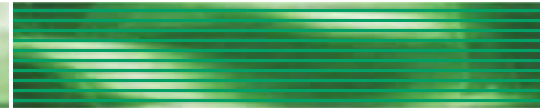
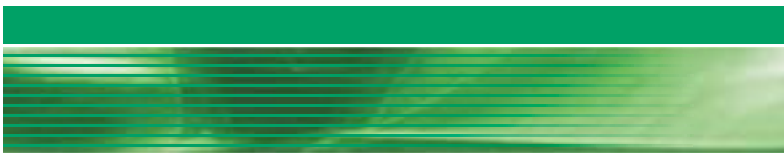


Deutsches Institut für
Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
German Institute
of Human Nutrition

DIFE



**Jahresbericht
Annual Report
2005–2006**

Impressum/Imprint:**Herausgeber/Publisher:**

Deutsches Institut für
Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Institut der Leibniz-Gemeinschaft (WGL)
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Nuthetal
<http://www.dife.de>

Redaktion/Editors:

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

Redaktionsassistentz/**Editorial assistant:**

Monika Lammersmann

Autoren/Authors:

Autoren der Abteilungsbeiträge sind
die jeweiligen Abteilungs- oder
Arbeitsgruppenleiter/innen.

Gesamtherstellung:

Schröders Agentur
für Design · Druck · Verlag
Vopeliuspfad 6
14169 Berlin
www.schroeders-agentur.de

Bildnachweis/Photocredits:

Cover: DIfE
Innenteil: DIfE; S. 46, 50 Photocase.com;
S. 62 Ute Kaupke; S. 66 Manfred Thomas



Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Jahresbericht 2005–2006

German Institute of Human Nutrition
Annual Report 2005–2006

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. Das Ziel ist, die molekularen Ursachen ernährungsbedingter Erkrankungen zu erforschen und neue Strategien für Prävention, Therapie und Ernährungsempfehlungen zu entwickeln. Die Grundlagen dafür werden von den am DIfE tätigen Wissenschaftlern in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit einem breiten naturwissenschaftlichen, medizinischen und epidemiologischen Methodenspektrum erarbeitet. Dabei konzentriert sich das Institut besonders auf die zurzeit wichtigsten Erkrankungen, an deren Entstehung ernährungsbedingte Faktoren beteiligt sein können: Adipositas, Diabetes und Krebs.

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 Ernährungs- und Verpflegungswissenschaften hat.

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

DIfE in brief

The mission of the German Institute of Human Nutrition (DIfE) is to carry out experimental and clinical research in the field of nutrition and health. Its aim is to understand the molecular basis of nutrition-dependent diseases, and to develop new strategies for prevention, treatment, and nutritional recommendations. Scientists at DIfE pursue these scientific goals by interdisciplinary cooperation comprising a broad spectrum of experimental and epidemiological methods. A particular focus of the institute is research on the most important diseases at present, i.e., obesity, diabetes, and cancer, whose development may involve nutrition-dependent factors.

DIfE was established in 1992 by the Federal Republic of Germany and the State of Brandenburg as an independent foundation. It is a member of the *Leibniz-Gemeinschaft*, an alliance of scientific institutions. DIfE originated from the *Zentralinstitut für Ernährung der Akademie der Wissenschaften* of the German Democratic Republic, which was derived from the *Institut für Ernährungs- und Verpflegungswissenschaften*, where nutrition research had started in 1946. The academic members of the DIfE have teaching obligations in nutritional sciences at the *Universität Potsdam* and in medicine at the *Freie Universität Berlin*.

Preface

On June 10, 1946, the *Institut für Ernährungs- und Pflegewissenschaften* was founded, and German Scientists started a period of almost five decades of successful research in human nutrition in Potsdam-Rehbrücke. Since 1992, this tradition has been carried on by the German Institute of Human Nutrition (DIfE). DIfE investigates the relation between nutrition and diseases with a unique combination of clinical and epidemiological research, thereby laying the groundwork for scientifically based nutritional recommendations. Since then, DIfE has gained a reputation as a national center of competence in nutrition research. Recently, an independent international commission rated DIfE's scientific work as very good to excellent, and recommended continuation of its funding.

Since 2002, DIfE's research goals are the causes and consequences of the metabolic syndrome and the role of nutrition in the development of cancer, both fields representing areas of highest importance in modern nutritional medicine. DIfE will also study the biological basis of food preference and nutritional behaviour, based on its successful research in the area of taste recognition. An international Leibniz Postgraduate School "Sensory, endocrine, and metabolic control of food choice," started in 2006. In addition, DIfE's work is involved in the development of functional food, with five projects in the BMBF (Federal Ministry of Education and Research) research program "Functional nutritional research". A new department "Human Nutrigenomics" will be established in 2007. As many questions in nutrition research cannot be answered by a single institute alone, DIfE has joined forces with other European institutes. DIfE is a member of two networks of competence sponsored by the European Union (NUGONET and EUGENE2), and of the German national genome research network (NGFN2).

These and other activities to raise additional external funding are essential for the growth of the institute.

The board of directors wishes to thank all members of the Institute for their committed work. We also want to thank all friends and sponsors in science, politics, and industry. We need your continuous support for the future development of the institute!

