib von nitrerten Proteinen: Denitrierung oder Abbau?

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.08.2014 - 31.07.2017

FRAILOMIC: Utility of omic-based biomarkers in characterizing older individuals at risk for frailty, its progression to disability and general consequences to health and well-being

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.01.2013 - 31.12.2017

Institutspartnerschaft mit der Universität in Montevideo/Uruguay: Formation and fate of tyrosine nitrated proteins: the case of peroxynitrite and glutamine synthase

Finanzierung: Alexander von Humboldt-Stiftung

Laufzeit: 01.10.2014 - 30.06.2016

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Augustyniak, E., Adam, A., Wojdyla, K., Rogowska-Wrzesinska, A., Willetts, R., Korkmaz, A., Atalay, M., Weber, D., Grune, T., Borsa, C., Gradinaru, D., Chand Bollineni, R., Fedorova, M., Griffiths, H.R.: Validation of protein carbonyl measurement: A multi-centre study. *Redox Biol.* 4C, 149-157 (2014).

Nowotny, K., Jung, T., Grune, T., Höhn, A.: Accumulation of modified proteins and aggregate formation in aging. *Exp. Gerontol.* 57, 122-131 (2014).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Reeg, S., Grune, T.: Protein oxidation in aging: Does it play a role in aging progression? *Antioxid. Redox Signal.*, in press.

Abteilung Experimentelle Diabetologie Department of Experimental Diabetology

Leitung/Head

Prof. Dr. Annette Schürmann

Sekretariat/Secretary

Juliane Schlick

Wissenschaftler/Scientists

Dr. Bo Mee Chung

Dr. Sebastian Heise

Dr. Deike Hesse-Wilting

Dr. Alexander Jaschke

Dr. Wenke Jonas

Dr. Timo Kanzleiter (31.01.2014*)

Dr. Oliver Kluth

Dr. Merit Lagerpusch (19.10.2014*)

Dr. Marko Lubura

Dr. Nadja Schulz (16.02.2014*)

Dr. Heike Vogel

Bioinformatiker/Bioinformatician

Markus Jähnert

Doktoranden/Ph.D. Students

Lisa Marie Dußling

Nicole Hallahan

Anne Kamitz



Prof. Dr. Annette
Schürmann

Zusammenfassung

Typ-2-Diabetes ist die häufigste Diabetesform und betrifft zurzeit etwa 6 Millionen Menschen in Deutschland. Sie ist eine chronische Stoffwechselstörung, die oft durch Adipositas, eine Fettleber und die Ansammlung von Fetten im Skelettmuskel und anderen Organen ausgelöst wird. Diese verschlechtern wiederum die Insulinwirkung (Insulinresistenz) und schränken schließlich auch die Insulinsekretion ein. Die Folgen sind erhöhte Blutzucker- und Fettsäurespiegel, die sich toxisch auf die Insulin-produzierenden Betazellen im Pankreas (Bauchspeicheldrüse) auswirken können. Zu den Ursachen von Adipositas und Typ-2-Diabetes zählt neben einer Überernährung und einer verminderten körperlichen Aktivität die genetische Prädisposition (Veranlagung). Um Adipositas- und Diabetesgene zu identifizieren, führen Wissenschaftler seit einigen Jahren groß angelegte, sogenannte genomweite Assoziationsstudien durch. Bisher wurden so jeweils etwa 100 Gene aufgespürt, die mit Merkmalen dieser Erkrankungen assoziieren. Da diese Gene jedoch nur 5-10% der vererbten Ursachen erklären, ist es das Ziel der Abteilung, mit Hilfe von Mausmodellen dazu beizutragen, neue Krankheitsgene zu finden und gleichzeitig die Pathogenese (Krankheitsentstehung) der Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes aufzuklären. Des Weiteren steht der Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung genetischer Faktoren im Fokus der Abteilung.

Summary

Type 2 diabetes (T2D) is the most common form of diabetes which currently affects approximately 6 million individuals in Germany. T2D is a chronic metabolic disease which is often triggered by fatty liver and an accumulation of lipids in skeletal muscle and other organs. This in turn impairs the action of insulin (insulin resistance) and reduces its secretion. As a consequence, concentrations of glucose and fatty acids increase in the blood, mediating toxic effects on insulin-producing beta cells. Causes of obesity and T2D are overnutrition and a sedentary way of life, as well as a genetic predisposition. In order to identify obesity and diabetes genes, large-scale, genome-wide association studies were performed in recent years. So far, more than 100 obesity and diabetes genes were identified, which are associated with characteristics of these diseases. However, these genes only explain 5-10% of the heritability of the diseases. Therefore, the aim of the department is to use mouse models to elucidate new disease genes responsible for obesity, impaired lipid metabolism, beta-cell loss, and at the same time to understand the pathogenesis of insulin resistance and T2D. An additional focus is to study the effects of nutrition on the development of obesity, insulin resistance, and T2D, taking into account the genetic factors involved.

Doktoranden/Ph.D. Students

Daniela Matzke
Maria Rödiger
Mandy Stadion

Studenten/Students

Stella Alaze (Bachelor)
Christine Brauer (Master)
Maria Kraemer (Master)
Olga Krukova (Bachelor)
Anica Kurzbach (Master)
Katrin Radloff (Master)
Sarah Voß (Master)
Stefanie Wolf (Master)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Sarah Ernst
Christine Gumz
Anett Helms
Malte Neubauer
Monika Niehaus
Michaela Rath
Andrea Teichmann

*Ausscheidungsdatum/departed on

Selected Projects

Identification of susceptibility genes for type 2 diabetes in mouse models

For the identification of obesity and diabetes genes we work with mouse models that become obese, insulin resistant and hyperglycemic, similar to humans who develop T2D, or that are lean and do not become diabetic. New Zealand obese (NZO) mice suffer from the metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, dyslipoproteinemia) and secondarily develop 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. DBA2/J mice are also lean; however, they are diabetes-susceptible because they suffer from T2D on an obese background. We mixed the genomes of the lean and obese mice by generating backcross populations that were genotyped and intensively phenotyped to perform linkage studies and locate chromosomal regions (quantitative trait loci, QTL) carrying disease genes. Highly significant QTL have been isolated by breeding congenic lines carrying the whole as well as smaller fragments of the QTL, which finally allows the positional cloning of the disease gene as we did in the past (*Tbc1d1*, *Zfp69*, *Ifi202b*).

Diabetes genes relevant for islet function

Another strategy for the identification of diabetes genes is to combine transcriptome and QTL data. The RNA expression profile was compiled from isolated islets of the diabetes-prone NZO mouse and the diabetes-resistant obese B6-*ob/ob* mouse (carrying a leptin mutation) shortly after inducing beta-cell failure with a glucose challenge. A pathway enrichment analysis with

the over 2,000 differentially expressed genes revealed an upregulation of genes involved in regulation of cell cycle in B6-*ob/ob* islets, whereas NZO islets exhibited an elevated expression of transcripts mediating cell adhesion. The projection of the differentially expressed genes of the QTL identified 120 genes, of which 38 genes exhibited an exclusive abundance in one strain. For two genes we recently identified pivotal molecular alterations: *Lefty1* exhibits a 217 bp deletion in the putative promoter of the NZO genome, which might explain why it is not expressed in islets of this mouse. In contrast *Ifi202b*, absent in B6 islets, carries a microdeletion in the B6 genome. Interestingly, overexpression of *Lefty1* in a beta-cell line elevated its proliferation, whereas overexpression of *Ifi202b* inhibited it (Fig. 1).

In order to compare results obtained in mouse islets with human data, we furthermore aligned the differentially expressed genes to 106 human diabetes candidate genes that were identified by genome-wide association studies. This approach revealed an overlap of 20 genes, including *TCF7L2*, *IGFBP2*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *GRB10* and *PRC1*. Thus, our data provide a functional validation of human diabetes candidate genes and identify additional candidates that could be involved in human beta-cell failure.

In future studies we aim to identify additional diabetes genes by isolating other QTL. Furthermore, novel candidates will be investigated in respect to beta-cell function by manipulating their expression in isolated islet cells.

Caloric restriction and estrogen treatment prevent type 2 diabetes by reducing hepatic fat accumulation

The improvement of insulin sensitivity and preservation of beta-cell mass are important strategies to prevent and treat T2D. We have recently shown that interventions such as caloric restriction or intermittent fasting but also estrogen supplementation are sufficient to improve glucose homeostasis. NZO mice were either 10% caloric restricted (CR) or fasted every other day (IF), and compared to ad libitum (AL) fed control mice. AL mice showed a diabetes prevalence of 43%, whereas mice under CR and IF were completely protected against hyperglycemia. By computed tomography we furthermore demonstrated that early liver fat content (> 10% in week 10) is a valuable predictor for later hyperglycemia. The liver of diabetes-prone NZO mice expresses higher levels of the enzyme monoacylglycerol acyltransferase 1 (MOGAT1) and the fat transporter protein FAT/CD36 than that of diabetes-resistant mice. Treatment of diabetes-prone NZO mice with estrogen prevented hepatic fat accumulation, reduced MOGAT1 and FAT/CD36 expression, prevented beta-cell loss and T2D (Fig. 2). Thus, limiting hepatic fat storage protects against diabetes.

Figure 1

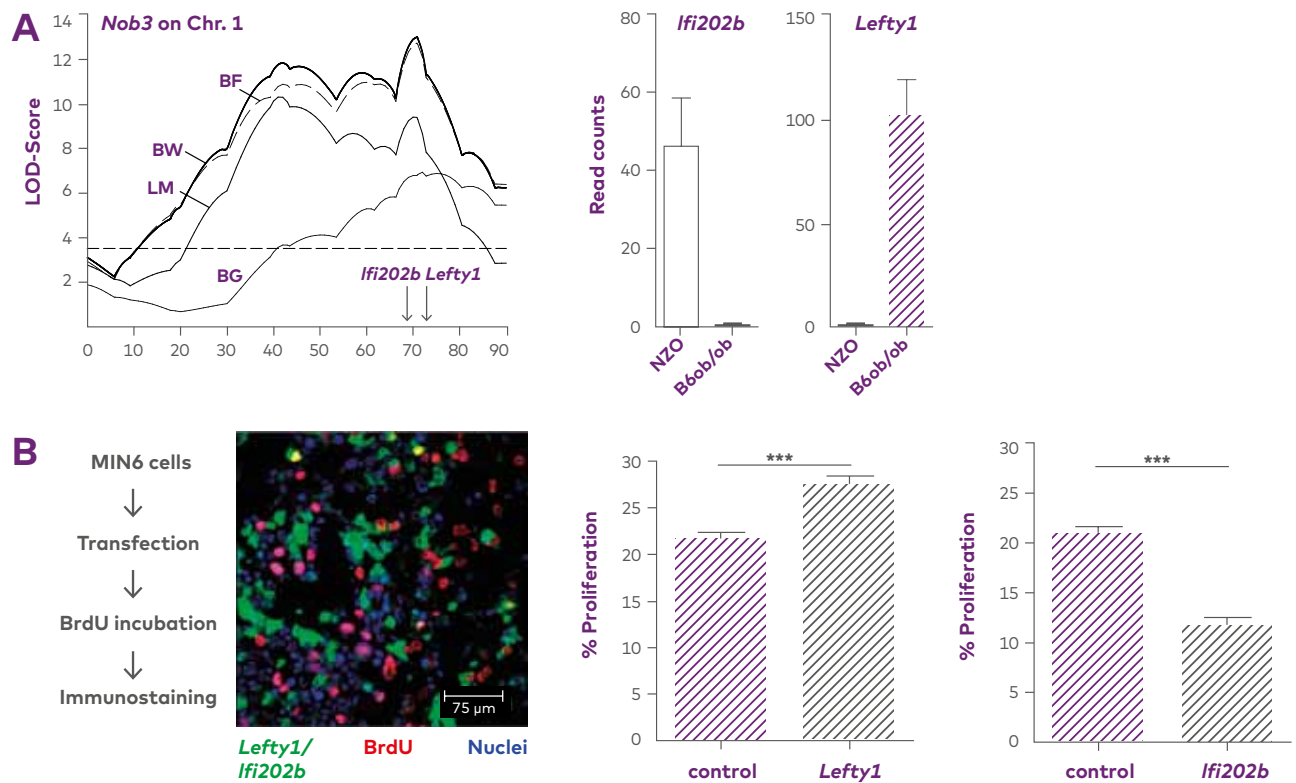
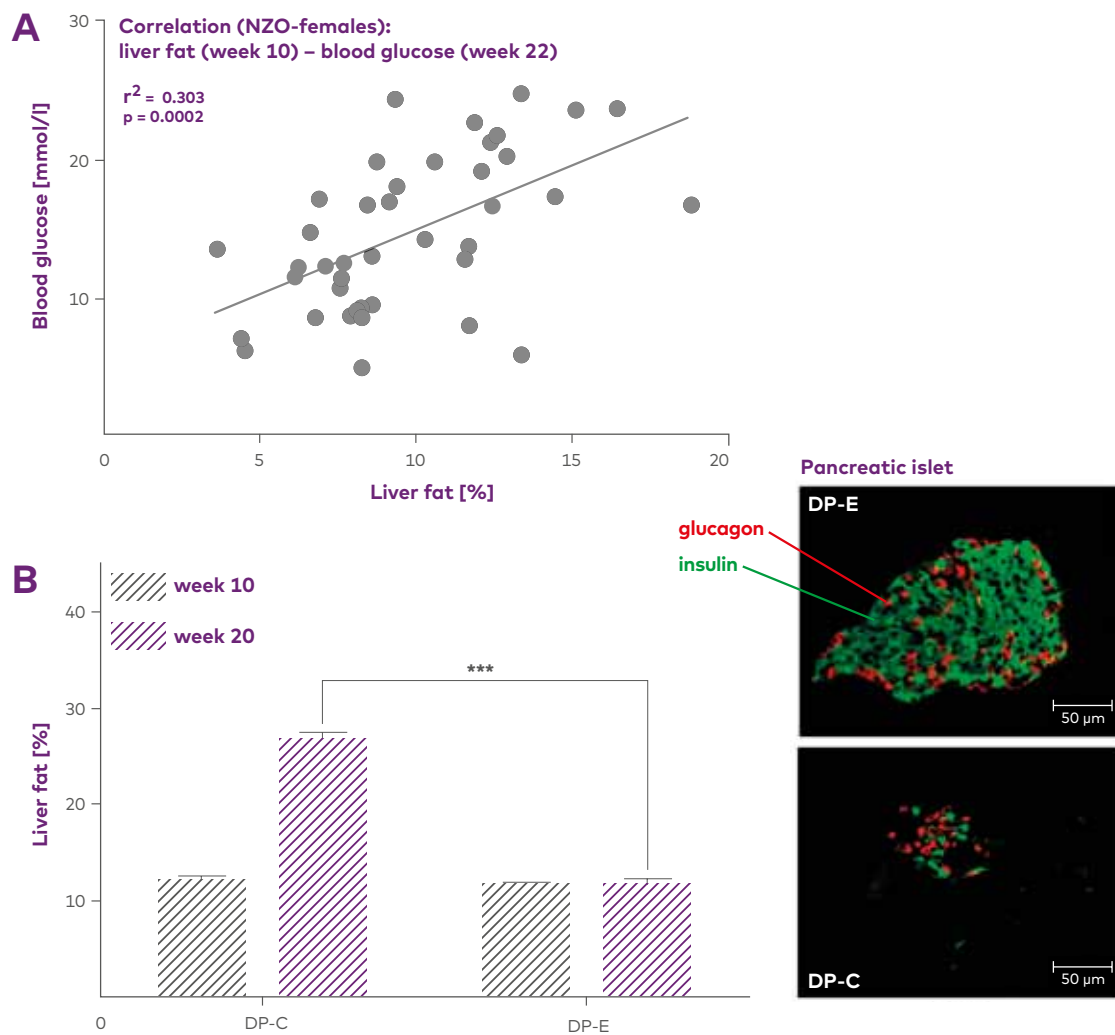


Figure 2



Drittmittelprojekte External Funding

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

SFB 958: Scaffolding of Membranes: Molecular Mechanisms and Cellular Functions, Teilprojekt 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

Initiierung des Aufbaus des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung
Finanzierung: BMBF/MWFK
Laufzeit: 01.01.2011 - 31.12.2015

Kompetenznetz Adipositas Verbund: Zentrale und periphere Mechanismen der Adipositas, Teilprojekt: Einfluss eines durch Mikrodeletion modifizierten Genclusters auf die Regulation des Körpergewichts
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.02.2012 - 31.01.2015

Adipokines and Myokines - Common Language of Muscle and Fat? Establishing a Methodical Platform for Muscle Research in Human, Model and Farm Animals
Finanzierung: SAW
Laufzeit: 01.03.2013 - 29.02.2016

Rolle des *Ifi202b*-Gens für die Funktion der β -Zelle
Finanzierung: DDG
Laufzeit: 01.03.2013 - 31.03.2014

Functional characterization of the susceptibility gene *Zfp69* for type 2 diabetes
Finanzierung: DDG
Laufzeit: 01.03.2013 - 31.12.2013

Rolle von ARFRP1 und dessen Downstream-Kaskade in der Insulinsekretion der Glucosehomöostase
Finanzierung: DDG
Laufzeit: 01.05.2014 - 30.04.2015

Figure 1: (A) Localization of the diabetes gene *Ifi202b* and the diabetes suppressor *Lefty1* within the QTL *Nob3* on chromosome 1 and their mRNA expression in islets of NZO and B6-*ob/ob* mice. **(B)** Study design and effects of *Ifi202b* and *Lefty1* overexpression in the beta-cell line MIN6 on proliferation as detected by incorporation of the thymidine analog BrdU (bromodeoxyuridine). BF: body fat mass; BG: blood glucose; BW: body weight; LM: lean mass.

Figure 2: (A) Early elevated liver fat content correlates with later hyperglycemia in NZO females. **(B)** Treatment of diabetes-prone NZO mice with estrogen (DP-E) suppressed hepatic fat accumulation and protected from beta-cell loss, whereas untreated diabetes-prone NZO mice (DP-C) increased the fat content of the liver and showed a loss of insulin-producing beta cells.

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

DeBosch, B.J., Kluth, O., Fujiwara, H., Schürmann, A., Moley, K.: Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter *SLC2A9*. *Nature Commun.* 5:4642 (2014).

Hesse, D., Radloff, K., Jaschke, A., Lagerpusch, M., Chung, B., Tailleux, A., Staels, B., Schürmann, A.: Hepatic *trans*-Golgi action coordinated by the GTPase ARFRP1 is crucial for lipoprotein lipidation and assembly. *J. Lipid Res.* 55, 41-52 (2014).

Kanzleiter, T., Rath, M., Penkov, D., Puchkov, D., Schulz, N., Blasi, F., Schürmann, A.: Pknox1/Prep1 regulates mitochondrial oxidative phosphorylation components in skeletal muscle. *Mol. Cell. Biol.* 34, 290-298 (2014).

Kluth, O., Matzke, D., Schulze, G., Schwenk, R.W., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Differential transcriptome analysis of diabetes-resistant and -sensitive mouse islets reveals significant overlap with human diabetes susceptibility genes. *Diabetes* 63, 4230-4238 (2014).

Schulz, N., Kluth, O., Jastroch, M., Schürmann, A.: Minor role of mitochondrial respiration for fatty-acid induced insulin secretion. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 18989-18998 (2013).

Schwenk, R.W., Jonas, W., Ernst, S.B., Kammel, A., Jähnert, M., Schürmann, A.: Diet-dependent alterations of hepatic *Scd1* expression are accompanied by differences in promoter methylation. *Horm. Metab. Res.* 45, 786-794 (2013).

Shirazi, R., Palsdottir, V., Collander, J., Anesten, F., Vogel, H., Langlet, F., Jaschke, A., Schürmann, A., Prévot, V., Shao, R., Jansson, J.-O., Skibicka, K.P.: Glucagon-like peptide 1 receptor induced suppression of food intake, and body weight is mediated by central IL-1 and IL-6. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 16199-16204 (2013).

Vogel, H., Mirhashemi, F., Liehl, B., Taugner, F., Kluth, O., Kluge, R., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Estrogen deficiency aggravates insulin resistance and induces beta-cell loss and diabetes in female New Zealand obese mice. *Horm. Metab. Res.* 45, 430-435 (2013).

Vogel, H., Montag, D., Kanzleiter, T., Jonas, W., Matzke, D., Scherneck, S., Chadt, A., Töle, J., Kluge, R., Joost, H.-G., Schürmann, A.: An interval of the obesity QTL *Nob3.38* within a QTL hotspot on chromosome 1 modulates behavioral phenotypes. *PLoS ONE* 8(1):e53025 (2013).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Schwenk, R.W., Vogel, H., Schürmann, A.: Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Mol. Metab.* 2, 337-347 (2013).

Abteilung Klinische Ernährung Department of Clinical Nutrition

Leitung/Head

Prof. Dr. Andreas F.H. Pfeiffer

Sekretariat/Secretaries

June Inderthal

Berit Schmidt

Wissenschaftler/Scientists

Dr. Christiane Bumke-Vogt (14.09.2013*)

Dr. Christiana Gerbracht

Silke Hornemann

Dr. Stefan Kabisch

Dr. Margrit Kemper

Dr. Michael Kruse

Dr. Olga Pivovarova

PD Dr. Natalia Rudovich

Dr. Rita Schöler

Doktoranden/Ph.D. Students

Stephanie Döcke (31.07.2013*)

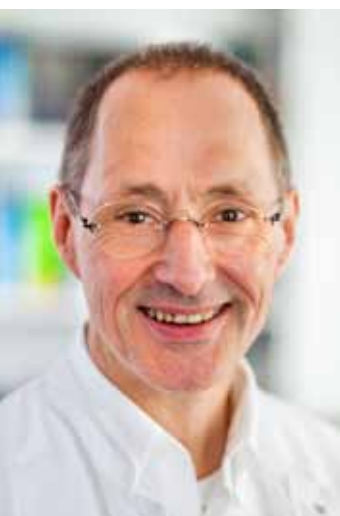
Turid Frahnöw

Valentina Guzman Perez (31.03.2014*)

Caroline Honig

Ulrike Kaiser

Katharina Keßler



Prof. Dr.
Andreas F.H. Pfeiffer

Zusammenfassung

Wir untersuchen, wie bestimmte Nahrungsinhaltsstoffe und Ernährungsmuster die Regulationsmechanismen des menschlichen Stoffwechsels beeinflussen. Mit unseren Erkenntnissen wollen wir dazu beitragen, bessere Ernährungsstrategien zu entwickeln, die Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Atherosklerose und Krebs entgegenwirken.

Über die Ernährung lassen sich sowohl eine Leberverfettung als auch unterschwellige Entzündungsprozesse sehr stark beeinflussen. Diese stehen deshalb im Fokus unserer aktuellen Studien, an denen Diabetespatienten und krankhaft übergewichtige Personen teilnehmen. In unseren Studien untersuchen wir die Stoffwechseleffekte von Olivenöl im Vergleich zu Rapsöl, von pflanzlichen Proteinen im Vergleich zu tierischen, von unlöslichen Ballaststoffen aus Getreide, von bestimmten Kohlenhydraten und Süßstoffen sowie von Glucosinolaten aus Kohl. Ebenso ist das Zusammenspiel zwischen der Ernährung und der circadianen metabolischen Rhythmik Gegenstand unserer Forschung. Moderne Untersuchungsmethoden* erlauben uns dabei, detaillierte Stoffwechselprofile zu erstellen sowie die Werte für zahlreiche Zytokine, Chemokine, Adipokine und Hepatokine zu messen. Zudem nutzen wir bioinformatische Analysemethoden, um das komplexe Zusammenspiel dieser Stoffwechselfaktoren in Form von Netzwerkmodellen darzustellen. Wir erhalten so einen tieferen Einblick in die Entstehungsmechanismen der von uns untersuchten Erkrankungen. Unser Fernziel ist es, von den persönlichen medizinischen Daten individuelle Ernährungsempfehlungen abzuleiten.

Summary

We investigate how specific food constituents and dietary patterns affect the regulatory mechanisms of human metabolism. Based on these insights, we want to contribute to developing improved dietary strategies to counteract diseases such as diabetes mellitus, atherosclerosis, and cancer. Nutrition has a strong impact on liver fat content and subclinical inflammatory processes. These are therefore the focus of our current studies on patients with diabetes or obesity. In these studies we investigate the metabolic effects of olive oil versus rapeseed oil as well as plant protein versus animal protein, insoluble fiber from grains, different types of carbohydrates and sweeteners, and glucosinolates from cabbages. We also study the interaction of nutrition and circadian metabolic rhythms. Modern methods* allow us to determine detailed metabolic profiles and to measure numerous cytokine, chemokine, adipokine and hepatokine values. We use bioinformatic methods of analysis to design network models depicting the complex interactions of these metabolic factors. In this way, we gain a deeper insight into the developmental mechanisms of the diseases studied. Our ultimate goal is to develop individual dietary recommendations based on personal medical data.

*Mikroarrays des Transkriptoms, Lipidomik, Phosphoprotein-Arrays, Mikroarrays von Genvarianten (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) und DNA-Methylierungsmustern

*microarrays of the transcriptome, lipidomics, phosphoprotein arrays, microarrays of genetic polymorphisms (single nucleotide polymorphisms, SNPs) and DNA methylation patterns

Doktoranden/Ph.D. Students

Farnaz Keyhani Nejad
 Mariya Markova
 Veronica Murahovschi
 Zeinab Sarem
 Sonja Schieß
 Anne-Cathrin Seltmann (31.10.2013*)
 Sandra Weimer (14.02.2013*)
 Li Xu

Studenten/Students

Stephanie Beetz (Master)
 Elisa Freyer (Master)
 Juliane Groth (Master)
 Florian Gruner (Master)
 Sophie Laura Holzmann (Master)
 Lisa Kubik (Bachelor)
 Haijie Li (Master)
 Sonja Manuela Maurer (Master)
 Catarina Schiborn (Master)
 Jasmin Selvi (Bachelor)
 Dana Thal (Master)
 Franziska Werner (Master)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Tanja Ahrens
 Andrea Borchert
 Stephanie Gebauer
 Melanie Hannemann
 Stephanie Heine
 Anja Henkel
 Daniela Hoffmann
 Alexandra Jochen
 Carolin Klünder
 Christin Lieberwirth (10.08.2014*)
 Kerstin Neunübel (30.11.2013*)
 Dr. Martin Osterhoff
 Christina Paul (30.04.2014*)
 Stephanie Peglow
 Katrin Sprengel
 Juliane Steiger (31.12.2013*)
 Beatrice Sachse (31.05.2013*)
 Stephanie Sucher
 Katja Treu
 Dominique Zschau

*Ausscheidungsdatum/departed on

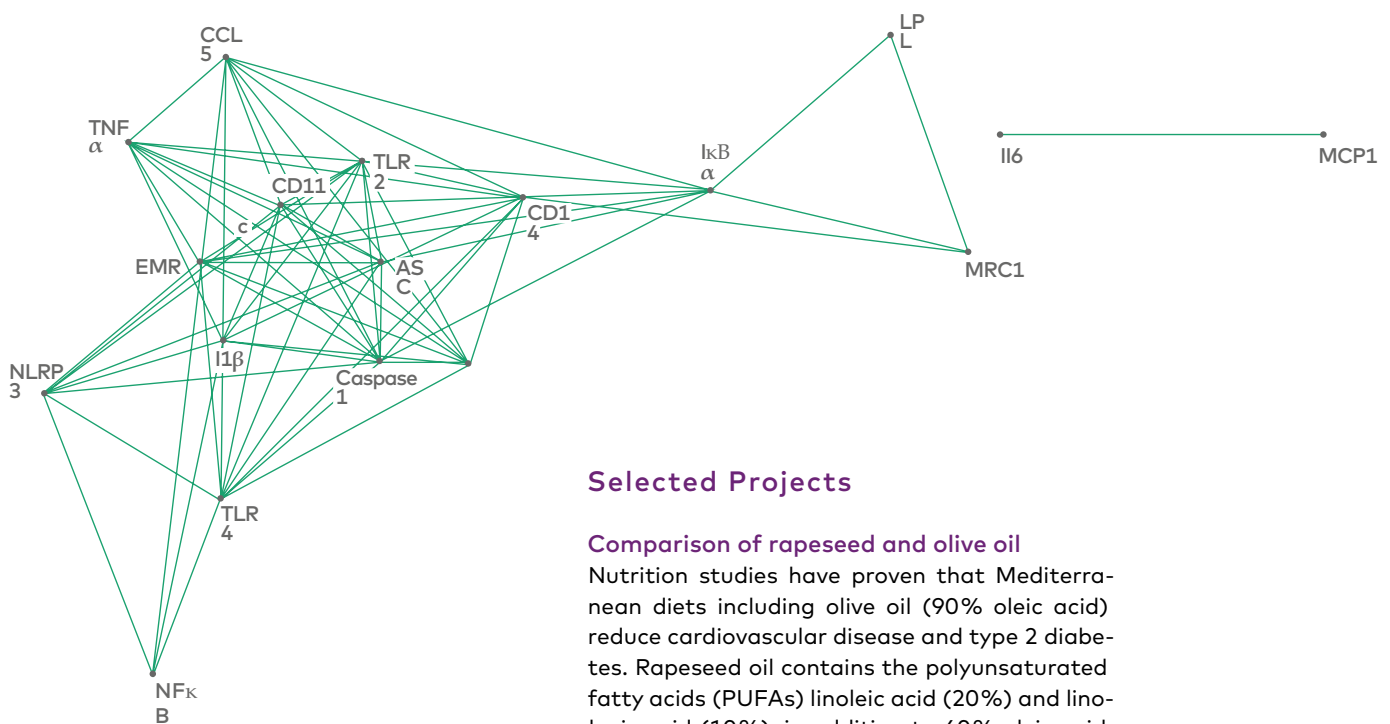


Figure 1: Network of inflammatory genes regulated by high-fat diet: The network comprises components of the inflammasome, the innate immune system, cytokines and inflammatory cell markers.

Selected Projects**Comparison of rapeseed and olive oil**

Nutrition studies have proven that Mediterranean diets including olive oil (90% oleic acid) reduce cardiovascular disease and type 2 diabetes. Rapeseed oil contains the polyunsaturated fatty acids (PUFAs) linoleic acid (20%) and linolenic acid (10%), in addition to 60% oleic acid. We asked overweight volunteers to consume either 50 ml/day of olive oil or rapeseed oil together with their normal food. After 4 weeks, the rapeseed oil improved liver enzymes and lowered LDL cholesterol significantly more than olive oil. Although the rapeseed oil caused an acute postprandial inflammatory response in adipose tissue, the inflammatory parameters improved overall after 4 weeks, indicating that the combination of oleic acid with the PUFAs has favorable effects in metabolism. We are now further studying the signaling pathways involved in humans.



Figure 2: Metabolic examination of study participants in the Department of Clinical Nutrition.

Personalized nutrition

Genetic inheritance determines individual responses to foods. We investigated the genetic determination of the metabolic and inflammatory responses to a change from an isocaloric low-fat (30%), high-carbohydrate (55%) diet for six weeks to a high-fat (45%), low-carbohydrate (40%) diet for six weeks in 92 healthy twins without changes in body weight. As expected, the LDL- and HDL-cholesterol increased continuously over the six weeks and this response was 70 – 90% inherited. Inflammatory signaling pathways in adipose tissue showed pronounced responses in the twins and comprised a network of signaling molecules which were very highly correlated with p-values from 10^{-5} to 10^{-15} . The inflammasome, components of the innate immunity, monocyte markers such as CD11c, cytokines including interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, and chemokines composed the network (Fig. 1). Most remarkably, two response types were distinguishable, which either resulted in increased inflammatory responses or a compensatory downregulation of the inflammatory pathways after six weeks, and these patterns were again strongly inherited. Obviously, the ability to compensate the unfavorable inflammatory responses to high-fat diets is heritable.

Circadian rhythm of metabolism

Metabolism is regulated in circadian rhythms following the patterns of daylight and food intake. The *CLOCK* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput)-genes are a set of transcriptional regulators which determine these rhythms. In the twin study, we therefore analyzed the regulation of *CLOCK* genes in monocytes in blood samples taken over the day. Indeed, the high-fat diet altered the rhythms of *CLOCK* gene expression, which was highly correlated to changes in blood lipids, inflammatory molecules such as NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) and interleukin-1 beta and also to endocrine markers such as cortisol. The *CLOCK* genes appear to

play a significant role in the metabolic adaptation to different diets. We are now performing a follow-up study in which fat and carbohydrates are either consumed in the morning or in the evening in a crossover design and studying the regulation of circadian rhythms in great detail.

Effects of high-protein diets on metabolism

High-protein diets with reduced carbohydrates may improve metabolism and muscle mass in aging people with overweight and/or type 2 diabetes. High intake of animal protein but not plant protein may increase the risk of some diseases. We therefore compared the effects of two high-protein based diets (animal vs. pea protein) in people with type 2 diabetes over six weeks. Our partners in the LeguAN (*Leguminosen – Anbau und Nutzung*) network developed plant protein-rich foods to allow high-protein (30 E%) along with moderate-carbohydrate intake (40 E%). Both diets improved lipid metabolism and improved HbA_{1c} and liver enzymes. Unexpectedly, we observed a strong reduction of liver fat. In a follow-up project, we will cooperate with food producers to develop tasty foods improving metabolism.

Identification of a new adipokine

Chronic inflammatory responses contribute significantly to the development of type 2 diabetes, fatty liver and cardiovascular disease. In a screen of human liver cells we identified a new potential member of inflammatory adipokines, the wingless-type signaling pathway protein 1 (WISP1). We report that WISP1 expression was highest in the abdominal adipose tissue but also occurred in liver and subcutaneous fat in humans. WISP1 gene expression was positively correlated with macrophage migration into the fatty tissue and negatively with insulin sensitivity markers in humans. In addition, WISP1 increased the secretion of pro-inflammatory metabolites in cultured human macrophages. Weight loss reduced the WISP1 expression. WISP1 could thus represent a target molecule for new therapeutic approaches to the metabolic syndrome.

Drittmittelprojekte External Funding

Klinische Forschergruppe KFO218: Hormonal regulation of body weight maintenance, Teilprojekt: Interplay of peripheral circadian clocks with energy balance and body weight regulation

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.11.2012 - 31.10.2015

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/MWFK

Laufzeit: 01.01.2011 - 31.12.2015

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 - 31.08.2014

GERUSSFIT: Deutsch-Russische Ballaststoff-Interventions-Studien; Prävention des Typ-2-Diabetes durch Verhaltens- und Ernährungsstrategien

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.06.2011 - 30.04.2013

LeguAN: Innovative und ganzheitliche Wertschöpfungskonzepte für funktionelle Lebens- und Futtermittel aus heimischen Körnerleguminosen vom Anbau bis zur Nutzung, Teilprojekt 2: Klinische Studien zur antidiabetogenen Wirkung von Leguminosen-basierten Lebensmitteln

Finanzierung: BLE

Laufzeit: 01.10.2011 - 30.03.2015

Identification of individual response criteria for reduction of hepatic fat by nutritional approaches and subsequent maintenance by dietary strategies

Finanzierung: EASD

Laufzeit: 01.06.2013 - 31.05.2017

OptiFIT: Optimal fiber trial for diabetes prevention

Finanzierung: DDS

Laufzeit: 01.03.2010 - 31.02.2015

Verbesserung einer Adipositas-assoziierten Fettlebererkrankung durch Rapsöl-angereicherte Nahrung

Finanzierung: UFOP

Laufzeit: 01.12.2013 - 28.02.2015

Erstellung einer S3-Leitlinie für die Ernährung bei Diabetikern im Rahmen des Ausschusses Ernährung der DDG

Finanzierung: DDG

Laufzeit: 01.05.2012 - 31.04.2015

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Arafat, A.M., Kaczmarek, P., Skrzypski, M., Pruszyńska-Oszmałek, E., Kołodziejowski, P., Adamidou, A., Ruhla, S., Szczepankiewicz, D., Sassek, M., Billert, M., Wiedenmann, B., Pfeiffer, A.F.H., Nowak, K.W., Strowski, M.Z.: Glucagon regulates orexin A secretion in humans and rodents. *Diabetologia* 57, 2108–2116 (2014).

Arafat, A.M., Weickert, M.O., Adamidou, A., Otto, B., Perschel, F.H., Spranger, J., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: The impact of insulin-independent, glucagon-induced suppression of total ghrelin on satiety in obesity and type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4133–4142 (2013).

Bumke-Vogt, C., Osterhoff, M.A., Borchert, A., Guzman-Perez, V., Sarem, Z., Birkenfeld, A.L., Bähr, V., Pfeiffer, A.F.H.: The flavones apigenin and luteolin induce FOXO1 translocation but inhibit gluconeogenic and lipogenic gene expression in human cells. *PLoS ONE* 9(8):e104321 (2014).

Döcke, S., Lock, J.F., Birkenfeld, A.L., Hoppe, S., Lieske, S., Rieger, A., Raschzok, N., Sauer, I.M., Florian, S., Osterhoff, M.A., Heller, R., Herrmann, K., Lindenmüller, S., Horn, P., Bauer, M., Weickert, M.O., Neuhaus, P., Stockmann, M., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H., von Loeffelholz, C.: Elevated hepatic chemerin mRNA expression in human non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Endocrinol.* 169, 547–557 (2013).

Hattersley, J.G., Pfeiffer, A.F.H., Roden, M., Petzke, K.-J., Hoffmann, D., Rudovich, N.N., Randeva, H.S., Vatish, M., Osterhoff, M., Goegebakan, Ö., Hornemann, S., Nowotny, P., Machann, J., Hierholzer, J., von Loeffelholz, C., Möhlig, M., Arafat, A.M., Weickert, M.O.: Modulation of amino acid metabolic signatures by supplemented isoenergetic diets differing in protein and cereal fiber content. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E2599–E2609 (2014).

Neuschäfer-Rube, F., Lieske, S., Kuna, M., Henkel, J., Perry, R.J., Erion, D.M., Pesta, D., Willmes, D.M., Brachs, S., von Loeffelholz, C., Tolkachov, A., Schupp, M., Pathe-Neuschäfer-Rube, A., Pfeiffer, A.F.H., Shulman, G.I., Püschel, G.P., Birkenfeld, A.L.: The mammalian INDY homolog is induced by CREB in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetes* 63, 1048–1057 (2014).

Pfeiffer, A.F.H., Klein, H.H.: The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch. Arztebl. Int.* 111, 69–82 (2014).

Pivovarova, O., Bernigau, W., Bobbert, T., Isken, F., Möhlig, M., Spranger, J., Weickert, M.O., Osterhoff, M., Pfeiffer, A.F.H., Rudovich, N.: Hepatic insulin clearance is closely related to metabolic syndrome components. *Diabetes Care* 36, 3779–3785 (2013).

Schmeisser, K., Mansfeld, J., Kuhlow, D., Weimer, S., Priebe, S., Heiland, I., Birringer, M., Groth, M., Segref, A., Kanfi, Y., Price, N.L., Schmeisser, S., Schuster, S., Pfeiffer, A.F.H., Guthke, R., Platzer, M., Hoppe, T., Cohen, H.Y., Zarse, K., Sinclair, D.A., Ristow, M.: Role of sirtuins in lifespan regulation is linked to methylation of nicotinamide. *Nat. Chem. Biol.* 9, 693–700 (2013).

Weimer, S., Priebs, J., Kuhlow, D., Groth, M., Priebe, S., Mansfeld, J., Merry, T.L., Dubuis, S., Laube, B., Pfeiffer, A.F., Schulz, T.J., Guthke, R., Platzer, M., Zamboni, N., Zarse, K., Ristow, M.: D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat. Commun.* 5:3563 (2014).

Abteilung Molekulare Epidemiologie Department of Molecular Epidemiology

Leitung/Head

Prof. Dr. Matthias Schulze

Sekretariat/Secretaries

Susanne Böttcher

Stefanie Reden

Wissenschaftler/Scientists

Dr. Ina Danquah

Dr. Cecilia Galbete Ciáurriz

Wolfgang Fleischhauer

Dr. Charlotte Jeppesen (30.04.2013*)

Dr. Janine Kröger

Dr. Karina Meidtner

Dr. Kristin Mühlenbruch

Doktoranden/Ph.D. Students

Nathalie Eckel

Laura Frank

Simone Jacobs

Susanne Jäger

Franziska Jannasch

Katja Schiller

Clemens Wittenbecher



Prof. Dr. Matthias Schulze

Zusammenfassung

Typ-2-Diabetes ist in Deutschland die häufigste Form des Diabetes mellitus. Die Erkrankung hat eine genetische Grundlage, wobei besonders Übergewicht sowie ungesunde Ernährungs- und Lebensstileigenschaften ihre Entstehung begünstigen. Ziel der Abteilung 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 sich diese Erkrankungen durch ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Lebensstileigenschaften entwickeln. Gegenstand der Forschung sind insbesondere:

- Assoziationen zwischen Ernährung, Lebensstil und dem Risiko für Typ-2-Diabetes und seine Folgeerkrankungen,
- metabolische Marker zur Untersuchung potentieller Mechanismen,
- die Interaktion der Lebensstilfaktoren mit der genetischen Veranlagung,
- die Vorhersage des Typ-2-Diabetes.

In Hinblick auf Ernährungsfaktoren nutzen wir unterschiedliche Ansätze, um den multi-dimensionalen Charakter dieser Exposition zu reflektieren, insbesondere:

- die Untersuchung einzelner Nährstoffe und Lebensmittel,
- die Nutzung von Biomarkern als alternative Erhebungsmethode für Ernährungsexpositionen und
- Ernährungsmusteranalysen zur Reflexion von komplexen Ernährungsweisen.

Die Forschungsarbeiten der Abteilung basieren u. a. auf den Daten der EPIC*-Potsdam-Studie. Die Abteilung arbeitet dabei eng mit der Abteilung Epidemiologie und der Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-Epidemiologie zusammen.

Summary

Type 2 diabetes, the most prevalent form of diabetes in Germany, is associated with a genetic predisposition and promoted by overweight and unfavorable eating and lifestyle habits. Aim of the department is to evaluate associations between diet and lifestyle and occurrence of type 2 diabetes and its complications. The research concept is based on the assumption that this disease develops through interaction between genetic and lifestyle factors. Current research topics include:

- Associations between diet, lifestyle and diabetes risk and complications
- Metabolic markers to evaluate potential mechanisms
- Interaction of diet and lifestyle factors with genetic background
- Prediction of diabetes

With regard to diet as risk factor, we use different approaches to reflect the multidimensional character of this exposure, in particular

- Evaluation of single nutrients and foods
- Use of biomarkers as alternative method for assessment of dietary exposures
- Dietary pattern analysis reflecting exposure to whole diets

The research of the department is based on data from the Potsdam EPIC* Study, among others. Within this study, our department collaborates closely with the Department of Epidemiology and the Research Group Cardiovascular Epidemiology.

* EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

Studenten/Students

Renate Luzia Barbosa Yanecz (Bachelor)

Carmen Ortloff (Bachelor)

Sarah Pohle (Master)

Lia Schmökel (Bachelor)

Teresa Steinhof (Bachelor)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Robert Bärmann (31.08.2014*)

Tina Brechlin

Katrin Heine

Olga Kuxhaus

Bianka Miltz

Elly-Elwine Müller

Silke Navia Fruth

Herbert Piechot

Elektra Polychronidou

Mirko Riemer

Juliane Steiger

Andrea Teichmann

Bianca Weigel

Andreas Wernitz

*Ausscheidungsdatum/departed on

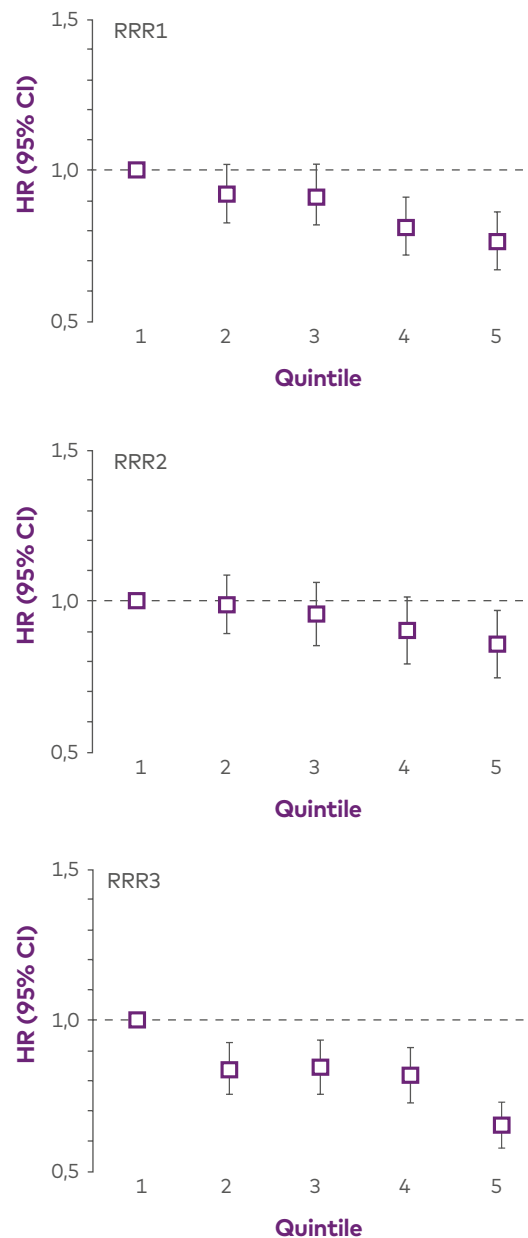


Figure 1: Hazard ratios (HR) for developing type 2 diabetes according to quintiles of the dietary-pattern scores, EPIC-InterAct study. The scores were originally derived in other cohorts using the reduced rank regression (RRR) method. The following responses were used for derivation of the RRR dietary patterns in the original studies: six inflammatory markers (IL-6, CRP, soluble intracellular cell adhesion molecule 1, soluble fractions of tumor necrosis factor α receptor 2, E-selectin and soluble vascular cell adhesion molecule 1) for RRR1, HbA_{1c}, HDL-cholesterol, CRP and adiponectin for RRR2 and the HOMA-IR index for RRR3.

Selected Projects

Fatty acids and risk of type 2 diabetes

We have previously investigated the role of fatty acids in type 2 diabetes incidence by using biomarkers and genetic analyses in the Potsdam EPIC Study and have observed strong direct associations of membrane concentrations of gamma-linolenic acid, dihomo-gamma-linolenic acid, and palmitoleic acid with risk. Within the last two years, we have attempted to elucidate biological mechanisms of these associations in more detail. Here we observed that the physico-chemical characteristics of cell membranes are related to diabetes risk: high proportions of saturated fatty acids, which make cell membranes less flexible, were related to higher risk. Furthermore, established blood lipid markers of diabetes and cardiovascular risk (triglycerides, LDL-cholesterol) are closely related to the fatty acid profile.

Dietary quality and type 2 diabetes

Analyses of diet-associated diabetes risk within Europe are the subject of the project InterAct (investigating how our genes and lifestyle interact to lead to diabetes; www.inter-act.eu), which is based on data of incident cases within the EPIC cohort. We investigated several diet quality indices and observed that dietary patterns with low consumption of sugar-sweetened beverages, red meat and refined grain bread are related to lower diabetes risk (Fig. 1). However, another project based on the Multiethnic Cohort in Hawaii suggests the existence of ethnic differences in risk of type 2 diabetes associated with dietary quality scores. These may be due to a different consumption pattern of food components. The methodology of dietary pattern analyses and their relevance for health outcomes are also the focus of our involvement in the DEDIPAC (Determinants of Diet and Physical Activity) consortium.

Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes

The relationship between breast-feeding and risk for type 2 diabetes of the mother was analyzed within the Potsdam EPIC Study. A history of breast-feeding was associated with a 40% lower risk for type 2 diabetes in mothers, independent of socioeconomic status and lifestyle factors. The BMI measured at the baseline examination, which took place on average 20 years after the birth of the last child, explained only part of the risk relationship observed. Women who breast-fed longer had on average lower blood lipid levels and higher adiponectin levels, which supports the hypothesis that mothers profit from breast-feeding.

Type 2 diabetes in African populations

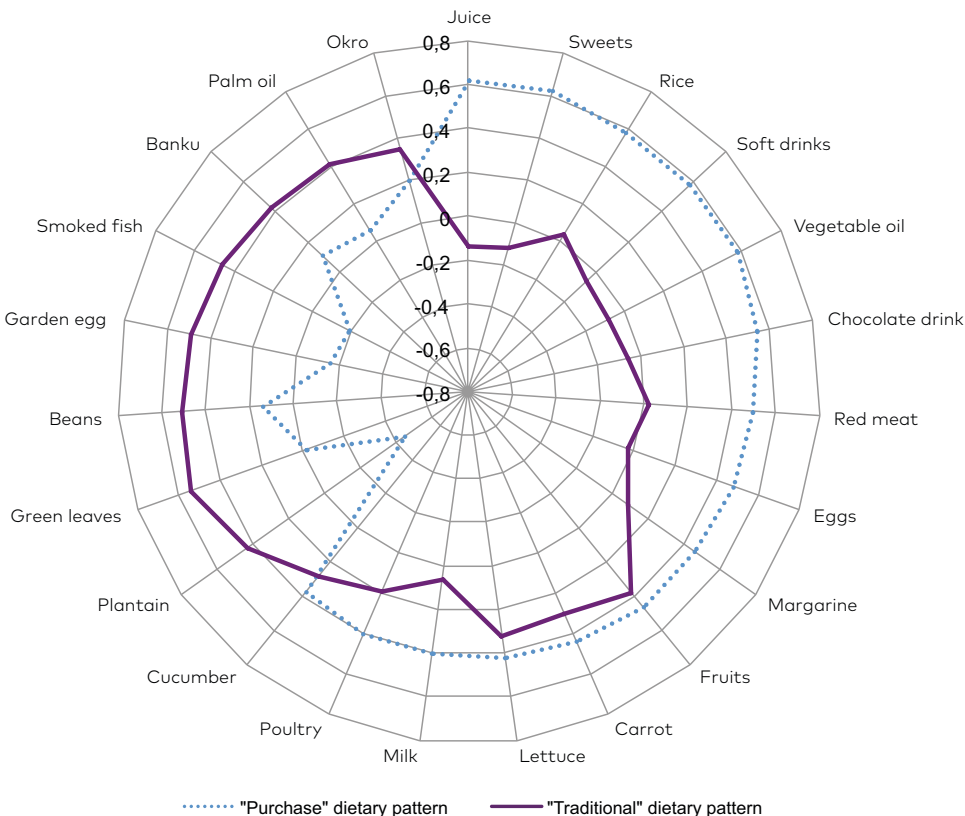
Type 2 diabetes and obesity have reached the African continent with the highest global rate of increase besides countries in the Arabian Peninsula. Together with the Institute of Tropical Medicine and International Health (Charité – Universitätsmedizin Berlin), we assessed nutritional behavior, physical activity, socioeconomic status, and clinical parameters in an African population from Ghana, West Africa. In a recent analysis we were able to identify two major dietary patterns (Fig. 2) which describe food consumption in this population: a 'purchase' pattern (positively correlated with sweets, rice, meat, fruits and vegetables) and a 'traditional'

pattern (high intake of fruits, plantain, green leafy vegetables, fish, fermented maize products and palm oil). Our results indicate that the 'purchase' dietary pattern was inversely associated with type 2 diabetes while the 'traditional' dietary pattern increased the odds of diabetes. In the RODAM Study (Risk of Obesity and Diabetes in African Migrants; www.rod-am.eu) funded by the European Commission, study participants have been recruited in five regions until the end of 2014: rural and urban Ghana, Amsterdam, London, and Berlin. The aim of the RODAM study is to identify the relative contributions of lifestyle, biochemical determinants, and (epi)genetic factors to the risk of type 2 diabetes in African migrant populations.

Options for type 2 diabetes risk prediction

The aim of a type 2 diabetes risk test is to predict the risk of developing diabetes accurately. One of the models is the German Diabetes Risk Score (DRS) (Fig. 3). As a main research focus within the German Center for Diabetes Research (DZD e. V.), we are investigating how to improve the DRS with newly identified risk factors. One example is the latest supplement to include family history of diabetes. Due to the strong association of parents with diabetes or sibling(s) with diabetes, we were able to further improve the accuracy of risk prediction with the DRS. The updated DRS is available as a questionnaire (www.dife.de), and our interactive online test has been revised.

Figure 2: Factor loadings for the two identified dietary patterns in the Kumasi Diabetes and Hypertension Study. Factor loadings correspond to correlation coefficients between food intake and the dietary pattern score.



Drittmittelprojekte

External Funding

Initiierung des Aufbaus des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung

Finanzierung: BMBF/MWFK

Laufzeit: 01.01.2011 - 31.12.2015

Joint Programming Initiative (JPI): A Healthy Diet for a Healthy Life (HDHL), Knowledge Hub: Determinanten der Ernährung und körperlichen Bewegung (DEDIPAC-KH)

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.12.2013 - 30.11.2016

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 - 30.09.2015

InterConnect: Global initiative on gene-environment interaction on diabetes/obesity risk

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.10.2013 - 30.09.2017

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Frank, L.K., Kröger, J., Schulze, M.B., Bedu-Addo, G., Mockenhaupt, F.P., Danquah, I.: Dietary patterns in urban Ghana and risk of type 2 diabetes. *Br. J. Nutr.* 112, 89-98 (2014).

Jacobs, S., Harmon, B.E., Boushey, C.J., Morimoto, Y., Wilkens, L.R., Le Marchand, L., Kröger, J., Schulze, M.B., Kolonel, L.N., Maskarinec, G.: A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Diabetologia* 58, 98-112 (2015).

Jacobs, S., Kröger, J., Floegel, A., Boeing, H., Drogan, D., Pischon, T., Fritsche, A., Prehn, C., Adamski, J., Isermann, B., Weikert, C., Schulze, M.B.: Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffee consumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 100, 891-900 (2014).

Jacobs, S., Schiller, K., Jansen, E., Fritsche, A., Weikert, C., di Giuseppe, R., Boeing, H., Schulze, M.B., Kröger, J.: Association between erythrocyte membrane fatty acids and biomarkers of dyslipidemia in the EPIC-Potsdam study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68, 517-525 (2014).

Jäger, S., Jacobs, S., Kröger, J., Fritsche, A., Schienkiewitz, A., Rubin, D., Boeing, H., Schulze, M.B.: Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Diabetologia* 57, 1355-1365 (2014).

Kröger, J., Jacobs, S., Jansen, E.H.J.M., Fritsche, A., Boeing, H., Schulze, M.B.: Erythrocyte membrane fatty acid fluidity and risk of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam study. *Diabetologia* 58, 282-289 (2015).

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., Ludwig, T., Jeppesen, C., Joost, H.-G., Rathmann, W., Meisinger, C., Peters, A., Boeing, H., Thorand, B., Schulze, M.B.: Update of the German Diabetes Risk Score and external validation in the German MONICA/KORA study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 104, 459-466 (2014).

Stefan, N., Häring, H.-U., Hu, F.B., Schulze, M.B.: Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1, 152-162 (2013).

The InterAct Consortium: Kröger, J., Schulze, M.B., Romaguera, D., Guevara, M., Buijsse, B., Boeing, H., Beulens, J.W.J., Feskens, E.J.M., Amiano, P., Ardanaz, E., Agnoli, C., Buckland, G., Clavel-Chapelon, F., Dahm, C.C., Fagherazzi, G., Franks, P.W., Kaaks, R., Key, T.J., Khaw, K.T., Lajous, M., Mattiello, A., García, V.M., Navarro, C., Nilsson, P.M., Overvad, K., Palli, D., Ricceri, F., Rolandsson, O., Sánchez, M.-J., Slimani, N., Spijkerman, A.M.W., Tjønneland, A., Tumino, R., van der A, D.L., Langenberg, C., Sharp, S.J., Forouhi, N.G., Riboli, E., Wareham, N.J.: Adherence to predefined dietary patterns and incident type 2 diabetes in European populations: EPIC-Interact Study. *Diabetologia* 57, 321-333 (2014).

Figure 3: The German Diabetes Risk Score is based on data of the Potsdam EPIC Study and has been validated within other European countries (EPIC-InterAct study) as well as other German studies, among them the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) study as part of research within the German Center for Diabetes Research (DZD e.V.)



Abteilung Epidemiologie Department of Epidemiology

Der Abteilung Epidemiologie war das Start-up-Lab "Epidemiologie von Ernährungsmustern (EEM)" zugeordnet, das vom 01. August 2014 bis zum 31. März 2015 bestand.

The Start-up Lab "Epidemiology of Nutritional Patterns (EEM)", which was in existence from August 1, 2014 to March 31, 2015, was assigned to the Department of Epidemiology.

Leitung/Head

apl. Prof. Dr. Heiner Boeing

Sekretariat/Secretaries

Steffi Barth**

Gabriele Weeske

Wissenschaftler/Scientists

Dr. Krasimira Aleksandrova

Dr. Manuela Bergmann

Dr. Brian Buijsse

Dr. Dagmar Drogan

Wolfgang Fleischhauer

Dr. Anna Flögel

Dr. Jana Förster

Dr. Ulrich Harttig

Sven Knüppel

Dr. Raskit Lachmann

Clarissa Lage Barbosa

Dr. Annika Steffen

Dr. Marta Stelmach-Mardas

Dr. Matthäus Vigl**

Zusammenfassung

In der Abteilung Epidemiologie steht der Lebensmittelverzehr mit seiner Rolle für Krankheit und Wohlbefinden im Zentrum des Forschungsinteresses. Um diese besser zu verstehen, ist es wichtig, den individuellen Verzehr korrekt zu erfassen, die Gründe für bestimmte Ernährungsgewohnheiten zu ermitteln sowie die Zusammenhänge zwischen diesen Gewohnheiten und anderen Lebensstilfaktoren zu kennen, z. B. der körperlichen Aktivität. Weiterhin ist es notwendig, die mit dem Lebensmittelverzehr verbundenen Stoffwechselprozesse zu untersuchen. Übergewicht und Bluthochdruck sind dabei als zentrale Indikatoren für bestehende Risikokonstellationen anzusehen. Das aus diesen Untersuchungen gewonnene Wissen verwenden die Wissenschaftler der Abteilung für Risikoanalysen, welche die Beziehungen zwischen dem Lebensmittelverzehr und dem Auftreten chronischer Krankheiten untersuchen. Die Erkenntnisse aus diesen Analysen geben Hinweise darauf, welche Lebensführung gut geeignet ist, einem vorzeitigen Altern, altersbedingten Krankheiten wie Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einem frühzeitigen Tod vorzubeugen.

Sowohl der Lebensmittelverzehr als auch die Metabolitenkonzentrationen in Körperflüssigkeiten wie dem Blut oder auch das Mikrobiom (Gemeinschaft der Bakterien) zeichnen sich durch eine sehr hohe Variabilität aus. Eine angemessene statistische Bearbeitung der sich von diesen ableitenden, hochkomplexen und einander bedingenden Daten ist jedoch derzeit nur ansatzweise möglich. Zum Beispiel fehlt es an etablierten Methoden, um solche hochkomple-

xen Daten bei Risikoanalysen zu verwenden. Die Standardmethode der Cox-Regression ist zwar gut dazu geeignet, um den Einfluss eines Faktors auf das Erkrankungsrisiko zu quantifizieren, sie stößt aber an ihre Grenzen, wenn Muster und korrelierende Variablen dabei berücksichtigt werden sollen. Daher überprüft die Abteilung weitere statistische Verfahren der Epidemiologie, die solche Datenkonstellationen angemessen berücksichtigen können.

Summary

In the Department of Epidemiology, research focuses on food consumption and its role for disease development and well-being. In order to better understand this role, it is important to assess individual food consumption correctly, to understand the determinants of the consumption, and to identify food patterns as well as interdependencies between food patterns and other lifestyle factors, e.g., physical activity. Furthermore, it is necessary to identify the metabolic processes associated with food consumption. Obesity and high blood pressure are seen as central indicators for existing risk constellations. The knowledge gained from these investigations will be applied in risk analyses between food consumption and incidence of chronic diseases. The risk analyses provide indications for prevention of premature aging, age-related diseases such as cancer and cardiovascular diseases, and early death.

Food consumption as well as metabolite concentrations in body fluids such as blood or the microbiome (community of bacteria) is



apl. Prof. Dr. Heiner Boeing

Doktoranden/Ph.D. Students

Ursula Bachlechner
 Matthias Clemens
 Stefan Dietrich
 Silke Feller
 Marion Gottschald
 Khalid Iqbal
 Kolade Oluseye Oluwagbemigun
 Hélène Nobile
 Angelika Wientzek-Fleischmann (31.12.2013*)

Studenten/Students

Annika Büchner (Master)
 Benedikt Merz (Master)
 Tamara Mittag (Master)
 Jennifer Moldenhauer (Master)
 Benjamin Ruopp (Bachelor)
 Annika Ruppertz (Master)
 Gen Yamamura (Master)
 Ying Zhou (Master)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Kay Behling
 Wolfgang Bernigau
 Birgit Czullay
 Dr. Sylvia Gastell**
 Christine Hofmann (30.04.2014*)
 Ellen Kohlsdorf
 Larissa Kriesch**
 Kathrein Kühn
 Nadine Meincke
 Daniela Nagel**
 Robert Otto**
 Herbert Piechot
 Heike Rautenberg**
 Christina Andrea Richter**
 Gudrun Schilling**
 Susanne Schnabel (30.11.2014*)**
 Silke Wustlich**

* Ausscheidungsdatum/departed on

** Studienzentrum Berlin-Süd/Brandenburg der Nationalen Kohorte (siehe Seite 95)
 Study Center Berlin-Süd/Brandenburg of the German National Cohort (see page 95)

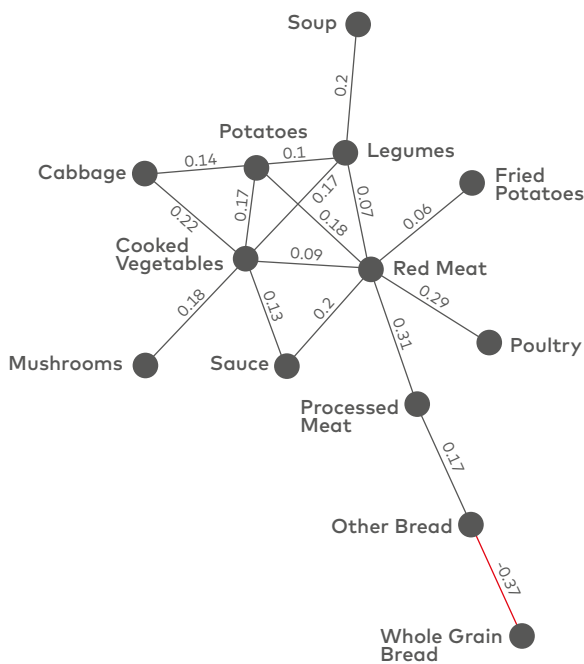
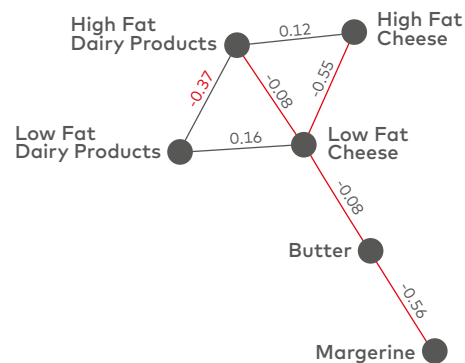


Figure 1: Networks of consumption of foods in the Potsdam EPIC Study (Food frequency questionnaire, Gaussian graphic modeling)

characterized by very high variability. The adequate statistical handling of these highly complex and correlating data is currently only rudimentarily possible. For example, there are no established statistical methods for such highly complex data in risk analyses. The standard Cox regression method is well suited for quantifying the influence of a factor for disease risk but has its limits when patterns and correlating variables have to be considered. Therefore, the department tests whether further statistical epidemiological approaches adequately address such data constellations.



Selected Projects

Food intake: components of meals, daily intake patterns, and habitual behavior and its health consequences

Investigations of the relation of single foods or food groups and risk of chronic diseases are ongoing activities of the department. We use various data sources such as data of the entire European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study, data of EPIC-Germany (collaboration with the EPIC group in Heidelberg), and data of the local Potsdam EPIC Study. The departmental interests in this research area focus on understanding the interrelation and pattern formation of food intake considering meals, daily intakes, and eating habits. The detailed EPIC-Soft data from 24-h recalls allow research into circadian food patterns. We could describe the overall circadian pattern of energy, nutrient, and food intake in the Potsdam EPIC cohort and – in collaboration with other cohorts – in Germany, and also the type of foods being eaten at the various meals

in the EPIC centers. Meal pattern analyses were also linked with metabolic biomarkers, giving insight into the metabolic consequences of certain circadian food habits. The department also provided food patterns on the basis of principal components for the whole EPIC Study, now to be used for the different endpoints of chronic diseases. Network analysis was recently used to identify clustering foods, which should be carefully evaluated regarding risk due to potential confounding (Fig. 1). It was determined whether such food clusters could be retrieved by applying the new variable selection method Random Survival Forest.

In the framework of the German National Cohort a new concept of measuring food intake was developed based on the web application of an easy-to-apply 24-hour food list. The scientific basis of the concept was developed by the department and the instrument is now available as a web-based instrument for broader in-house use and in the dietary community in Germany. Currently, simulation work is performed to improve and substantiate the concept, which also requires complex statistical modeling and food frequency questionnaire data as covariate information.

Determinants of metabolic metabolites and microbiota, their patterns and health consequences

Research has been continued into metabolically active metabolites predominantly generated by fat tissue in respect to lifestyle determinants and health consequences. C-reactive protein (CRP), interleukin 6, fetuin A, adiponectin, leptin, omentin, and neopterin have been investigated in collaboration with the Research Group Molecular Epidemiology of the Max Delbrück Center in relation to colon and liver cancer. Further metabolites will be investigated for their individual stability, relation to lifestyle determinants, and risk of chronic diseases, partly in collaboration with the Department of Molecular Epidemiology and the Research Group Cardiovascular Epidemiology.

Investigations into metabolites from metabolomics platforms were first conducted within the case-cohort population of the Potsdam EPIC Study with type 2 diabetes and cardiovascular diseases as endpoints using the IDQ p150-Kit (Biocrates Life Sciences). The investigations of the metabolites included their reliability over time, their relations to lifestyle factors and anthropometric measures, e.g. hip circumference and weight gain, and to hypertension and other disease endpoints. Our investigations

on diet-metabolite relations have been supplemented by work conducted at the Department of Molecular Epidemiology. The metabolites were also analyzed regarding their biological networks and seem to cluster primarily according to chemical classes, and to up- and downstream relations. Innovative statistical methodology applied in the former studies included Gaussian graphical modeling for network analysis and Random Survival Forest for selection of variables. Together with the EPIC Study in Heidelberg, the set of metabolites will also be explored for their relation to cancer sites.

"Untargeted" metabolomic profiles are available from EU projects and will also be exploited for their relation to diet and lifestyle factors.

Determinants of health and age-related traits

Within the German cohort collaboration on determinants and consequences of weight gain in the adult population, the department has coordinated the activities and is developing a risk score for substantial gain in weight. The ongoing work on a risk score for weight gain has led to the development of a prediction model of weight gain in the EPIC Study, and in the German cohorts.

In DEDIPAC (Determinants of Diet and Physical Activity), the department coordinates the secondary data analysis on determinants of diet and is active in various fields of the coordinated action, including systematic reviews.

Aging is gaining increased attention, and the Potsdam EPIC Study is one of the few cohort studies in Germany that can refer to an older cohort population with a long history of already collected data. Thus, we used a project allowing us to readjust the EPIC studies in Germany, in terms of diet and other lifestyle variables, to collect aging-related data in a subgroup of 800 subjects. This includes physical activity, physical fitness, muscle strength, and body composition including muscle mass, and also data on subjective rating of signs of fatigue. Our interest is also directed to resilience as one of the psychosocial aspects that could be very important for active aging. Based on such data, we constructed a frailty index which is currently being evaluated in terms of determinants and health consequences. The readjustment also resulted in an improved assessment of physical activity by questionnaire data.

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 - 30.04.2015

Joint Programming Initiative (JPI): A Healthy Diet for a Healthy Life (HDHL), Knowledge Hub: Determinanten der Ernährung und körperlichen Bewegung (DEDIPAC-KH)

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.12.2013 - 30.11.2016

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 - 31.06.2015

Kompetenznetz Adipositas: Verbund: Das Lebensphasenmodell in der Adipositasforschung: Von der Epidemiologie bis hin zu künftigen Präventionsstrategien, Teilprojekt 2: Determinanten und Konsequenzen der Gewichtszunahme bei Erwachsenen

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.02.2012 - 31.07.2015

Nationale Kohorte - Hauptphase: Studienzentrum Berlin-Süd/Brandenburg; Eine prospektive, bevölkerungsbezogene Kohortenstudie zur Erforschung von Volkskrankheiten, ihrer Früherkennung und Prävention.

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.05.2013 - 30.04.2018

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 - 31.08.2014

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

Metabolische Dysfunktion und Volkserkrankungen, Teilprojekt: Metabolische Dysfunktion, Entzündung und kardiovaskuläre Krankheiten sowie metabolische Dysfunktion und Tumorerkrankungen

Finanzierung: MDC-Berlin-Buch

Laufzeit: 01.01.2012 - 31.12.2016

Evidenzbasierte Analyse zum Einfluss der Ernährung in der Prävention von Krebskrankheiten, Diabetes mellitus Typ 2 und koronarer Herzkrankheit

Finanzierung: DGE

Laufzeit: 01.12.2013 - 30.04.2017

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

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*. 134, 612-621 (2014).

Aleksandrova, K., ..., Knüppel, S., ..., Boeing, H.: Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Medicine* 12(1):168 (2014).

Bergmann, M.M., Rehm, J., Klipstein-Grobusch, K., Boeing, H., Schütze, M., Drogan, D. et al.: The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int. J. Epidemiol.* 42, 1772-1790 (2013).

Buijsse, B., Boeing, H., Hirche, F., Weikert, C., Schulze, M.B., Gottschald, M. et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D and its genetic determinants in relation to incident type 2 diabetes: a prospective case-cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 28, 743-752 (2013).

Floegel, A., Wientzek, A., Bachlechner, U., Jacobs, S., Drogan, D., Prehn, C., Adamski, J., Krumsiek, J., Schulze, M.B., Pischon, T., Boeing, H.: Linking diet, physical activity, cardiorespiratory fitness and obesity to serum metabolite networks: findings from a population-based study. *Int. J. Obes.* 38, 1388-1396 (2014).

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).

Foerster, J., Maskarinec, G., Reichardt, N., Tett, A., Narbad, A., Blaut, M., Boeing, H.: The influence of whole grain products and red meat on intestinal microbiota composition in normal weight adults: A randomized crossover intervention trial. *PLoS ONE* 9(10): e109606 (2014).

Steffen, A., Sørensen, T.I.A., 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., Vigl, M., Steindorf, K., Brühmann, B., Bergmann, M.M., Harttig, U., Katzke, V., Kaaks, R., Boeing, H.: The improved physical activity index for measuring physical activity in EPIC Germany. *PLoS ONE* 9(3): e92005 (2014).

Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie Department of Gastrointestinal Microbiology

Leitung/Head
Prof. Dr. Michael Blaut

Sekretariat/Secretary
Regine Schindler

Wissenschaftler/Scientists
Dr. Annett Braune
Dr. Julia Budnowski (30.09.2014*)
Dr. Bhanu Priya Ganesh (30.04.2014*)
Dr. Laura Hanske (30.06.2013*)
PD Dr. Gunnar Loh
Dr. Monique Rothe
Dr. Anni Woting

Doktoranden/Ph.D. Students
Carolin Buro
Fanny Kamprad (31.12.2013*)
Anna Maria Klee (30.09.2014*)
Sandra Künnemann
Christiane Ring
Christine Schröder (30.06.2014*)
Sara Schumann (31.08.2013*)
Janine Steinert (19.05.2014*)



Prof. Dr. Michael Blaut

Zusammenfassung

Etwa 10^{14} Mikroorganismen besiedeln den Verdauungstrakt des Menschen. Diese Bakteriengemeinschaft, die so genannte intestinale Mikrobiota, übt einen tiefgreifenden Einfluss auf die Physiologie des Wirtsorganismus aus. Entsprechend wurden Adipositas und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, also Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, mit einer gestörten Mikrobiota in Zusammenhang gebracht. Die Ernährung ist für die Zusammensetzung und Aktivität der intestinalen Mikrobiota ein entscheidender Faktor. Aufgrund dieser Zusammenhänge untersuchen wir die Rolle bestimmter Bakterien bei der Adipositasentstehung und bei der Bioaktivierung von ernährungsrelevanten Isoflavonen. Kürzlich identifizierten wir eine intestinale Bakterienspezies, welche die Entwicklung von Adipositas in einem gnotobiotischen Mausmodell fördert. Unsere Experimente legen den Schluss nahe, dass dieser Organismus die Aufnahme von Nährstoffen im Dünndarm stimuliert, was seine adipogenen Effekte erklären kann. Darüber hinaus isolierten wir ein Darmbakterium, das an der Bioaktivierung von ernährungsrelevanten Isoflavonen beteiligt ist. Letzteren schreiben Studienergebnisse eine präventive Wirkung gegenüber der Entstehung von Krebs, kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas und Osteoporose zu. Die bakteriellen Gene, welche die Umsetzung von Isoflavonen katalysieren, haben wir kloniert, sequenziert und heterolog exprimiert. Auf der Grundlage unserer Erkenntnisse suchen wir nun in metagenomischen Bibliotheken von Probanden nach weiteren Genen, die für die Umsetzung von Isoflavonen eine Rolle spielen.

Summary

Approximately 10^{14} microorganisms populate the digestive tract of humans. This microbial community, the so-called microbiota, has a major impact on host physiology and has been linked to various diseases, including obesity and chronic inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis. Nutrition is known to be a major factor affecting microbiota composition and activity. Owing to these interrelationships, we investigate the role of specific bacteria in obesity development and in the bioactivation of dietary isoflavones. We identified a bacterial species that enhances the development of obesity in a gnotobiotic mouse model. Our experiments indicate that this organism stimulates the uptake of nutrients in the small intestine, explaining its obesogenic effect. We also isolated a gut bacterium involved in the bioactivation of dietary isoflavones, which have been implicated in the prevention of cancer, cardiovascular disease, obesity and osteoporosis. We cloned, sequenced and heterologously expressed the bacterial genes catalyzing the corresponding reactions. The knowledge gained by this work enables us to screen metagenomic libraries from human individuals for their genetic potential to convert isoflavones.

Studenten/Students

Maria Adler (Diplom)
Alina Bretfeld (Master)
Juliane Kasch (Master)
Anika Krüger (Bachelor)
Beke Jana Küsener (Bachelor)
Laura Maschirow (Bachelor)
Isabell Nessel (Bachelor)
Sarah Paffhausen (Bachelor)
Anna Reder (Master)
Giana Rönn (Bachelor)
Doreen Rösiger (Diplom)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Bärbel Gruhl
Anke Gühler
Sabine Schmidt
Marion Urbich
Sarah Schaan (31.12.2013*)
Diana Schulze (31.07.2013*)

*Ausscheidungsdatum/departed on

Selected Projects

Intestinal microbiota and obesity development

Obesity in humans and mice is closely related to changes in the intestinal microbiota. Obese subjects display an increased proportion of Firmicutes and a reduced proportion of Bacteroidetes in their gut. The Erysipelotrichi, a class within the Firmicutes, are enriched in obese humans and in obese mice. The bacterium *Clostridium ramosum* is a member of the Erysipelotrichi that positively correlates with markers of the metabolic syndrome in humans and rats. We therefore hypothesized that *C. ramosum* plays a role in obesity development in humans and rodents. To investigate the possible obesogenic potential of this organism, we associated germfree mice with a simplified human intestinal microbiota of eight bacterial species including *C. ramosum* (SIHUMI), with SIHUMI except *C. ramosum* (SIHUMIw/oCra) or with *C. ramosum* only (Cra). All mice were fed a low-fat diet (LFD) or a high-fat diet (HFD) for 4 weeks. Independent of the microbial status, all mice fed LFD stayed lean. In contrast, mice fed HFD differed in their body-weight gain. Mice that harbored *C. ramosum* in their gut, namely SIHUMI mice and Cra mice, became obese, whereas SIHUMIw/oCra mice gained less body

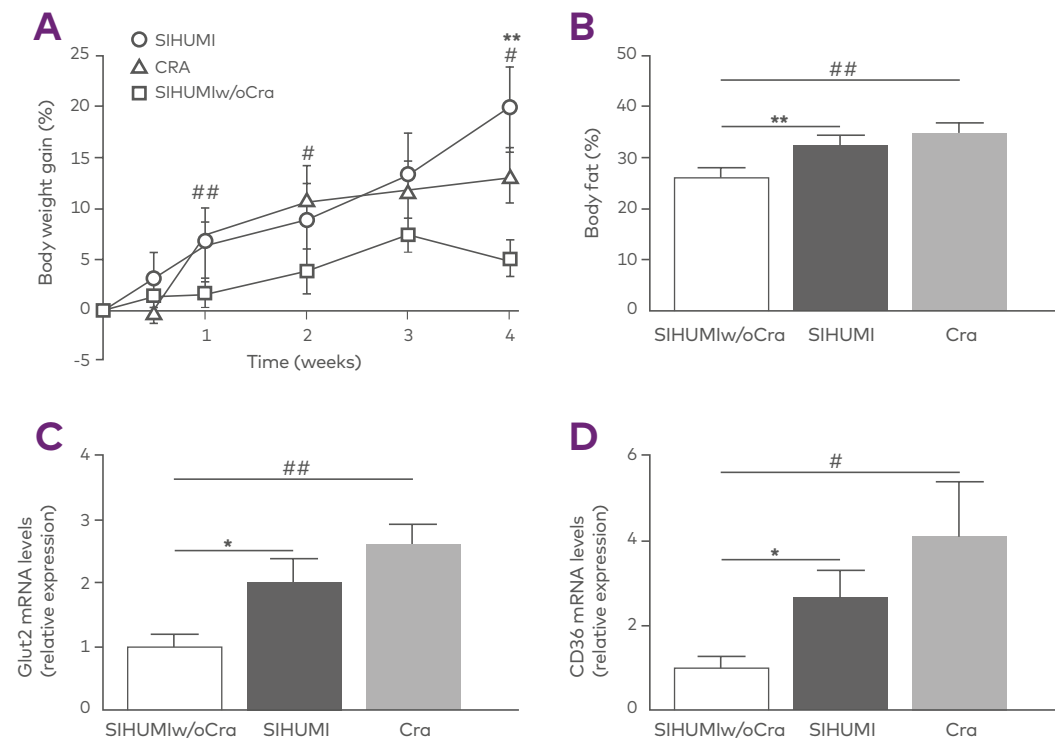


Figure 1: *C. ramosum* increases obesity and gene expression of nutrient transporters in mice harboring the simplified human intestinal microbiota including *C. ramosum* (SIHUMI) or *C. ramosum* only (Cra) compared with SIHUMI mice without *C. ramosum* (SIHUMIw/oCra) after 4 weeks of high-fat diet feeding. (A) Body weight gain. (B) Body fat percentage. (C) Gene expression of jejunal glucose transporter 2 (Glut2). (D) Gene expression of ileal fatty acid translocase (Cd36). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ for SIHUMI vs. SIHUMIw/oCra mice; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ for Cra vs. SIHUMIw/oCra mice.