Am 10. Juni 1946 begannen deutsche Wissenschaftler in Potsdam-Rehbrücke, ein Institut für Ernährung und Pflegewissenschaften aufzubauen. Damit war der Grundstein für 60 Jahre erfolgreiche Forschung auf dem Gebiet der Ernährung gelegt, eine Tradition, die seit 1992 vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) fortgesetzt wird. Gemäß seinem Gründungsauftrag untersucht das DIfE die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krankheitsentstehung in einer für Deutschland einzigartigen Kombination von molekularer, klinischer und epidemiologischer Ernährungsforschung, womit es die Grundlagen für wissenschaftlich basierte Ernährungsempfehlungen legt. In den 15 Jahren seines Bestehens ist es dem DIfE gelungen, sich als nationales Kompetenzzentrum auf dem Gebiet der Ernährungsforschung zu etablieren. Dieses wurde auch durch eine unabhängige, internationale Expertenkommission bestätigt, die das DIfE während des Berichtszeitraums im Auftrag der Leibniz-Gemeinschaft evaluierte. Das Institut erhielt für seine wissenschaftlichen Leistungen sehr gute bis exzellente Noten, so dass der Senat der Leibniz-Gemeinschaft im März 2006 Bund und Land empfahl, das DIfE für weitere sieben Jahre zu fördern.

Seit 2002 hat das DIfE ein spezifisches Forschungsprofil ausgebildet. Es untersucht vorrangig die Ursachen und Folgen des Metabolischen Syndroms sowie die Rolle der Ernährung in der Krebsentstehung. Beide Forschungsschwerpunkte können als Hauptherausforderungen der modernen Ernährungsmedizin betrachtet werden. In diesem Zusammenhang ist ein wichtiger Forschungsgegenstand, Nahrungspräferenzen – z. B. die Bevorzugung einer fettreichen Ernährung – geprägt worden. Das DIfE wird dieses Feld, ausgehend von seiner erfolgreichen Forschung zur Geschmackserkennung, in Zukunft verstärkt bearbeiten. Deswegen wurde 2006 auch ein Leibniz-Graduiertenkolleg mit dem Thema „Sensorische, endokrine und metabolische Kontrolle der Nahrungsauswahl“ eingerichtet. Ein weiterer Forschungsgegenstand ist die Entwicklung funktioneller Lebensmittel, wobei das DIfE mit fünf Projekten an dem vom



Prof. Dr. Dr.
Hans-Georg Joost











Dr.
Hartmut Schulz

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprogramm „Funktionelle Ernährungsforschung“ beteiligt ist. Ebenso gewinnt auch die Nutrigenomik, eine junge Wissenschaft, die die genetischen Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krankheitsentstehung untersucht, immer mehr an Bedeutung. Daher wird sich das DIfE zukünftig durch Einrichtung einer Abteilung Nutrigenomik verstärken. Die Leitungsposition wird als gemeinsame Berufung mit der Universität Potsdam besetzt werden. Viele der heutigen Fragestellungen auf dem Gebiet der Ernährungsforschung können nicht mehr von einem einzelnen Institut allein bearbeitet werden. Um den gestiegenen Anforderungen gewachsen zu sein, hat das DIfE deshalb seine Aktivitäten mit denen anderer europäischer Forschungsinstitute vernetzt und sich zwei von der Europäischen Union geförderten Kompetenz-Netzwerken angeschlossen (NUGONET und EUGENE2). Es ist zudem mit zwei Projekten Mitglied des nationalen Genomforschungs-Netzwerks (NGFN2). Leider wirken sich die finanziellen Probleme von Bund und Land auch auf die Arbeit des DIfE aus. Die Personal- und Sachmittelkosten steigen stärker als unser Etat. Durch Drittmittel-Einwerbung konnte dies bislang zum Teil, aber nicht völlig kompensiert werden. Der Vorstand möchte allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des DIfE herzlich für ihre Arbeit danken. Ebenso gilt unser herzlicher Dank allen Freunden und Förderern aus Wissenschaft, Politik und Wirtschaft. Wir brauchen Ihre Unterstützung auch bei der zukünftigen Entwicklung des Instituts!

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

Dr. Hartmut Schulz
Administrativer Direktor
(Administrative Director)

Contents

 Vorwort	2	Preface
 Ernährungsforschung am DIfE 2005–2006	4	Nutritional Research at DIfE 2005–2006
Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost		
 Abteilung Molekulare Genetik (MOGE)	8	Department of Molecular Genetics
Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof		
 Abteilung Pharmakologie (PHA)	14	Department of Pharmacology
Leitung: Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost		
 Arbeitsgruppe Physiologie des Energiestoffwechsels (EST)	18	Section – Energy Metabolism
Leitung: Prof. Dr. Susanne Klaus		
 Arbeitsgruppe Endokrine Pharmakologie (EPH)	21	Section – Endocrine Pharmacology
Leitung: Prof. Dr. Annette Schürmann		
 Abteilung Klinische Ernährung (KLE)	24	Department of Clinical Nutrition
Leitung: Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer		
 Abteilung Epidemiologie (EPI)	30	Department of Epidemiology
Leitung: Prof. Dr. Heiner Boeing		
 Nachwuchsgruppe Ballaststoffe und Metabolisches Syndrom (BMS)	36	Junior Research Group – Dietary Fiber and the Metabolic Syndrome
Leitung: Dr. Corinna Koebnick		
 Abteilung Ernährungstoxikologie (ETOX)	38	Department of Nutritional Toxicology
Leitung: Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt		
 Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie (GAMI)	44	Department of Gastrointestinal Microbiology
Leitung: Prof. Dr. Michael Blaut		
 Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe (BIM)	50	Department Biochemistry of Micronutrients
Leitung: Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé		
 Ernährungsberatungszentrum (EBZ)	56	Nutritional Counseling Center
Leitung: Dr. Christiana Gerbracht		
 Max-Rubner-Laboratorium (MRL)	57	Max Rubner Laboratory
Leitung: Dr. Reinhart Kluge		
 Ehrungen, Forschungspreise und Dissertationen	58	Honors, Awards and Dissertations
 Veranstaltungen	59	Lectures and Conferences
 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit 2005–2006	61	Press and Public Relations 2005–2006
 Gäste und Begegnungen	66	Guests and Meetings
 Mitarbeiter 2005–2006	68	Staff 2005–2006
 Organigramm (deutsche Version)	70	Organization Chart (German version)
 Organe des DIfE	71	Boards of DIfE
 Organigramm (englische Version)	72	Organization Chart (English version)
 Anfahrt	73	How to get to DIfE