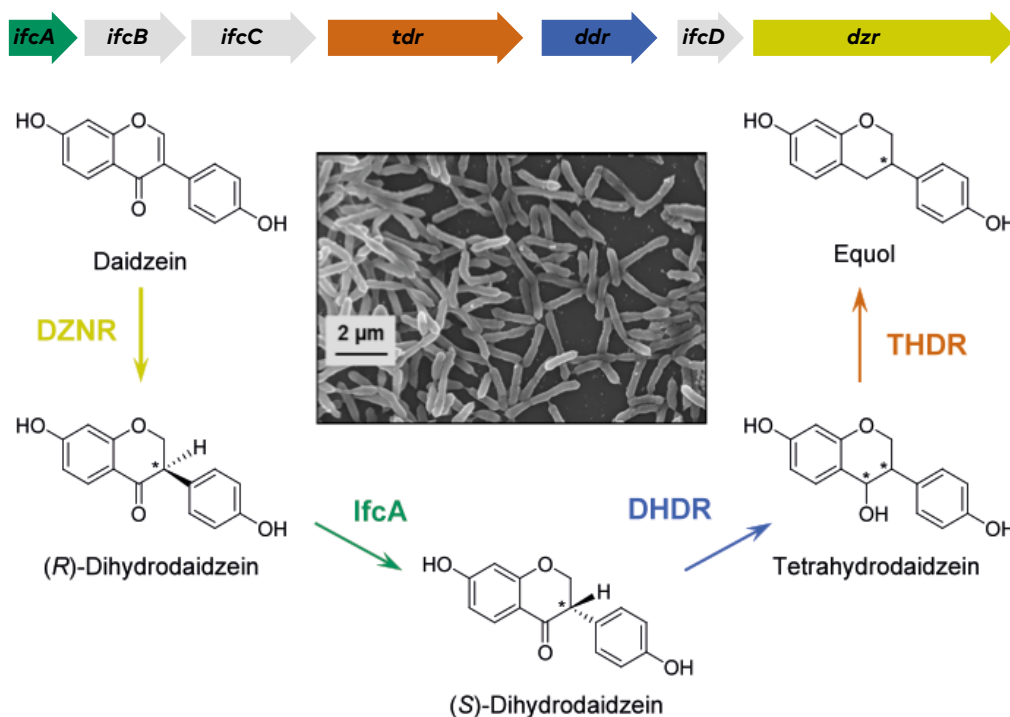


Figure 2: Organization of genes of *Slackia isoflavoniconvertens* (scanning electron micrograph in the center) encoding the following enzymes that catalyze the daidzein conversion: daidzein reductase (DZNR, gene: *dzr*), dihydrodaidzein racemase (IfcA, gene: *ifcA*), dihydrodaidzein reductase (DHDR, gene: *ddr*) and tetrahydrodaidzein reductase (THDR, gene: *tdr*). The function of the *ifcB*, *ifcC* and *ifcD* genes is still unknown.

weight and body fat when fed HFD (Fig. 1A, B). The mouse groups did not differ in their energy intake, diet digestibility, gut permeability and parameters of low-grade inflammation. However, gene expression of the glucose transporter 2 (*Glut2*) in jejunal mucosa and of fatty acid translocase (*Cd36*) in ileal mucosa was significantly increased in the obese SIHUMI and Cra mice compared with SIHUMIw/oCra, the less obese mice (Fig. 1C, D). The genes *Glut2* and *Cd36* encode transporters that are involved in small intestinal glucose, fructose and lipid absorption, respectively. Taken together, the study demonstrates that the presence of *C. ramosum* in the intestine of SIHUMI and Cra mice promoted HFD-induced obesity. The up-regulation of *Glut2* and of *Cd36* suggests an increased absorption of carbohydrates and fats in mice harboring *C. ramosum*, which could be responsible for the obesogenic effect of this bacterial species.

Identification of genes encoding isoflavone-activating enzymes in human gut bacteria

Intestinal bacteria play a crucial role in the conversion of dietary isoflavones and may therefore contribute to the proposed preventive effects of these polyphenols on cancer, cardiovascular disease, obesity, and osteoporosis. Knowledge on the bacteria and their enzymes responsible for isoflavone conversion is still limited even though these bacterial activities contribute to different

isoflavone-metabolizing phenotypes observed in humans. *Slackia isoflavoniconvertens*, which we previously isolated from human feces, converts the main soybean isoflavone daidzein to equol. Equol shows biological properties superior to those of its precursor daidzein, suggesting that equol formation results in enhanced beneficial effects on human health. Growth of *S. isoflavoniconvertens* in the presence of daidzein led to the induction of several proteins. Based on further analysis of these proteins, we identified a cluster of seven genes encoding the daidzein-induced proteins (Fig. 2). Functional expression of four of these genes in *Escherichia coli* identified the corresponding gene products as daidzein reductase (DZNR), dihydrodaidzein racemase (IfcA), dihydrodaidzein reductase (DHDR), and tetrahydrodaidzein reductase (THDR). These enzymes catalyze the consecutive steps of daidzein conversion to equol with (R)-dihydrodaidzein, (S)-dihydrodaidzein and tetrahydrodaidzein being formed as intermediates (Fig. 2). The heterologously expressed DZNR, DHDR, and THDR were subsequently purified from cell extracts of *E. coli* and characterized in detail. This provides the basis for further elucidating the catalytic mechanisms underlying the daidzein conversion by *S. isoflavoniconvertens*. The function of the daidzein-induced proteins encoded by the remaining genes of the identified cluster is to be clarified in future studies. The knowledge gained on the genes and enzymes involved in bioactivation of daidzein by *S. isoflavoniconvertens* may be used to detect corresponding genes in the microbial metagenome of the human gut and to subsequently explain the different isoflavone-metabolizing human phenotypes.

Drittmittelprojekte External Funding

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

SFB 852: Ernährung, intestinale Mikrobiota und Wirtsinteraktionen beim Schwein, Teilprojekt 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 - 31.12.2014

Darmbakterien und die Entwicklung von diät-induzierter Adipositas: die Rolle von Ballaststoffen und kurzkettigen Fettsäuren
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.04.2013 - 31.03.2016

Schwerpunktprogramm SPP1656: Intestinal microbiota – a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation, impact of microbiota on the intestinal macrophage compartment
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.06.2013 - 31.05.2016

Orale Gabe von Bifidobakterien bei Kaiserschnittkindern zur Verhinderung einer Darmfehlbesiedlung
Finanzierung: Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam
Laufzeit: 01.01.2014 - 31.12.2016

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Budnowski, J., Hanschen, F.S., Lehmann, C., Haack, M., Brigelius-Flohé, R., Kroh, L.W., Blaut, M., Rohn, S., Hanske, L.: A derivatization method for the simultaneous detection of glucosinolates and isothiocyanates in biological samples. *Anal. Biochem.* 441, 199-207 (2013).

Ganesh, B.P., Klopffleisch, R., Loh, G., Blaut, M.: Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in *Salmonella typhimurium*-infected gnotobiotic mice. *PLoS ONE* 8(9):e74963 (2013).

Gerasimidis, K., Bertz, M., Hanske, L., Junick, J., Biskou, O., Aguilera, M., Garrick, V., Russell, R.K., Blaut, M., McGrogan, P., Edwards, C.A.: Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition. *Inflamm. Bowel Dis.* 20, 861-871 (2014).

Hanske, L., Engst, W., Loh, G., Sczesny, S., Blaut, M., Braune, A.: Contribution of gut bacteria to the metabolism of cyanidin 3-glucoside in human microbiota-associated rats. *Br. J. Nutr.* 109, 1433-1441 (2013).

Rothe, M., Alpert, C., Loh, G., Blaut, M.: Novel insights into *E. coli*'s hexuronate metabolism: KdsL facilitates the conversion of galacturonate and glucuronate under osmotic stress conditions. *PLoS ONE* 8(2):e56906 (2013).

Schröder, C., Matthies, A., Engst, W., Blaut, M., Braune, A.: Identification and expression of genes involved in the conversion of daidzein and genistein by the equol-forming bacterium *Slackia isoflavoniconvertens*. *Appl. Environ. Microbiol.* 79, 3494-3502 (2013).

Schulz, M.D., Atay, C., Heringer, J., Romrig, F.K., Schwitalla, S., Aydin, B., Ziegler, P.K., Varga, J., Reindl, W., Pommerenke, C., Salinas-Riester, G., Böck, A., Alpert, C., Blaut, M., Polson, S.C., Brandl, L., Kirchner, T., Greten, F.R., Polson, S.W., Arkan, M.C.: High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature* 514, 508-512 (2014).

Schumann, S., Alpert, C., Engst, W., Klopffleisch, R., Loh, G., Bleich, A., Blaut, M.: Mild gut inflammation modulates the proteome of intestinal *Escherichia coli*. *Environ. Microbiol.* 16, 2966-2979 (2014).

Slezak, K., Krupova, Z., Rabot, S., Loh, G., Levenez, F., Descamps, A., Lepage, P., Doré, J., Bellier, S., Blaut, M.: Association of germ-free mice with a simplified human intestinal microbiota results in a shortened intestine. *Gut Microbes* 5, 176-182 (2014).

Woting, A., Pfeiffer, N., Loh, G., Klaus, S., Blaut, M.: *Clostridium ramosum* promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *mBio* 5(5):e01530-14 (2014).



Figure 3: The QIAcube enables automated extraction of bacterial DNA from fecal samples of adults and infants. Later on, the DNA can be used to analyze the microbial composition in the gut.

Abteilung Molekulare Genetik Department of Molecular Genetics

Leitung/Head

Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof

Sekretariat/Secretary

Nancy Ewert

Wissenschaftler/Scientists

Dr. habil. Maik Behrens

Dr. Anne Brockhoff

Dr. Kristina Loßow

Dr. Oliver Mai

Dr. Alessandro Marchiori

Dr. Natacha Roudnitzky

Dr. Jonas Töle

Dr. Anja Voigt

Doktoranden/Ph.D. Students

Juliane Bojahr

Kristina Blank

Sabine Frenzel (31.12.2013*)

Livia Halberstadt (31.10.2013*)

Sandra Hübner (31.12.2013*)



Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof

Zusammenfassung

Ungesunde Ernährung ist trotz gegenteiliger Expertenratschläge ein verbreitetes Phänomen, das unser Wohlbefinden einschränkt und Erkrankungsrisiken erhöht. Ein vertieftes Verständnis der biologischen Grundlagen der menschlichen Nahrungsvorlieben sowie der Prinzipien der Nahrungsaufnahme könnte helfen, Beratungskonzepte zu entwickeln, die in der Bevölkerung Akzeptanz finden und zu einer gesunden Ernährungsweise beitragen könnten. Die Abteilung Molekulare Genetik arbeitet daher daran, die Funktion des Geschmackssinns aufzuklären, da er die Nahrungsaufnahme entscheidend beeinflusst. Dazu untersucht sie die Struktur, die orale und extraorale Funktion sowie die Regulation von Geschmacksrezeptoren und identifiziert neue Geschmacksmodulatoren. Darüber hinaus verwendet sie spezielle Mausmodelle, um aufzuklären, wie die Geschmacksinformation vom Mund ins Gehirn übertragen wird und wie das Gehirn diese Information im Zusammenhang mit dem Fressverhalten verrechnet. Weiterhin untersucht die Abteilung die genetisch bedingte Variabilität des menschlichen Geschmacksempfindens sowie ihre mögliche Bedeutung für die Ausbildung von Nahrungsvorlieben und -abneigungen.

Summary

Unhealthy nutrition, despite expert recommendations to the contrary, is a widespread phenomenon that negatively impacts our well-being and increases our disease risk. A detailed understanding of the biological foundations of food preferences and principals of ingestion could aid the development of concepts for nutritional counseling accepted by the public and effectively promote healthy consumption. The Department of Molecular Genetics therefore aims to elucidate the principles of the sense of taste as a decisive parameter in intake behavior. To this end the department investigates the structure, the oral and extraoral functions as well as the regulation of taste receptors, and identifies novel taste modulators. Moreover, researchers of the department employ special mouse models to understand transfer of gustatory information from the mouth to the brain and processing of taste in the context of ingestive behavior. In addition, the department focuses on genetically determined variability in taste perception of humans and its potential implications for the formation of food preferences and aversions.

Doktoranden/Ph.D. Students

Anke Lingenauber

Stefanie Nowak

Simone Prandi (31.10.2014*)

Antje Stolzenburg

Susan Margot Tyree

Nadine Voigt (31.08.2014*)

Student/Student

Friederike Uhlig (Master)

Technische Mitarbeiter/**Technicians**

Elke Chudoba (31.08.2013*)

Stefanie Demgensky

Peggy Großmann

Steffi Hannemann

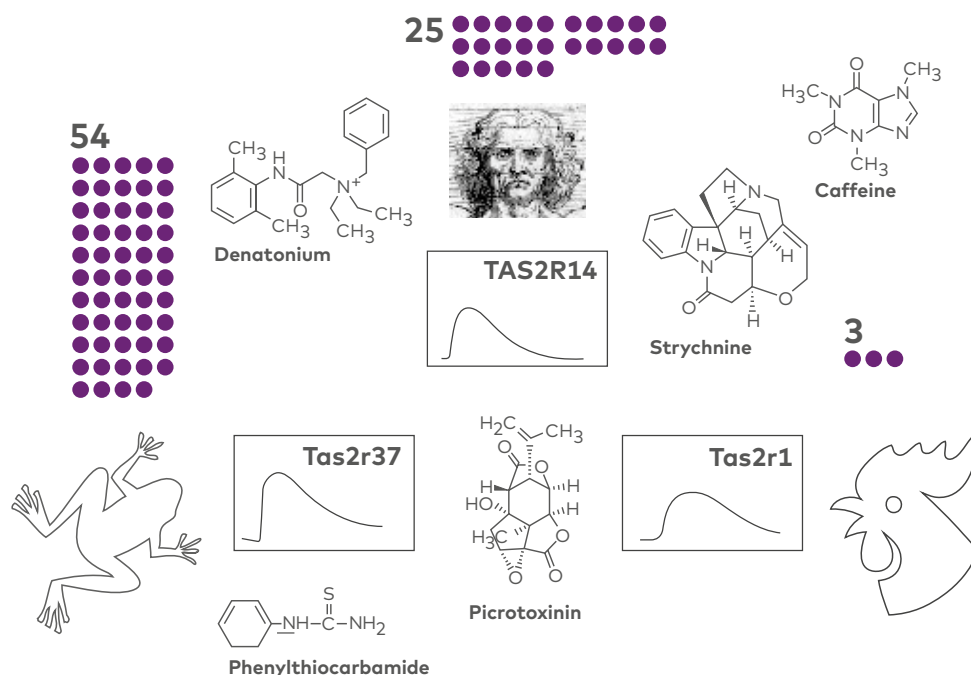
Ulrike Redel

Renate Schröder

Stefanie Schultz

Josefine Würfel

*Ausscheidungsdatum/departed on

**Selected Projects****Function of bitter taste receptors**

In recent years we and others identified bitter activators for 20 of the 25 functional human bitter taste receptors (TAS2Rs). It turned out that 3 of the 20 receptors recognize broad spectra of highly diverse bitter chemicals, whereas numerous TAS2Rs respond to an intermediate number of substances and some receptors reacted specifically to only a few compounds. For the 5 receptors for which we so far were unable to find bitter activators, we hypothesized that they might represent receptors devoted to the detection of few specific substances. Indeed, in the last reporting period we deorphaned the 21st receptor, TAS2R41, which exhibited exquisite selectivity for only 1 of 106 test compounds, the antibiotic chloramphenicol. For other receptors we found interesting additional activating bitter substances. Among those were bitter amino acids and peptides which activate at least 5 different TAS2Rs, contributing to the undesired bitterness of some cheese products.

The fact that we focused on the characterization of human TAS2Rs in the past raised an important question: Which of the features discovered for human receptors also apply to their counterparts in other animals or, in other words, which of these findings can be considered to represent human-specific characteristics? We

Figure 1: The bitter taste receptor gene repertoires of human and other species differ considerably in size. The numbers of bitter taste receptors of frogs, humans, and chickens are given. Despite this difference, all 3 species show exquisite bitter tasting abilities as exemplified by the calcium responses to the toxic bitter substance picrotoxinin (boxes; selected receptors stimulated with 1 mM of the substance).

therefore extended our research to a selection of other vertebrate bitter receptors. In particular, we analyzed receptors in chicken and the Western clawed frog, one species with only 3 receptors, representing the lowest number of potentially functional *Tas2r* genes, and one with 54 *Tas2r* genes, exhibiting the largest repertoire, respectively (Fig. 1). The outcome of these experiments was intriguing: First, we showed that the number of functional *Tas2r* genes does not allow predictions about the relative importance of the bitter tasting abilities of species because gene numbers and receptor tuning breadths are counterbalanced. Second, a higher number of bitter taste receptor genes seem to promote the development of specialized receptors without losing generalist receptors.

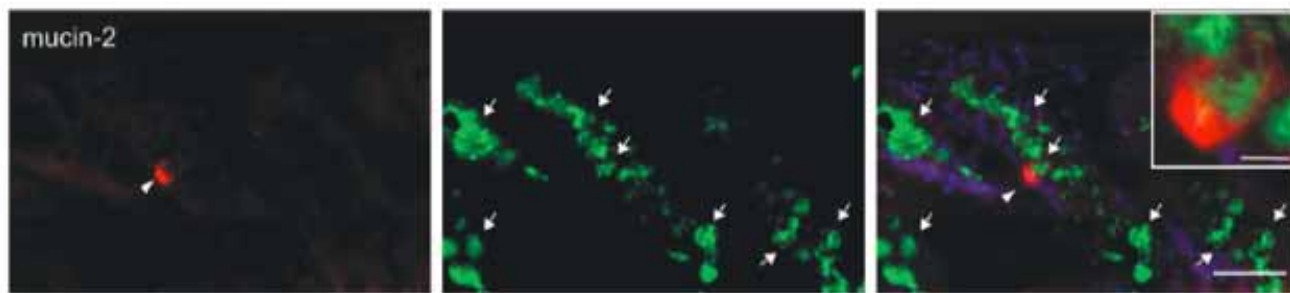


Figure 2: Bitter taste receptor expression in a subset of colonic goblet cells. A tandem red fluorescence protein expressing cell indicative of *Tas2r131* cells is designated by an arrowhead (left panel). Arrows point to cells expressing the goblet cell marker mucin-2 (green, middle panel). The overlay of the red and green fluorescence is shown in the right panel. Scale bars, 50 μm ; 10 μm (inset).

Extraoral bitter taste receptors

Expression of taste receptors has been observed in numerous tissues outside the gustatory system, suggesting that they fulfill important regulatory and metabolic roles. Moreover, these receptors have attracted great attention as novel potential pharmacological targets. However, the physiological and pathophysiological roles of these receptors in non-taste tissues have been obscured frequently by the failure to identify the specific cell types that express them. In the previous reporting period, we generated various genetically modified strains of mice in order to elucidate the gustatory and non-gustatory functions of taste receptors. These mice enabled us to now demonstrate that bitter taste receptors are present in a subset of colonic goblet cells (Fig. 2), consistent with a role of bitter receptors in defense mechanisms against potentially harmful xenobiotics.

In collaboration with Walter Thomas' group (Brisbane), we detected RNA for a discrete subset of *Tas2r* bitter taste receptors and for both subunits of the *Tas1r1*-*Tas1r3* umami receptor in cultured cardiac myocytes and fibroblasts as well as in isolated cardiac cells

throughout the myocardium. The same cellular staining patterns were seen in *Tas1r1* gene-targeted mice driving expression of tandem red fluorescence protein. Bitter compounds specific for rat cardiac *Tas2rs* robustly decreased left ventricular developed pressure and increased aortic pressure in Langendorff-perfused mouse hearts in a G protein-dependent manner. Thus, the data collectively propose that bitter taste receptors elicit negative inotropy in the mouse heart.

Thyroid function crucially influences metabolism, body composition and development. Together with Steven Munger's group (Baltimore) we found that various *Tas2rs* are expressed in mouse and human thyroid tissue. Our gene-targeted mice demonstrate red fluorescence protein expression in thyrocytes. In cultured thyrocytes, *Tas2rs* regulate TSH-dependent cell signaling and iodide efflux when activated by bitter compounds. However, a compound for a bitter receptor that occurs only in an insensitive genetic variant in the thyroid cell line was without effect, confirming the importance of *Tas2rs* for thyroid function and thus metabolic regulation.



Figure 3: Technician of the department analyzes tissue samples using a confocal microscope. Confocal microscopy enables the observation of a stack of thin independent layers of the investigated sample ("optical slicing"), and thus of the distributions of different proteins within (intra)cellular structures.

Drittmittelprojekte

External Funding

Beiträge der T1R2 & T1R3 Untereinheiten des Süßgeschmack-rezeptors zur Detektion von Saccharin und Brazzein
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.04.2010 – 31.12.2013

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 – 30.04.2014

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 – 31.08.2014

SynSignal: Synthetic Cellular Signaling Circuits
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.11.2013 – 31.10.2017

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

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

Identifizierung und Validierung der für die Bitterkeit von bestimmten Aminosäuren und Peptiden verantwortlichen Bitterrezeptoren sowie die Charakterisierung von Symrise-Substanzen als Antagonisten
Finanzierung: Symrise GmbH & Co. KG
Laufzeit: 01.10.2013 – 31.12.2014

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

Cognitive and affective influences on taste processing
Finanzierung: National Institute of Health
Laufzeit: 19.9.2014 – 31.08.2019

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Behrens, M., Frank, O., Rawel, H., Ahuja, G., Potting, C., Hofmann, T., Meyerhof, W., Korsching, S.: ORA1, a zebrafish olfactory receptor ancestral to all mammalian *V1R* genes, recognizes 4-hydroxyphenylacetic acid, a putative reproductive pheromone. *J. Biol. Chem.* 289, 19778-19788 (2014).

Behrens, M., Korsching, S., Meyerhof, W.: Tuning properties of avian and frog bitter taste receptors dynamically fit gene repertoire sizes. *Mol. Biol. Evol.* 31, 3216-3227 (2014).

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).

Foster, S.R., Blank, K., See Hoe, L.E., Behrens, M., Meyerhof, W., Peart, J.N., Thomas, W.G.: Bitter taste receptor agonists elicit G-protein-dependent negative inotropy in the murine heart. *FASEB J.* 28, 4497-4508 (2014).

Kohl, S., Behrens, M., Dunkel, A., Hofmann, T., Meyerhof, W.: Amino acids and peptides activate at least five members of the human bitter taste receptor family. *J. Agric. Food Chem.* 61, 53-60 (2013).

Kusuhara, Y., Yoshida, R., Ohkuri, T., Yasumatsu, K., Voigt, A., Hübner, S., Maeda, K., Boehm, U., Meyerhof, W., Ninomiya, Y.: Taste responses in mice lacking taste receptor sub-unit T1R1. *J. Physiol.* 591, 1967-1985 (2013).

Marchiori, A., Capece, L., Giorgetti, A., Gasparini, P., Behrens, M., Carloni, P., Meyerhof, W.: Coarse-grained/molecular mechanics of the TAS2R38 bitter taste receptor: experimentally-validated detailed structural prediction of agonist binding. *PLoS ONE* 8(5):e64675 (2013).

Prandi, S., Bromke, M., Hübner, S., Voigt, A., Boehm, U., Meyerhof, W., Behrens, M.: A subset of mouse colonic goblet cells expresses the bitter taste receptor Tas2r131. *PLoS ONE* 8(12):e82820 (2013).

Soares, S., Kohl, S., Thalmann, S., Mateus, N., Meyerhof, W., De Freitas, V.: Different phenolic compounds activate distinct human bitter taste receptors. *J. Agric. Food Chem.* 61, 1525-1533 (2013).

Voigt, N., Stein, J., Galindo, M.M., Dunkel, A., Reguse, J.-D., Meyerhof, W., Hofmann, T., Behrens, M.: The role of lipolysis in human orosensory fat perception. *J. Lipid Res.* 55, 870-882 (2014).

Abteilung Pharmakologie Department of Pharmacology

Leitung/Head

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost

Die Abteilung ist zum 31.03.2013 geschlossen worden. Sie wurde von Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost geleitet, der zudem bis zum 31.05.2014 das Amt des wissenschaftlichen Vorstands inne hatte.

This department was shut down on March 31, 2013. It was headed by Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, who also held the position of scientific director of the institute until May 31, 2014.



Prof. Dr. Dr.
Hans-Georg Joost

Zusammenfassung

Adipositas (krankhaftes Übergewicht) ist die wichtigste Komponente des metabolischen Syndroms, das zudem durch Insulinresistenz, einen gestörten Fettstoffwechsel und Bluthochdruck gekennzeichnet ist. Ohne Adipositas treten die anderen Symptome des metabolischen Syndroms sowie seine Folgekomplikationen, zu denen auch der Typ-2-Diabetes zählt, nur selten auf. Das metabolische Syndrom und die damit einhergehenden Folgeerkrankungen haben eine genetische Grundlage, werden aber erst durch die in Ländern mit „westlichem Lebensstil“ häufig auftretende positive Energiebilanz (hohe Kalorienaufnahme bei geringer körperlicher Aktivität) ausgelöst.

Ziel der Abteilung war es, die Pathogenese (Krankheitsentstehung) der Adipositas und ihrer Komplikationen aufzuklären und den Einfluss der Ernährung auf die Entstehung des metabolischen Syndroms unter Berücksichtigung genetischer Faktoren zu untersuchen. Unter Joosts Führung haben die Wissenschaftler seiner Abteilung verschiedene Gene am Modellsystem der Maus identifiziert sowie funktionell charakterisiert, die für die Adipositas- und Diabetesentstehung eine Rolle spielen. Die Forschungsergebnisse haben einen tiefen Einblick in die Entstehungsmechanismen beider Erkrankungen ermöglicht und so eine wissenschaftliche Basis geschaffen, um neue Therapie- und Präventionsansätze zu entwickeln. Die Ergebnisse der Abteilung sind durch über 152 wissenschaftliche Publikationen dokumentiert.

Summary

Obesity (pathological overweight) is the key component of the metabolic syndrome, which is characterized by insulin resistance (insensitivity), disorders in lipid metabolism, and hypertension (high blood pressure). In the absence of obesity, the appearance of other symptoms of the metabolic syndrome and its complications, including type 2 diabetes, is rare. The metabolic syndrome and its resulting complications have a genetic basis but are initially triggered by the positive energy balance (high calorie intake and low physical activity) often found in countries with a "Western" life style.

It was the goal of the department to elucidate the pathogenesis (disease development) of obesity and its complications as well as the role of nutrition in the development of the metabolic syndrome, while taking genetic factors into account. Under Joost's leadership, researchers of his department used the mouse model to identify and functionally characterize different genes involved in the development of obesity and diabetes. The results of this research provided a deep insight into the developmental mechanisms of both diseases and thus a scientific basis for development of new strategies for treatment and prevention. The research results of this department have been documented in more than 152 scientific publications.



Figure 1: Scientist using high-resolution respirometry for analysis of mitochondrial function in biopsy samples of muscle, liver, and adipose tissue.

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Dokas, J., Chadt, A., Nolden, T., Himmelbauer, H., Zierath, J.R., Joost, H.-G., Al-Hasani, H.: Conventional knockout of *Tbc1d1* in mice impairs insulin- and AICAR-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Endocrinology* 154, 3502-3514 (2013).

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).

Kluth, O., Matzke, D., Schulze, G., Schwenk, R.W., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Differential transcriptome analysis of diabetes-resistant and -sensitive mouse islets reveals significant overlap with human diabetes susceptibility genes. *Diabetes* 63, 4230-4238 (2014).

Mühlenbruch, K., Ludwig, T., Jeppesen, C., Joost, H.-G., Rathmann, W., Meisinger, C., Peters, A., Boeing, H., Thorand, B., Schulze, M.B.: Update of the German Diabetes Risk Score and external validation in the German MONICA/KORA study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 104, 459-466 (2014).

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).

Vogel, H., Mirhashemi, F., Liehl, B., Taugner, F., Kluth, O., Kluge, R., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Estrogen deficiency aggravates insulin resistance and induces β -cell loss and diabetes in female New Zealand obese mice. *Horm. Metab. Res.* 45, 430-435 (2013).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Joost, H.-G.: Diabetes and cancer: Epidemiology and potential mechanisms. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 11, 390-394 (2014).

Joost, H.-G.: Nutrition: Red meat and T2DM - the difficult path to a proof of causality. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9, 509-511 (2013).

Joost, H.-G., Schürmann, A.: The genetic basis of obesity-associated type 2 diabetes (diabesity) in polygenic mouse models. *Mamm. Genome* 25, 401-412 (2014).

Joost, H.-G.: Vitaminforschung und Supplementierung im nationalsozialistischen Deutschland: eine Einordnung im internationalen Vergleich. *Ernaehr-Umsch.* 61, M147-M153 (2014).

Abteilung Ernährungs- toxikologie Department of Nutritional Toxicology

Diese Abteilung ist mit dem Ausscheiden des Abteilungsleiters Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt zum 30.09.2013 geschlossen worden.

Following the retirement of the department head, Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt, this department was closed on September 30, 2013.

Leitung/Head

Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt (30.09.2013*)

Sekretariat/Secretary

Susanne Böttcher

Wissenschaftler/Scientists

Dr. Wolfram Engst

Dr. Simone Florian (31.07.2013*)

Dr. Walter Meinl

Doktoranden/Ph.D. Students

Gitte Barknowitz (30.09.2013*)

Kristin Herrmann

Fabian Schumacher (30.09.2013*)

Studenten/Students

Mareike Bernau (Master)

Victoria Ritter (Diplom)

Claudia Schmidt (Bachelor)

Stephan Schmidt (Master)

Sabine Unger (Diplom)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Andrea Katschak

Sabine Braune

Brigitte Knuth

Elisabeth Meyer

Jutta Schwenk

*Ausscheidungsdatum/departed on

Zusammenfassung

Der Mensch nimmt mit der Nahrung und der Luft beträchtliche Mengen nicht-nutritiver Stoffe auf, hierzu zählen auch niedermolekulare Substanzen natürlichen Ursprungs. Da diese physiologische Prozesse beeinträchtigen können, müssen sie vom Körper eliminiert werden. Dies ist häufig erst nach einer Umwandlung der Stoffe durch körpereigene Enzyme möglich. Dabei entstehen nicht selten chemisch reaktive Zwischenprodukte. Entgleiten diese der metabolischen Kontrolle und binden kovalent, also fest, an zelluläre Strukturen, entstehen DNA- und Protein-Addukte. Nahezu alle DNA-Addukte induzieren Mutationen, die eine Schlüsselstellung bei der Kanzerogenese einnehmen, sofern sie nicht sofort repariert werden. Protein-Addukte können dagegen zu Allergien und Autoimmunreaktionen führen oder zytotoxisch sein. Die Wirkung der reaktiven Stoffwechselprodukte kann dabei schon bei einer niedrigen Exposition zu irreversiblen und kumulierenden Schäden führen. Da sich die pathophysiologischen Folgen (Krebs, Allergien, Erbschäden in der Folgegeneration), oft erst nach Jahren oder Jahrzehnten einstellen, wird das Erfassen von ätiologischen Zusammenhängen erschwert.

Die Abteilung Ernährungstoxikologie hat daher die Bildung solcher chemisch reaktiven Stoffwechselprodukte aus nicht-nutritiven Inhaltsstoffen von Lebensmitteln untersucht. Sie hat mit der Nahrung aufgenommene, natürliche und anthropogene Schadstoffe identifiziert und ihre Wirkung auf den Organismus in Abhängigkeit individueller genetischer Faktoren erforscht. Ziel der Abteilung war es, eine wissenschaftliche Grundlage zu erstellen, die es erlaubt, die Art und Höhe der sich aus dem Verzehr entsprechender Nahrungsmittel ergebenden Gesundheitsrisiken abzuschätzen. Dabei setzte sie vorzugsweise humanisierte Zellkultur- sowie Tiermodelle ein und entwickelte sensitive und spezifische Nachweisverfahren für DNA- und Protein-Addukte, die durch Lebensmittelinhaltsstoffe verursacht werden. Die Forschungsergebnisse der Abteilung, die unter Führung von Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt erzielt wurden, sind durch 153 wissenschaftliche Publikationen dokumentiert.



Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt

Summary

Humans consume quite an amount of non-nutritive substances found in foods and air, including many low-molecular-weight compounds of natural origin. These compounds may adversely affect physiological processes, so they need to be eliminated from the body. A common prerequisite for elimination is their conversion by enzymes in the body. In many cases, chemically reactive intermediates are produced. When these intermediates are no longer under metabolic control, they may form covalent bonds with cellular structures, causing the formation of DNA and protein adducts. Unless repaired immediately, most DNA adducts induce mutations, the primary cause of carcinogenesis. On the other hand, protein adducts can be cytotoxic or may cause allergies or autoimmune reactions. These chemically reactive metabolites can lead to irreversible or cumulative damage, even at low exposure levels. In many cases, the pathophysiological effects (cancer, allergies, hereditary damage in descendants) are only recognized after years or even decades, making it difficult to detect any etiological relations.

The Department of Nutritional Toxicology therefore investigated the formation of such chemically reactive metabolites from non-nutritive food components. Research centered around the identification of toxic natural and anthropogenic compounds (xenobiotics) in foods and their effects on organisms in relation to individual genetic factors. The aim of the department was to establish a scientific basis for evaluating the type and extent of health risks involved in consumption of such foods. Humanized cell cultures were used preferably, as well as genetically modified animal models, to develop sensitive and specific tests for DNA and protein adducts caused by food substances. The research findings of this department, under the leadership of Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt, have been documented in 153 scientific publications.

Drittmittelprojekte

External Funding

TOX-BOX: Gefährdungsbasiertes Risikomanagement für anthropogene Spurenstoffe zur Sicherung der Trinkwasserversorgung, Teilprojekt 6: Expression humaner Enzyme in Zielzellen von Genotoxizitätstests zum sensitiven Erfassen und Validieren von genotoxischen Gefährdungspotenzialen
Finanzierung: PTKA-WTE
Laufzeit: 01.11.2011 - 30.04.2015

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 - 31.03.2013

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Bendadani, C., Meini, W., Monien, B.H., Dobbernack, G., Glatt, H.: The carcinogen 1-methylpyrene forms benzylic DNA adducts in mouse and rat tissues *in vivo* via a reactive sulphuric acid ester. *Arch. Toxicol.* 88, 815-821 (2014).

Bendadani, C., Meini, W., Monien, B., Dobbernack, G., Florian, S., Engst, W., Nolden, T., Himmelbauer, H., Glatt, H.: Determination of sulfotransferase forms involved in the metabolic activation of the genotoxicant 1-hydroxymethylpyrene using bacterially expressed enzymes and genetically modified mouse models. *Chem. Res. Toxicol.* 27, 1060-1069 (2014).

Glatt, H., Pietsch, K.E., Sturla, S.J., Meini, W.: Sulfotransferase-independent genotoxicity of illudin S and its acylfulvene derivatives in bacterial and mammalian cells. *Arch. Toxicol.* 88, 161-169 (2014).

Herrmann, K., Engst, W., Meini, W., Florian, S., Cartus, A.T., Schrenk, D., Appel, K.E., Nolden, T., Himmelbauer, H., Glatt, H.: Formation of hepatic DNA adducts by methyleugenol in mouse models: drastic decrease by Sult1a1 knockout and strong increase by transgenic human SULT1A1/2. *Carcinogenesis* 35, 935-941 (2014).

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).

Meini, W., Tsoi, C., Swedmark, S., Tibbs, Z.E., Falany, C.N., Glatt, H.: Highly selective bioactivation of 1- and 2-hydroxy-3-methylcholanthrene to mutagens by individual human and other mammalian sulphotransferases expressed in *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis* 28, 609-619 (2013).

Sachse, B., Meini, W., Glatt, H., Monien, B.H.: The effect of knockout of sulfotransferases 1a1 and 1d1 and of transgenic human sulfotransferases 1A1/1A2 on the formation of DNA adducts from furfuryl alcohol in mouse models. *Carcinogenesis* 35, 2339-2345 (2014).

Schumacher, F., Florian, S., Schnapper, A., Monien, B.H., Mewis, I., Schreiner, M., Seidel, A., Engst, W., Glatt, H.: A secondary metabolite of Brassicales, 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate, as well as its degradation product, 1-methoxy-3-indolylmethyl alcohol, forms DNA adducts in the mouse, but in varying tissues and cells. *Arch. Toxicol.* 88, 823-836 (2014).

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).

Wiesner, M., Schreiner, M., Glatt, H.: High mutagenic activity of juice from pak choi (*Brassica rapa* ssp. *chinensis*) sprouts due to its content of 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate, and its enhancement by elicitation with methyl jasmonate. *Food Chem. Toxicol.* 67, 10-16 (2014).

Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe Department of Biochemistry of Micronutrients

Leitung/Head

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé (30.09.2013*)

Sekretariat/Secretary

Regine Schindler

Doktoranden/Ph.D. Students

Carsten Lehmann (31.08.2013*)

Doris Lippmann (31.08.2013*)

Mike-Freya Müller (31.07.2013*)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Karolin Besselt

Stefanie Deubel

Elvira Krohn

*Ausscheidungsdatum/departed on

Diese Abteilung ist mit dem Ausscheiden der
Abteilungsleiterin Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
zum 30.09.2013 geschlossen worden.

Following the retirement of the department head,
Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé, this department
was closed on September 30, 2013.

Zusammenfassung

Wie Forschungsdaten annehmen lassen, spielt das Spurenelement Selen bei Prozessen eine Rolle, die an der Krebsentstehung beteiligt sind. So zeigen Beobachtungsstudien, dass ein Selenmangel mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko assoziiert ist. Dementsprechend profitierten in klinischen Studien allerdings nur die Teilnehmer von einer Selen-supplementation, die mit einem niedrigen Selenstatus in die Untersuchungen eintraten. Bei Teilnehmern mit hohem Selenstatus erzielte die zusätzliche Einnahme von Selen sogar nachteilige Effekte. Beim Menschen ist Selen als Selenocystein in Selenoproteine eingebaut. Deren Synthese ist abhängig von der Verfügbarkeit von Selen, das entsprechend einer bestimmten Hierarchie auf die Selenoproteine verteilt wird. Zu den hoch in der Hierarchie stehenden Selenoproteinen gehört die Glutathionperoxidase 2 (GPx2). Sie kann entzündungshemmend wirken und ist an Mechanismen beteiligt, welche die Entwicklung und das Wachstum von Darmzellen regulieren. Bestimmte Glucosinolate, die in Gemüse wie Brokkoli und Pak Choi enthalten sind, induzieren die GPx2. Dies lässt auf protektive Effekte dieser sekundären Pflanzenstoffe schließen, da chronische Entzündungen oft die Entstehung von bösartigen Tumoren begünstigen.

Da die zugrunde liegenden Mechanismen der krebsschützenden Funktion von Selen bislang nur ansatzweise erforscht sind, haben die Wissenschaftler der Abteilung unter Führung

von Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé den Einfluss der GPx2 auf die Darmkrebsentstehung untersucht (Abb. 1). Sie gingen dabei der Frage nach, welche Folgen eine Deletion der GPx2 hat. Zudem untersuchten sie, ob eine erhöhte Expression durch die Aufnahme von Selenverbindungen aus der Nahrung und durch den Verzehr von Glucosinolaten erreicht werden kann. Hierzu führten sie umfangreiche biochemische Untersuchungen sowie Studien zur Kolonkanzerogenese am Tiermodell mit Wildtyp und GPx2-Knockout-Mäusen durch. Generell stellten sie fest, dass die Wirkung von Selen, Selenoproteinen und Glucosinolaten für den Organismus sowohl günstig als auch ungünstig sein kann. Die Wirkungen sind u. a. abhängig von der Art der Tumorinitiation, der Form, in der Selen bzw. Glucosinolate verabreicht werden und vom Zeitpunkt der Intervention. Bevor nicht die Mechanismen aller Interaktionen geklärt sind, empfehlen die Forscher daher nur eine adäquate Selenversorgung. Dies entspricht Werten von 60 µg Selen pro Tag für Frauen und täglich 70 µg für Männer. Für Glucosinolate gibt es solch eine Empfehlung nicht. Die Forschungsergebnisse, welche die Abteilung am DIfE erzielte, sind durch 132 wissenschaftliche Publikationen dokumentiert. Ein Teil der Forschungsarbeiten wird von Dr. Anna Kipp weitergeführt, die das Start-up-Lab Selen und Colonkrebs (Seite 76) am DIfE leitet.



Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé

Figure 1: Upregulation of glutathione peroxidase 2 in human colon cancer. It is localized in distinct structures at the apical side of colon epithelial cells (brown color). Its expression is low in "normal" areas (I), it is upregulated in early stages of cancer (E) and released from characteristic structures in advanced stages of cancer (A).



Summary

Research has shown that selenium plays a role in processes linked to cancer development. Observational studies have shown that selenium deficiency is associated with an increased risk of colon cancer. Accordingly in clinical trials, only participants starting with a low basal selenium status profited from selenium supplementation. In subjects starting with a high selenium status even adverse effects were observed upon selenium supplementation. In humans, selenium is incorporated in selenoproteins as selenocysteine. The synthesis thereof depends on the availability of selenium, which is distributed according to a certain hierarchy. Among the selenoproteins, glutathione peroxidase 2 (GPx2) ranks high in this hierarchy. GPx2 has anti-inflammatory functions and plays a role in mechanisms regulating cell development and growth in the colon. GPx2 is induced by certain glucosinolates found in vegetables such as broccoli and pak choi. This points to a putative protective effect of these secondary plant metabolites, since chronic inflammation often promotes the development of malignant tumors.

Since the basic mechanisms of the cancer-protective properties of selenium have not yet been extensively researched, the scientists of the department headed by Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé have studied the effects of GPx2 on the development of colon cancer (Fig.1). Their approach was to examine the effects of GPx2 deletion. In addition, they investigated whether an upregulation of GPx2 can be achieved by the dietary intake of selenium compounds and glucosinolates. Comprehensive biochemical analyses and studies were carried out in the mouse model of colon carcinogenesis using wild type and GPx2-knockout mice. In general, it was found that the effect of selenium, selenoproteins, and glucosinolates can be beneficial but also adverse. These effects depend on the type of tumor initiation, the form of selenium or glucosinolate administered, and the time point of intervention. Before the mechanism of all interaction have not been clarified, scientists can only recommend an adequate selenium supply which is 60 and 70 µg/day for women and men, respectively. For glucosinolates, recommendations do not yet exist. The findings of this department at DIfE have been documented by 132 scientific publications. Part of this research work is being continued by Dr. Anna Kipp, who heads the Start-up Lab Selenium and Colon Cancer (page 76).

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

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).

Budnowski, J., Hanschen, F.S., Lehmann, C., Haack, M., Brigelius-Flohé, R., Kroh, L.W., Blaut, M., Rohn, S., Hanske, L.: A derivatization method for the simultaneous detection of glucosinolates and isothiocyanates in biological samples. *Anal. Biochem.* 441, 199-207 (2013).

Emmink, B.L., Laoukili, J., Kipp, A.P., Koster, J., Govaert, K.M., Fatrai, S., Verheem, A., Steller, E.J.A., Brigelius-Flohé, R., Jimenez, C.R., Borel Rinkes, I.H.M., Kranenburg, O.: GPx2 suppression of H₂O₂ stress links the formation of differentiated tumor mass to metastatic capacity in colorectal cancer. *Cancer Res.* 74, 6717-6730 (2014).

Geillinger, K.E., Kipp, A.P., Schink, K., Röder, P.V., Spanier, B., Daniel, H.: Nrf2 regulates the expression of the peptide transporter PEPT1 in the human colon carcinoma cell line Caco-2. *Biochim. Biophys. Acta/Gen. Subj.* 1840, 1747-1754 (2014).

Kipp, A.P., Frombach, F., Deubel, S., Brigelius-Flohé, R.: Selenoprotein W as biomarker for the efficacy of selenium compounds to act as source for selenoprotein biosynthesis. *Meth. Enzymol.* 527, 87-112 (2013).

Lippmann, D., Lehmann, C., Florian, S., Barknowitz, G., Haack, M., Mewis, I., Wiesner, M., Schreiner, M., Glatt, H., Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.P.: Glucosinolates from pak choi and broccoli induce enzymes and inhibit inflammation and colon cancer differently. *Food Funct.* 5, 1073-1081 (2014).

Müller, M.F., Florian, S., Pommer, S., Osterhoff, M., Esworthy, R.S., Chu, F.-F., Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.P.: Deletion of glutathione peroxidase 2 inhibits azoxymethane-induced colon cancer development. *PLoS ONE* 8(8): e72055 (2013).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.P.: Selenium in the redox regulation of the Nrf2 and the Wnt pathway. *Meth. Enzymol.* 527, 65-86 (2013).

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

Sonstiges/Others

Brigelius-Flohé, R.: Introduction to serial reviews on selenium and diabetes type 2—An unexpected link. *Free Radic. Biol. Med.* 65, 1536-1537 (2013).

56 | **Arbeits- und Nachwuchsgruppen** Research Groups and Junior Research Groups





- 58 | **Arbeitsgruppe
Physiologie des
Energistoffwechsels**
Research Group
Physiology of
Energy Metabolism

- 62 | **Arbeitsgruppe
Herz-Kreislauf-
Epidemiologie**
Research Group
Cardiovascular
Epidemiology

- 66 | **Nachwuchsgruppe
Fettzell-Entwicklung
Emmy Noether-/
ERC-Gruppe**
Junior Research Group
Adipocyte Development
Emmy Noether/ERC Group

- 70 | **Nachwuchsgruppe
Psychophysiologie der
Nahrungswahrnehmung**
Junior Research Group
Psychophysiology
of Food Perception

Arbeitsgruppe Physiologie des Energiestoffwechsels Research Group Physiology of Energy Metabolism

Leitung/Head
Prof. Dr. Susanne Klaus

Sekretariat/Secretary
Regine Schindler

Wissenschaftler/Scientists
Dr. Inka Gotthardt (31.01.2013*)
Dr. Susanne Keipert (31.01.2013*)
Dr. Mario Ost
Dr. Klaus Jürgen Petzke
Dr. Sara Schumann
Dr. Anja Voigt
Dr. Isabel Walter (28.02.2014*)

Doktoranden/Ph.D. Students
Juliane Kasch
Julia Sabrowski (30.09.2013*)
Karolin Weitkunat



Prof. Dr. Susanne Klaus

Zusammenfassung

Eine unausgeglichene Energiebilanz führt langfristig zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen, wie zum Beispiel zu Adipositas (Fettleibigkeit)-assoziierten Stoffwechselkrankheiten, die letztendlich sogar die Lebenserwartung verringern können. Wir untersuchen daher die Wechselwirkungen zwischen physiologischen Mechanismen, die auf der einen Seite die Energieaufnahme in Form von Makronährstoffen und auf der anderen Seite den Energieumsatz regulieren. Dabei konzentrieren wir uns auf die metabolische Regulation des Zusammenspiels wichtiger Organe wie den Gastrointestinaltrakt, die Leber, die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe.

An einem Mausmodell (*transgene uncoupling protein 1 (UCP1)*-Maus), bei dem die Effizienz der Energieumwandlung im Skelettmuskel leicht verringert ist, haben wir einen neuartigen Mechanismus der Kommunikation zwischen Muskulatur und Fettgewebe identifiziert. Bei energetischem und oxidativem Stress produziert der Muskel den Fibroblastenwachstumsfaktor 21 (FGF21), ein Hormon, das in den Blutkreislauf sezerniert wird. FGF21 wirkt auf andere Organe, insbesondere auch auf das Fettgewebe, wo es die Rekrutierung von stoffwechselaktiven „braunen“ Fettzellen stimuliert. Dies hat positive Auswirkungen auf den Stoffwechsel im Allgemeinen und die Glucosehomöostase im Speziellen. Wir vermuten, dass dieser Mechanismus dazu dient, vermehrt Energiesubstrate für den Muskel bereitzustellen, was wir in weitergehenden Untersuchungen aufklären wollen.

Summary

Metabolic disorders such as obesity and insulin resistance are the consequences of long-term imbalance of energy metabolism, which ultimately can lead to a reduced life span. In our studies we focus on the metabolic regulation of the interplay of important organs and tissues such as intestinal tract, liver, skeletal muscle, and adipose tissue. We mainly use mouse models to investigate how macronutrients interact with energy and substrate metabolism in order to elucidate the physiological and molecular mechanisms leading to obesity development.

We could recently identify a novel mechanism of crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue using a mouse model with reduced energy efficiency in skeletal muscle (*uncoupling protein 1 (UCP1)*-transgenic mice). Energetic and oxidative muscle stress leads to the production of fibroblast growth factor 21 (FGF21), a hormone which is secreted into the circulation. In adipose tissue, FGF21 induces the recruitment of metabolically active brown adipocytes. This, in turn, affects overall metabolism positively, especially glucose homeostasis. We speculate that this represents a rescue mechanism leading to increased availability of energy substrates for skeletal muscle.

Studenten/Students

Katja Ackermann (Bachelor)

Verena Donner (Master)

Francine Imber (Bachelor)

Kornelia Johann (Bachelor)

Katharina Kappo (Bachelor)

Catherine Palinski (Bachelor)

Stefanie Wendrich (Master)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Carolin Borchert

Elvira Krohn

Antje Sylvester

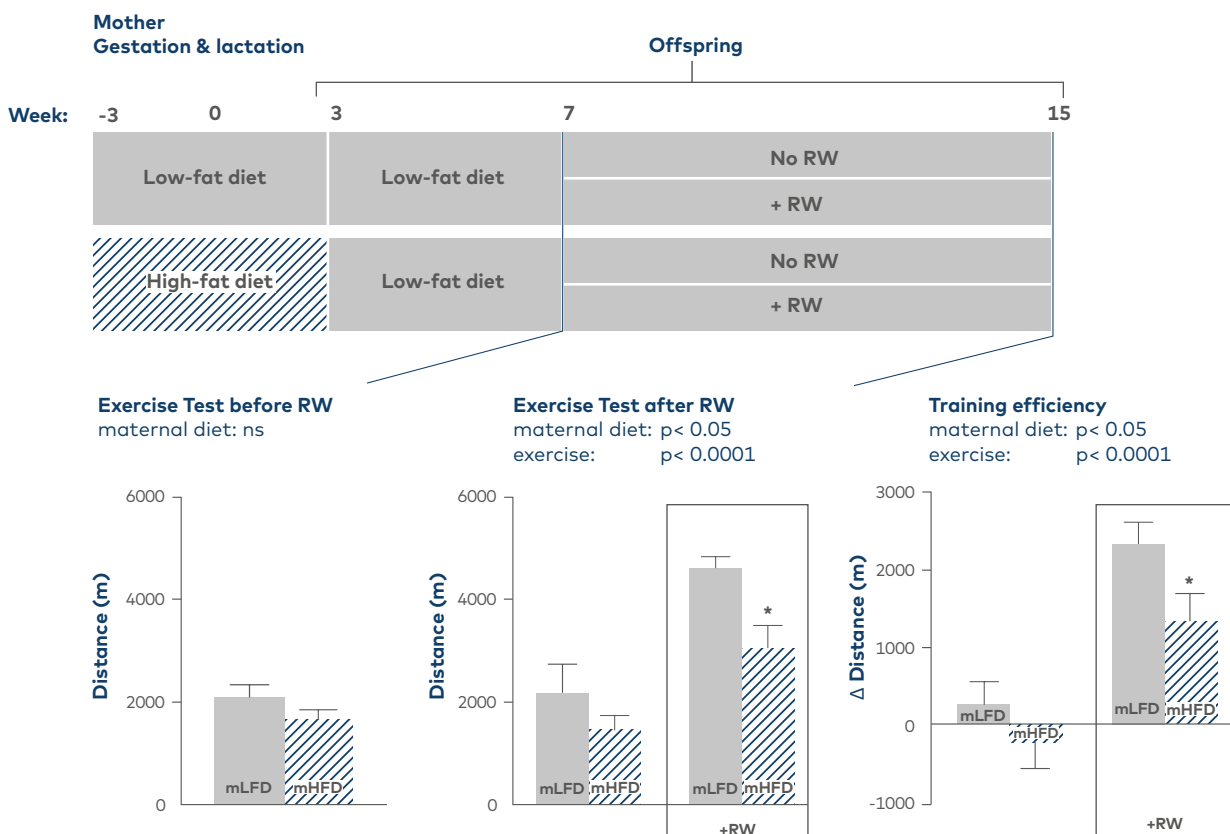
*Ausscheidungsdatum/departed on

Selected Projects

Maternal high-fat diet consumption impairs exercise performance in offspring

It is known that suboptimal nutrition during pregnancy and lactation can alter the physiology of the offspring and increase their predisposition to metabolic diseases in adult life. For skeletal muscle (SM) development, the fetal stage is of paramount importance since there is no net increase in muscle fiber number after birth. Here we scrutinized the influence of maternal high-fat diet consumption during gestation and lactation on exercise performance and energy metabolism in male mouse offspring. Female mice were fed either a semisynthetic high-fat (HFD, 40% kcal fat) or low-fat diet (LFD, 10% kcal fat) throughout gestation and lactation. After weaning, male offspring of both groups received the LFD and from the age of 7 weeks on, half the mice of the both maternal feeding groups were given access to a running wheel for 6 weeks as a voluntary exercise training opportunity. Before and after, all mice were subjected to an exercise endurance test. Mice whose mothers had been fed a high-fat diet showed a reduced exercise performance and training efficiency as adults (Fig.1). Thus, we have demonstrated for the first time that perinatal exposure to maternal high-fat diet consumption results in decreased exercise performance and training efficiency in the offspring. The exact molecular mechanisms still need to be evaluated, but our data suggest the involvement of direct effects on muscle function linked to a compromise of SM energy supply.

Figure 1: Maternal high-fat diet feeding during gestation and lactation impairs exercise performance in offspring. Female mice were fed semi-synthetic high- (HFD) or low-fat diet (LFD) during gestation and lactation. Male offspring were fed LFD from weaning on. Half of each maternal diet group (mLFD and mHFD) were provided a running wheel (RW) from week (wk) 7 on for voluntary exercise training. Exercise performance was assessed by a treadmill exercise test in wk 7 (before RW exposure) and wk 15. Training efficiency was calculated as the difference between maximal distance run in wk 7 and wk 15. Data are mean \pm sem, $n=8-10$.



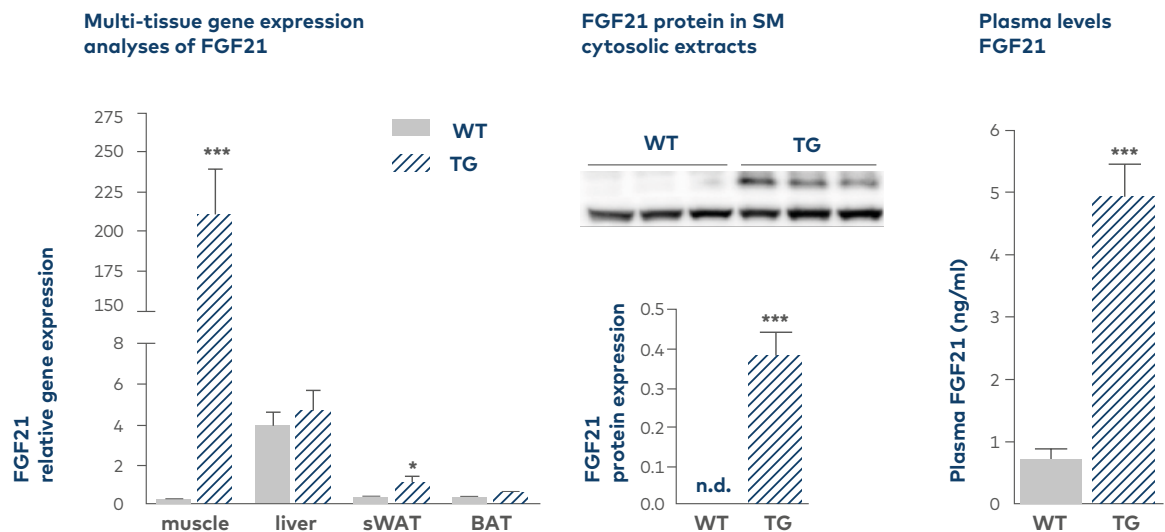


Figure 2: FGF21 induction in skeletal muscle (SM) of transgenic mice (TG) with mild mitochondrial uncoupling of skeletal muscle mitochondria. Whereas wildtype (WT) mice express FGF21 predominantly in liver but nondetectable FGF21 protein levels in muscle, TG mice show a dramatic increase in FGF21 gene expression leading to the synthesis of FGF21 in muscle cells and over five-fold increased circulating FGF21 levels. Data are mean \pm sem, $n=6-8$.

Elucidation of the mechanisms leading to improved metabolic health in mice with disturbed energy efficiency in skeletal muscle

In recent years, we have established uncoupling protein 1 (UCP1)-transgenic (TG) mice with ectopic expression of UCP1 in skeletal muscle (SM) as a model of improved substrate metabolism and increased longevity. These mice show a delayed development of obesity, improved glucose tolerance and an over 40% increased median lifespan in comparison to their wildtype (WT) littermates when exposed to a high-fat diet. One hallmark of UCP1-TG mice is their increased insulin sensitivity independent of body weight. We then aimed to clarify the underlying physiological, cellular and molecular mechanisms. Surprisingly, we found that increased SM mitochondrial uncoupling *in vivo* does not reduce the oxidative stress status in the muscle cell but increases it and leads to induction of the cellular integrated stress response. Moreover, it increases lipid metabolism and reactive lipid-derived carbonyls. This stress induction in turn increases the endogenous antioxidant defense system and redox signaling. Together, our data so far suggest that muscle mitochondrial uncoupling leads to a "healthy" lean phenotype on a high-fat diet by preserving insulin sensitivity through increased substrate metabolism and an induction of reactive oxygen species (ROS) signaling pathways. This argues for the mitochondrial hormesis hypothesis suggesting that ROS are essential signaling molecules for health and longevity.

A further puzzling observation in UCP1-TG mice was an increased metabolic activity in white adipose tissue (WAT), i.e., increased markers of lipogenesis and lipolysis together with an induction of UCP1 expression and various other markers of brown adipose tissue. This indicated a crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue through skeletal muscle uncoupling, leading to a "browning" of WAT which could possibly contribute to the "healthy aging" phenotype of UCP1-TG mice. Analysis of myokine expression showed an induction of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in SM, resulting in over five-fold elevated circulating FGF21 in UCP1-TG mice (Fig. 2). FGF21 is known to be produced by the liver in response to starvation, and FGF21 mimetics are currently under investigation as diabetes therapeutics. Using adipocyte cell cultures, we could further show that the observed effects on WAT are indeed due to the increased FGF21 secretion. We conclude that the induction of FGF21 as a myokine is coupled to disturbance of mitochondrial function and integrated stress response activation in SM. Endocrine-acting FGF21 released from SM has endocrine effects leading to increased browning of WAT, which can possibly explain the healthy metabolic phenotype of UCP1-TG mice. These results confirm muscle as an important endocrine regulator of whole body metabolism.

Drittmittelprojekte External Funding

Darmbakterien und die Entwicklung von diät-induzierter Adipositas: die Rolle von Ballaststoffen und kurzkettigen Fettsäuren

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.04.2013 - 31.03.2016

Folgen der maternalen Ernährung auf die Skelettmuskulatur des Nachwuchses

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.10.2012 - 30.10.2015

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

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.03.2010 - 28.02.2015

Adipokines and Myokines - Common Language of Muscle and Fat? Establishing a Methodical Platform for Muscle Research in Human, Model and Farm Animals

Finanzierung: SAW

Laufzeit: 01.03.2013 - 29.02.2016

Die Rolle von Protein und Leucin in der Nahrung bei der Regulation der Energiehomöostase im Mausmodell

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.03.2011 - 28.02.2013

Keipert, S., Ost, M., Johann, K., Imber, F., Jastroch, M., van Schothorst, E.M., Keijer, J., Klaus, S.: Skeletal muscle mitochondrial uncoupling drives endocrine cross-talk through induction of FGF21 as a myokine. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 306, E469-E482 (2014).

Missios, P., Zhou, Y., Guachalla, L.M., von Figura, G., Wegner, A., Chakkarappan, S.R., Binz, T., Gompf, A., Hartleben, G., Burkhalter, M.D., Wulff, V., Günes, C., Sattler, R.W., Song, Z., Illig, I., Klaus, S., Böhm, B.O., Wenz, T., Hiller, K., Rudolph, K.L.: Glucose substitution prolongs maintenance of energy homeostasis and lifespan of telomere dysfunctional mice. *Nat. Commun.* 5:4924 (2014).

Ost, M., Werner, F., Dokas, J., Klaus, S., Voigt, A.: Activation of AMPK α 2 is not crucial for mitochondrial uncoupling-induced metabolic effects but required to maintain skeletal muscle integrity. *PLoS ONE* 9(4):e94689 (2014).

Petzke, K.J., Freudenberg, A., Klaus, S.: Beyond the role of dietary protein and amino acids in the prevention of diet-induced obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 1374-1391 (2014).

Voigt, A., Agnew, K., van Schothorst, E.M., Keijer, J., Klaus, S.: Short-term, high fat feeding-induced changes in white adipose tissue gene expression are highly predictive for long-term changes. *Mol. Nutr. Food Res.* 57, 1423-1434 (2013).

Walter, I., Klaus, S.: Maternal high-fat diet consumption impairs exercise performance in offspring. *J. Nutr. Sci.* 3: e61 (2014).

Warneke, W., Klaus, S., Fink, H., Langley-Evans, S.C., Voigt, J.P.: The impact of cafeteria diet feeding on physiology and anxiety-related behaviour in male and female Sprague-Dawley rats of different ages. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 116, 45-54 (2014).

Woting, A., Pfeiffer, N., Loh, G., Klaus, S., Blaut, M.: *Clostridium ramosum* promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *mBio* 5(5):e01530-14 (2014).

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).

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).



Figure 3: Laboratory of the Research Group Physiology of Energy Metabolism

Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf- Epidemiologie Research Group Cardiovascular Epidemiology

Leitung/Head

PD Dr. Cornelia Weikert

Sekretariat/Secretary

Gabriele Weeske

Wissenschaftler/Scientists

Dr. Maria Arregui Rementeria

Dr. Romina di Giuseppe

Doktoranden/Ph.D. Students

Juliane Neubert

Janine Wirth

Studenten/Students

Dr. Annette Czempel (Master)

Lisa Eggebrecht (Master)

Malin Karoline Fjeld (Master)

Karin Römer (Master)

Dr. Jae Hyong Sorgenfrei (Master)



PD Dr. Cornelia Weikert

Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Deutschland und Europa dar. Im Mittelpunkt unserer Forschung steht daher die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Ernährungsfaktoren, Biomarkern, genetischen Varianten und den kardiovaskulären Endpunkten Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz in der Potsdamer EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)-Studie. Im Berichtszeitraum haben wir insbesondere die Beziehungen zwischen Biomarkern des Knochenmetabolismus bzw. zwischen Adipositas-assoziierten Markern und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht. Wie neueste wissenschaftliche Ergebnisse annehmen lassen, wirkt sich eine mediterrane Ernährung günstig auf das Herz-Kreislauf-System aus. Daher untersuchten wir, welche Zusammenhänge zwischen einem mediterranen Ernährungsmuster, seinen Nahrungskomponenten und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen in einem nicht-mediterranen Land bestehen. Diese Forschungsinteressen verfolgen wir ebenfalls im Rahmen des EPIC-cardiovascular disease (CVD)-Konsortiums auf europäischer Ebene. Ferner beteiligten wir uns als Mitglied des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung e. V. aktiv an der Planung einer multimodalen Lebensstilinterventionsstudie zur Senkung der Mortalität und Rehospitalisierungsrate bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Summary

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading causes of death in Germany and Europe. The focus of our research group is to investigate possible relationships between nutritional factors, biomarkers, genetic variants, and the major cardiovascular disease endpoints myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in the Potsdam EPIC (*European Investigation into Cancer and Nutrition*) Study. In the reporting period our work focused on biomarkers of bone metabolism and obesity-associated markers in relation to CVD risk. Newest evidence points to the positive effects of the Mediterranean diet on the cardiovascular system, so we investigated the relationships between a Mediterranean-style diet, its components, and CVD risk in a non-Mediterranean country. The same research interests are pursued within the framework of the EPIC-CVD consortium at a European level. Furthermore, as members of the German Center of Cardiovascular Research, we also contributed to the planning of a multimodal lifestyle intervention study to decrease mortality and rehospitalization in patients with coronary heart disease.

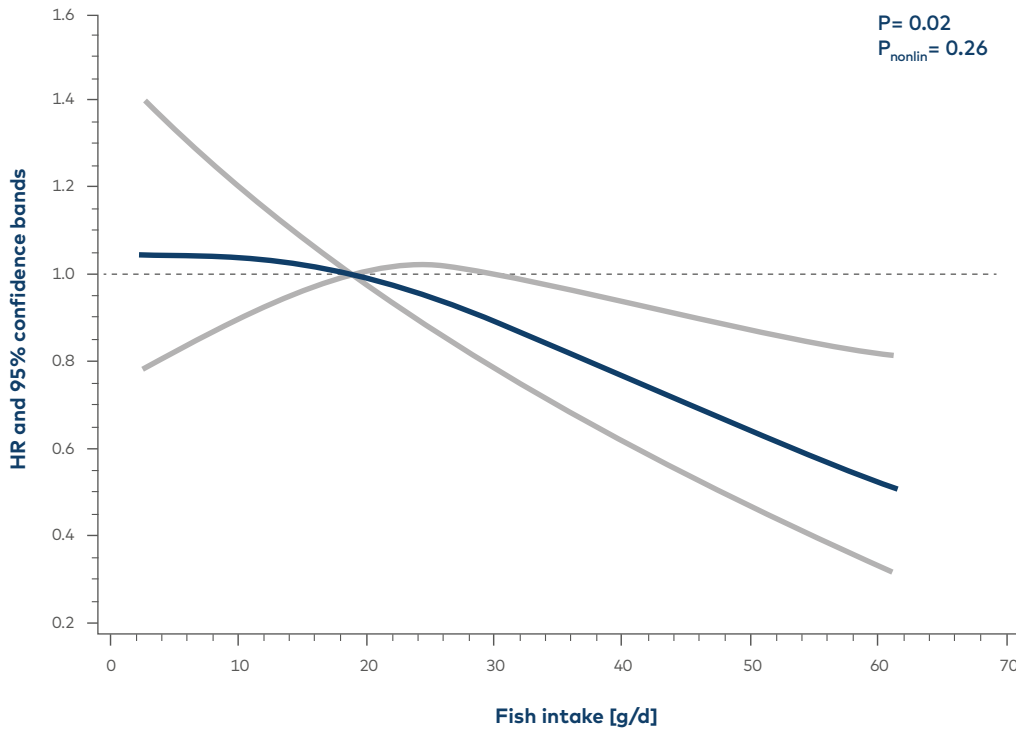


Figure 1: Graph of fish consumption and heart failure risk derived by restricted cubic spline Cox regression analysis. Restricted cubic spline Cox regression analysis was performed using knots at the 5th, 50th (reference) and 95th percentile. Hazard ratios and 95% confidence bands (dotted lines) are stratified by age and adjusted for sex, total energy intake, education, smoking, physical activity, BMI, waist circumference, prevalent comorbidities (diabetes, hypertension, hyperlipidemia) and all remaining tMED score components (continuously). P for nonlinearity was computed using the Wald chi-square test.

Selected Projects

Mediterranean style diet and its components

The Mediterranean diet, characterized by high consumptions of fruit and nuts, vegetables, cereals, legumes, fish and olive oil, a moderate drinking of alcohol and low intakes of meat and milk products, reflects a dietary pattern with a high cardioprotective potential. We investigated, for the first time in a prospective cohort study, whether the adherence to a predefined Mediterranean-style diet and its components was associated with the risk of developing heart failure (HF). We observed in the Potsdam EPIC Study an inverse association between higher adherence to such a diet and the risk of HF. Further analyses revealed that this association was mainly driven by low meat, moderate alcohol, and high fish consumption (Fig. 1).

Furthermore, we were interested in the relationship between nuts, as an important component of the Mediterranean diet, and stroke risk. A protective role of nuts against coronary heart disease is well established. In contrast, the association between nut consumption and stroke remains unclear. Though in middle-aged German men and women we observed no significant dose-response relationships between nut consumption and the risk of developing total stroke, fatal and nonfatal, or ischemic stroke, our results are in agreement with earlier large epidemiologic studies in the United States. Overall, in our study nut consumption was low, as in previous studies. Yet, results from the *Preven*ción con *Dieta Mediterránea* trial (PREDIMED),

in which a Mediterranean diet was supplemented with mixed nuts or extra-virgin olive oil, showed a significantly reduced stroke risk. Indeed, these findings point out that a higher intake of nuts, in a context of a healthy diet, may have additional favorable protective effects.

Novel adipokines and cardiovascular diseases

Adipose tissue is an endocrine and paracrine organ that releases a great number of bioactive compounds named adipokines. Aberrant adipokine discharge, linked to obesity, is thought to increase the risk to develop cardiovascular diseases (CVD). Continuing with our investigations initiated with adiponectin, we aim to add further understanding to the role of adipokines in the etiology of myocardial infarction, stroke and heart failure. We are mainly interested in novel adipokines identified in recent profiling studies, with particular attention to retinol binding protein 4, omentin and chemerin, all of which have been suggested to play a role in the development of metabolic abnormalities such as insulin resistance. In large prospective epidemiological studies such as EPIC, biomarkers can often be measured only at baseline. Therefore, our first goal was to investigate whether these biomarker values are stable over a certain time period. We have evaluated the reliability of the adipokines of our interest, finding very good reliability. Furthermore, preliminary results for the association of omentin and CVD were in line with those results reported by us for adiponectin.

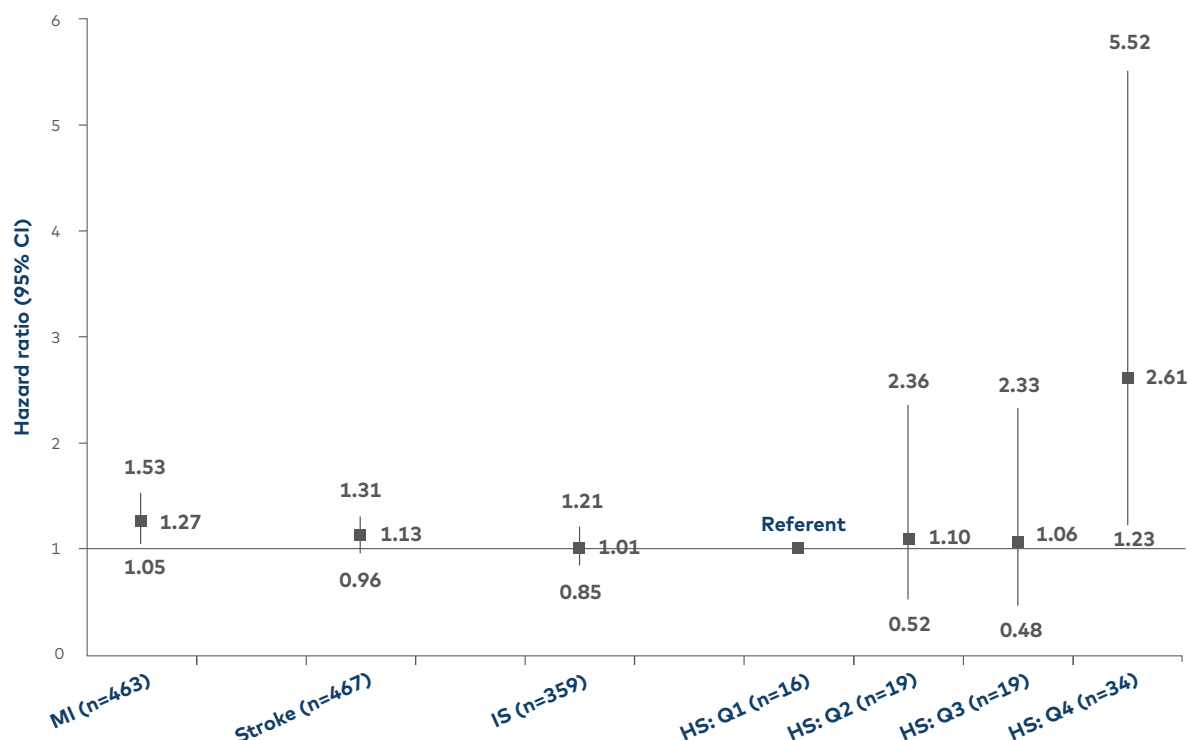


Figure 2: Hazard Ratio and 95 % Confidence Interval (95 % CI) of myocardial infarction (MI), stroke, and its subtypes [ischemic stroke (IS), and hemorrhagic stroke (HS)] per doubling of FGF23 concentrations (MI, stroke, and IS) and by quartiles (Q1 to Q4) of FGF23 (HS) in the EPIC-Germany case-cohort studies. Adjusted for age, sex, laboratory batch, smoking status, prevalent hypertension, hyperlipidemia and diabetes, estimated glomerular filtration rate, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, dietary calcium and phosphorus intake.



Figure 3 : Blood pressure measurement. High blood pressure is a risk factor for stroke and myocardial infarction.

Bone mineral metabolism and cardiovascular disease

Over the last decade, the skeleton has emerged as an endocrine organ attracting substantial interest in the field of bone mineral metabolism. Furthermore, recent studies support a possible cross-talk between skeleton and adipose tissue. Fibroblast growth factor 23 (FGF23), parathyroid hormone (PTH), and vitamin D are all markers related to bone mineral metabolism. FGF23 is a hormone mainly secreted by osteocytes and osteoblasts in bone, which affects phosphate and vitamin D metabolism. Also, it regulates the expression of its coreceptor, α -klotho, and PTH levels. Basic research suggests a mechanistic link between FGF23 excess and left ventricular hypertrophy. Therefore, we were interested in the association between FGF23, PTH, and vitamin D levels and the development of heart failure (HF). Potsdam EPIC data revealed a positive relationship between plasma FGF23 levels and HF risk. PTH was related to HF risk only in obese individuals. Based on the recent discovery that FGF23 regulates renal sodium and blood pressure, thus leading to hypertension and heart hypertrophy, we additionally hypothesized that FGF23 might also be involved in the pathophysiological mechanisms of myocardial infarction (MI) and stroke. Indeed, we observed significant positive relationships between higher FGF23 levels and the risk of developing total cardiovascular diseases, MI and hemorrhagic stroke (HS) in the EPIC-Germany cohort (Fig. 2). These associations were independent of established cardiovascular risk factors, including kidney function. This was the first study showing positive associations between circulating FGF23 and risk of both MI and HS in a Caucasian population.



Figure 4: Blood samples from EPIC participants, which are used to analyze biomarkers, are stored in liquid nitrogen.

Drittmittelprojekte External Funding

Determination of arginine derivatives in the EPIC cohort
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2014 - 30.06.2015

Metabolische Dysfunktion und Volkskrankungen, Teilprojekt: Metabolische Dysfunktion, Entzündung und kardiovaskuläre Krankheiten sowie metabolische Dysfunktion und Tumorerkrankungen
Finanzierung: MDC-Berlin-Buch
Laufzeit: 01.01.2012 - 31.12.2016

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

Osteoprotegerin und neue Zusammenhänge zwischen Knochenmetabolismus, Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Finanzierung: Elsbeth Bonhoff Stiftung
Laufzeit: 01.09.2014 - 31.08.2015

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Arregui, M., Buijsse, B., Fritsche, A., di Giuseppe, R., Schulze, M.B., Westphal, S., Isermann, B., Boeing, H., Weikert, C.: Adiponectin and risk of stroke: prospective study and meta-analysis. *Stroke* 45, 10-17 (2014).

di Giuseppe, R., Kühn, T., Hirche, F., Buijsse, B., Dierkes, J., Fritsche, A., Kaaks, R., Boeing, H., Stangl, G.I., Weikert, C.: Plasma fibroblast growth factor 23 and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Germany case-cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 30, 131-141 (2015).

di Giuseppe, R., Buijsse, B., Hirche, F., Wirth, J., Arregui, M., Westphal, S., Isermann, B., Hense, H.W., Dierkes, J., Boeing, H., Stangl, G.I., Weikert, C.: Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, and risk of heart failure: a prospective, case-cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 947-955 (2014).

di Giuseppe, R., Fjeld, M.K., Dierkes, J., Theofylaktopoulos, D., Arregui, M., Boeing, H., Weikert, C.: The association between nut consumption and the risk of total and ischemic stroke in a German cohort study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 69, 431-435 (2015).

Holmes, M.V., ... , Weikert, C., Boeing, H., ... , Bergmann, M.M., ... , Casas, J.P.; InterAct Consortium: Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 349:g4164 (2014).

Jacobs, S., Kröger, J., Floegel, A., Boeing, H., Drogan, D., Pischon, T., Fritsche, A., Prehn, C., Adamski, J., Isermann, B., Weikert, C., Schulze, M.B.: Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffee consumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 100, 891-900 (2014).

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).

Wirth, J., Buijsse, B., di Giuseppe, R., Fritsche, A., Hense, H.W., Westphal, S., Isermann, B., Boeing, H., Weikert, C.: Relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide, obesity and the risk of heart failure in middle-aged German adults. *PLoS ONE* 9(11): e113710 (2014).