Nutritional Research at DIfE 2005–2006

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost

Nutritional research should have two general aims: to expand our knowledge on the function of nutrients and non-nutritive food components, and to contribute to the understanding and prevention of nutrition-associated diseases. These goals can only be reached by combining experimental research, which employs state-of-the-art molecular and cellular methods, with clinical and epidemiological research. This interdisciplinary approach represents the founding concept of DIfE.

Nutritional research at DIfE targets two priority areas:

- cause and consequences of the metabolic syndrome
- the role of nutrition in the development of cancer

and thus concentrates on the two most prevalent nutrition-associated diseases. The metabolic syndrome is a complex of symptoms including obesity, hypertension, insulin resistance, and dyslipoproteinemia. The syndrome has a genetic basis, but its development is caused by the “adipogenic” lifestyle prevalent in industrialized countries: high caloric intake combined with low physical activity. Incidence and severity of the syndrome and its most important sequel, type 2 diabetes, are increasing dramatically in all Western countries. This trend can also be observed in the EPIC-Potsdam Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) by DIfE’s Department of Epidemiology (Fig. 1). German public health insurance spends nearly 14.6 billion euros annually for treatment of type 2 diabetes. The incidence of diabetes is expected to rise by 50% between 2000 and 2030, causing an enormous increase in costs. Despite treatment, complications arising from the metabolic syndrome reduce life expectancy by nearly eight years. There will be a disastrous rise in expenditures for pharmaceuticals if this trend cannot be reversed or at least stopped. Thus, basic knowledge of the pathogenesis of the syndrome and effective strategies for treatment of obesity and diabetes are required. To determine the individual risk for type 2 diabetes, DIfE has developed a risk assessment test (German Diabetes Risk Score) based on data of the EPIC-Potsdam Study.

Significant progress in elucidating the

Ernährungsforschung sollte sich an zwei allgemeinen Zielen orientieren: Als Grundlagenforschung sollte sie Erkenntnisse zur Funktion von Nährstoffen und Nahrungs Inhaltsstoffen liefern, als angewandte Wissenschaft sollte sie zum Verständnis und zur Prävention ernährungsbedingter Erkrankungen beitragen. Diese Ziele lassen sich nur in der Kombination von experimenteller Grundlagenforschung, die modernste molekular- und zellbiologische Methoden nutzt, mit klinischer und epidemiologischer Forschung erreichen, wie sie am DIfE entsprechend seinem Gründungskonzept vorhanden ist.

Ernährungsforschung am DIfE bearbeitet vorrangig zwei Schwerpunkte:

- Ursachen und Folgen des Metabolischen Syndroms
- die Rolle der Ernährung in der Krebsentstehung

und konzentriert sich damit auf die beiden zahlenmäßig wichtigsten ernährungsbedingten Krankheitskomplexe. Als Metabolisches Syndrom bezeichnet man den Symptomenkomplex Adipositas, Hypertonie, Insulinresistenz und Cholesterinstoffwechselstörung. Das Syndrom hat eine genetische Grundlage, wird aber erst durch die in Ländern mit „westlichem

Lebensstil“ häufige positive Energiebilanz (hohe Kalorienaufnahme bei geringer körperlicher Aktivität) ausgelöst. Häufigkeit und Schweregrad des Syndroms nehmen ebenso wie seine wichtigste Folgekomplikation, der Typ-2-Diabetes, in allen westlichen Ländern dramatisch zu. Dieser Trend lässt sich auch in der von der Abteilung Epidemiologie (EPI) des DIfE durchgeführten Potsdamer EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)-Studie beobachten (Abb. 1). In Deutschland müssen die gesetzlichen Krankenkassen jährlich etwa 14,6 Milliarden Euro allein für die Behandlung des Typ-2-Diabetes aufwenden. Angesichts eines vorhergesagten Anstiegs der Diabetes-Prävalenz vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2030 um fast 50 Prozent ist daher mit einer enormen Kostensteigerung zu rechnen. Zudem verkürzen die Folgekomplikationen des Metabolischen Syndroms trotz therapeutischer Maßnahmen die Lebenserwartung um ungefähr acht Jahre. Es wird deshalb zur Senkung der durchschnittlichen Lebenserwartung und zu einer katastrophalen Entwicklung der Arzneimittelausgaben kommen, wenn es nicht gelingt, diesen Trend umzukehren oder wenigstens anzuhalten. Hierzu sind grund-



1 Study centers of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).

1 Studienzentren der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC).

legende Erkenntnisse zu den Entstehungsmechanismen des Metabolischen Syndroms ebenso erforderlich wie wirksame Strategien zur Prävention und Behandlung der Adipositas und des Diabetes. Zur Bestimmung des individuellen Risikos, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, hat das DIfE deshalb aus den Daten der Potsdamer EPIC-Studie einen Risikotest (*German Diabetes Risk Score*, Deutscher Diabetes-Risiko-Test) entwickelt.

Wichtige Fortschritte in der Aufklärung der genetischen Ursachen des Metabolischen Syndroms wurden in den Abteilungen Pharmakologie (PHA) und Klinische Ernährung (KLE) gemacht. Mit Mausmodellen wurden Gene lokalisiert, die für Übergewicht oder Diabetes verantwortlich sind. Die Wirkung dieser Gene wird durch die Ernährungsweise, z.B. durch eine fettreiche Ernährung, verstärkt. Übergewicht führte erst dann zum Diabetes mellitus, wenn Diabetesgene vorhanden sind; umgekehrt sind die Diabetesgene nur in Kombination mit Übergewicht wirksam. Dies bedeutet, dass Gewichtskontrollen und auch die Ernährungsweise (z.B. fettarme Ernährung) einen Diabetes mellitus verhindern können. Mit einem Mausmodell (Abb. 2) zeigten Mitarbeiter der Abteilung Pharmakologie zudem, dass ein ernährungsbedingter Anstieg des Blutzuckerspiegels zusammen mit einer fettreichen Ernährung maßgeblich an der Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen und damit an der Entstehung des Diabetes mellitus beteiligt ist.

In einer Kooperation der Abteilungen Epidemiologie und Klinische Ernährung zur Untersuchung der Potsdamer EPIC-Probanden wurden zwei so genannte Zytokine – Serumproteine mit biologischer Wirkung – als Risikofaktoren für die Entstehung des Typ-2-Diabetes untersucht: Interleukin-6, ein Entzündungsmediator, und Adiponectin, ein vom Fettgewebe produziertes und sezerniertes Protein. Erhöhte Interleukin-6-Serumkonzentrationen sind ein Risikofaktor für das spätere Auftreten des Diabetes mellitus. Daraus lässt sich ableiten, dass das Immunsystem und entzündliche Vorgänge an der Degeneration der insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse beteiligt sind. Adiponectin scheint ein vor Diabetes mellitus schützender Faktor zu sein, da niedrige Serumkonzentrationen ein höheres Risiko anzeigen. Die aktuelle Forschung konzentriert sich deshalb auf die Rolle des Fettgewebes in der Regulation der Insulinwirkung und in der Entstehung des Inselzellversagens.



2 Mausstamm mit polygener Adipositas, der ein Modell für das menschliche Metabolische Syndrom und dessen Komplikationen darstellt.

Den Abteilungen Epidemiologie und Klinische Ernährung gelang es zudem, einen Zusammenhang zwischen Varianten sowohl des Interleukin-6- als auch des Adiponectin-Gens und der Diabetesentstehung herzustellen. Ebenso konnten sie zeigen, dass eine Interleukin-6-Genvariante mit Übergewicht assoziiert ist. Hiermit ist ein Anfang gemacht, die komplexe genetische Grundlage von Typ-2-Diabetes und Übergewicht, an der sehr wahrscheinlich eine große Zahl von verschiedenen Genvarianten beteiligt ist, aufzuklären.

Die Forschung am DIfE hat gezeigt, dass Übergewicht durch Störungen in den biologischen Mechanismen der Energiebilanz bedingt ist, vor allem in Störungen des Hungergefühls und des Energiestoffwechsels. Damit wirkt unsere Forschung dem Vorurteil entgegen, dass Übergewicht eine Verhaltensstörung ist oder Willensschwäche anzeigt; ein Vorurteil, das in unserer Gesellschaft häufig ist und die Betroffenen stigmatisiert. Es ist vielmehr so, dass Personen mit Übergewicht mehr essen, als zum Erhalt des normalen Körpergewichts nötig ist, weil sie ein inadäquat zu hohes Hungergefühl und zudem einen niedrigeren Energieverbrauch als Normalgewichtige haben.

In großen Teilen der Gesellschaft ist bekannt, wie eine gesunde Ernährung aussehen sollte. Paradoxerweise hat dieses Wissen in der täglichen Praxis die tatsächliche Ernährungsweise aber kaum beeinflusst: Bevorzugt wird häufig eine wenig sättigende, kalorienreiche Kost, die das Entstehen von Übergewicht begünstigt. Die Forschung des Instituts konzentriert sich deshalb auch auf die biologischen Mechanismen, die eine Präferenz für bestimmte Lebensmittel bewirken. Hierzu werden die molekularen Mechanismen von Geruchs- und Geschmackserken-

2 Mouse strain with polygenic obesity. The strain is a model for the human metabolic syndrome and its complications

genetic basis of the metabolic syndrome has been made in the Departments of Pharmacology (PHA) and Clinical Nutrition (KLE). Genes responsible for overweight or diabetes have been localized in mouse models; their effects are modified by the type of nutrition, e.g., enhanced by a high-fat diet. Overweight leads to diabetes mellitus only when diabetes genes are present and, vice versa, genes for diabetes only become effective in combination with overweight. Body-weight control and the type of nutrition (e.g., low-fat diet) can thus prevent diabetes mellitus. Scientists of the Department Pharmacology could show in a mouse model (Fig. 2) that frequent elevations of blood sugar levels, in combination with a high-fat diet, play a decisive role in the destruction of insulin producing cells, which leads to diabetes mellitus. The Departments of Epidemiology (EPI) and Clinical Nutrition cooperated in identifying two cytokines (serum proteins with a biological function) as risk factors in the incidence of type 2 diabetes in subjects of the Potsdam-EPIC Study: interleukin-6, a mediator of the inflammatory response, and adiponectin, a protein produced and secreted by adipose tissue. Elevated concentrations of interleukin-6 in serum are a risk factor for the later onset of diabetes mellitus, leading to the conclusion that the immune system and inflammatory processes are involved in degeneration of insulin-producing cells of the pancreas. Adiponectin is a protective factor for diabetes mellitus, since a low serum concentration predicts a higher risk. Present research thus focuses on the role of adipose tissue in regulating insulin action and in causing islet-cell degeneration. The Departments of Epidemiology and Clinical Nutrition also demonstrated a link between gene variants of both interleukin-6 and adiponectin and diabetes. In addition, an interleukin-6 gene variant was shown to be associated with obesity. We have thus made a start in elucidating the complex genetic basis of type 2 diabetes and obesity, which probably involves many different gene variants.