Wirth, J., di Giuseppe, R., Wientzek, A., Katzke, V.A., Kloss, M., Kaaks, R., Boeing, H., Weikert, C.: Presence of gallstones and the risk of cardiovascular diseases: The EPIC-Germany cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 22, 326-334 (2015).

Buchbeiträge/Book Articles

di Giuseppe R, Wirth J, Weikert C.: Coffee and Risk of Cardiovascular Disease: An Overview of Epidemiologic Studies. In: Preedy, V. (ed.) *Coffee in Health and Disease Prevention*. Elsevier, Academic Press, 377-385 (2014).

Nachwuchsgruppe Fettzell-Entwicklung Emmy Noether-/ ERC-Gruppe

Junior Research Group
Adipocyte Development
Emmy Noether/ERC
Group

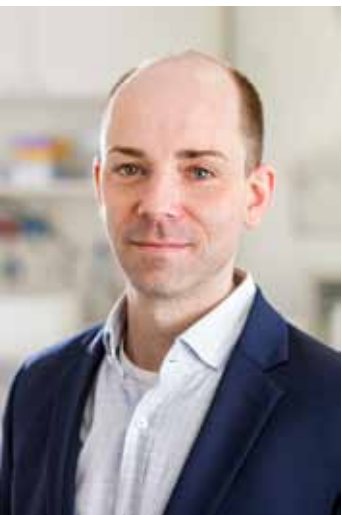
Leitung/Head
Dr. Tim Julius Schulz

Sekretariat/Secretaries
Susanne Böttcher
Stefanie Reden

Wissenschaftler/Scientists
Dr. Carla Bocian
Dr. Sabrina Gohlke

Doktoranden/Ph.D. Students
Thomas Ambrosi
Antonia Graja
Anne-Marie Lau
Jochen Steinbring

**Technische Mitarbeiter/
Technicians**
Nicole Dittberner
Susann Richter
Susanne Trautwein



Dr. Tim Julius Schulz

Zusammenfassung

Alterungsprozesse begünstigen die Entstehung von Adipositas und metabolischen Störungen wie Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen. Dabei sind die Alterungsprozesse nicht nur von vermehrten Ablagerungen weißer Adipozyten (Fettzellen) in den regulären Fettdepots begleitet. Sie tragen auch zu ekto-
pischen* Lipid- bzw. Fettzell-Ansammlungen in anderen Geweben bei, was deren Regenerationsfähigkeit verringert. Entsprechend 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 Nachwuchsgruppe untersuchen, ob Alterungsprozesse die Spezifikation des zellulären Entwicklungsprogramms adipogener Stammzellpopulationen verändern und auf diese Weise pathologische Veränderungen alternder Gewebe begünstigen. Zum einen stehen hierbei Arbeiten im Vordergrund, die alterungsbedingte, zell-intrinsische Veränderungen der Stamm- bzw. Vorläuferzellen analysieren. Zum anderen erforschen die Wissenschaftler die Einflüsse der molekularen und zellulären Mikroumgebung, der sogenannten Stammzellnische, auf die altersbedingte Dysfunktion von Stamm- bzw. Vorläuferzellpopulationen. Zur Stammzellnische zählen sowohl die unmittelbare Umgebung in Form von Nachbarzellen und extrazellulärer Matrix, als auch endokrine Signale aus der Blutzirkulation. Übergeordnetes Ziel dieser Studien ist es, herauszufinden, inwieweit Alterungsprozesse die Gewebefunktion, die Erneuerung von Zellen (Regeneration) und den systemischen Energiestoffwechsel beeinflussen.

* ektopisch: nicht am physiologischen Ort befindlich

Summary

Aging promotes the development of obesity, which is reflected by an increased incidence of pathological overweight in the elderly. These aging-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-storing cells in other tissues, 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 are investigating whether aging alters the developmental determination of adipogenic stem cell lineages and thus promotes the ectopic formation of atypical white adipocytes. Specific emphasis is on (a) studying the age-related cell-autonomous changes in tissue-resident adult stem cells and (b) addressing the age-related effects of the micro-environment, the so-called stem cell niche. This includes changes in the immediate neighboring cells and extracellular matrix as well as endocrine signals from the circulation. The overall objective of these studies is to determine to which extent aging processes influence tissue function, the renewal of cells (regeneration), and the systemic energy metabolism.

* ectopic: occurring at an abnormal location in the body



Figure 1: Laboratory of the Junior Research Group Adipocyte Development Emmy Noether/ERC Group

Selected Projects

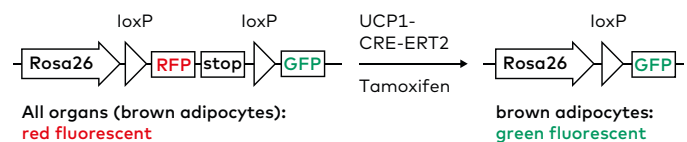
Brown adipogenic potential: Development of a brown adipocyte reporter system

Aging leads to impaired formation of brown adipocytes. To identify possible mechanisms that reduce brown adipogenesis, an *in vitro* reporter system of brown adipocyte formation is being developed (Fig. 2). To this end, a transgenic mouse model is generated using the Cre/loxP-System that labels white adipocytes by red fluorescence and brown adipocytes by green fluorescence. Using flow cytometry, primary progenitor cells can be isolated from brown and white fat depots and analyzed in *in vitro* cultures to test individual signals for their ability to affect brown adipocyte formation. Known inducers that promote brown adipogenesis, such as rosiglitazone (Rosi) and the bone morphogenetic protein 7 (BMP7), serve as positive controls and allow quantification of uncoupling protein 1 (UCP1)-positive brown adipocytes versus white adipocytes that do not express UCP1 (UCP1-negative; Fig. 2, lower panels). In subsequent screens involving the use of different extraction methods for proteins and different metabolite species, these candidates will be analyzed with regard to their effects on brown adipogenesis.

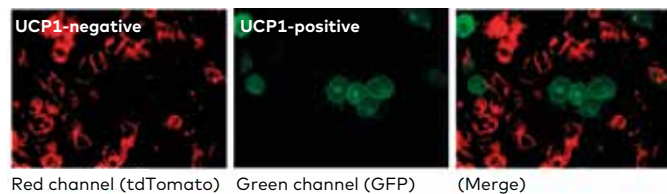
Isolation and characterization of fibro-adipogenic progenitors from metabolic tissues

Fibro-adipogenic progenitors (FAPs) occur in multiple organs and contribute to tissue homeostasis by providing extracellular matrix and other stem cell niche factors that control normal cellular regeneration by tissue-resident adult stem cells. Using flow cytometry (Fig. 3 and 4), this specialized population of cells was identified and isolated from white and brown adipose tissues, skeletal muscle and bone by positive selection for cells expressing stem cell

In vitro UCP1-reporter system



(40x magnification)



Quantification

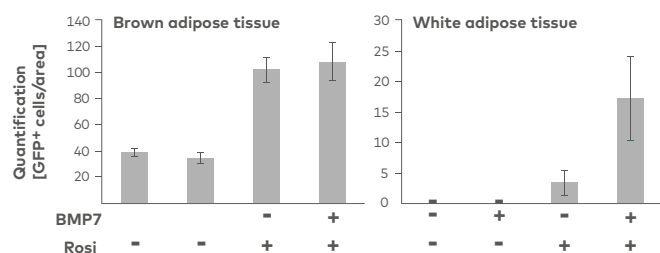


Figure 2: Development of an *in vitro* UCP1-reporter system. Using the Cre/loxP system, a mouse strain expressing CRE-recombinase (CRE) under the control of the *UCP1* promoter is crossed with the *Rosa26*-mTmG-reporter mouse strain, where CRE-mediated recombination switches cell fluorescence from red to green. CRE activity is additionally controlled by tamoxifen (upper panel). Progenitor cells were isolated from brown and white adipose tissue and treated with tamoxifen during differentiation. As CRE is only expressed in UCP1-positive, brown adipocytes, only this cell type will show green fluorescence as opposed to red fluorescence in UCP1-negative, white adipocytes (middle panels). Quantification shows that activation of UCP1-expression, i.e., CRE recombination, is higher in brown adipocytes and responds to typical stimulatory signals such as BMP7 and Rosi.

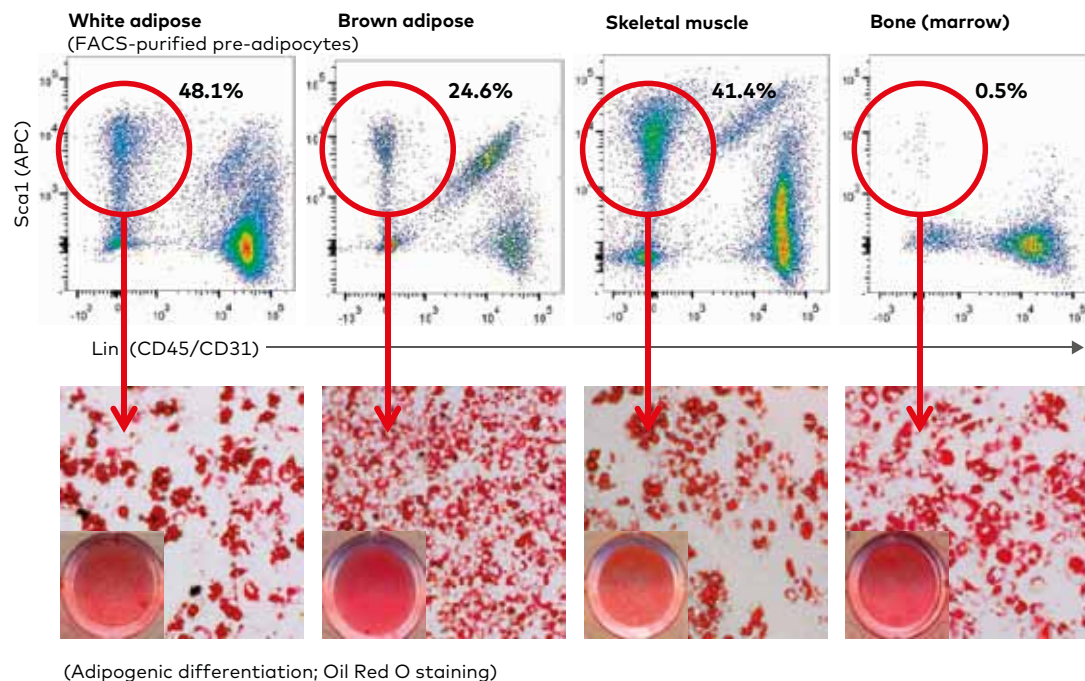


Figure 3: Functional analysis of adipogenic cells in metabolic tissues. Using flow cytometry, cells expressing a specified configuration of surface marker proteins can be isolated. To purify progenitor cells with adipogenic capacities from the four indicated tissues, positive selection for Sca1 and negative selection for CD45 and CD31, which respectively label hematopoietic and endothelial cells, were employed (upper row of panels). These cells display a high capacity for *in vitro* adipogenic differentiation as shown by triglyceride-specific Oil Red O staining (lower row of panels).

antigen 1 (Sca1) and negative selection for the cell surface markers cluster of differentiation 45 (CD45) and CD31, that label hematopoietic and endothelial cells, respectively (Fig. 3, upper panels). Further lineage tracing provided supportive evidence that this common cell type is of a non-endothelial and non-hematopoietic developmental origin. Functional analysis established the predominantly adipogenic potential of these cell populations in all different tissues (Fig. 3, lower panels), altogether indicating functional and developmental homogeneity throughout different target tissues. To determine the effects of aging on FAPs and, relatedly, tissue homeostasis and regeneration, genome-wide gene expression analysis was conducted on FAPs isolated from all four tissues to identify the molecular mechanisms that control their formation and function. In the subsequent steps, candidate genes affected in all cell populations will be retrieved and analyzed using *in vitro* and *in vivo* experimental strategies.

Metabolic changes elicited by compensatory browning

In previous studies in cooperation with Professor Tseng at the Joslin Diabetes Center we established that activation of the bone morphogenetic protein (BMP)-signaling cascade is critical for the formation of classical brown adipocytes as well as the recruitment of beige/brite adipocytes within white adipose tissue. In line with these findings, loss of BMP-signaling by conditional ablation of the BMP-receptor type 1A (BMPR1A) in classical brown adipocyte progenitors resulted in a paucity of the interscapular depots of brown fat. This in turn led to a compensatory conversion of white into beige/brite adipocytes within the regular depots of white adipose tissue. Similarly, surgical denervation of the interscapular brown fat led to atrophy and compensatory browning. This study also established that increased browning is due to increased sympathetic input to white adipose tissues and that this process is fully sufficient to restore normal energy balance and resistance to diet-induced obesity. Hence, compensatory browning represents a redistribution of brown adipocytes since the overall amount of UCP1-expressing brown adipocytes does not increase. Our subsequent studies have shown that these mice are resistant to develop high-fat diet-associated insulin resistance and we are currently exploring the underlying molecular mechanisms of this process.

Drittmittelprojekte External Funding

Emmy Noether Research Group, German Research Foundation (DFG): Adipogenic Stem Cells and the Stem Cell Niche: How Age Controls Brown Adipose Tissue Development, Systemic Energy Metabolism and Obesity
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.09.2012 - 31.08.2017

ERC Starting Grant by the European Research Council (ERC): The Role of Ectopic Adipocyte Progenitors in Age-related Stem Cell Dysfunction, Systemic Inflammation, and Metabolic Disease
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.03.2013 - 28.02.2018

Leibniz-Award for ERC Starting Grant; Prämie der Leibniz-Gemeinschaft für ERC-Starting Grant
Finanzierung: Leibniz-Gemeinschaft
Laufzeit: 01.01.2013 - 31.12.2013

Figure 4: A large number of pre-adipocytes can be identified and analyzed by FACS® (Fluorescence Activated Cell Sorting) analysis.

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Lau, A.M., Tseng, Y.H., Schulz, T.J.: Adipogenic fate commitment of muscle-derived progenitor cells: isolation, culture, and differentiation. *Methods Mol. Biol.* 1213, 229-243 (2014).

Weimer, S., Priebs, J., Kuhlowl, D., Groth, M., Priebe, S., Mansfeld, J., Merry, T.L., Dubuis, S., Laube, B., Pfeiffer, A.F., Schulz, T.J., Guthke, R., Platzer, M., Zamboni, N., Zarse, K., Ristow, M.: D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat. Commun.* 5:3563 (2014).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Graja, A., Schulz, T.J.: Mechanisms of aging-related impairment of brown adipocyte development and function. *Gerontology* 61, 211-217 (2015).

Schulz, T.J., Tseng, Y.-H.: Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochem. J.* 453, 167-178 (2013).

Schulz, T.J., Tseng, Y.-H.: Systemic control of brown fat thermogenesis: integration of peripheral and central signals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1302, 35-41 (2013).



Nachwuchsgruppe Psychophysiologie der Nahrungswahrnehmung Junior Research Group Psychophysiology of Food Perception

Leitung/Head
Dr. Kathrin Ohla

Doktoranden/Ph.D. Students
Sherlley Amsellem
Richard Höchenberger
Mia Marjanovic (28.02.2013*)

Studenten/Students
Juliane Brückner (Master)
Silvya Korn (Bachelor)
Franziska Machens (Diplom)

**Technischer Mitarbeiter/
Technician**
Andrea Katschak

*Ausscheidungsdatum/departed on



Dr. Kathrin Ohla

Zusammenfassung

Die Fähigkeit zu schmecken ist für die Nahrungsauswahl und das Entstehen von Nahrungsvorlieben entscheidend. Eine gestörte Wahrnehmung oder hedonische Bewertung des Geschmacks kann ein gestörtes Essverhalten fördern, das wiederum eine Fehl- oder Überernährung begünstigt. Zum Beispiel sind besonders häufig ältere, in ihrer Geschmacks- und Geruchswahrnehmung eingeschränkte Menschen unter- oder mangelernährt, da sie durch den Verlust ihrer sensorischen Fähigkeiten die Freude am Essen verlieren. Zu viel zu essen stellt dagegen das andere Extrem dar, denn eine übermäßige Kalorienaufnahme kann unter anderem zu Übergewicht und Adipositas (Fettsucht) führen, die sich zu einer globalen Epidemie entwickelt haben.

Um dazu beizutragen, unsere Nahrungsmittelauswahl und unser Essverhalten besser zu begreifen, ist es notwendig, die grundlegenden Mechanismen zu verstehen, die für das Geschmacksempfinden, die Wahrnehmung von Nahrungsmitteln sowie die damit verbundenen Erfahrungen eine Rolle spielen. Daher untersucht die Nachwuchsgruppe seit Juni 2012 die Mechanismen, welche die Wahrnehmung und Bewertung von Nahrungsreizen im Menschen beeinflussen und steuern. Nahrungsreize sind komplex und umfassen neben dem Geschmack und Geruch u. a. auch visuelle Sinneseindrücke („das Auge isst mit“), die das Gehirn zu einem einheitlichen Wahrnehmungseindruck kombiniert.

Summary

The ability to taste is crucial for food choice and the formation of food preferences. Impairments in taste perception or hedonic experience of taste can cause deviant eating behavior, which in turn may promote mal- or supernutrition. Under- or malnutrition is found particularly in the elderly, who experience reduced pleasure during food consumption due to impairment or loss of sensory function, like the ability to taste and to smell. Excess food intake constitutes the other extreme; excessive calorie intake can lead to overweight and obesity, which has become a global epidemic.

In order to contribute to a better understanding of food choice and food intake behavior, we need to understand the basic mechanisms involved in taste and food perception as well as experiences with food. Therefore, since June 2012, the group investigates the mechanisms that affect and regulate the perception and evaluation of food stimuli in humans. Food stimuli are complex, comprising taste, smell, and visual sensations („a feast for the eyes“), among others, which the brain combines to a unitary percept.

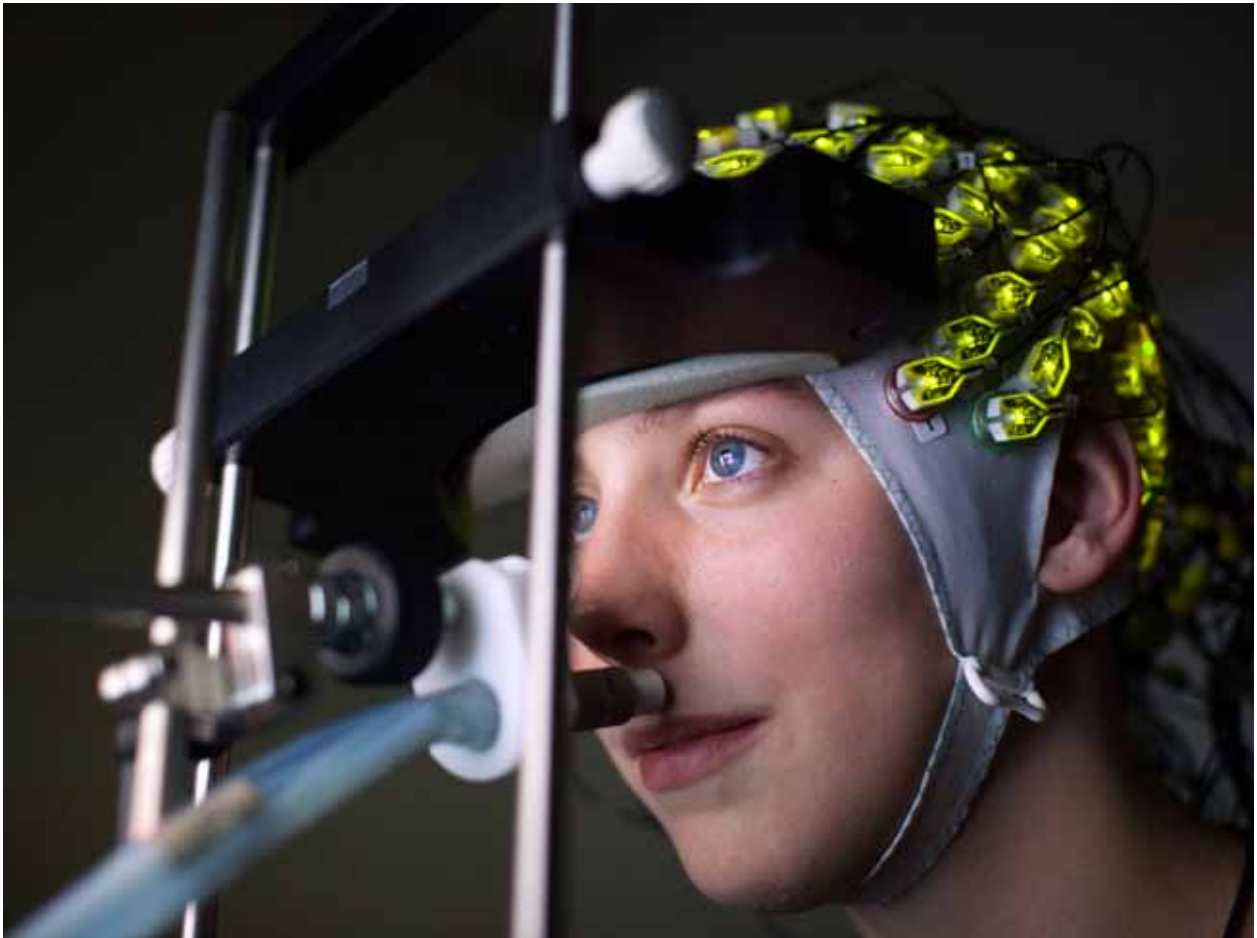
Selected Projects

Cortical processing of taste

In most species, the sense of taste is the key to distinction of potentially nutritious or harmful food constituents and thereby for the acceptance (or rejection) of food. The repertoire of human taste perception can be described in terms of at least five basic tastes or qualities: salty, sweet, umami, sour, and bitter, with the latter two being indicative of potentially harmful substances. In addition to taste quality, the strength or intensity of a taste influences food acceptance; for example, low to moderate levels of salt are appreciated in many foods, whereas an oversalted meal most likely causes aversion and rejection. Both taste quality and intensity influence taste hedonics, which constitute the third most pertinent feature characterizing taste.

It is currently unknown how, when, and where taste perceptions are established in the cortex and whether these are used for perceptual decisions. The overall primary aim of the project is to identify the brain mechanisms of gustatory perception and their relevance for behavior (Fig.1). Specifically, we want to identify the cortical networks that process the three most relevant taste attributes, i.e., intensity, quality and hedonics, and investigate their interrelation.

Figure 1: A participant is getting ready to taste various solutions while her brain activity is recorded with electroencephalography (EEG).



Multisensory integration during food perception

Food perception is multisensory in nature; the visual appearance (e.g., color; Fig. 2), smell, taste, sound (e.g., crunchiness), texture (e.g., creaminess), and temperature of a food influence its perception and, eventually, all attributes together determine whether this food will be accepted. The brain mechanisms that enable us to perceive a food as one coherent percept (e.g., an apple) rather than as a number of individual sensory experiences (e.g., the red color, sweet taste, apple smell) are yet to be unveiled. In the quest to unravel the mechanisms underlying the merging of the senses, two questions are of importance. First, are different emphases placed on gustatory, olfactory and visual information during food perception or, in other words, which sense, if any, dominates the overall percept of a food? Second, are specific temporal sequences of sensory information inflow necessary for multisensory integration to occur? The latter question is of high ecological relevance because the sequence of sensory inputs varies: before ingestion, the visual appearance and smell of a food constitute its primary sensory inputs, while during mastication taste and smell play a major role in food perception. The aim of the project is to identify the cortical

processes underlying multisensory interaction and integration during food perception. To this end, the project combines behavioral and neuronal measures with modelling of perceptual processes.

Figure 2: The Food.pics database (Blechert et al., 2014) contains 883 high-resolution photographs of food, food-related and non-food items for experimental research on food perception and eating behavior. The images cover a wide range of food products and have been evaluated by 1,988 participants with respect to various aspects like "familiarity", "desire to eat", "emotionality" or "palatability". Macronutrients and portion size information are provided for all foods. Food images can be categorized for example according to their energy density and degree of processing (A). The database comprises food-related objects such as kitchen utensils and food packages as well as non-edible natural and man-made objects (B). For each image, physical properties are provided, like RGB-color, complexity or contrast (C). The images as well as the meta data are available to researchers and allow custom-made selection of image material (e.g., food items that 20- to 40-year-old women desire to eat or particularly colorful foods) for specific research questions.

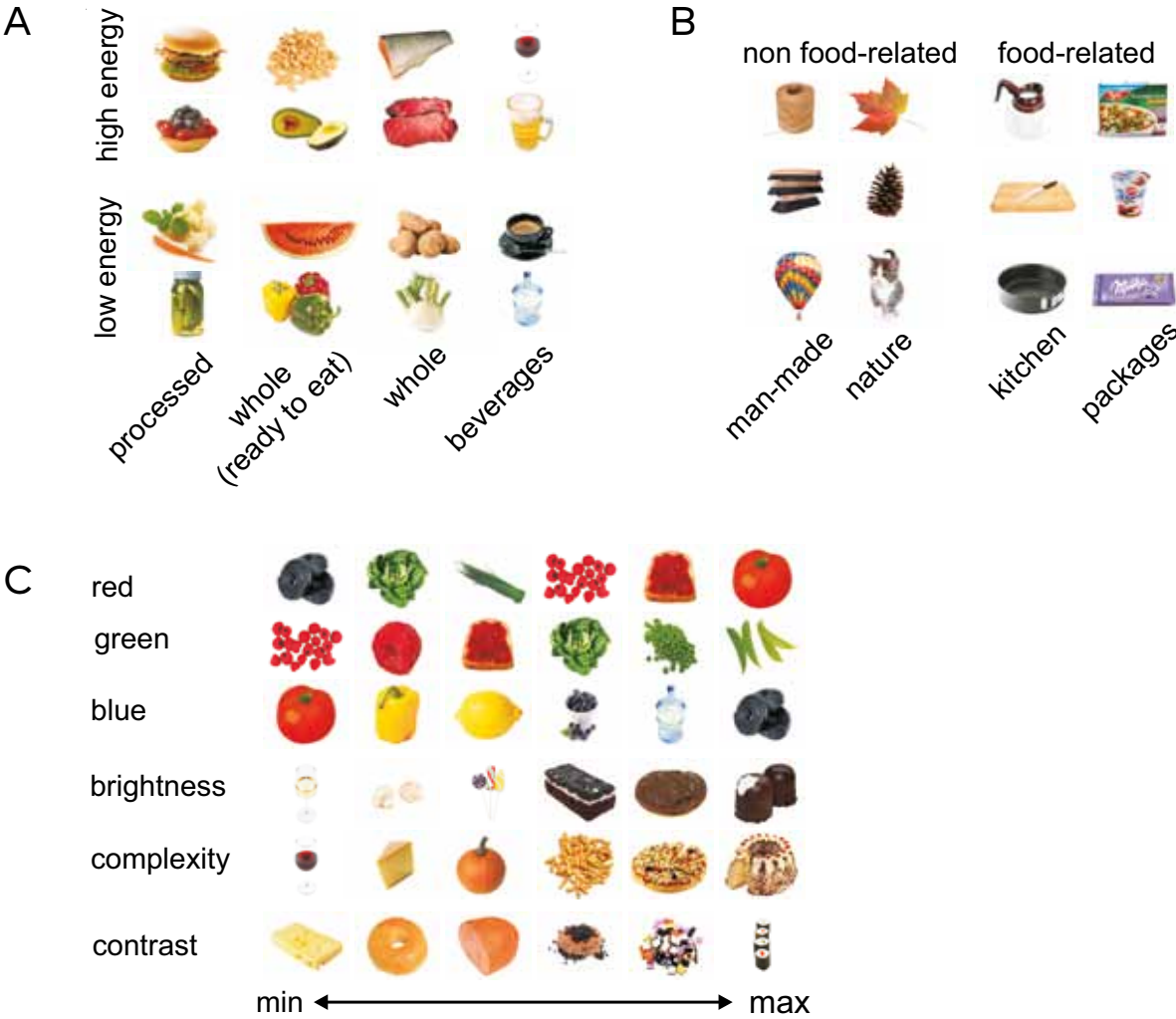




Figure 3: Exterior view of the computer-supported gustometer for testing taste perception. This high-precision device dispenses different amounts of solutions for taste tests.

Expectation- and experience-dependent modulation of taste perception

We constantly sample our environment for information or cues that lead to expectations about future events (e.g., the smell of fresh baked goods suggests their availability). Expectations about upcoming sensory events bias perception toward these anticipated events and lead to facilitated (e.g., expedited) processing when expectations are met, while perception is hindered when expectations are violated. For example, a bitter beverage is perceived bitterer when a sweet beverage rather than a bitter one was expected. Expectations are elicited by everyday experiences such as smells or labels on a package and the result of prior experiences leading to the formation of learned associations. In this project, we investigate expectancy-driven modulation of subjective taste experience and the underlying brain mechanisms. In particular, we will investigate to which extent context information shapes attributes like edibility or pleasure of a subsequent taste.

Drittmittelprojekte

External Funding

Netzwerkprojekt Comparing apples with oranges: A differential view on neuroenhancement; Teilprojekt: Nutritional intervention

Finanzierung: Volkswagen Stiftung

Laufzeit: 01.06.2011 - 31.12.2014

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

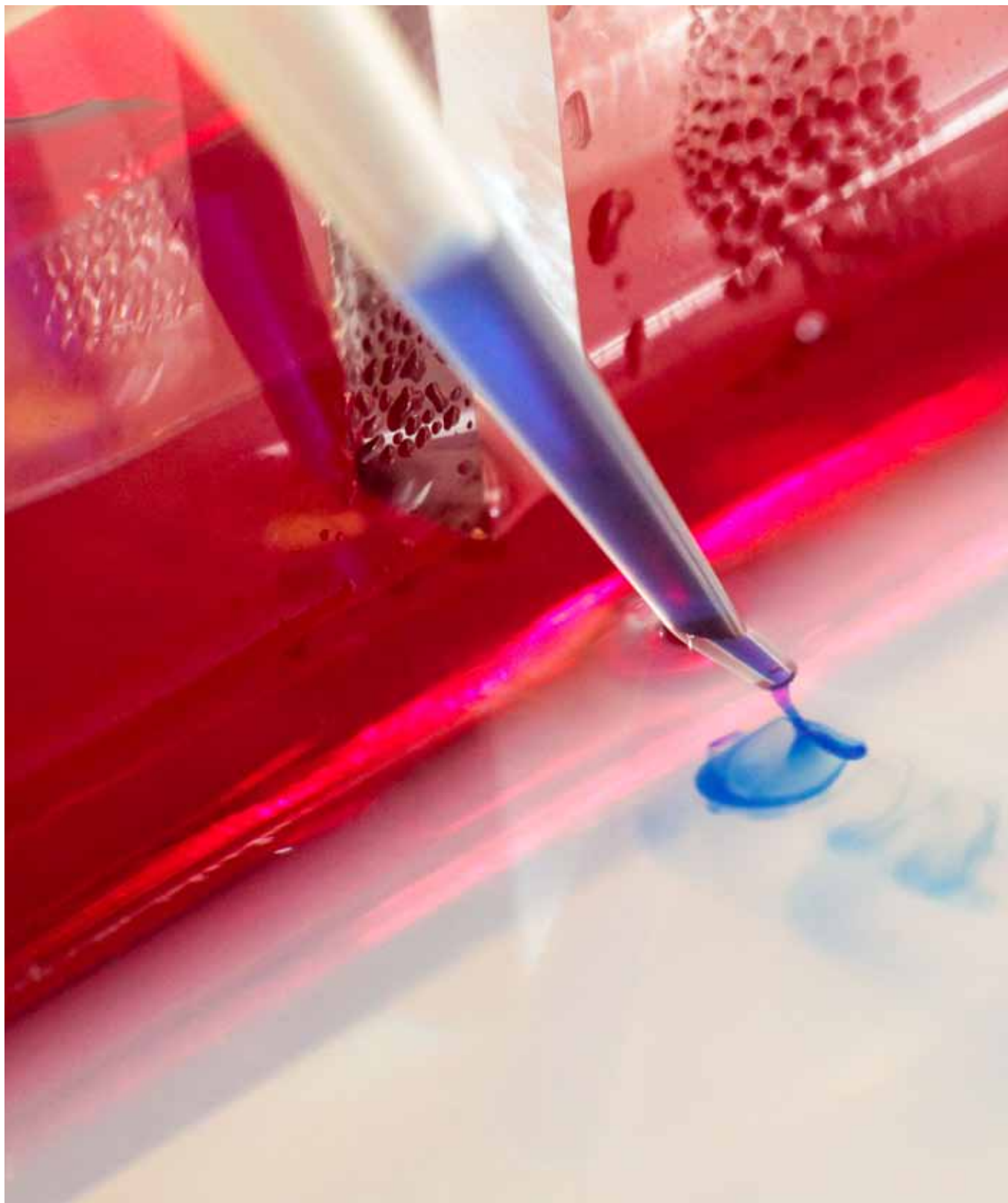
Blechert, J., Meule, A., Busch, N.A., Ohla, K.: Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Front. Psychol.* 5:617 (2014).

Seubert, J., Ohla, K., Yokomukai, Y., Kellermann, T., Lundström, J.N.: Superadditive opercular activation to food flavor is mediated by enhanced temporal and limbic coupling. *Hum Brain Mapp.* 36, 1662-1676 (2015).

Toepel, U., Ohla, K., Hudry, J., le Coutre, J., Murray, M.M.: Verbal labels selectively bias brain responses to high-energy foods. *Neuroimage* 87, 154-163 (2014).

74 | **Start-up-Labs**

Start-up Labs





- 76 | **Start-up-Lab**
Selen und Colonkrebs
Start-up Lab
Selenium and Colon Cancer
- 79 | **Start-up-Lab**
Genotoxische Nahrungs-
mittelkontaminanten
Start-up Lab
Genotoxic Food
Contaminants
- 82 | **Start-up-Lab**
Epigenetik der Adipositas
Start-up Lab
Epigenetics of Adiposity
- 85 | **Start-up-Lab**
Mikrobiota und Entzündung
Start-up Lab Microbiota
and Inflammation

Start-up-Lab Selen und Colonkrebs

Start-up Lab Selenium and Colon Cancer

Leitung/Head

Dr. Anna Kipp

Doktoranden/Ph.D. Students

Martin Bertz

Franziska Hiller

Studenten/ Students

Katrin Kühn (Master)

Manuel Modräger (Master)

Lisa Oldorff (Master)

Maria Schröder (Bachelor)

Technische Mitarbeiter/Technicians

Karolin Besselt

Stefanie Deubel

Die Gruppe besteht seit 1. Januar 2012.

The group exists since January 1, 2012.



Dr. Anna Kipp

Zusammenfassung

Das essentielle Spurenelement Selen wird in Selenoproteine eingebaut und ist so an vielfältigen Stoffwechselprozessen beteiligt. Interventionsstudien am Menschen zeigen, dass eine suboptimale Selenversorgung mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, an Krebs zu erkranken. In Europa ist die Selenversorgung der Bevölkerung vergleichsweise niedrig. Deshalb ist es von besonderem Interesse, die Konsequenzen einer suboptimalen Selenversorgung auf molekularer Ebene zu untersuchen und die Funktionen von Selenoproteinen genauer zu charakterisieren. Im Fokus unserer Forschung stehen dabei die Glutathionperoxidase 2 (GPx2) und weitere im Darmepithel exprimierte Selenoproteine.

Summary

Selenium is incorporated into selenoproteins and is thus involved in many metabolic processes. Human intervention trials have shown that a suboptimal selenium supply is associated with a higher risk to develop cancer. In the European population, selenium intake is not sufficient to maximize selenoprotein expression. Thus it is of great interest to further characterize selenoprotein functions and the consequences of a suboptimal selenium supply. The focus of our research is on glutathione peroxidase 2 (GPx2), as well as on additional selenoproteins expressed in the intestinal epithelium.

Selected Projects

Consequences of a suboptimal selenium supply

We established a mouse model for a suboptimal selenium status and analyzed its effects on the transcriptome of the colon and leukocytes as well as on the hepatic metabolome. The Wnt signaling pathway was first identified for its role in carcinogenesis, and was one of the pathways found to be more active in the colon of mice with a suboptimal selenium status than in those with an adequate supply. Changing the activity of the Wnt pathway has major consequences, because it affects the expression of genes involved in proliferation processes and, thus, tumor cell growth. Currently we are analyzing on the cellular level how selenium modifies the activity of the Wnt pathway. In leukocytes, a suboptimal selenium status resulted in the inhibition of many NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) target genes and thus could explain impaired immune response in selenium-restricted mice. Metabolite profiling in the liver predominantly revealed changes in cysteine and carbon-one metabolism. Increased taurine levels suggested an enhanced cysteine flux through the salvage pathway whereas increased homocysteine levels appeared to be a consequence of a massive down-regulation of cystathionine- β -lyase and a reduced flux through the transsulfuration pathway in mice with suboptimal selenium supply. Altogether these changes add to the knowledge about selenium-sensitive metabolic processes and will be further characterized in the future.

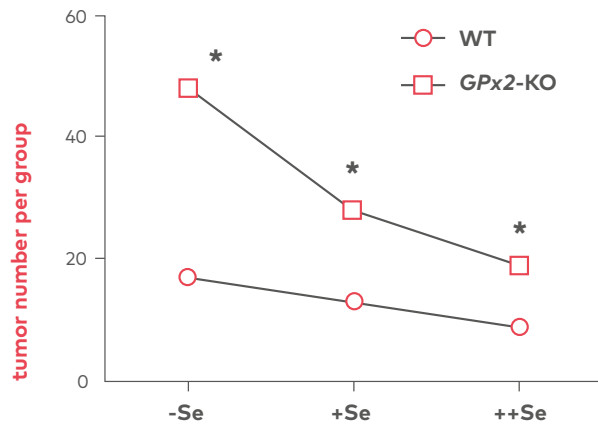
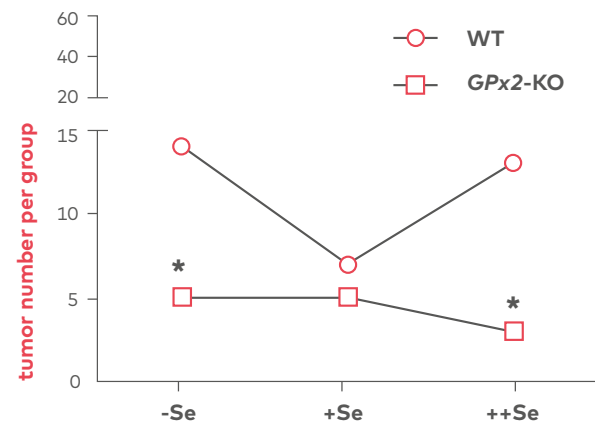
A AOM/DSS (n=10)**B** AOM (n=20)

Figure 1: Tumor development was induced by a combined application of azoxymethane (AOM) and dextran sulfate sodium (DSS) (A), or by injecting 6 x AOM (B) in mice with a knockout of the GPx2 gene (GPx2-KO) or wild-type controls (WT). The selenium status was modified by feeding an adequate (+Se), supplemented (++Se) or a suboptimal (-Se) selenium diet. Graphs indicate the total tumor number per group. *p < 0.05 vs. respective WT groups using the U test.