Research at DIfE has shown that obesity is caused by dysfunctions in biological mechanisms of energy equilibrium,

3 Loading samples for a genomic DNA analysis onto an acrylamide gel

especially in those involving hunger perception and energy metabolism. Our research thus serves to contradict the preconception that obesity is due to a behavioral disorder or a lack of willpower. Such individuals are stigmatized by this view, quite common in our society. On the contrary, overweight individuals eat more than is required to maintain normal body weight because they have an inadequately enhanced perception of hunger and a lower energy consumption than normal-weight individuals.

Most of society know what a healthy diet should be, but this knowledge hardly affects actual daily eating habits. Food that is less filling but high in calories is often preferred, which promotes overweight. Therefore, research at the Institute focuses on biological mechanisms that cause a preference for certain foods, so the molecular mechanisms of smell and taste recognition are under investigation. The Department of Molecular Genetics (MOGE) has identified and characterized receptor proteins for different taste qualities, and receptor variants associated with different taste sensations have already been identified. The effect of these on eating habits have not yet been examined sufficiently but this research indicates that variations in bitter taste receptor genes may have affected human development. Similar to the metabolic syndrome, the interaction of genetic and extrinsic factors can lead to the development of cancer. Reactive chemical substances, natural or synthetic, can cause damage to DNA and lead to the worst to uncontrolled cell growth. The body's metabolism of these foreign substances (xenobiotics) plays an important role, because cancerogenic substances can thereby be activated or inactivated. The Department of Nutritional Toxicology (ETOX) developed a cell system to evaluate the effect of xenobiotics on DNA *in vivo*. Xenobiotic-metabolizing enzyme variants and their effects on the risk of various cancers are also being studied. Gastrointestinal bacteria (Fig. 4) can also convert food compounds into toxic, mutagenic, and pos-



3 Beladung eines Acrylamidgels zur Analyse genomischer DNS.

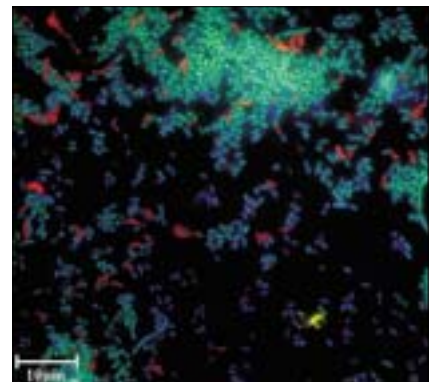
nung untersucht. Die Abteilung Molekulare Genetik (MOGE) identifiziert und charakterisiert die Rezeptorproteine für die unterschiedlichen Geschmacksqualitäten. Der Abteilung ist es bereits gelungen, Rezeptorvarianten zu finden, die mit einer unterschiedlichen Geschmackswahrnehmung assoziiert sind. Die Auswirkungen dieser Zusammenhänge auf das Ernährungsverhalten sind bislang nicht ausreichend erforscht. Dennoch lassen die Untersuchungsergebnisse der Abteilung annehmen, dass Variationen in den Bittergeschmacksrezeptor-Genen die Menschheitsentwicklung beeinflusst haben.

Ähnlich wie das metabolische Syndrom entsteht auch Krebs durch das Zusammenwirken einer genetischen Anlage mit äußeren Faktoren. Reaktive chemische Substanzen – Naturstoffe ebenso wie synthetisierte Verbindungen – können Veränderungen der DNS bewirken, die im ungünstigsten Falle die Kontrolle des Zellwachstums unterbinden. Eine wesentliche Rolle spielt hierbei die Umwandlung der Fremdstoffe durch den körpereigenen Stoffwechsel. Dieser kann die krebserzeugenden Stoffe sowohl inaktivieren als auch erst aktivieren. Die Abteilung Ernährungstoxikologie (ETOX) hat ein Zellsystem entwickelt, mit dem die Wirkung von Fremdstoffen auf die DNS *in vivo* quantifiziert werden kann. Sie untersucht zudem die beim Menschen vorkommenden Varianten der Fremdstoff-metabolisierenden Enzyme und deren Beziehung zum Risiko, an bestimmten Krebsformen zu erkranken. Auch gastrointestinale Bakterien (Abb. 4) spielen eine Rolle für die Umwandlung von mit der Nahrung aufgenommenen Substanzen in toxische, mutagene und möglicherweise krebserregende Stoffe. In Zusammenarbeit konnten die Abteilungen Gastrointestinale Mikrobiologie (GAMI) und Ernährungstoxiko-

logie zeigen, dass Darmbakterien die Substanz Arbutin, die in einer Reihe von Lebensmitteln enthalten ist, in Hydrochinon umwandeln, eine mutagene Substanz, die im Tierversuch Krebs auslösen kann. Zudem fand die Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie Hinweise darauf, dass die intestinale Mikrobiota (Darmflora) für die Aktivierung von Lignan eine Rolle spielt. Diese konnten zumindest im Tierexperiment das Wachstum von Mammatumoren eindämmen. Ob und welche Rolle diese Prozesse für die Entstehung bzw. für die Vermeidung von Krebserkrankungen spielen, muss noch erforscht werden.

Seit langem wird diskutiert, ob und welche Mikronährstoffe im Hinblick auf Krebserkrankungen präventiv wirksam sind. Die Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe (BIM) untersucht daher den Einfluss von Selen auf die Darmkrebsentwicklung mit Hilfe von Zellkulturexperimenten und Tiermodellen. Wissenschaftler der Abteilung konnten beispielsweise ein Selenoprotein (Glutathionperoxidase 2) identifizieren, das verstärkt in humanen Darmtumoren exprimiert wird und das durch Bestandteile von Kreuzferengewächsen induziert werden kann. Zudem hat die Abteilung in Zusammenarbeit mit den Abteilungen Ernährungstoxikologie und Gastrointestinale Mikrobiologie ein Mausmodell etabliert, mit dem die Zusammenhänge zwischen inflammatorischen Prozessen und Darmkrebsentstehung untersucht werden können.

Viele epidemiologische Daten belegen die Annahme, dass die Ernährung eine wesentliche Rolle in der Krebsentstehung spielt. Das DfE hat zu dieser Erkenntnis durch seine Teilnahme an der multizentrischen europaweiten EPIC-Studie beigetra-



4 Fluoreszenzmarkierte Darmbakterien. Darmbakterien können Nahrungskomponenten in toxische Substanzen umwandeln, die für die Krebsentstehung eine Rolle spielen könnten. Maßstab 10 µm.

4 Fluorescence labeled intestinal microorganisms. Bacteria can convert food components into toxic substances, which in turn may induce cancerogenesis. Scale bar, 10 µm

gen. Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine an Ballaststoffen arme Ernährung ebenso wie eine Ernährung mit viel rotem Fleisch und Fleischprodukten mit häufigerem Auftreten von Dickdarmkrebs assoziiert ist. Das DiFe hat zudem den Einfluss des Obst- und Gemüseverzehr auf verschiedene Krebsformen untersucht und Hinweise für eine risikosenkende Wirkung bei Lungenkrebs und Krebsformen des oberen Verdauungstraktes gefunden. Ebenso zeigt die Studie, dass neben einzelnen Lebensmittelgruppen auch Übergewicht ein wesentlicher Risikofaktor für

Krebs ist. Übergewicht erhöht bei Frauen und Männern das Darmkrebsrisiko. Zudem haben übergewichtige Frauen ein erhöhtes Risiko, an Nieren- und Brustkrebs zu erkranken. Aus den Daten unserer und anderer Arbeitsgruppen lassen sich bereits jetzt allgemeine Empfehlungen ableiten: Durch die Normalisierung des Körpergewichts – in Verbindung mit einer ballaststoffreichen Ernährung, die fettarm und reich an Obst und Gemüse ist – lässt sich nicht nur das Diabetes-Risiko, sondern auch das Risiko für mehrere Krebsarten senken.

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Banning, A., Deubel, S., Kluth, D., Zhou, Z., Brigelius-Flohé, R.: The GI-GPx gene is a target for Nrf2. *Mol. Cell. Biol.* 25, 4914–4923 (2005).

Blaut, M., Braune, A., Wunderlich, S., Sauer, P., Schneider, H., Glatt, H.: Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food Chem. Toxicol.* 44, 1940–1947 (2006).

Bobbert, T., Rochlitz, H., Wegewitz, U., Akpulat, S., Mai, K., Weickert, M.O., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H., Spranger, J.: Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes* 54, 2712–2719 (2005).

Buchmann, J., Meyer, C., Neschen, S., Augustin, R., Schmolz, K., Kluge, R., Al-Hasani, H., Jürgens, H., Eulenberg, K., Wehr, R., Dohrmann, C., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Ablation of the cholesterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1 reduces adipose cell size and protects against diet-induced obesity. *Endocrinology* 148, 1561–1573 (2007).

Bufe, B., Breslin, P.A.S., Kuhn, C., Reed, D.R., Tharp, C.D., Slack, J.P., Kim, U.-K., Drayna, D., Meyerhof, W.: The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr. Biol.* 15, 322–327 (2005).

Galindo-Cuspinera, V., Winnig, M., Bufe, B., Meyerhof, W., Breslin, P.A.S.: A TAS1R receptor-based explanation of sweet 'water-taste'. *Nature* 441, 354–357 (2006).

Jürgens, H.S., Neschen, S., Ortmann, S., Scherneck, S., Schmolz, K., Schüler, G., Schmidt, S., Blüher, M., Klaus, S., Perez-Tilve, D., Tschöp, M.H., Schürmann, A., Joost, H.-G.: Development of diabetes in obese,

insulin-resistant mice: essential role of dietary carbohydrate in beta cell destruction. *Diabetologia* 50, 1481–1489 (2007).

Klipstein-Grobusch, K., Möhlig, M., Spranger, J., Hoffmann, K., Rodrigues, F. U. S., Sharma, A. M., Klaus, S., Pfeiffer, A. F. H., Boeing, H.: Interleukin-6 g.-174G>C promoter polymorphism is associated with obesity in the EPIC-Potsdam Study. *Obesity* 14, 14–18 (2006).

Pischoon, T., Lahmann, P.H., Boeing, H. et al.: Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J. Natl. Cancer Inst.* 98, 920–931 (2006).

Schulze, M.B., Hoffmann, K., Boeing, H., Linseisen, J., Rohrmann, S., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H., Spranger, J., Thamer, C., Häring, H.-U., Fritsche, A., Joost, H.-G.: An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 510–515 (2007).

Spranger, J., Verma, S., Göhring, I., Bobbert, T., Seifert, J., Sindler, A.L., Pfeiffer, A., Hileman, S.M., Tschöp, M., Banks, W.A.: Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes* 55, 141–147 (2006).