How are colitis and colorectal carcinogenesis influenced by the selenoprotein glutathione peroxidase 2 (GPx2)?

In a model of inflammation-induced colorectal carcinogenesis, we showed that glutathione peroxidase 2 (GPx2) acts anti-inflammatory, which thus reduces tumor growth (Fig. 1A). During colitis, GPx2 was up-regulated in the acute as well as in the recovery phase. In the latter, it was specifically localized in highly proliferative crypts in the vicinity of ulcerations. Thus, GPx2 appears to be involved in wound healing and the resolution of inflammation. In contrast to inflammation-driven carcinogenesis, GPx2 supported tumor development in a model of sporadic colon cancer (Fig. 1B). This is in line with impaired clone- and metastasis-forming capacity in patient-derived colonospheres (Fig. 2) upon down-regulation of GPx2. In both models, loss of GPx2 rendered cells more susceptible towards apoptosis, which appears to be important for efficient elimination of damaged cells. In patients, high GPx2 expression was associated with early tumor recurrence, particularly in the recently identified aggressive subtype of human colon cancer. This shows impressively that GPx2 has a dual role during tumor development, which highly depends on the involvement of inflammation. To this end, we will further focus our research on inflammation-associated, redox-regulated signaling cascades and apoptotic processes affected by GPx2.

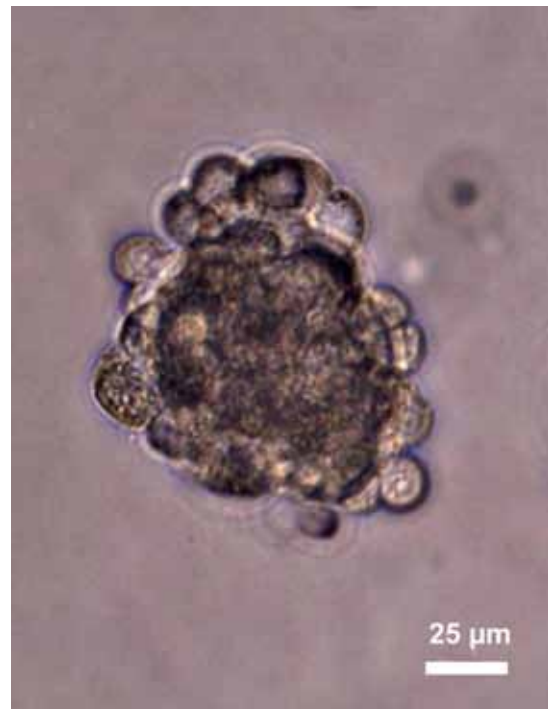


Figure 2: In cell cultures the characteristics of tumors can be studied using 3-dimensional spheres from human HT-29-cells.



Figure 3: Pipetting under sterile bench conditions.

Drittmittelprojekte

External Funding

Funktion der GPx2 im gesunden Darm während entzündlicher Prozesse und der colorektalen Kanzerogenese

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.01.2012 – 30.04.2015

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Emmink, B.L., Laoukili, J., Kipp, A.P., Koster, J., Govaert, K.M., Fatrai, S., Verheem, A., Steller, E.J.A., Brigelius-Flohé, R., Jimenez, C.R., Borel Rinkes, I.H.M., Kranenburg, O.: GPx2 suppression of H₂O₂ stress links the formation of differentiated tumor mass to metastatic capacity in colorectal cancer. *Cancer Res.* 74, 6717-6730 (2014).

Geillinger, K.E.*, Kipp, A.P.*, Schink, K., Röder, P.V., Spanier, B., Daniel, H.: Nrf2 regulates the expression of the peptide transporter PEPT1 in the human colon carcinoma cell line Caco-2. *Biochim. Biophys. Acta/Gen. Subj.* 1840, 1747-1754 (2014).

Geillinger, K.E., Rathmann, D., Köhrle, J., Fiamoncini, J., Daniel, H., Kipp, A.P.: Hepatic metabolite profiles in mice with a suboptimal selenium status. *J. Nutr. Biochem.* 25, 914-922 (2014).

Kipp, A.P., Frombach, J., Deubel, S., Brigelius-Flohé, R.: Selenoprotein W as biomarker for the efficacy of selenium compounds to act as source for selenoprotein biosynthesis. *Meth. Enzymol.* 527, 87-112 (2013).

Lippmann, D., Lehmann, C., Florian, S., Barknowitz, G., Haack, M., Mewis, I., Wiesner, M., Schreiner, M., Glatt, H., Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.P.: Glucosinolates from pak choi and broccoli induce enzymes and inhibit inflammation and colon cancer differently. *Food Funct.* 5, 1073-1081 (2014).

Müller, M.F., Florian, S., Pommer, S., Osterhoff, M., Esworthy, R.S., Chu, F.-F., Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.P.: Deletion of glutathione peroxidase-2 inhibits azoxymethane-induced colon cancer development. *PLoS ONE* 8(8): e72055 (2013).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.P.: Selenium in the redox regulation of the Nrf2 and the Wnt pathway. *Meth. Enzymol.* 527, 65-86 (2013).

Sonstiges/Others

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Selen. In: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn, 2. Auflage, 1. Ausgabe (2015) 1-12, Mitglieder der Fachgruppe Selen: Brigelius-Flohé, R., Hesecker, H., Kipp, A.P. et al. (2015).

*authors contributed equally

Start-up-Lab Gentoxische Nahrungsmittel- kontaminanten Start-up Lab Genotoxic Food Contaminants

Leitung/Head

Dr. habil. Bernhard Monien (07.12.2014*)

Doktorand/Ph.D. Student

Benjamin Sachse

Technischer Mitarbeiter/Technician

Martina Scholtyssek

*Ausscheidungsdatum/departed on

Die Gruppe bestand vom

1. Juli 2012 bis 7. Dezember 2014.

The group existed from

July 1, 2012 to December 7, 2014.



Dr. habil. Bernhard Monien

Zusammenfassung

Der Mensch nimmt über die Nahrung eine Vielzahl an Substanzen zu sich, deren reaktive Stoffwechselprodukte bereits bei niedriger Exposition zu irreversiblen Schäden am Erbgut führen können. Wir haben in diesem Zusammenhang die metabolische Aktivierung von Furan-Derivaten untersucht, die sich im Tierversuch als kanzerogen erwiesen haben. Ein Vergleich dieser Bioaktivierung in Mensch, Maus und Ratte erlaubt es, die gesundheitlichen Risiken durch die Nahrungsmittel-bedingte Exposition besser einzuschätzen. Ferner haben wir mittels moderner massenspektrometrischer Techniken kovalente Erbgutmodifikationen (DNA-Addukte) analysiert, die aus reaktiven Stoffwechselprodukten in menschlichen Geweben entstehen.

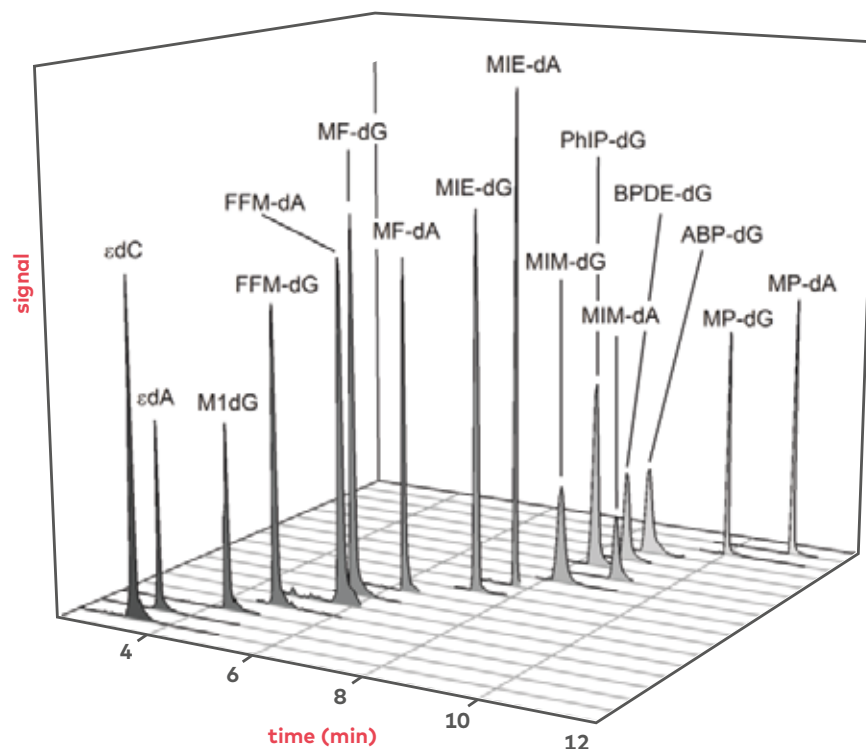
Summary

The human diet entails the uptake of a large number of substances. Upon metabolic activation, these substances may cause irreversible genetic damage, even at low exposure levels. We studied the metabolic fate of furan derivatives with carcinogenic properties in animals. A comparison of this bioactivation in humans, mice and rats allows a better assessment of the health risks related to the dietary exposure. Further, we analyzed covalent gene modifications (DNA adducts) arising from reactive metabolites in human tissues using modern mass spectrometric techniques.

Metabolic activation and inactivation of food carcinogens 5-hydroxymethylfurfural and furfuryl alcohol in humans, mice and rats

The carcinogens 5-hydroxymethylfurfural (HMF) and furfuryl alcohol (FFA) are formed from sugars when foods are acidified or heated. Baked goods, marmelades, fruit juices, heated milk, vinegar, and coffee are involved in HMF and FFA intake. Both compounds cause an increase in tumor formation in mice, probably due to the conversion to mutagenic esters catalyzed by sulfotransferases (SULTs). The sulfate esters react with DNA bases, resulting in the formation of DNA adducts which may cause mutations. We studied the bioactivation of HMF and FFA by individual SULTs of different species *in vitro* and compared sulfoconjugation capacities in the mouse and humanized mouse models expressing hSULT1A1/1A2. The compiled data indicate that HMF and FFA are sulfoconjugated in mice as well as in the human body. The bioactivation was catalyzed most efficiently by hSULT1A1 and the orthologous enzyme in mice, the principal species in which carcinogenic effects of HMF (liver) and FFA (kidney) were observed. This raises concern because hSULT1A1 is ubiquitously expressed at high levels in several tissues, e.g., liver, lung and gastrointestinal tract.

Figure 1: Simultaneous quantification of 16 different adducts in human DNA samples by UPLC-MS/MS multiple reaction monitoring. DNA adducts are from endogenous lipid peroxidation products (ϵ dA, ϵ dC and M1dG), dietary mutagens 5-hydroxymethylfurfural (FFM-dA, FFM-dG), furfuryl alcohol (MF-dA, MF-dG), methyleugenol (MIE-dA, MIE-dG), neoglucobrassicin (MIM-dA, MIM-dG), the heterocyclic aromatic amine PhIP (PhIP-dG), benzo[a]pyrene (BPDE-dG), 4-aminobiphenyl (ABP-dG) and 1-methylpyrene (MP-dA, MP-dG).



Quantification of multiple DNA adducts by UPLC-MS/MS* in human tissues

It is difficult to study the interrelations between intake of carcinogenic substances in foods and the development of tumors in humans because exact exposure levels are difficult to assess. In addition, there are wide substance-specific interindividual toxicokinetic variations. It is therefore reasonable to use biomarkers capable of reflecting the actual intake and toxicokinetic properties of such mutagenic substances. The levels of DNA adducts caused by genotoxic compounds are integral quantities that may serve as biomarkers of internal exposure to electrophilic metabolites. We developed techniques for the quantification of multiple DNA adducts in samples of human origin (Fig. 1) using highly specific UPLC-MS/MS* multiple reaction monitoring (Fig. 2) and isotope-labeled internal reference compounds. For the combined analysis of 16 structurally and chemically diverse DNA adducts, we optimized a method for the post-hydrolytic enrichment and the chromatographic separation of the analytes. In the pulmonary DNA of ten lung cancer patients

we detected high levels of adducts of lipid peroxidation products (1,N⁶- ϵ dA, 3,N⁴- ϵ dC), of the secondary plant metabolite methyleugenol (N⁶-MIE-dA, N²-MIE-dG) and of the food contaminant furfuryl alcohol (N⁶-MF-dA, N²-MF-dG). Adducts of common environmental carcinogens that are also present in tobacco smoke, e.g., benzo[a]pyrene, 4-aminobiphenyl and 1-methylpyrene, were not detectable. In part, the results can be explained by the human intake levels of furfuryl alcohol and of methyleugenol, which are at least 1,000-fold higher compared to those of the common environmental carcinogens benzo[a]pyrene, PhIP and 4-aminobiphenyl. The targeted approach for the simultaneous mass spectrometric analyses of multiple DNA adducts can be easily extended to adducts formed from other mutagens.

* UPLC-MS/MS: ultra performance liquid chromatography (UPLC)-tandem mass spectrometry (MS/MS)

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 - 07.12.2014

Analyzing the abundance of DNA adducts by mass spectrometry (MS) in approximately 250 DNA samples from mouse tissues
Finanzierung: Norwegian Institute of Public Health
Laufzeit: 01.12.2013 - 31.12.2014

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Barknowitz, G., Engst, W., Schmidt, S., Bernau, M., Monien, B.H., Kramer, M., Florian, S., Glatt, H.: Identification and quantification of protein adducts formed by metabolites of 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate *in vitro* and in mouse models. *Chem. Res. Toxicol.* 27, 188–199 (2014).

Bendadani, C., Meinl, W., Monien, B., Dobbernack, G., Florian, S., Engst, W., Nolden, T., Himmelbauer, H., Glatt, H.: Determination of sulfotransferase forms involved in the metabolic activation of the genotoxicant 1-hydroxymethylpyrene using bacterially expressed enzymes and genetically modified mouse models. *Chem. Res. Toxicol.* 27, 1060–1069 (2014).

Bendadani, C., Meinl, W., Monien, B.H., Dobbernack, G., Glatt, H.: The carcinogen 1-methylpyrene forms benzylic DNA adducts in mouse and rat tissues *in vivo* via a reactive sulphuric acid ester. *Arch. Toxicol.* 88, 815–821 (2014).

Monien, B.H., Schumacher, F., Herrmann, K., Glatt, H., Turesky, R.J., Chesné C.: Simultaneous detection of multiple DNA adducts in human lung samples by isotope-dilution UPLC-MS/MS. *Anal. Chem.* 87, 641–648 (2015).

Sachse, B., Meinl, W., Glatt, H., Monien, B.H.: The effect of knockout of sulfotransferases 1a1 and 1d1 and of transgenic human sulfotransferases 1A1/1A2 on the formation of DNA adducts from furfuryl alcohol in mouse models. *Carcinogenesis* 35, 2339–2345 (2014).

Schumacher, F., Florian, S., Schnapper, A., Monien, B.H., Mewis, I., Schreiner, M., Seidel, A., Engst, W., Glatt, H.: A secondary metabolite of Brassicales, 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate, as well as its degradation product, 1-methoxy-3-indolylmethyl alcohol, forms DNA adducts in the mouse, but in varying tissues and cells. *Arch. Toxicol.* 88, 823–836 (2014).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Monien, B.H.: Mass spectrometric DNA adduct quantification by multiple reaction monitoring and its future use for the molecular epidemiology of cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 806, 383–397 (2014).



Figure 2: Scientist applying samples for the UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) that is coupled to a mass spectrometer (foreground).

Start-up-Lab Epigenetik der Adipositas

Start-up Lab Epigenetics of Adiposity

Leitung/Head

Dr. Robert Schwenk

Doktoranden/Ph.D. Students

Christian Baumeier

Anne Kammel

Sophie Saussenthaler

Technischer Mitarbeiter/Technician

Kathrin Warnke

Die Gruppe besteht seit 1. Juni 2013.

The group exists since June 1, 2013.



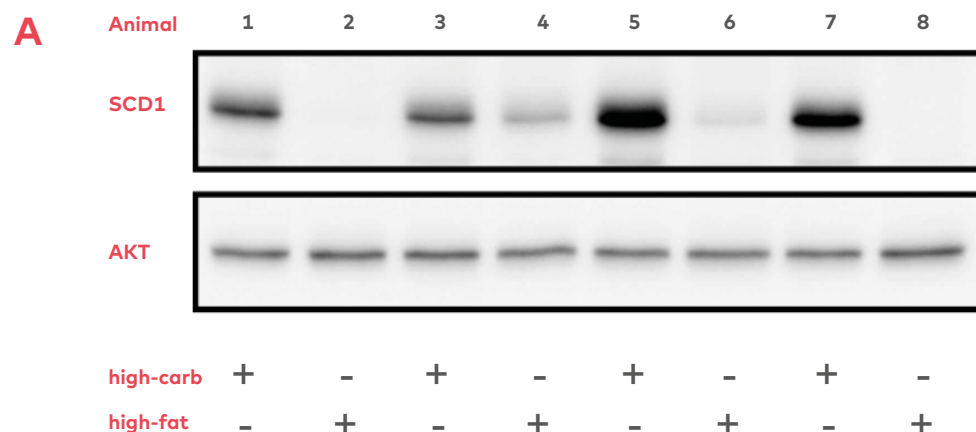
Dr. Robert Schwenk

Zusammenfassung

Epigenetische Prozesse wie DNA-Methylierungen und Histon-Modifikationen steuern die Zugänglichkeit der genomischen DNA für die Transkriptionsmaschinerie. Umweltfaktoren, wie beispielsweise Nahrungsbestandteile, können über diese Mechanismen die Expression stoffwechselrelevanter Gene langfristig verändern. Ziel der im Juni 2013 gegründeten Gruppe ist es daher zu untersuchen, welche Rolle epigenetische Veränderungen bei der Entwicklung von Adipositas und Typ-2-Diabetes spielen. Um das individuelle Erkrankungsrisiko besser einschätzen zu können, wollen wir epigenetische Modifikationen in Blutzellen identifizieren, welche als prädiktive Marker eingesetzt werden können. Darüber hinaus untersuchen wir, wie stabil epigenetische Veränderungen tatsächlich sind und wie sie durch Ernährungsumstellungen verändert werden können.

Summary

The onset of metabolic diseases is substantially influenced by the genetic background of an individual. Furthermore, exogenous factors like the composition of the diet modulate gene expression by changing DNA methylation or histone modifications. The contribution of these so-called epigenetic alterations to the onset of adiposity and type 2 diabetes is in the focus of our start-up lab, which started in June 2013. Furthermore, we aim to identify early epigenetic modifications in blood cells that can be used as predictive markers before the onset of disease. In future projects we will also study the stability of epigenetic alterations and the impact of dietary interventions on DNA methylation markers.



Impact of macronutrients on *Scd1* gene methylation in the liver

Alterations of hepatic lipid metabolism are known to have a fundamental effect on whole body insulin sensitivity. Therefore, the short- and long-term effects of (mal-)nutrition on hepatic lipid accumulation are of pivotal interest. A major regulator of hepatic lipid storage is the enzyme stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1, gene name: *Scd1*), which introduces a double bond into saturated fatty acids to produce mono-unsaturated fatty acids (MUFAs). MUFAs are major components of tissue lipids such as triglycerides and cholesterol esters, and high levels of MUFAs are inversely associated with metabolic health. Genetic ablation of *Scd1* in mice was shown to reduce *de novo* lipogenesis and to protect from diet-induced obesity. We could show in C57BL/6J mice that hepatic *Scd1* expression is reduced by dietary lipids, while carbohydrates appear to increase its expression (Fig. 1A). The

modulation of *Scd1* expression correlated inversely with alterations of *Scd1* promoter methylation at two distinct methylation sites (CpG sites) (Fig. 1B). Furthermore, the degree of methylation also correlated with body weight (Fig. 1C) and serum leptin levels of the individual mice. These data indicate that dietary components are able to adjust metabolic programs by long-term modulation of DNA methylation.

Figure 1: Macronutrients and regulation of hepatic *Scd1* expression. (A) SCD1 protein levels are drastically reduced in mice fed a high-fat diet. (B) Methylation at CpG -838 and -833 (relative to transcription start site) is increased in livers of mice receiving a high-fat diet and inversely correlates with *Scd1* gene expression. (C) The degree of methylation at CpG -838 and -833 positively correlates to body weight.

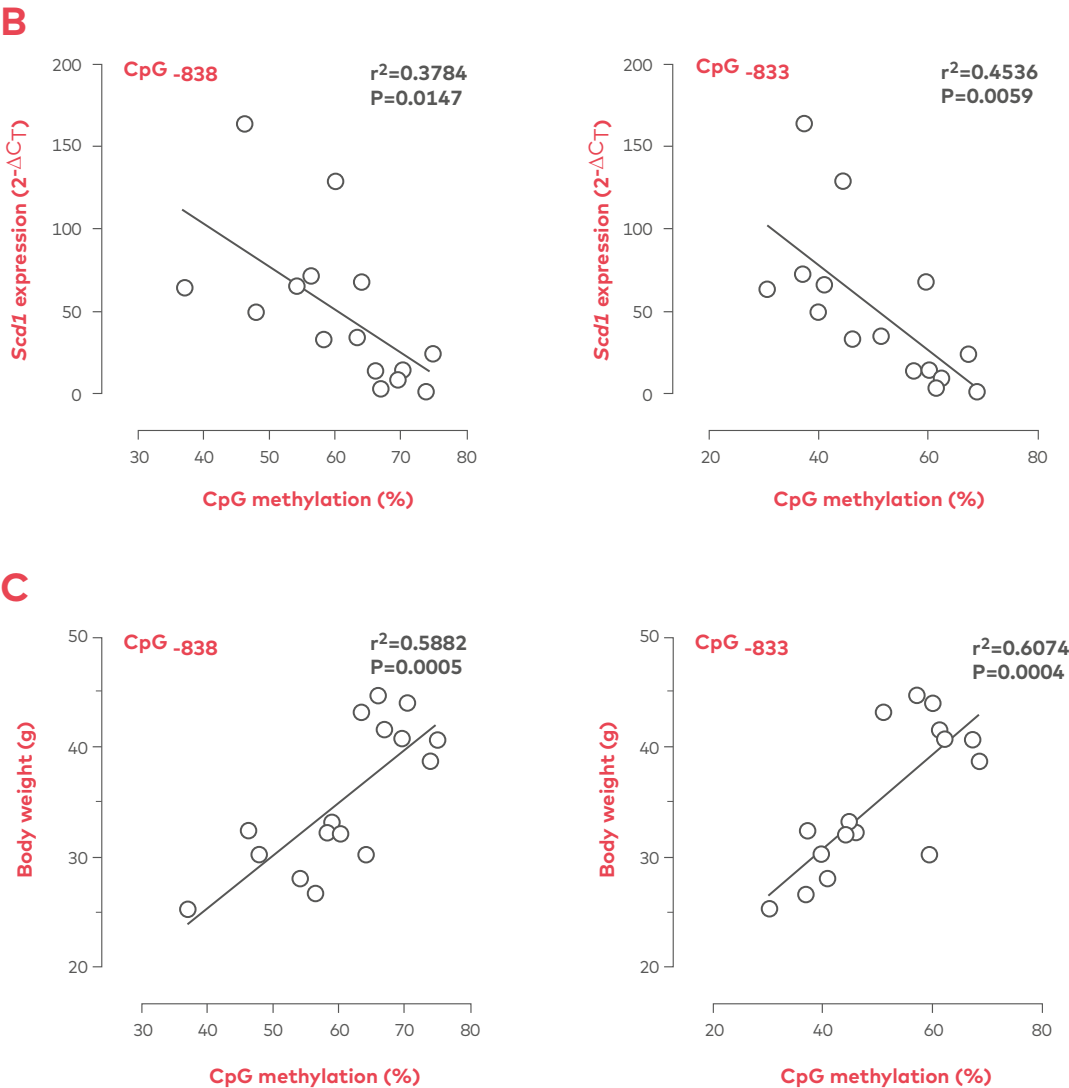




Figure 2: Scientists preparing bacterial cultures for the amplification of vector constructs that can be used to study the promoter activity of a certain gene.

Identification of epigenetic modulators of beta-cell failure

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by insulin resistance in combination with pancreatic beta-cell dysfunction. Recent data indicates that genetic as well as epigenetic predisposition is involved in the progression of the disease. In a study performed in the Department of Experimental Diabetology (DIAB), we compared the pancreatic islet transcriptomes of diabetes-susceptible New Zealand Obese (NZO) and diabetes-resistant C57BL/6.V-Lep^{ob/ob} (B6-ob/ob) mice. The latter are known to be protected against hyperglycemia due to their ability to increase beta-cell mass and subsequent insulin secretion. Amongst others, the tight junction protein Claudin11 (gene: *Cldn11*) exhibited a relatively high expression in islets of diabetes-prone NZO mice and was nearly absent in B6-ob/ob islets. Because no genomic alterations were detected that could explain the expression differences, *Cldn11* served as a candidate gene to search for epigenetic alterations affecting beta-cell survival. Indeed, bisulfite sequencing of *Cldn11* led to the identification of four positions being differentially methylated in islets of B6-ob/ob mice compared to islets from NZO mice. In testis, where *Cldn11* expression was similar, also DNA methylation at these positions did not differ between the two strains. Altogether, these data suggest that epigenetic silencing of *Cldn11* in islets of B6-ob/ob mice is involved in their protection against type 2 diabetes.

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Schwenk, R.W., Baumeier, C., Finan, B., Kluth, O., Brauer, C., Joost, H.-G., DiMarchi, R.D., Tschöp, M.H., Schürmann, A.: GLP-1-oestrogen attenuates hyperphagia and protects from beta cell failure in diabetes-prone New Zealand obese (NZO) mice. *Diabetologia* 58, 604-614 (2015).

Kluth, O., Matzke, D., Schulze, G., Schwenk, R.W., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Differential transcriptome analysis of diabetes-resistant and -sensitive mouse islets reveals significant overlap with human diabetes susceptibility genes. *Diabetes* 63, 4230-4238 (2014).

Schwenk, R.W., Jonas, W., Ernst, S.B., Kammel, A., Jähnert, M., Schürmann, A.: Diet-dependent alterations of hepatic *Scd1* expression are accompanied by differences in promoter methylation. *Horm. Metab. Res.* 45, 786-794 (2013).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Schwenk, R.W., Vogel, H., Schürmann, A.: Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Mol. Metab.* 2, 337-347 (2013).

Start-up-Lab Mikrobiota und Entzündung

Start-up Lab Microbiota and Inflammation

Leitung/Head

Dr. Delphine Marie Anne Saulnier

Doktorand/Ph.D. Student

Stefanie Weiß

Studenten/Students

Inge Verberk (Master)

Arik Vinnitski (Master)

Die Gruppe besteht seit 1. März 2014.

The group exists since March 1, 2014.

Selected Project

Zusammenfassung

Die Bakteriengemeinschaft im menschlichen Darm, die so genannte intestinale Mikrobiota, wird allgemein als unser verstecktes Stoffwechsel-„Organ“ bezeichnet, da es das Wohlbefinden im Zusammenspiel mit dem Stoffwechsel, der Ernährung und dem Immunsystem des Menschen immens beeinflusst. Wir wollen mit unserer Forschung dazu beitragen, den Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf die Vitaminversorgung des Menschen aufzuklären. Unsere Ergebnisse sollen künftig dabei helfen, Strategien zu entwickeln, welche die intestinale Mikrobiota so verändern, dass sich der Vitamin- und damit der Ernährungsstatus des menschlichen Wirts verbessert und so Entzündungen verhindert bzw. unterdrückt werden.

Summary

The bacterial communities in the human intestine, the so-called gut microbiota, are referred to as our hidden metabolic 'organ' due to their immense impact on human wellbeing, including host metabolism, nutrition, and immune system. We aim to elucidate the role of the gut microbiota in supplying vitamins to the human host. These results should facilitate the development of strategies to alter the gut microbiota in order to improve vitamin and thus nutritional status and to prevent or suppress host inflammation.

Bacterially synthesized vitamins and inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by an undulating course of activity, with a low rate of spontaneous remission of the lesions and a constant threat of relapsing attacks. Incidence rates of IBD increased dramatically in parallel with social development but etiology of the disease is unclear. Although genetic predisposition in IBD patients has been clearly established, environmental factors are necessary contributors to IBD pathogenesis. Microbial dysbiosis is a hallmark in IBD subjects. Folate is one of the key vitamins involved in normal cellular function, growth, and development. Subclinical but biochemically relevant folate deficiency occurs in 40% of IBD patients. Folate deficiency may be directly related to the extent of the mucosal damage or result from inadequate intake, increased nutritional requirements due to the inflammatory condition, intake of medication, or genetic abnormalities. Dysregulation of the expression of the folate hydrolase (prostate-specific membrane antigen) 1 (*FOLH1*) gene involved in folate metabolism has been suggested to be a predictive biomarker for the ileal Crohn's disease (CD) phenotype. Although evidence is accumulating that bacterially derived folates could impact the folate status of the host, their production in the gut has been largely ignored. A preliminary study in a mouse



Dr. Delphine Marie
Anne Saulnier

model of colitis inoculated with folate-producing commensal bacteria indicated that bacterially synthesized folates could be linked to the reduction of inflammation, but mechanisms of action were not elucidated. Our hypothesis is that serum folate deficiency in ileal CD subjects reflects an altered folate metabolism in the gastrointestinal tract due to a host and/or a gastrointestinal microbiota component. Furthermore, we hypothesize that altered folate metabolism in the gastrointestinal tract contributes to microbial dysbiosis and increased inflammation in ileal CD patients.

In this project, we are using a top-down approach to first define by mass spectrometry the quantity as well as the different forms of fecal folate vitamers obtained from ileal CD patients as well as healthy subjects with different serum folate statuses. Furthermore, we use next-generation sequencing technologies to characterize microbiota composition. The enrollment of CD patients (at the Charité in Berlin) and healthy subjects (at DIfE) is on-going, and is expected to be completed by August 2015.

We are also investigating the potential of the fecal microbiota of ileal CD patients and healthy subjects to synthesize folate vitamers by performing fermentation of fecal samples inoculated with different folate precursors and characterizing microbial changes (Fig. 1).

The results should lead to a greater understanding of the role of bacterially synthesized folates and will facilitate the development of strategies to alter the gut microbiota in an effort to improve folate status and to prevent or suppress host inflammation. This project is funded by the DFG (German Research Foundation).

Figure 1: Changes in bifidobacteria after 4 h, 24 h and 48 h of anaerobic fermentation compared to 0 h. Fermentations were performed in the absence or presence of folate vitamers/precursors and were inoculated with 3 different fecal samples provided by healthy volunteers. *Significant increase ($p < 0.05$) compared to 0 h. **Significant increase ($p < 0.01$) compared to 0 h. GTP: guanosine 5' triphosphate; PABA: para-aminobenzoic acid; THF: tetrahydrofolate

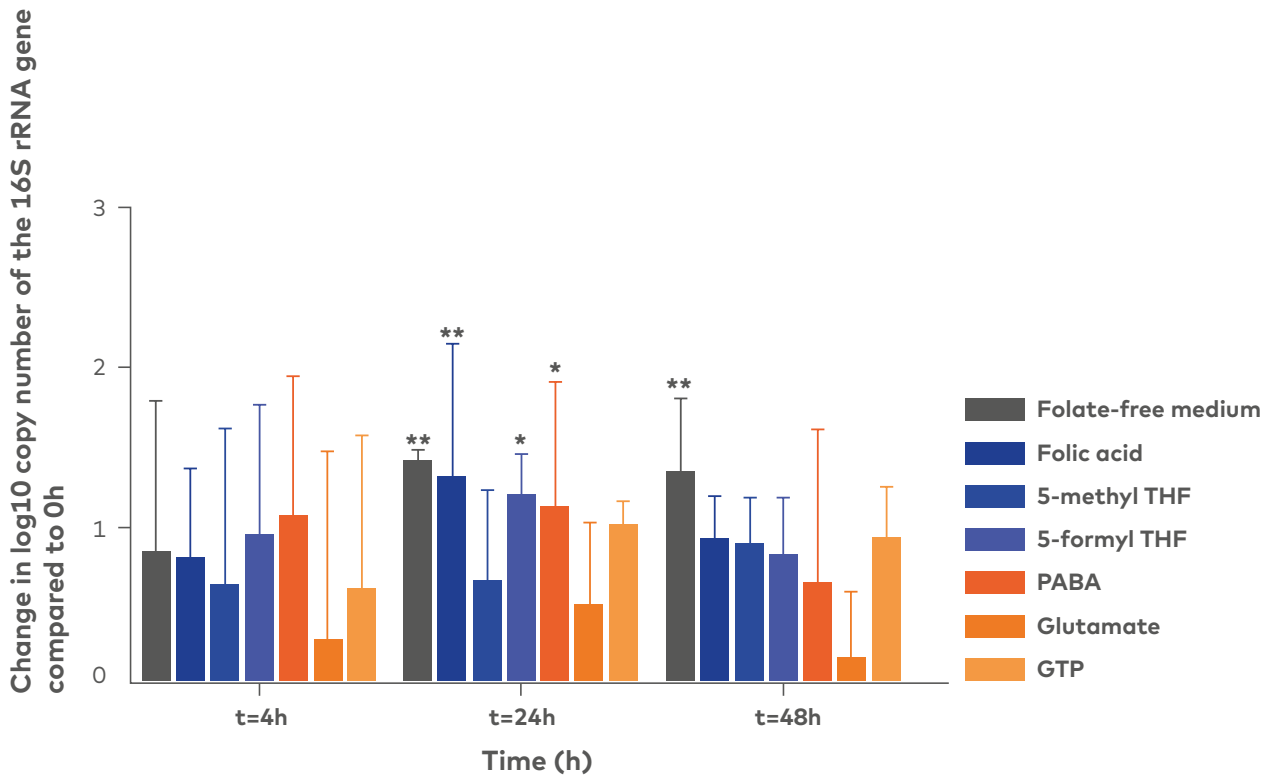




Figure 2: Scientist of the Start-up Lab examining bacteria under the microscope.

Drittmittelprojekte

External Funding

Beitrag mikrobiologisch synthetisierter Vitamere auf den Folatstatus und deren Einfluss auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.03.2014 - 31.08.2016

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Hemarajata, P., Gao, C., Pflughoeft, K.J., Thomas, C.M., Saulnier, D.M., Spinler, K.J., Versalovic, J.: *Lactobacillus reuteri*-specific immunoregulatory gene *rsiR* modulates histamine production and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri*. *J. Bacteriol.* 195, 5567-5576 (2013).

Sheridan, P.O., Bindels, L.B., Saulnier, D.M., Reid, G., Nova, E., Holmgren, K., O'Toole, P.W., Bunn, J., Delzenne, N., Scott, K.P.: Can prebiotics and probiotics improve therapeutic outcomes for undernourished individuals?. *Gut Microbes* 5:1, 74-82 (2014).

Spinler, J.K., Sontakke, A., Hollister, E.B., Venable, S.F., Oh, P.L., Balderas, M.A., Saulnier, D.M., Mistretta, T.-A., Devaraj, S., Walter, J., Versalovic, J., Highlander, S.K.: From prediction to function using evolutionary genomics: human-specific ecotypes of *Lactobacillus reuteri* have diverse probiotic functions. *Genome Biol. Evol.* 6, 1772-1789 (2014).

Max-Rubner- Laboratorium

Max Rubner Laboratory

Tierhausleitung/Head of Animal Facility
Dr. Reinhart Kluge

**Tierärztliche Leitung und Tierschutzbeauftragte/
Veterinary Head and Animal Welfare Officer**
PD Dr. Stephanie Krämer

Technische Mitarbeiter/Technicians

Olaf David (31.12.2013*)

Carola Gehrmann

Ines Grüner

Siegfried Güldenpenning

Viviane Haß

Christin Jungnickel

Swetlana Kohse

Janet Krause

Zusammenfassung

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

Nach Abschluss der Umbau- und Erweiterungsarbeiten im Dezember 2013 verfügt das MRL über weitere moderne Tierhaltungs- und Funktionsräume. Die komplexen technischen Anlagen ermöglichen es, einen hohen hygienischen Standard aufrechtzuerhalten und gewährleisten u. a. die Haltung von keimfreien Tieren. Die Wissenschaftler setzen Messanlagen ein, die sehr standardisiert 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 leisten Tierpfleger und technische Assistenten des MRL praktische Unterstützung. Nachwuchswissenschaftler werden in speziellen zertifizierten Kursen geschult. Tierexperimentell tätige Personen nehmen regelmäßig an Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen teil. Daneben bildet das MRL auch Tierpfleger und Biologielaboranten 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 für das DIfE relevanten 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 (*Dual-energy X-ray absorptiometry*; DEXA) sowie Kernspin (*Nuclear magnetic resonance*; NMR)
- Messung der organ- bzw. gewebsspezifischen 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 Nahrungsmittelkomponenten auf Alterungsprozesse zu untersuchen

Technische Mitarbeiter/Technicians

Ute Lehmann

Jasmin Mattern

Elisabeth Meyer

Alice Mika

Lisa Richter

Stephanie Sartig

Andreas Schnaak

Roger Schulz

Elvira Steinmeyer (31.01.2014*)

Elke Thom

Kerstin Weinert

*Ausscheidungsdatum/departed on

Summary

At the Max Rubner Laboratory (MRL), DIfE's central animal housing facility, special strains of mice and rats are established and characterized for investigating the molecular and metabolic causes of nutrition-related diseases. The aim of this research is to provide a scientific basis for developing new approaches to prevention and treatment of diseases associated with nutrition and nutritional recommendations.

After completion of the renovation and extension work in December 2013, the MRL has additional space for modern animal housing and functional rooms. The complex technical facilities make it possible to maintain a high level of hygienic standards and to meet the requirements for keeping germ-free animals. Researchers make use of highly sensitive instruments for standardized measurements of the basal metabolic rate or body composition, for example.

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 also provide practical support. Junior scientists are trained in special certified courses and scientists experienced in animal experiments regularly participate in further training. MRL also offers apprenticeships for animal care-takers and biological lab technicians.

The structural and technical prerequisites, along with the close cooperation of scientists and animal-research personnel, make it possible to carry out investigations relevant to DIfE research issues using the following techniques.

Special techniques at MRL:

- Breeding of special strains of mice
- Generation, breeding, and care of gnotobiotic 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 dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and nuclear magnetic resonance (NMR)
- Measurement of fat distribution using computed tomography (CT)
- Implantation of transponders and micro-pumps
- Investigation of taste perception and transduction using specific preference tests
- Behavioral studies to determine the effect of specific food components on the aging process





- 92 | **Mitgliedschaften in großen nationalen Forschungsverbünden**
Membership in large national research alliances in Germany
- 96 | **Forschungskennzahlen**
Research Figures
- 98 | **Ehrungen, Forschungspreise und Dissertationen**
Honors, Awards and Dissertations
- 101 | **Veranstaltungen**
Lectures and Conferences
- 104 | **Presse- und Öffentlichkeitsarbeit**
Press and Public Relations
- 108 | **Gäste und Begegnungen**
Guests and Meetings
- 110 | **Vorstand, zentrale Einrichtungen und Administration**
Board, Central Facilities and Administration
- 111 | **Ausbildung am DIfE**
Vocational training at DIfE
- 112 | **Beruf und Familie**
Work and Family
- 113 | **Organigramm**
- 114 | **Organe des DIfE**
Boards of DIfE
- 115 | **Organization Chart**
- 116 | **Anfahrt**
How to get to DIfE

92 Mitgliedschaften in großen nationalen Forschungsverbünden

Membership in large national research alliances in Germany

Das DIfE hat sich verschiedenen großen nationalen Forschungsverbünden angeschlossen (siehe Interview mit Prof. Grune, Seite 4) und hat hierdurch Anteil an der Gesundheitsforschung der BRD. Zu diesen Verbünden zählen das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD) und das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V. (DZHK). Beide gehören zu den sechs vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Darüber hinaus ist das DIfE am ebenfalls vom BMBF geförderten Kompetenznetz Adipositas sowie an der Nationalen Kohorte beteiligt. Diese wird gemeinsam vom Bund, den beteiligten Ländern und der Helmholtz-Gemeinschaft gefördert.