Wooding, S., Bufe, B., Grassi, C., Howard, M.T., Stone, A.C., Vazquez, M., Dunn, D.M., Meyerhof, W., Weiss, R.B., Bamshad, M.J.: Independent evolution of bitter-taste sensitivity in humans and chimpanzees. *Nature* 440, 930–934 (2006).

Wuschke, S., Dahm, S., Schmidt, C., Joost, H.-G., Al-Hasani, H.: A meta-analysis of quantitative trait loci associated with body weight and adiposity in mice. *Int. J. of Obesity* 31, 829–841 (2007).

sibly cancerogenic substances. The Departments of Gastrointestinal Microbiology (GAMI) and Nutritional Toxicology cooperated in demonstrating the conversion of arbutin (found in a number of foods) to hydroquinone, a mutagen able to cause cancer in animal experiments, by intestinal bacteria. In addition, the Department of Gastrointestinal Microbiology also found indications that intestinal microbiota play a role in activating lignans, which in animal experiments limited the growth of breast tumors. Further research is still needed to elucidate the role of these processes in the development or prevention of cancer.

There has been a long discussion about the possible role of micronutrients in cancer prevention. The Department Biochemistry of Micronutrients (BIM) has investigated the effect of selenium on the development of colon cancer using cell cultures and animal models. Department scientists identified a selenoprotein (glutathione peroxidase 2) that is up-regulated in human colon tumors and induced by components of cruciferous plants. The department also established a mouse model, in cooperation with the Departments of Nutritional Toxicology and Gastrointestinal Microbiology, for research into the relation between inflammatory processes and the onset of colon cancer.

Much epidemiological data supports the assumption that nutrition plays a significant role in cancer development. DiFe contributed to these findings by participating in the multiple-center, European-wide EPIC Study, which revealed that a diet low in fiber or rich in meat/meat products is associated with a higher colon-cancer incidence. DiFe also looked into the effect of fruit and vegetable consumption on different types of cancer and found indications of a reduced risk for cancer of the lungs and of the upper gastrointestinal tract. The study also indicated that certain food groups and overweight are essential factors in the onset of colon cancer (men and women) and cancer of the kidney and breast (women). Considering our data and that of other research groups, the general recommendation is: a normal body weight—in combination with a high-fiber, low-fat diet with lots of fruit and vegetables—lowers not only the risk of diabetes but also that of several types of cancer.

Department of Molecular Genetics

Head: Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof

Summary The Department of Molecular Genetics investigates the potential impact of gustatory and olfactory perception on nutrition and health. To this end we have cloned the genes of human olfactory, bitter and sweet taste receptors and established cell based assays to uncover their molecular properties and to identify novel flavor compounds. We found that the receptors' properties determine the gustatory sensitivity of subjects and that polymorphisms in the receptor genes account for perceptual diversity of the population. The consequences that these relations may have for nutritional behavior remain unknown. However, the molecular evolution of taste receptor genes strongly suggests that bitter taste played a prominent role during phylogeny of hominoids.

Bitter taste receptors

Flavor strongly impacts the choice and like or dislike of food, thereby influencing nutrition and health (Fig. 1). Many principles of gustatory perception and their relation to nutritional behavior, however, remained unknown. In the reporting period, we screened the 25 TAS2R bitter taste receptors that we had cloned previously in cell-based assays with numerous substances and identified cognate bitter compounds for 14 of the 25 TAS2Rs. The data consistently showed that TAS2Rs appear to be broadly tuned. They do not detect specific compounds but, with different efficacy, groups of substances with common structural characteristics. This property is impressively exemplified by TAS2R46, a receptor for numerous sesquiterpene lactones, clerodane diterpenoids, strychnine, chloramphenicol, denatonium, or sucrose octaacetate. The broad tuning explains how humans might detect thousands of bitter compounds with a limited set of receptors.

Our screening experiments also notably revealed that the sensitivities of TAS2Rs determined in vitro well correspond to the bitterness scorings of subjects in taste experiments. This finding is supported by the analysis of polymorphisms of the TAS2R38 gene. Polymorphisms in this gene generate five haplotypes, referred to as PAV, PVI, AAI, AAV, or AVI,

Zusammenfassung Die Abteilung Molekulare Genetik untersucht den Einfluss der Geschmacks- und Geruchswahrnehmung auf das Ernährungsverhalten und die Gesundheit. Dazu haben wir Gene für die menschlichen Duftstoff-, Bittergeschmacks- und Süßgeschmacksrezeptoren isoliert. Gleichzeitig entwickelten wir zellbasierte Messverfahren, um die molekularen Eigenschaften der Rezeptoren zu bestimmen und neuartige geschmacksaktive Substanzen aufzufinden. Unsere Versuche zeigen, dass die Rezeptoreigenschaften die Geschmacksempfindlichkeit menschlicher Versuchspersonen verursachen und dass Wahrnehmungsunterschiede in der Bevölkerung durch Polymorphismen (Variationen) in den Rezeptorgenen bedingt sind. Die Auswirkungen dieser Zusammenhänge auf das Ernährungsverhalten sind bisher nicht erforscht. Die molekulare Evolution der Rezeptorgene spricht jedoch dafür, dass der Bittergeschmack eine wichtige Rolle während der Menschheitsentwicklung innehatte.