DIfE has joined various large national research alliances (see interview with Prof. Grune, page 4) and is thus actively engaged in health research in the Federal Republic of Germany. These include the German Center for Diabetes Research (DZD) and the German Center for Cardiovascular Research (DZHK), two of the six German Centers for Health Research funded by the Federal Ministry for Education and Research (BMBF). In addition, DIfE is also involved in the German Competence Network Obesity, also funded by the BMBF, and the German National Cohort, which is jointly supported by the federal government, the states involved, and the Helmholtz Association.

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD)

Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) ist seit 2009 Mitglied des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung e.V. (DZD). Dies ist ein nationaler Verbund, der Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung bündelt und Grundlagenforschung, translationale Forschung, Epidemiologie und klinische Anwendung verzahnt. Im November 2014 hat ein unabhängiges, internationales Gutachterkomitee das DZD evaluiert und seine Arbeit ausgesprochen positiv bewertet.

Das DZD will im Verbund der exzellenten Forschungseinrichtungen mit modernen biomedizinischen Technologien, neuen Methoden und Forschungsansätzen wesentlich dazu beitragen, die Krankheitsentstehung aufzuklären, evidenzbasierte Präventionsmaßnahmen zu entwickeln, Fortschritte in der Vorsorge- und Versorgungsforschung zu machen und schließlich individualisierte, kausale Therapien zu entwickeln. Verschiedene Forschungsgruppen untersuchen deshalb aus unterschiedlichen Blickwinkeln das Risiko, die Entstehung, den Verlauf und die Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus.

The German Center for Diabetes Research (DZD)

Since 2009, the German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke (DIfE) is a member of the German Center for Diabetes Research (DZD). This is a national association that brings together experts in the field of diabetes research in order to combine basic research, translational research, epidemiology, and clinical applications. In November 2014, an independent committee of international experts evaluated the DZD and rated its work very positively.

With this network of excellent research institutions, modern biomedical technologies, and new methods and research approaches, the DZD seeks to make a major contribution to elucidating the pathogenesis of the disease. Furthermore, it wants to make advances in prevention and healthcare research, and finally to develop evidence-based prevention and individualized, causal therapies. For this reason, several different research groups are investigating the risk, development, course and treatment possibilities of diabetes from various perspectives.

Beitrag des DIfE zum DZD-Forschungsprogramm:

- Optimierung des vom DIfE entwickelten Diabetes-Tests (DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST®) anhand von Biomarker-Daten (EPIC*)
- Validierung des Diabetes-Tests als klinisches Typ-2-Diabetes-Screening-Instrument
- Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von Diabetes-Risiko-Genen in Mausmodellen

Contribution to the DZD research program:

- Optimization of the German Diabetes Risk Score (DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST®) based on biomarker data (EPIC*). The test was developed by DIfE.
- Validation of the German Diabetes Risk Score as clinical type 2 diabetes screening instrument
- Identification and functional characterization of diabetes risk genes in mouse models

*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

Beteiligte Leiter/Participating Heads:

- Prof. Dr. Annette Schürmann (Sprecher seit/Speaker since 2014)
- Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost (Sprecher bis/Speaker until 2014)
- Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
- Prof. Dr. Matthias Schulze
- Prof. Dr. Tilman Grune (seit/since 2015)

Weitere Informationen/More information: www.dzd-ev.de

Das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK)

Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) ist seit 2014 ein Mitglied des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK). Der Forschungsverbund ermöglicht es Wissenschaftlern, eine patientenorientierte, interdisziplinäre Forschung mit großen Studien, Kohorten und Biobanken zu betreiben und so weitere Fortschritte in der Herz-Kreislauf-Medizin zu erzielen. Das DZHK bietet ihnen einen Rahmen, um Forschungsideen gemeinsam, besser und schneller als bisher umsetzen zu können. Wichtigstes Ziel des DZHK ist es, neue Forschungsergebnisse möglichst schnell allen Patienten in Deutschland verfügbar zu machen und Therapien sowie die Diagnostik und Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen voranzutreiben. Diese Mission ist von größter klinischer und gesundheitswirtschaftlicher Bedeutung, da Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Folge der zunehmenden Stoffwechselstörungen (Adipositas, Diabetes) und des demografischen Wandels noch weiter zunehmen werden.

Im Fokus des DZHK steht die Erforschung von drei Hauptthemen, die besonders wichtig für Patienten und für das Gesundheitssystem sind:

- Prävention und Therapie des Herzinfarkts
- Prävention und individualisierte Therapie der Herzschwäche
- Prävention des plötzlichen Herztodes

Beteiligte Leiter/Participating Heads:

- PD Dr. Cornelia Weikert
- Prof. Dr. Tilman Grune (seit/since 2015)

Weitere Informationen/More information: www.dzhk.de

The German Center for Cardiovascular Research (DZHK)

Since 2014, the German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke (DIfE) is a member of the German Center for Cardiovascular Research (DZHK). In this research consortium scientists find the environment for conducting patient-centered, interdisciplinary research with large trials, cohorts and biobanks, and thus for making further advances in cardiovascular medicine. The DZHK provides a framework that allows researchers to work together to translate their research ideas into clinical practice better and faster than before. The main objective of the DZHK is to make new research results available to all patients in Germany as quickly as possible and to advance not only treatment but also diagnosis and prevention of cardiovascular diseases. This mission is of utmost importance to clinical medicine and health economics because the future incidence of cardiovascular disease will increase further as a result of the rising incidence of metabolic disorders (obesity, diabetes) and due to demographic change.

The research activities of the DZHK focus on three main topics, which are particularly important for patients and for the health system:

- Prevention and treatment of myocardial infarction
- Prevention and individualized treatment of cardiac insufficiency
- Prevention of sudden cardiac death

Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) ist Mitglied des Kompetenznetzes Adipositas. Der Forschungsverbund wird seit 2008 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert und ist eines von derzeit 21 Kompetenznetzen der Medizin. Jedes Kompetenznetz behandelt ein spezifisches Krankheitsbild, das durch hohe Erkrankungsraten oder große Sterblichkeit gekennzeichnet ist. Das Kompetenznetz Adipositas soll dazu dienen, Adipositas-Experten zu vernetzen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse schneller in die Präventions- und Versorgungsmedizin zu transferieren. Neben der Förderung der Adipositasforschung beinhalten die Aktivitäten des Kompetenznetzes auch zahlreiche Dienstleistungen für die Öffentlichkeit und für andere an Adipositas interessierte Berufsgruppen.

The German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke (DIfE) is a member of the Competence Network Obesity. This has been funded since 2008 by the Federal Ministry of Education and Research, and is one of the 21 Competence Networks in Medicine in Germany. Each network is focused on a specific disease which is characterized by high morbidity and mortality rates. The Competence Network Obesity promotes the networking of obesity experts with the aim to transfer new scientific findings faster into preventive medicine and patient care. Besides promoting obesity research, the activities of this network also include numerous services to the public and interested professionals.

Beteiligte Leiter/Participating Heads:

- Prof. Dr. Annette Schürmann
- apl. Prof. Dr. Heiner Boeing (Vorstandsmitglied/Executive board member)

Weitere Informationen/More information: www.kompetenznetz-adipositas.de



Ein Netzwerk deutscher Forschungseinrichtungen aus den Universitäten, der Helmholtz-Gemeinschaft, der Leibniz-Gemeinschaft und verschiedenen anderen außeruniversitären Instituten hat deutschlandweit die Initiative für den Aufbau einer groß angelegten Langzeit-Bevölkerungsstudie ergriffen, um die Ursachen von Volkskrankheiten wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Diabetes, Demenzerkrankungen und Infektionskrankheiten aufzuklären, Risikofaktoren zu identifizieren, Wege einer wirksamen Vorbeugung aufzuzeigen sowie Möglichkeiten der Früherkennung von Krankheiten zu identifizieren.

Ziel dieser (Kohorten-)Studie ist es, 200.000 Menschen im Alter von 20-69 Jahren aus ganz Deutschland medizinisch zu untersuchen und ihre Lebensgewohnheiten zu erfragen. Darüber hinaus werden allen Studienteilnehmern Blutproben entnommen und für spätere Forschungsprojekte in einer zentralen Bioprobenbank gelagert. Nach 5 Jahren werden alle Teilnehmer erneut zu einer Untersuchung und zweiten Befragung in die 18 lokalen Studienzentren eingeladen. Im Laufe der Nachbeobachtung über 10-20 Jahre werden bei einigen Teilnehmern naturgemäß bestimmte Erkrankungen auftreten, die dann mit den erhobenen Daten in Verbindung gebracht werden können. Die Studie bietet damit ein einzigartiges Potenzial für eine Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen. Aus alldem werden die Forscher wertvolle Erkenntnisse darüber gewinnen, wie

- genetische Faktoren,
- Umweltbedingungen,
- soziales Umfeld und
- Lebensstil

bei der Entstehung von Krankheiten zusammenwirken. Aus den Erkenntnissen der NAKO-Studie wollen die beteiligten Wissenschaftler Strategien für eine bessere Vorbeugung und Behandlung der wichtigsten Volkskrankheiten ableiten.

In Berlin gibt es drei Studienzentren: Berlin-Nord, Berlin-Mitte und Berlin-Süd/Brandenburg, wobei Letzteres von der Abteilung Epidemiologie (apl. Prof. Dr. Heiner Boeing) des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke geleitet wird. Es befindet sich in Berlin Steglitz-Zehlendorf. Die Mitarbeiter des Studienzentrums sind auf den Seiten 38 und 39 aufgeführt.

Weitere Informationen:

www.nationale-kohorte.de

www.dife.de/forschung/nationale-kohorte

A network of German research institutes from the universities, the Helmholtz Association, the Leibniz Association, and various other research departments under government contract has taken the initiative for the creation of a large-scale, nationwide, long-term population study. Its goal is to explain the causes of widespread diseases such as cardiovascular disease, cancer, diabetes, dementia, and infectious diseases, identify risk factors, demonstrate effective forms of prevention, and identify options for the early detection of diseases.

In this cohort study, 200,000 people between the ages of 20 and 69 from across Germany will be medically examined and questioned on their living habits. In addition, all study participants will supply blood samples, which will be stored in a central biobank for later research projects. After five years, all participants will again be invited to complete a second questionnaire and to be examined at one of the 18 local study centers. In the course of their observation over a period of 10–20 years, some of the participants are bound to develop diseases, which the scientists will then be able to correlate with the data collected. The study thus offers a unique potential for a wide range of scientific investigations. Researchers will therefore be able to derive valuable findings on how

- genetic factors
- environmental conditions
- social environment
- lifestyle

interact in the development of diseases. It is hoped that the study findings of the German National Cohort will greatly facilitate the development of more effective prevention and treatment strategies for the most widespread diseases.

Berlin has three study centers: Berlin-Nord, Berlin-Mitte and Berlin-Süd/Brandenburg. The latter is conducted by the Department of Epidemiology (apl. Prof. Dr. Heiner Boeing) of the German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke. The center is located in Berlin Steglitz-Zehlendorf. The staff of the study center is listed on pages 38 and 39.

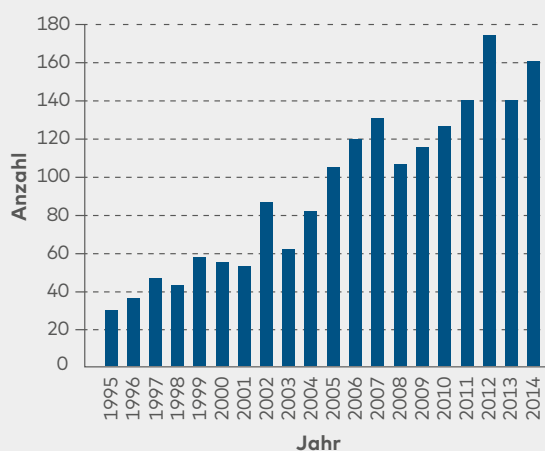
More information:

www.nationale-kohorte.de or

www.dife.de/forschung/nationale-kohorte

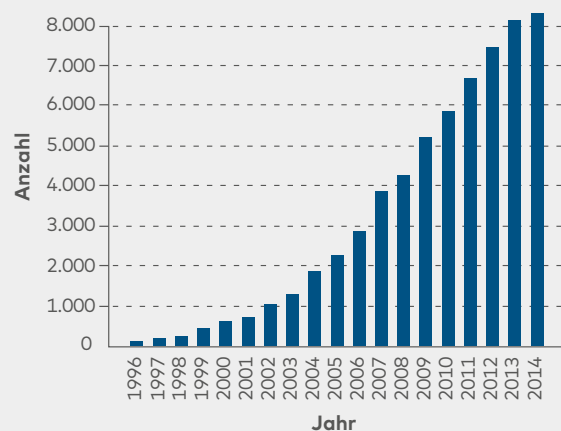
96 | Forschungskennzahlen Research Figures

Anzahl Originalartikel
Number of Original Papers



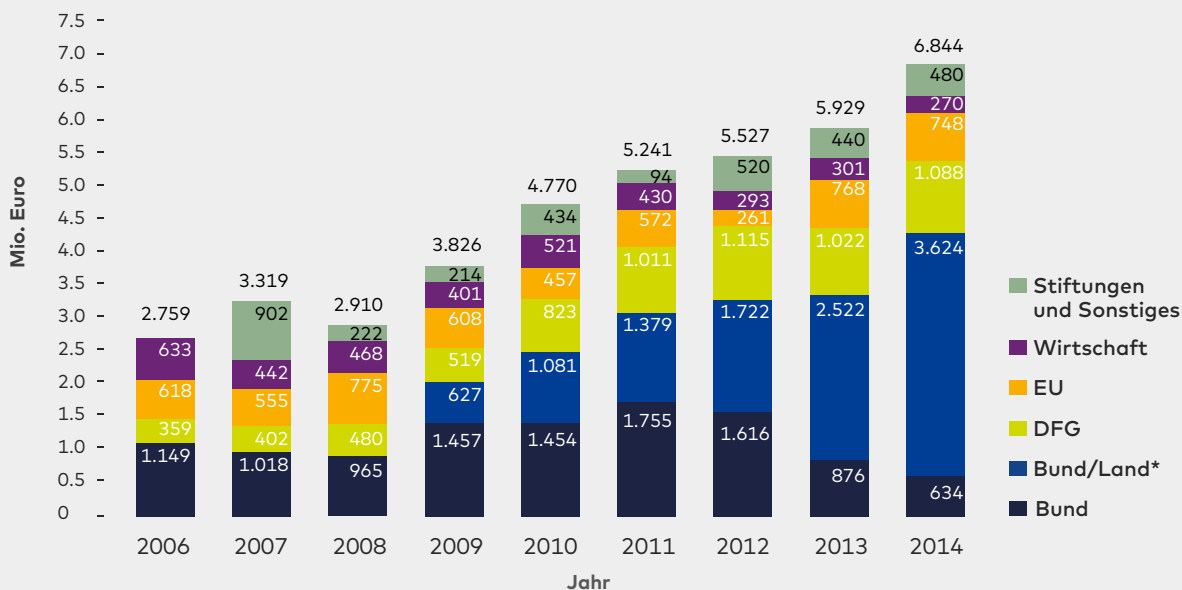
Anzahl Zitationen
Number of Citations

Quelle/Source: ISI Web of Science, 25.02.2015



Drittmittelentwicklung DfE 2006–2014 (Ausgaben)
Expansion of external funds 2006–2014

Stand/As of 08.05.2015



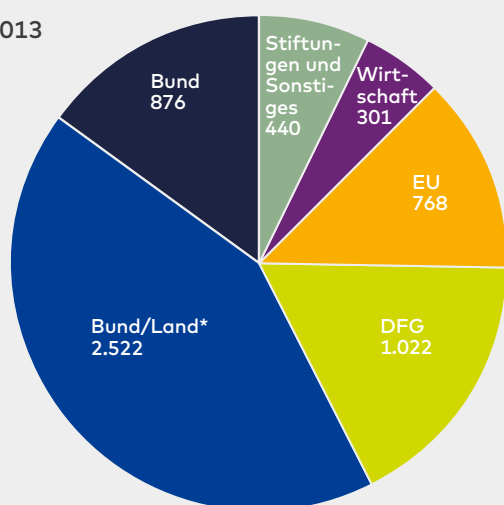
*Deutsches Zentrum für Diabetesforschung; Nationale Kohorte
German Center for Diabetes Research; German National Cohort

Drittmittel-Ausgaben 2013 und 2014 nach Zuwendungsgebern in Tausend Euro

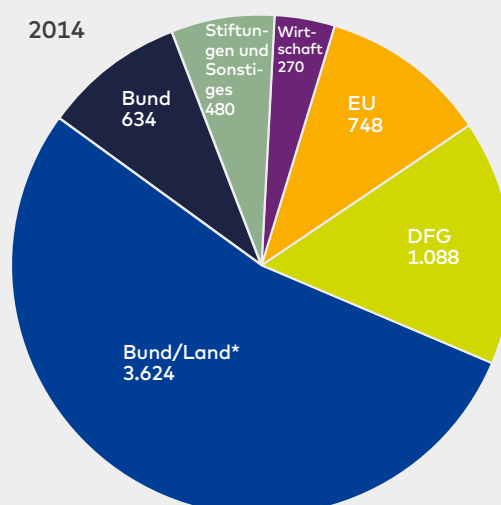
Expenditure of external funding 2013 and 2014 according to source and amount of funding in thousands of euros

Stand/As of 08.05.2015

2013



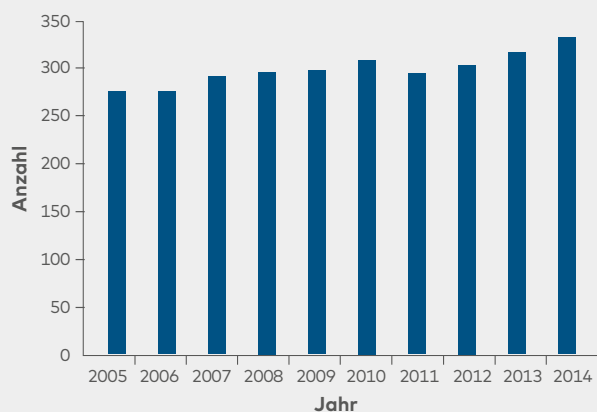
2014



*Deutsches Zentrum für Diabetesforschung; Nationale Kohorte
German Center for Diabetes Research; German National Cohort

Mitarbeiterzahlen

Personnel statistics



Budget (nach Ausgaben) in Tausend Euro

Expenditures in thousands of euros

Jahresetat	2013	2014
Gesamtetat	21.266	22.965
Institutionelle Zuwendungen	14.863	16.121
Drittmittel und Dienstleistungen	5.929	6.844
EU-Mittel (EFRE*)	474	0

*Europäischer Fonds für regionale Entwicklung
European Funds for Regional Development

98 Ehrungen, Forschungspreise und Dissertationen

Honors, Awards and Dissertations

Ehrungen und Forschungspreise Honors and Awards

Wolfgang Meyerhof (MOGE):

International Flavors and Fragrances Award, Association for Chemoreception Sciences (ACS), 2013

Tim J. Schulz (ADE):

ERC Starting Grant: "The Role of Ectopic Adipocyte Progenitors in Age-related Stem Cell Dysfunction, Systemic Inflammation, and Metabolic Disease", 2013

Heike Vogel (DIAB):

Nachwuchswissenschaftlerpreis des Landes Brandenburg, 2013

Hans-Rudolf Glatt (ETOX):

Frits Sobels Award of the European Environmental Mutagen Society, 2014

Hans-Georg Joost (PHA, Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand bis 31.05.2014):

Ernennung zur Ombudsperson der Leibniz-Gemeinschaft, 2014
DAG-Medaille der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, 2014

Wolfgang Meyerhof (MOGE):

Journal of Agricultural and Food Chemistry Research Article of the Year Award of the American Chemical Society (ACS), 2014
Excellence in Flavor Science Award of the Flavor Extract Manufacturers Association (FEMA), 2014

Andreas Pfeiffer (KLE):

Berthold-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), 2014

Natalia Rudovich (KLE):

Menarini Preis der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Berlin-Chemie AG, 2014

Preise für Konferenzbeiträge

Awards for conference presentations

Ina Danquah (MEP):

48th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Potsdam, 2013

Bhanu Priya Ganesh (GAMI):

6th Secon Conference, German Society of Hygiene and Microbiology (DGHM) Section Meeting, 2013

Kristin Herrmann (ETOX):

Sanofi-Aventis Preis, 9. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT), Halle, 2013

Alexander Jaschke (DIAB):

DfE-Diabetes-Symposium, Nuthetal, 2013

Daniela Matzke (DIAB):

DZD-Award, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), 2013

Kristin Mühlenbruch (MEP):

DZD-Award, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), 2013

Kathrin Ohla (PSY):

Polak Young Investigator Award, 35th Annual Meeting of the Association for Chemoreception Sciences (ACHeMS), 2013

Natasha Roudnitsky (MOGE):

10th NuGOweek, Freising-Weißenstephan, 2013

Robert Schwenk (EPA):

DZD-Award, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), 2013

Martin Bertz (SEC):

30. Jahrestagung der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente (GMS), Freising, 2014

Stefan Dietrich (EPI):

9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), Ulm, 2014

Anne Kammel (EPA):

European Summer School on Nutrigenomics, Camerino, IT, 2014

Daniela Matzke (DIAB):

Complex Trait Community 13th Annual Meeting, Berlin, 2014

Maria Rödiger (DIAB):

30. Adipositas Jahrestagung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG), Leipzig, 2014

Dissertationen

Dissertations

Maria Arregui Rementeria (HKE):

Modulation by means of candidate genes of intermediate and final phenotypes of cardiovascular diseases in mediterranean and german populations. Universitat de València, Spanien, Public Health and Preventive Medicine, 2013

Gitte Barknowitz (ETOX):

Serumalbumin- und Hämoglobin-Addukte als Biomarker der Exposition gegenüber mutagenen Metaboliten von 1-Methoxy-indolylmethyl-glucosinolat-Untersuchungen in Maus und Mensch. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Marta Bromke (MOGE):

On the localization and physiological function of bitter taste receptors in the gastrointestinal tract.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Anna Flögel (EPI):

Serum metabolites and their association with risk of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: a targeted metabolomics approach in EPIC-Potsdam.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2013

Kristin Herrmann (ETOX):

Massenspektrometrischer Nachweis von DNA-Addukten des Methyleugenols im zellfreien System, in Zellen und Mauslinien mit verschiedenem Sulfotransferase-Status und in humanen Leberproben.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Carsten Lehmann (BIM):

Glucosinolate in der entzündungsgetriebenen Kolonkanzerogenese – Induktion von Phase I- und Phase II-Enzymen sowie der Einfluss der intestinalen Mikrobiota.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Doris Lippmann (BIM):

Der Einfluss glucosinolatreicher Brassica-Gemüse auf das endogene Schutzsystem und die entzündungsassoziierte Colonkanzerogenese in der Maus.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Hoda Mabrok (GAMI):

Protective role of lignan-converting bacteria on chemical-induced breast cancer in gnotobiotic rats.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Kristin Mühlenbruch (MEP):

Updating the German Diabetes Risk Score - Model Extensions, Validation and Reclassification.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Mike-Freya Müller (BIM):

Die Glutathionperoxidase 2 - Physiologische Funktion und Rolle in der Azoxymethan-induzierten Colonkanzerogenese.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Monique Rothe (GAMI):

Response of intestinal *Escherichia coli* to dietary factors in the mouse intestine.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Fabian Schumacher (ETOX):

Massenspektrometrische Bestimmung von DNA-Addukten des Brassica-Inhaltsstoffes 1-Methoxy-3-indolylmethyl-glucosinolat *in vitro*, im Tiermodell und im Menschen.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Sara Schumann (GAMI):

Influence of intestinal inflammation on bacterial protein expression in monoassociated mice.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Kathleen Slezak (GAMI):

Impact of intestinal bacteria on the anatomy and physiology of the intestinal tract in the PRM/Alf mouse model.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Sophie Thalmann (MOGE):

Korrelation zwischen der genetischen und der funktionellen Diversität humaner Bitterrezeptoren.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Sandra Weimer (KLE):

Gesundheitsfördernde Wirkungen niedermolekularer Stressoren auf metabolische Parameter der Maus.
Universität Jena, Biolog.-Pharmazeut. Fakultät, 2013

Angelika Wientzek-Fleischmann (EPI):

Development and evaluation of a physical activity index using objectively measured physical activity and questionnaire data.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2013

Verena Benz (DIAB):

Sex-specific differences in the regulation of body weight dynamics and adipose tissue metabolism.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Julia Budnowski (GAMI):

Die Rolle von Darmbakterien bei der Bioaktivierung von Glucosinolaten.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Christel Stephanie Doecke (KLE):

Untersuchung von ausgewählten pathogenetischen Signalwegen der humanen nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Jana Förster (EPI):

Treelet Transform for untargeted metabolomics data.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2014

Bhanu Priya Ganesh (GAMI):

Host-Microbe Interactions in the inflamed Gut.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Valentina Guzmán Pérez (KLE):

Effect of benzyl glucosinolates on signaling pathways associated with type 2 diabetes prevention.
Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Jana Junick (GAMI):

Einfluss von Synbiotika auf die intestinale Mikrobiota gesunder Neugeborener.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Marko Lubura (DIAB):

Impact of Early Hepatic Fat Accumulation on Later Onset of Type 2 Diabetes Mellitus in NZO Mice.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Mario Ost (EST):

Mitochondrial uncoupling induced integrated stress response and metabolic remodeling in skeletal muscle.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Nora Pfeiffer (GAMI):

Einfluss der gastrointestinalen Mikrobiota auf die Entstehung von Adipositas im Mausmodell.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Anne-Cathrin Seltmann (KLE):

Nutrigenetik der metabolischen Adaptation an eine isokalorische Hochfettdiät bei gesunden Zwillingen.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Jonas Claudius Töle (MOGE):

Über die Arc-catFISH-Methode als neues Werkzeug zur Charakterisierung der Geschmacksverarbeitung im Hirnstamm der Maus.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Anni Woting (GAMI):

The role of *Clostridium ramosum* in obesity development in gnotobiotic mice.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014

Habilitationen**Habilitations****Maik Behrens (MOGE):**

Molekularbiologie menschlicher Bittergeschmacksrezeptoren.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Gunnar Loh (GAMI):

Interactions between bacteria, host and diet in the intestine.

FU Berlin, FB Veterinärmedizin, 2013

Bernhard Monien (GNK):

LC-MS/MS-Methoden zur Untersuchung von Bildung, Transport und Genotoxizität reaktiver Sulfatester einiger Lebensmittelkanzerogene.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2013

Stephanie Krämer (MTOX):

Charakterisierung des S1P1-Rezeptors in Modellen akuter und chronisch-progredienter Nierenerkrankungen.

Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2014



Herr Dr. Stephan Silbermann der Firma BERLIN-CHEMIE AG (Stifter der Menarini-Projektförderung) überreichte Frau PD Dr. Natalia Rudovich beim DDG-Kongress 2014 die Urkunde für die Menarini-Projektförderung in Höhe von 15.000 Euro.

Dr. Stephan Silbermann of BERLIN-CHEMIE (sponsor of the Menarini Project Grant) presented the Menarini Project Grant of 15,000 euros to PD Dr. Natalia Rudovich at the 2014 DDG Congress (diabetes congress of the German Diabetes Association).

101 | Veranstaltungen

Lectures and Conferences

Rehbrücker Kolloquien 2013 Rehbrücke Lectures 2013

09.01.2013	Lutz Hein Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Freiburg	Epigenetics of chronic heart failure
16.01.2013	Andreas Diefenbach Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg	Influence of microbiota and diets on the development of innate immune system components
13.02.2013	Anke Hinney Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universität Duisburg-Essen	New molecular genetic findings in obesity
20.02.2013	Jörn Walter Arbeitsgruppe Epigenetik, Universität des Saarlandes	Epigenetic control: new concepts for complex diseases
27.02.2013	Piero Andrea Temussi MRC National Institute for Medical Research, London, GB	The role of modelling in structure-taste relationship
04.03.2013	Janina Seubert Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, US	Cortical processing of olfactory stimuli during food perception
06.03.2013	Thomas Willnow Molekulare Herz-Kreislaufforschung, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Of hypercholesterolemia and neurodegeneration: a novel lipoprotein receptor in liver and brain
13.03.2013	Elmar Richter Walther-Straub-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München	Biomonitoring of human exposure to arylamines
27.03.2013	Ellen Blaak Maastricht University Medical Centre, NL	Fatty acid handling in insulin resistance
17.04.2013	Christian Herder Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Düsseldorf	Pro- and anti-inflammatory immune mediators in the development of type 2 diabetes
08.05.2013	Matthias Schwab Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (IKP), Stuttgart	Pharmacogenomics: Is there a world beyond genetic variation?
15.05.2013	Katherine L. Tucker Northeastern University, Boston, US	Evolution, importance and limitations of dietary patterns in nutrition research
29.05.2013	Miguel A. Martinez-Gonzalez School of Medicine, Preventive Medicine and Public Health, Pamplona-Navarra, ES	The PREDIMED trial: Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet
05.06.2013	Patrick Schrauwen Maastricht University Medical Centre, NL	Mitochondrial function as a target to improve metabolic health
06.06.2013	Peter Mombaerts Abteilung Molekulare Neurogenetik, Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt/Main	Coding olfaction
12.06.2013	Claudia Langenberg MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science, Cambridge, GB	Gene-lifestyle interaction in type 2 diabetes
26.06.2013	Arno Villringer Max-Planck-Institut für Kognitions- u. Neurowissenschaften, Leipzig	Neurocognition of obesity
09.10.2013	Michael Schupp Center for Cardiovascular Research, Charité Universitätsmedizin, Berlin	Transcriptional regulation of cell differentiation and metabolism
30.10.2013	Cecile Janssens Rollins School of Public Health (RSPH), Emory University, Atlanta, Georgia, US	The future of genomic prediction of common diseases: big data, better prediction?
06.11.2013	Henry Völzke Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald	Study of health in Pomerania
27.11.2013	Frank Zufall Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes	Olfactory signaling

29.01.2014	John-Dylan Haynes Bernstein Center for Computational Neuroscience, Berlin	Decoding and predicting behavior from human brain activity
05.02.2014	Ez-Zoubir Amri Institut de Biologie Valrose, Nice, FR	Control of brite/beige adipogenesis: Human cellular models and molecular aspects
19.03.2014	Michael Leitzmann Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universität Regensburg	Obesity and cancer – weighing the epidemiologic evidence
27.03.2014	Silke Kiessling McGill University, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, CA	Interplay between the circadian clock and microbiota
04.04.2014	Manolis Pasparakis Institut für Genetik, Universität Köln	Epithelial regulation of intestinal inflammation
16.04.2014	Kai Simons Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden	The role of lipids in cell membrane function
23.04.2014	Paolo Carloni Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich	Structural prediction of proteins involved in chemical senses
07.05.2014	Michael M. Murray Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, CH	Principles and applications of electrical neuroimaging
14.05.2014	Anja Bosy-Westphal Institut für Ernährungsmedizin, Universität Hohenheim	Determinants of the partitioning of fat and lean mass in humans
21.05.2014	Thomas Hummel Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden	Disorders of olfactory and gustatory function
11.06.2014	Klaus G. Grunert Department of Business Administration, Aarhus University, DK	Consumer research and implications for new food product development
18.06.2014	Horst Vogel Swiss Federal Institute of Technology, Lausanne (EPFL), CH	Imaging and manipulating cellular biochemical networks: From single cells to single molecules
09.07.2014	Andre Kleinridders Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln	New insights into the role of central insulin and leptin signaling
22.07.2014	Thomas Finger Rocky Mountain Taste & Smell Center, Colorado School of Medicine, US	The role of taste in driving food selection
23.07.2014	Simon Archer University of Surrey, GB	Circadian regulation of the human transcriptome
06.08.2014	Christoph Becker Universitätsklinikum Erlangen	Regulation of intestinal epithelial cell functions during inflammation and infection
04.09.2014	Stefan Bröer The Australian National University, Canberra, AU	What rare diseases can tell us about type 2 diabetes
10.09.2014	Mark Stitt Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Potsdam-Golm	In the age of systems biology, what do we learn by measuring metabolites and enzymes?
24.09.2014	Yu-Hua Tseng Harvard Medical School Boston, US	Of mice and men: insights into brown fat and energy metabolism
14.10.2014	Rafael Radi Universidad de la República, Montevideo, UY	Nitroxidative Stress: Biochemical mechanisms and biological consequences
15.10.2014	Jan-Wilhelm Kornfeld Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln	'Cutting (the) edge': Control of glucose metabolism by microRNAs
13.11.2014	Wolfgang Kummer Institut für Anatomie und Zellbiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen	Cholinergic brush cells: Detectors for mucosal infections?

19.11.2014	Julia-Stefanie Frick Universitätsklinikum Tübingen	Host microbe interaction in intestinal inflammatory diseases
26.11.2014	Marcus Conrad Helmholtz Zentrum München	Ferroptosis: a new name for an old way to die
03.12.2014	Lutz Schomburg Institut für experimentelle Endokrinologie, Charité Berlin	The selenium status and its medical significance
11.12.2014	Michael Glickman TECHNION Israel Institute of Technology, Haifa, IL	Mitochondria stress and fragile proteasome syndrome
12.12.2014	Dana Small Yale University, New Haven, US	Effects of the modern food environment on taste and flavor

Symposien, Workshops, andere Veranstaltungen

Symposia, Workshops, other events

2013

06.02.2013	Workshop Nationale Kohorte	Pretests
04.-05.04.2013	DIfE-Symposium Prof. Annette Schürmann (DIAB)	Prediabetes, Diabetes and Secondary Complications
13.-16.04.2013	48 th Annual Meeting Prof. Matthias Schulze (MEP)	European Diabetes Epidemiology Group
13.05.2013	DIfE-Symposium Prof. Hans-Georg Joost (Wiss. Stiftungsvorstand bis 31.05.2014)	Perspectives of Nutrition Research
25.-29.05.2013	33 rd Blankenese Conference, Hamburg Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Nutrient Sensing: From Brain to Gut
05.-06.07.2013	WOPOL-Treffen Prof. Annette Schürmann (DIAB)	Women Power in Life Sciences
12.-23.08.2013	International Summer School apl. Prof. Heiner Boeing & co-workers (EPI)	Nutritional Epidemiology
26.-27.08.2013	DIfE-EPI-Symposium apl. Prof. Heiner Boeing (EPI)	New Perspectives in Nutritional Epidemiology
14.-18.09.2013	10 th International Symposium Prof. Regina Brigelius-Flohé, Dr. Anna Kipp (BIM)	Selenium in Biology and Medicine
15.-16.10.2013	DZD Workshop Prof. Andreas Pfeiffer (KLE)	Klinische Studien – Diabetesforschung nah am Menschen
14.11.2013	DZHK Workshop PD Dr. Cornelia Weikert (HKE)	Epidemiologie subklinischer vaskulärer Erkrankungen und der Arteriosklerose

2014

25.-26.02.2014	DEDIPAC apl. Prof. Heiner Boeing, Dr. Brian Buijsse (EPI)	Kick-Off Meeting
10.-14.05.2014	34 th Blankenese Conference, Hamburg Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Brain Complexity: From Synaptic Dynamics to Connectomics
23.05.2014	DIfE-Symposium Prof. Hans-Rudolf Glatt, Dr. habil. Bernhard Monien (ETOX)	Foodborne genotoxins – current status and perspectives
18.-19.06.2014	SynSignal 1 st Progress Meeting Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Synthetic Cellular Signaling Circuits
11.-22.08.2014	International Summer School apl. Prof. Heiner Boeing & co-workers (EPI)	Nutritional Epidemiology
04.11.2014	DZHK Workshop PD Dr. Cornelia Weikert (HKE)	Soziale Ungleichheit bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes
25.11.2014	DIfE-Symposium Prof. Tilman Grune (Wiss. Stiftungsvorstand ab 01.06.2014)	The biological basis of nutritional behavior and food choice

104 | Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Press and Public Relations

Im Berichtszeitraum bekamen wir mehr als 2.900 Anfragen von Journalisten und Bürgern, die wir entweder an DIfE-Wissenschaftler weiterleiteten oder selbst beantworteten. In diesem Zusammenhang fanden zahlreiche Interviews und Hintergrundgespräche statt, die in einer sehr guten nationalen als auch internationalen Medienresonanz resultierten: Das DIfE und seine Mitarbeiter waren 2013 und 2014 rund 133 Mal im Fernsehen sowie rund 54 Mal im Hörfunk vertreten und wurden mehr als 3.900 Mal in Print- und Internetmedien zitiert. Eine Auswahl der Medienpräsenz finden Sie auf den Seiten 106 und 107. Dank dem großen Engagement vieler Kollegen konnte das DIfE seine Forschungsarbeiten auch auf mehr als 40 regionalen und überregionalen Veranstaltungen präsentieren.

There were more than 2,900 questions by journalists and interested individuals in the reporting period, which we referred to DIfE researchers or answered ourselves. In this context there were numerous interviews and background discussions, with an excellent national and international media presence as the result: in 2013 and 2014, DIfE and its staff appeared on television on 133 occasions and were heard on 54 radio programs. They were quoted over 3,900 times in print and internet media. A selection of our media appearances can be seen on pages 106 and 107. Thanks to the strong commitment of many colleagues, DIfE was also able to present its research work at more than 40 regional and supranational events.

Im Dialog mit der Öffentlichkeit (Auswahl)

In Dialog with the Public (Selection)

2013

22. Januar Internationale Grüne Woche in Berlin – Ernährungs-Quiz in der Brandenburghalle (Dr. G. Olias) [Bild 1]

18. Februar Tag der Wissenschaften im Friedrich-Gymnasium in Luckenwalde – Vortrag: „Krankheitsvorbeugung durch Ernährung“ (Dr. G. Olias)

11. März *Brain Awareness Week* in Berlin – Workshop: „Alle Sinne essen mit – Das Zusammenspiel der Sinne bei der Wahrnehmung von Nahrung“ (Dr. K. Ohla)

13. März 2013 – 13. Dezember 2014 Beteiligung an der Wanderausstellung „Ideen 2020 – Ein Rundgang durch die Welt von morgen“ der Helmholtz-Gemeinschaft in Deutschland – DIfE-Audio- und Filmbeiträge

30. April – 17. September Beteiligung an der Wanderausstellung „MS Wissenschaft: Alle Generationen in einem Boot“ in Deutschland und Österreich – interaktives PC-Programm Ernährung-Gesellschaft-Gesundheit

2. – 23. Mai Beteiligung am „*MOOC Production Fellowship*“ – Wettbewerb – Bewerbungsvideo für den „Kompetenzkurs Ernährungswissenschaft“ in Kooperation mit Prof. Dr. G. Püschel von der Universität Potsdam

17. Mai 2013 – 12. Oktober 2014 Beteiligung an der Ausstellung „IS(S) WAS?! – Essen und Trinken in Deutschland“ im zeitgeschichtlichen Forum Leipzig und Haus der Geschichte Bonn – Leihgabe Rezepturenkartei für Einrichtungen der Gemeinschaftsverpflegung und Vitamin-Dreh-scheibe aus DDR-Zeiten

14. Mai *Science Meets Parliament* in Berlin – Thema: Ernährungsforschung am DIfE (Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost)

15. Mai Potsdamer Köpfe im Kiez – Vortrag: „Selen – Sagen, Segen und Wissensstand“ (Dr. A. Kipp)

23. Mai Schülergesundestag in Potsdam – Exponat: „Is(s)t Dein Körper im Energiegleichgewicht?“ (J. Dräger, B. Große)

4. Juni Parlamentarischer Abend der Leibniz-Gemeinschaft in Berlin – Thema: „Gesundheit im demografischen Wandel“ (Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost, Dr. G. Olias) [Bild 2]

8. Juni Tausend Fragen, eine Stadt – Potsdamer Auftakt zur Langen Nacht der Wissenschaften – interaktive Exponate (z. B. DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST®), Vorträge sowie Beteiligung am Bühnenprogramm (J. Dräger, Dr. A. Flögel, Dr. C. Gerbracht, B. Große, F. Jannasch, S. Kabisch, K. Mühlenbruch, Dr. G. Olias, S.-C. Ruprecht, B. Sachse) [Bild 3]

13. – 14. Juni Journalisten-Workshop des Instituts Danone Ernährung für Gesundheit e. V. am DIfE – Thema: „Top-Teams in Sachen Prävention – Neubewertung der Ballaststoffe als Einflussfaktoren auf das Risiko chronischer Krankheiten“ (Prof. Dr. M. Blaut, apl. Prof. Dr. H. Boeing, Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost, Prof. Dr. A. F. H. Pfeiffer, Prof. Dr. M. Schulze) [Bild 4]

22. – 23. Juni Stadt für eine Nacht/24 Stunden-Schiffbauergassefest in Potsdam – Raumkörper: „Stoffwechselwelten – Alles Kohle(nstoff)?“ in Kooperation mit dem Leibniz-Institut für Agrartechnik Potsdam-Bornim (J. Dräger, B. Große, Dr. G. Olias, S.-C. Ruprecht)

seit September Darstellung des DIfE als Potsdamer Wissenschaftsstandort im Multitouch-Terminal „*Get in touch*“ des *pearls – Potsdam Research Network*

4. September Polizeigesundheitstag in Berlin – interaktive Exponate (B. Große, A. Hornemann)

19. September Tag der offenen Tür am DIfE

24. Oktober *Life Science Day* in Berlin – Präsentation des DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST® u. a. interaktive Exponate (J. Dräger, B. Große)

26. Oktober Potsdamer Köpfe am Samstag – Vortrag: „Ernährungsempfehlungen – Was ist gesichert und welche Fragen sind noch offen?“ (Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost)

17. November Weltdiabetestag in Berlin – Betreuung des interaktiven Messestands des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung e. V. sowie Vortrag: „Maßgeschneiderte Diabetesprävention und Therapie“ (Dr. G. Olias, Prof. Dr. A. F. H. Pfeiffer)



1



2



3



4



5



6



7



8



9

2014

24. Januar Sitzung der Tierversuchskommission in Potsdam – Vortrag: „Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des DIfE“ (Dr. G. Olias)

26. Februar Parlamentarischer Abend LAUF e.V. in Potsdam: Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost (r.) im Gespräch mit Brandenburgs Wissenschaftsministerin Prof. Dr.-Ing. S. Kunst und Prof. Dr. Dr. R. F. J. Hüttel [Bild 5]

1. März Eröffnung der Potsdamer Wissenschaftsetage im Bildungsforum – *Speed Dating* und Vorstellung des DIfE-Ausstellungsmoduls „Wie beeinflusst Ernährung unsere Gesundheit?“ (Dr. G. Olias, Dr. A. Steffen) [Bild 6]

11. März *Brain Awareness Week* in Berlin – Workshop: „Alle Sinne essen mit – Das Zusammenspiel der Sinne bei der Wahrnehmung von Nahrung“ (R. Höchenberger, Dr. K. Ohla)

20. März Urania Potsdam – Vortrag: „Ernährung und Gesundheit – was ist gesichert, was ist neu?“ (Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost) [Bild 7]

7. April Journalisten- und Multiplikatoren-Workshop des KNA¹, IFB² Adipositas-Erkrankungen und der DAG³ in Berlin – Vorträge: „Bessere Überlebenschancen durch Fettleibigkeit? Das Adipositasparadoxon“ sowie „Lebensstil, Genetik & Risikoscore – Ist Adipositas vorhersagbar?“ (apl. Prof. Dr. H. Boeing, Dr. A. Steffen)

15. Mai Schülergesundestag in Potsdam – Exponat: „Is(s)t Dein Körper im Energiegleichgewicht?“ (B. Große)

15. Mai Podiumsdiskussion im Deutschen Technikmuseum in Berlin – Thema: „Macht Zucker krank?“ (apl. Prof. Dr. H. Boeing)

14. Juni 2. Potsdamer Tag der Wissenschaften – interaktive Exponate und Beteiligung am *Speed Dating* (S. Gebauer, B. Große, F. Jannasch, Dr. G. Olias, S.-C. Ruprecht, S. Sucher, K. Treu, H. Zuberer) [Bild 8]

14. Juni Potsdamer Köpfe im Bildungsforum – Samstagsvorlesung – Vortrag: „Ein Gläschen in Ehren kann niemand verwehren!“ (Dr. B. Buijsse, S. Feller)

3. Juli Tag der Gesundheit im Ministerium für Infrastruktur und Landwirtschaft des Landes Brandenburg in Potsdam – Präsentation des DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST[®] u. a. interaktive Exponate (B. Große, S.-C. Ruprecht) [Bild 9]

4. Juli *Science Career Day* der Potsdam Graduate School

12. – 13. Juli Stadt für eine Nacht/24 Stunden-Schiffbauergassefest in Potsdam – Raumkörper „GENUSS“ (B. Große, Dr. G. Olias, S.-C. Ruprecht, H. Zuberer)

30. September Tag der offenen Tür am DIfE

14. Oktober Gesundheitstag im Hauptzollamt Potsdam – Präsentation des DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST[®] u. a. interaktive Exponate (B. Große, H. Zuberer)

17. Oktober *Health Week* 2014 in Potsdam – Präsentation des DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST[®] (Dr. G. Olias)

4. November Neuberufenenempfang des Oberbürgermeisters in der Potsdamer Wissenschaftsetage im Bildungsforum – Präsentation des Ausstellungsmoduls des DIfE: „Wie beeinflusst Ernährung die Gesundheit?“ (Dr. G. Olias)

11. November Gesundheitstag im Ministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz des Landes Brandenburg in Potsdam – Präsentation des DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST[®] u. a. interaktive Exponate (B. Große, H. Zuberer)

13. November Tag der Wissenschaften am Weinberg-Gymnasium in Kleinmachnow – Vortrag: „10 Tipps für eine gesunde Ernährung“ (Dr. G. Olias)

3. Dezember Potsdamer Köpfe im Kiez – Vortrag: „Mutter Natur als Giftmischerin – Natürliche Gefahren in unserem Essen“ (B. Sachse)

8. Dezember 7. Forum Wissenschaftskommunikation (Abendempfang in der Potsdamer Wissenschaftsetage im Bildungsforum) – Präsentation des Ausstellungsmoduls des DIfE: „Wie beeinflusst Ernährung die Gesundheit?“ (Dr. G. Olias)

¹KNA: Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Adipositas · ²IFB: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum · ³DAG: Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V.

Medium	Titel des Beitrags	Verantwortliche/r
Focus Gesundheit	Hauptsache, nicht zunehmen	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing, Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Andreas F.H. Pfeiffer
Potsdamer Neueste Nachrichten	„Kontinuität mit neuen Akzenten“	Prof. Dr. Tilman Grune
B.Z.	Forscher ausgezeichnet	Dr. Heike Vogel
Frankfurter Allgemeine Zeitung	Weder Diabetes noch Hochdruck – Gesund mit Übergewicht	Prof. Dr. Matthias Schulze
Ärzte Zeitung	Flavone: Ansatz für neue Arznei gegen Diabetes?	Dr. Martin Osterhoff, Prof. Dr. Andreas F.H. Pfeiffer
Schrot & Korn	Ballaststoffe senken Diabetes-Risiko	Caroline Honig
POTSmunter	Der Unterschied zwischen Fett und Fett	Dr. Tim Julius Schulz
Diabetes Ratgeber	Diabetes durch Darmbakterien?	Prof. Dr. Michael Blaut
vive	Proteinreich oder lieber doch nicht?	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Apotheken Umschau	Risiko Diabetes	Prof. Dr. Annette Schürmann
Washington Star	Choc full of goodness?	Dr. Brian Buijsse
Die Welt	Weniger isst mehr	Dr. Christiana Gerbracht
Focus Diabetes	Süßes Gift	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Matthias Schulze
FUNKUHR	Die große Kalorienlüge	Prof. Dr. Susanne Klaus
Märkische Allgemeine Zeitung	Zucker identifizieren	Dr. Ina Danquah
Die Zeit – Wissen	Die DNA-Diät	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Berliner Zeitung	Die weiße Verführung	PD Dr. Cornelia Weikert
EatSmarter	Ganz ohne Tier: Veganer	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing
Berliner Morgenpost	Risiko B ₁₂ -Mangel	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
Frankfurter Allgemeine Zeitung	Familiäre Vorbelastung erhöht Diabetes-Risiko	Dr. Kristin Mühlenbruch, Prof. Dr. Matthias Schulze
Neue Kärntner Tageszeitung	Das Durstgefühl ist ein wichtiger Gradmesser	Susann-Cathérine Ruprecht
SUPERillu	„Verbraucher wollen gute und sichere Lebensmittel“	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
VdK-Zeitung	Warum wir Deutschen unser Tässchen Kaffee so lieben	Dr. Anna Flögel
Saarbrücker Zeitung	Fitness-Vorrat aus früheren Jahren regelt das Gewicht	Dr. Angelika Wientzek
Women's Health	Der Chef macht Geräusche	Dr. Annett Braune
The Guardian	Food presented artistically really does taste better	Dr. Kathrin Ohla
Badische Zeitung	Der Darm als Farm – Billionen Bakterien bevölkern unseren Körper	Prof. Dr. Michael Blaut
Potsdamer Neueste Nachrichten	Ein Glas Wein schadet kaum	Dr. Manuela Bergmann
Neue Zürcher Zeitung	Sechster Sinn für Fettiges – Fett ist Geschmackssache	Dr. Maik Behrens
Berliner Kurier	Wie kann ein Mensch so dick werden? Und wie kann man ihm helfen?	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Märkische Allgemeine Zeitung	Volkskrankheiten im Visier	Dr. Matthäus Vigl
Focus	Neue Wege gegen hohen Blutzucker	Prof. Dr. Annette Schürmann
Wiener Zeitung	Steinzeitkost rasch verputzt	Prof. Dr. Susanne Klaus
Reutlinger Nachrichten	Auch mal ein Ei mehr zum Frühstück	Dr. Gisela Olias
Welt am Sonntag	Auf den Geschmack gekommen	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung	Kinder brauchen Fett	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Neues Deutschland	Süßstoff, Diabetes und Darmbakterien	Prof. Dr. Michael Blaut
Pharmazeutische Zeitung	Adipositas – Dicke Probleme	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing, Dr. Annika Steffen
Daily Mail	The FIVE simple steps to help YOU beat bowel cancer	Dr. Krasimira Aleksandrova
Augsburger Allgemeine	Bei Übergewicht: Rapsöl kann Cholesterin- und Leberwerte verbessern	Dr. Michael Kruse

Medium	Titel und Thema der Sendung	Verantwortliche/r
rbb	rbb Praxis: Der süße Stoff: Warum Zucker uns glücklich und krank macht	Stefan Kabisch, Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer, Prof. Dr. Annette Schürmann
SRF 1	NZZ Format: Die Zunge – das intelligente Organ	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
NDR Info	Logo: Ballaststoffe	Prof. Dr. Michael Blaut, Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
ARD	W wie Wissen: Volksdroge Zucker – Gesüßte Lebensmittel	Dr. Kathrin Ohla
3sat	nano – Wie jetzt?: Steinzeiterernährung	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
rbb Kulturradio	Wissen: Bitter ist giftig – der Mensch schützt sich mit zweifachen Rezeptoren gegen Strychninvergiftungen	Dr. Maik Behrens
NDR	Markt: Die Wahrheit über den Süßstoff Stevia	Dr. Anne Brockhoff
BR-alpha	alpha-Forum Wissenschaft: Essen – zwischen Konsum und Kultur	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Deutschlandfunk	Forschung aktuell: Totgesagte leben länger, Betazellen sterben bei Typ-2-Diabetes nicht immer ab	Prof. Dr. Annette Schürmann
rbb	Brandenburg aktuell: EU-Geld für Jungwissenschaftler	Dr. Tim Julius Schulz
Sat 1	Planetopia: Keine Lust auf leicht – Warum uns gesundes Essen so schwer fällt	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Annette Schürmann
104.6 RTL	Koschwitz am Nachmittag – 1 Frage – 1 Antwort: Welche Frucht enthält am meisten Vitamin C?	Dr. Gisela Olias
SWR	Odysso: Weg von der Insulinspritze – Zucker: die süße Gefahr	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
NDR	plietsch: Die dicksten Lügen übers Essen – Getäuscht: Warum Fett gesund sein kann	Prof. Dr. Matthias Schulze
rbb	Brandenburg aktuell: Potsdamer Wissenschaftler erhält Preis für seine exzellente Geschmacksforschung	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Antenne Brandenburg	Hallo Brandenburg: Weniger Salz ist besser	Dr. Cornelia Weikert
ARD	Ratgeber Gesundheit: Gemüse – gesunder Genuss auch in Herbst und Winter	Elektra Polychronidou
Potsdam TV	Hallo Potsdam: Erdbeeren	Susann-Cathérine Ruprecht
rbb Kulturradio	Kulturradio am Vormittag: Ernährung und Gesundheit – was ist gesichert, was ist neu?	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
ZDFinfo	WISO-Dokumentation: Weg mit dem Speck	Prof. Dr. Susanne Klaus
arte	X:enius: Gesunde Dicke	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing, Kathrin Heine
Bayern 2	IQ – Wissenschaft und Forschung: Wenn die Seele dick macht – Warum Stress zu Kummerspeck führt	Silke Feller
HR	Alles Wissen: Ist Alkohol in Maßen gesund?	Dr. Manuela Bergmann
WDR	Quarks & Caspers: Kalorien – 7 Dinge, die Sie wissen sollten	Prof. Dr. Susanne Klaus
Antenne 1	Ostermann und die Morgencrew: Kaffee	Dr. Anna Flögel
rbb	Brandenburg aktuell: Durch die Woche mit dem Potsdamer Ernährungsinstitut	Dr. Martin Osterhoff
NDR	Visite: Braunes Fett – Energiefresser im Körper	Dr. Tim Julius Schulz
radioEins	Die Profis: Lebensmittel unter'm Messer: Erbsen	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
SF 1	nano: Geschenkte Jahre – Forscher bestätigen: Mittelmeer-Diät ist gesund	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
ARD	W wie Wissen: Zucker oder Fett – wer ist der wahre Übeltäter?	Dr. Christiana Gerbracht
WDR 5	Leonardo: Studien rund um die Schokolade: Kakao fasziniert Wissenschaftler	Dr. Brian Buijsse
HR	Alles Wissen: Gesunde Darmflora hält schlank	Prof. Dr. Michael Blaut
Deutsche Welle	In good shape: How healthy is it to eat meat?	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Deutschlandradio Kultur	Nachspiel: Stufen rauf – Pfunde runter!	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer, Stephanie Sucher
rbb	Brandenburg aktuell: Tag der offenen Tür am DIfE	Daniela Matzke
ZDFinfo	nano: Fr-Ei-spruch – Eier erhöhen den Cholesterinspiegel im Blut nicht	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Deutschlandfunk	Radiolexikon Gesundheit: Laktoseintoleranz	Dr. Christiana Gerbracht
rbb	rbb Praxis: Pizza im Test – mehr als salzig und fettig?	Elektra Polychronidou
HR	Alles Wissen: Süße Sachen – Versteckter Zucker in Lebensmitteln	Dr. Kathrin Ohla
DRadio Wissen	Hörsaal, zu Ihrer Verfügung: Pflanzliche Ernährung – Kein Verzicht ohne Risiko	apl. Prof. Dr. Heiner Boeing

108 | Gäste und Begegnungen (Auswahl)

Guests and Meetings (Selection)

Das DIfE konnte 2013 und 2014 neben zahlreichen Wissenschaftlern aus aller Welt (siehe Rehbrücker Kolloquien) viele interessierte Bürger, Schüler- und Seniorengruppen sowie Politiker und Zuwendungsgeber als Gäste willkommen heißen.

DIfE was able to welcome many scientists from around the world as well as interested individuals, groups of students and seniors, politicians, and funding providers in 2013 and 2014.



1

2013

16. Januar Präsident des Wissenschaftlichen Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Ernährung Prof. Dr. H. Heseker (2. v. l.) und FOCUS Gesundheit-Chefredakteur J. Niehaus (l.) zu Gast bei apl. Prof. Dr. H. Boeing (r.), Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost (2. v. r.) und Prof. Dr. A. F. H. Pfeiffer (m.) [Bild 1]

17. April Schüler der Otto-Nagel-Grundschule aus Nuthetal besuchen das DIfE

16. Mai Prof. Dr. D. Paul und ehemalige Kollegen vom Helmholtz-Zentrum Geesthacht zu Gast am DIfE

28. Juni Kommission der Zuwendungsgeber des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung e. V. zu Gast in der Stoffwechselambulanz [Bild 2]

10. Juli Prof. Dr. Á. González-Fernández von der spanischen Universität Vigo zu Gast bei Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost [Bild 3]

22. Juli Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck Prof. Dr. H. Lochs, Chefarzt der Medizinischen Klinik B, Ruppiner Kliniken GmbH, Prof. Dr. D. Nürnberg und Dr. K. Schily zu Gast bei Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost

13. August Kanzler der Universität Potsdam K. Gerlof zu Gast bei Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost

16. September EU-Abgeordneter Dr. C. Ehler und seine wissenschaftliche Mitarbeiterin K. Sauer zu Gast bei Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost

11. Dezember Generaldirektor des Instituts *Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Science*, Prof. Dr. R. M. Altmeyer zu Gast bei Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost

2014

30. Januar Schüler der Friedrich-Wilhelm-von-Steußen-Gesamtschule Potsdam zu Gast am DIfE [Bild 4]

30. Januar Besuch einer Gruppe der Gesellschaft für berufliche Aus- und Weiterbildung mbH (Gruppe für soziale und kulturelle Integration 50plus)

26. Februar Gruppe des Netzwerks Zukunft, Schule und Wirtschaft für Brandenburg e.V. zu Gast am DIfE [Bild 5]

13. März Schüler der Gesamtschule Am Schilfhof aus Potsdam besuchen das Institut [Bild 6]

2. April Schüler des Bertha-von-Suttner-Gymnasiums Babelsberg zu Gast am DIfE



2



3



4



5



6



7



8



9



10

29. April Schüler der Otto Nagel-Grundschule aus Nuthetal besuchen das DfE

13. Mai polnische Delegation (via Ministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz) zu Gast bei Dr. R. Kluge, PD Dr. S. Krämer, E. Thom

5. Juli Bundesministerin für Bildung und Forschung Prof. Dr. J. Wanka ist im Rahmen von Dreharbeiten für das „ZDF Morgenmagazin – unterwegs mit: Cherno Jobatey trifft Politiker“ zu Gast am DfE [Bild 7]

21. August Dr. E.-M. Vigo (I.) von der spanischen Universität Vigo zu Gast bei PD Dr. S. Krämer [Bild 8]

2. Oktober Schüler des Hermann-von-Helmholtz-Gymnasiums Potsdam zu Gast bei D. Kollhof in der DfE-Bibliothek

7. Oktober Schüler des Ernst-Haeckel-Gymnasiums Werder besuchen das DfE

13. Oktober Prof. Dr. J. Dierkes und Studenten des Bachelorstudienganges *Human Nutrition* von der Universität Bergen zu Gast bei PD Dr. C. Weikert und Prof. Dr. A. Schürmann

15. Oktober Selbsthilfegruppe „Taube im Alter“ aus Potsdam besuchen das DfE [Bild 9]

6. November Schüler des Hermann-von-Helmholtz-Gymnasiums Potsdam zu Gast am DfE

18. November Schüler des Einstein-Gymnasiums Potsdam besuchen das Institut

1. Dezember Ministerialdirigent C. Feller (I.) und Kuratoriums-Vorsitzende Dr. C. Herok (m.) vom Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur zu Gast bei Prof. Dr. T. Grune und Dr. I. Grötzinger [Bild 10]

110 Vorstand, zentrale Einrichtungen und Administration

Board, Central Facilities and Administration

Vorstand

Board

Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand
Scientific Director

Prof. Dr. Tilman Grune (ab/since 01.06.2014)

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost (bis/until 31.05.2014)

Administrativer Stiftungsvorstand

Administrative Director

Dr. Ilka Grötzinger

Silke Brüning

Brigitte Glindemann

Dagmar Kollhof

Dr. Anke Schmidt

Jutta Schwenk

Dr. Anne-Cathrin Seltmann

Dr. Petra Wiedmer

Stephanie Wirth

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Press and Public Relations

Dr. Gisela Olias

Birgit Große

Susann-Cathérine Ruprecht

Forschungsmanagement/Technologietransfer

Project Management/Technology Transfer

Dr. Judith Schäfer

Dr. Ulrike Bernhardt

Angelika Draeger

Dr. Ruth Koßmann (17.08.2014*)

Erika Liebe (31.07.2014*)

Dr. Maria Löwinger

Ellen Schöley-Pohl

Ulrike Zok

Personal- und Sozialwesen

Human Resources and Social Services

Bärbel Ozierenski

Korinna Backsmann

Patricia Frömling

Thekla Goetzmann (31.12.2013*)

Linda Saskia Stüber

Karin Zimmermann

Haushalts- und Rechnungswesen

Budget and Accountancy

Michaela Wilke

Janine Bewer

Ann-Cathrin Döring

Anja Krüger

Erika Liebe (31.07.2014*)

Allgemeine Dienste/Beschaffung

General Services/Procurement

Marion Krause

Marina Gräser

Helge Heinrich

Friedhelm Hirsch

Anett Hornemann

Peggy Mahnke (14.05.2013*)

Elke Osché

Silvia Pester

Doreen Schöttle

Informationstechnik

Information Technology

Wolfgang Lux

Eric Brüning

Jacob König (07.09.2014*)

Michael Munzke

Andreas Senst

Tobias Skoruppa

Dieter Taubert

Technik/Betrieb

Facility Management

Mario Rudolph

André Borstel

Mario Bünsch

Reinhard George

Olaf Hangele (31.08.2013*)

Reiner Kirchner (30.06.2014*)

Mario Liefeld

Andreas Luckmann

Mathias Noll

Michael Retusch

Ralph-Thomas Roeder

Ralf Wuthe

* Ausscheidungsdatum/departed on

111 | Ausbildung am DIfE

Vocational training at DIfE



Das DIfE bildet nicht nur Wissenschaftler aus, sondern bietet auch Plätze in vier verschiedenen Ausbildungsberufen an. Schulabsolventen können sich am Institut zum Biologielaboranten, zum Tierpfleger – mit der Fachrichtung Forschung und Klinik –, zum IT-Systemelektroniker oder zum Bürokaufmann ausbilden lassen. Die Ausbildung dauert je nach Beruf drei bis dreieinhalb Jahre. Ausführliche Informationen zu den einzelnen Ausbildungsberufen erhalten Sie unter:
www.dife.de/jobs-karriere/ausbildungsberufe

DIfE not only educates future scientists but also offers apprenticeship training in four different vocations. Secondary school graduates can train to become biological laboratory technicians, animal keepers (for research or hospital facilities), IT electronics specialists, or office managers. The apprenticeships take three to three and a half years, depending on the occupation. For more detailed information see:
www.dife.de/jobs-karriere/ausbildungsberufe

Ausbilder und Auszubildende 2013–2014

Trainers and Apprentices

Biologielaboranten

Biological laboratory technicians

Stefanie Deubel (Ausbilder/Trainer)
 Luisa Heinig
 Marie-Sophie Wetzel (31.05.2014*)

Bürokauffrauen

Office managers

Ann-Cathrin Döring (Ausbilder/Trainer)
 Anett Hornemann (23.06.2014**)
 Saskia Schmöker

IT-Systemelektroniker

IT electronics specialists

Wolfgang Lux (Ausbilder/Trainer)
 Florian-Thorben Gädtke
 Jacob König (19.06.2014**)

Tierpfleger

Animal keepers

Dr. Reinhart Kluge (Ausbilder/Trainer)
 Lisa Kalesky (14.03.2014*)
 Kessy Isabell Werner

* Ausscheidungsdatum/departed on

** Ausbildung abgeschlossen/vocational training completed

Um Unternehmen dabei zu unterstützen, ihre Personalpolitik hinsichtlich der Vereinbarkeit von Beruf und Familie zu verbessern, hat die gemeinnützige Hertie Stiftung 1998 die berufundfamilie gGmbH gegründet. Sie bietet unter anderem das audit berufundfamilie als Managementinstrument an. Im Rahmen der Auditierung werden in dem Unternehmen konkrete Ziele und Maßnahmen für eine familienbewusste Personalpolitik erarbeitet. An deren Ende steht die Vergabe eines Zertifikats, das sich in den letzten Jahren zum anerkannten Qualitätssiegel entwickelt hat.

Das DIfE hat am 25. August 2011 erstmals das Zertifikat audit berufundfamilie erhalten, wobei im Rahmen der Auditierung die bisherigen arbeitsorganisatorischen und personalpolitischen Serviceleistungen erfasst, zahlreiche Vorschläge von den Beschäftigten des DIfE gesammelt und in einer Zielvereinbarung mit einem umfangreichen Maßnahmenkatalog umgesetzt wurden. So hat das Institut ein Familienzimmer eingerichtet, um Mitarbeitern die Möglichkeit zu geben, Kinderbetreuungsengpässe einfacher zu überbrücken. Zudem wurde das Rehbrücker Kolloquium auf die Mittagszeit verlegt, so dass auch Teilzeitbeschäftigte und Wissenschaftler mit familiären Verpflichtungen problemlos an der Vorlesungsreihe teilnehmen können. Seitdem hat das DIfE die vorhandenen Flexibilisierungsansätze und Unterstützungsangebote entsprechend der jeweiligen Arbeitsbedingungen und Aufgaben weiterentwickelt. Die erfolgreiche Reauditierung erfolgte im Herbst 2014, wonach das Institut erneut seine Zertifizierung erhielt. Mit ihr wurde ein verbindlicher Handlungsrahmen geschaffen, der für die jeweiligen individuellen Anforderungen gemeinsame Lösungen zur Vereinbarkeit von Beruf und Familie ermöglicht und die Beschäftigten in ihren jeweiligen Lebensphasen und insbesondere in der schwierigen Zeit der wissenschaftlichen Qualifizierung unterstützt.

In order to support companies and institutions in improving their personnel policies as to reconciliation of work and family life, the non-profit Hertie Foundation developed the Work and Family Audit in 1998, among other things as a management instrument. Within the framework of the audit, concrete objectives and measures for a family-friendly personnel policy are devised for the institution. This concludes with the awarding of a certification, which has become a recognized seal of quality in recent years.

DIfE was first awarded the Work and Family Audit certification on August 25, 2011. During the auditing process, previous services relating to work organization and human resources were listed and numerous proposals by employees were collected. These were implemented in a target agreement with a comprehensive catalog of measures. As a result, the institute set up a family room to assist employees when it is difficult to organize short-term child care. In addition, *Rehbrücker Kolloquium* presentations now take place at noontime to enable part-time employees and researchers with family duties to attend the lectures as well. Since then, DIfE has further developed the existing approaches to flexibilization and support programs relevant to working conditions and duties. With the successful reauditing of the institute in the autumn of 2014, recertification provided a binding strategic framework for common solutions to meet individual needs. This makes the reconciliation of work and family life possible and supports employees during various stages of life, in particular the difficult phase of scientific qualification.



Vorstand und Gremien

	Kuratorium Vorsitzende: Dr. Claudia Herok Stellv. Vorsitzende: RD'in Claudia Vallo	Wissenschaftlicher Beirat Vorsitzender: Prof. Dr. Bernhard Brüne
Wissenschaftlicher Rat Vorsitzender: Prof. Dr. Matthias Schulze	Stiftungsvorstand Wissenschaftliches Mitglied: Prof. Dr. Tilman Grune Administratives Mitglied: Dr. Ilka Grötzing	Vorstandsreferat
Personalrat Vorsitzender: Dr. Klaus-Jürgen Petzke		Presse- und Öffentlichkeitsarbeit Dr. Gisela Olias

Forschung

Abteilungen

MTOX Molekulare Toxikologie Prof. Dr. Tilman Grune	DIAB Experimen- telle Diabeto- logie Prof. Dr. Annette Schürmann	KLE Klinische Ernährung Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer	MEP Molekulare Epidemiologie Prof. Dr. Matthias Schulze	EPI Epidemiologie apl. Prof. Dr. Heiner Boeing	GAMI Gastro- intestinale Mikrobiologie Prof. Dr. Michael Blaut	MOGE Molekulare Genetik Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
--	---	--	---	---	--	---

Arbeits- und Nachwuchsgruppen

EST Physiologie des Energie- stoffwechsels Prof. Dr. Susanne Klaus	HKE Herz-Kreis- lauf-Epide- miologie PD Dr. Cornelia Weikert	ADE Fettzell- Entwicklung EmmyNoether-/ ERC-Gruppe Dr. Tim Schulz	PSY Psychophy- siologie der Nahrungs- wahrnehmung Dr. Kathrin Ohla
---	---	--	---

Start-up-Labs

SEC Selen und Colonkrebs Dr. Anna Kipp	EPA Epigenetik der Adipositas Dr. Robert Schwenk	EEM Epi. Ernährungsmuster Dr. Brian Buijsse	MIE Mikrobiota und Entzündung Dr. Delphine Saulnier
---	---	--	--

Zentrale Einrichtungen und Administration

Max-Rubner-Laboratorium Dr. Reinhart Kluge	Forschungsmanagement/ Technologietransfer Dr. Judith Schäfer	Haushalts- und Rechnungswesen Michaela Wilke
Human-Studienzentrum und Biobank Dr. Manuela Bergmann	Technik/Betrieb Mario Rudolph	Personal- und Sozialwesen Bärbel Ozierenski
	Informationstechnik Wolfgang Lux	Allgemeine Dienste/ Beschaffung Marion Krause

114 | Organe des DIfE

Boards of DIfE

Kuratorium Advisory Board

Vorsitzende
Chairperson
Dr. Claudia Herok, MWFK Potsdam

Stellvertretende Vorsitzende
Vice Chairperson
RD'in Claudia Vallo, BMBF Berlin

Mitglieder
Members
Prof. Dr. Gudrun Brockmann, HU Berlin
Prof. Dr. Bernhard Brüne, Universität Frankfurt
Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Charité Universitätsmedizin Berlin
Dr. Astrid Potz, BMEL Bonn
Prof. Dr. Robert Seckler, Universität Potsdam
Prof. Dr. Veronika Somoza, Universität Wien/AT

Wissenschaftlicher Beirat Scientific Advisory Board

Vorsitzender
Chairperson
Prof. Dr. Bernhard Brüne, Universität Frankfurt

Mitglieder
Members
Prof. Dr. Gudrun Brockmann, HU Berlin
Prof. Dr. Andreas Fritsche, Universitätsklinikum Tübingen
Prof. Dr. Anna Krook, Karolinska Institutet, Stockholm/SE
Prof. Dr. Dr. Michael Leitzmann, Universität Regensburg
Prof. Dr. Julian Mercer, The Rowett Institute of Nutrition and Health, Aberdeen/GB
Prof. Dr. Norbert Hübner, MDC Berlin
Prof. Dr. Veronika Somoza, Universität Wien/AT

Stand 31.12.2014

Boards

	Advisory Board Chair: Dr. Claudia Herok Vice Chair: RD'in Claudia Vallo	Scientific Advisory Board Chair: Prof. Dr. Bernhard Brüne
Scientific Council Chair: Prof. Dr. Matthias Schulze	Board of Directors Scientific Director: Prof. Dr. Tilman Grune Administrative Director: Dr. Ilka Grötzing	Scientific Coordination
Staff Council Chair: Dr. Klaus-Jürgen Petzke		Press and Public Relations Dr. Gisela Olias

Research

Departments

MTOX Molecular Toxicology Prof. Dr. Tilman Grune	DIAB Experimental Diabetology Prof. Dr. Annette Schürmann	KLE Clinical Nutrition Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer	MEP Molecular Epidemiology Prof. Dr. Matthias Schulze	EPI Epidemiology apl. Prof. Dr. Heiner Boeing	GAMI Gastro- intestinal Microbiology Prof. Dr. Michael Blaut	MOGE Molecular Genetics Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
--	---	---	---	--	--	---

(Junior) Research Groups

EST Physiology of Energy Metabolism Prof. Dr. Susanne Klaus	HKE Cardiovascu- lar Epidemio- logy PD Dr. Cornelia Weikert	ADE Adipocyte Development Emmy Noether/ ERC Group Dr. Tim Schulz	PSY Psycho- physiology of Food Perception Dr. Kathrin Ohla
--	--	---	---

Start-up Labs

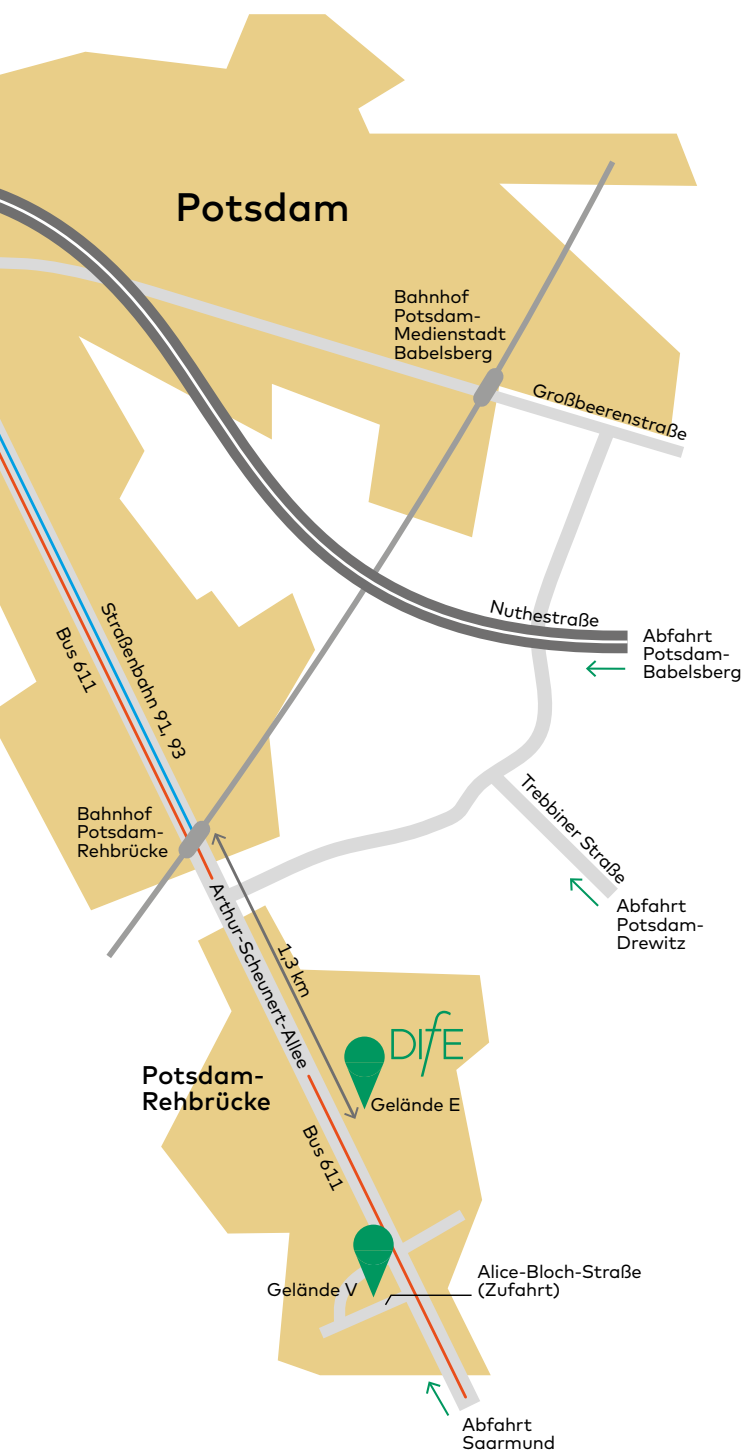
SEC Selen and Colon Cancer Dr. Anna Kipp	EPA Epigenetics of Adiposity Dr. Robert Schwenk	EEM Epid. of Nutritional Patterns Dr. Brian Buijsse	MIE Microbiota and Inflammation Dr. Delphine Saulnier
---	--	--	--

Central Facilities and Administration

Max Rubner Laboratory Dr. Reinhart Kluge	Project Management/ Technology Transfer Dr. Judith Schäfer	Budget and Accountancy Michaela Wilke
Human Study Center and Biobank Dr. Manuela Bergmann	Facility Management Mario Rudolph	Human Resources and Social Services Bärbel Ozierenski
	Information Technology Wolfgang Lux	General Services/Procurement Marion Krause

116 | Anfahrt

How to get to DIfE



Kontakt

**Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke**
Arthur-Scheunert-Allee 114 – 116
14558 Nuthetal
Telefon +49 (0)33 200-88 0
Telefax +49 (0)33 200-88 2444
www.dife.de

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 Gelände V nach 1,2 km links in die Alice-Bloch-StraÙe abbiegen
- zum Gelände E ca. 2 km der HauptstraÙe 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 Gelände E 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 Gelände V mit dem Bus 611 weiter bis Haltestelle 'Sportplatz' oder weiterer Fußweg von ca. 1 km

aus Berlin

Regionalexpress (RE7) Richtung Belgig oder Dessau (i.d.R. stündlich) oder ab Bahnhof 'Berlin Wannsee' mit der Regionalbahn Richtung Jüterbog bis Bahnhof 'Potsdam-Rehbrücke'

alternativ

Regionalexpress (RE1) 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 (RE7) Richtung Belgig 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



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 premises V (*Gelände V*): after 1.2 km turn left onto Alice-Bloch-Straße
- to premises E (*Gelände E*): follow the main street for 2 km; premises 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 premises E (*Gelände E*) 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 premises V (*Gelände V*) 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* RB22 train to the end of the line, 'Potsdam Central Station (Hauptbahnhof)' (usually hourly), then continue from Potsdam (as above)

„Theoria cum praxi“

Wissenschaft zum Nutzen und Wohl der Menschen

Gottfried Wilhelm Leibniz