Bittergeschmacksrezeptoren

Maik Behrens, Anne Brockhoff, Bernd Bufe, Christina Kuhn, Claudia Reichling, Katja Riedel, Frauke Stähler

Der Geschmack ist von herausragender Bedeutung für die Nahrungsmittelauswahl sowie für die Ausbildung von Geschmacksvorlieben und -abneigungen (Abb. 1). Damit beeinflusst er die Ernährung und schließlich unsere Gesundheit. Jedoch sind viele Prinzipien der gustatorischen Wahrnehmung und ihre Beziehung zum Ernährungsverhalten noch unbekannt. Das menschliche Genom enthält

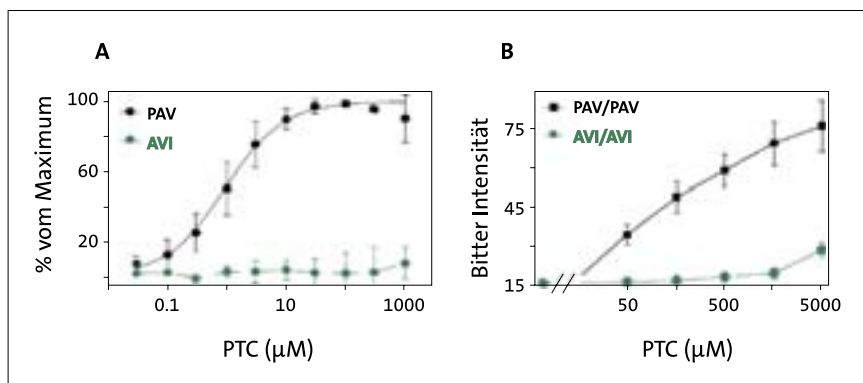
etwa 25 Gene, die die Bitterrezeptoren (TAS2Rs) kodieren. Im Berichtszeitraum haben wir die in der Vergangenheit klonierten 25 TAS2Rs in einem von uns entwickelten zellbasierten Nachweisverfahren mit zahlreichen Bitterstoffen durchmustert. Hierdurch konnten wir für 14 der 25 TAS2Rs Bitterstoffliganden identifizieren. Die Daten zeigen übereinstimmend, dass TAS2Rs ein breites Ligandenspektrum aufweisen. Sie erkennen keine einzelnen spezifischen Substanzen, sondern mit unterschiedlicher Empfindlichkeit Gruppen von Substanzen, die gemeinsame Strukturmerkmale aufweisen. Der Bitterrezeptor TAS2R46, der durch zahlreiche Sesquiterpenlactone, einige Clerodanditerpenoide, aber auch von Strychnin, Chloramphenicol, Denatonium oder Saccharoseoktacetat aktiviert wird, gibt dafür ein eindrucksvolles Beispiel. Die breite Abstimmung erklärt, wie Menschen mit ihren nur 25 TAS2R Bitterrezeptoren Tausende von Bitterstoffen wahrnehmen können.

Unsere Untersuchungen führten aber auch zu der bemerkenswerten Entdeckung, dass die von uns in Zellkulturexperimenten gemessenen Empfindlichkeiten der TAS2Rs für ihre Bitterstoffe sehr gut mit den aus Humanstudien gewonnenen Werten übereinstimmen. Diesen Befund konnten wir durch eine Untersuchung zur Bedeutung der TAS2R38-Genvarianten erhärten. Polymorphismen im TAS2R38-Gen führen zu fünf Haplotypen, die in Abhängigkeit der in den drei varianten Positionen kodierten Aminosäuren als PAV, PVI, AAI, AAV und AVI bezeichnet werden. Unsere Analysen zeigten klar, dass die Haplotypen unterschiedlich sensitive Rezeptorvarianten für die Bitterstoffe Phe-



1 Lebensmittel wie Grapefruit, Chicoree oder Rosenkohl enthalten Bitterstoffe, deren Geschmack von einigen Menschen abgelehnt wird.

1 Some people do not prefer foods such as grapefruit, chicory or brussels sprouts because of their bitter compounds.



2 Übereinstimmung der *In-vitro*-Aktivierung von TAS2R38-Bitterrezeptorvarianten durch PTC mit dem PTC-Schmeckverhalten menschlicher Probanden. (A) Konzentrations-Wirkungsbeziehung von TAS2R38-Varianten in transfizierten Zellen für PTC. cDNAs für die „Schmecker“ PAV- oder „Nichtschmecker“ AVI-Varianten des Bitterrezeptors TAS2R38 wurden in HEK293 Zellen transfiziert. Nach Beladung der Zellen mit dem calciumsensitiven Fluoreszenzfarbstoff Fluo4-AM wurden die Zellen mit steigenden Konzentrationen des Bitterstoffs PTC stimuliert und Änderungen der Fluoreszenzemission aufgezeichnet. (B) Konzentrations-Intensitätsbeziehung des Bittergeschmacks für PTC. Je sieben Personen, die als PAV oder AVI homozygot genotypisiert wurden, erhielten verschiedene konzentrierte PTC-Lösungen. Die Probanden mussten die Bitterintensität auf einer 100-Punkte Skala angeben. Zwischen den Tests spülten die Probanden ihren Mund für 90 s mit Wasser.

nylthioharnstoff (PTC) (Abb. 2) und Propylthiouracil kodieren sowie die individuellen Geschmacksempfindlichkeiten von Versuchspersonen bestimmen. Diese Befunde sprechen dafür, dass die biochemischen Eigenschaften von TAS2Rs die menschliche Wahrnehmungsempfindlichkeit für Bitterstoffe bestimmen, und dass Wahrnehmungsunterschiede in der Bevölkerung durch genetische Polymorphismen zustande kommen.

Die funktionelle Expression der TAS2Rs im heterologen System und damit die Suche nach Rezeptor-Ligandenpaaren hängt von zahlreichen Faktoren ab. Unter diesen ist die Zelloberflächenexpression der TAS2Rs von herausragender Bedeutung. In den von uns verwendeten humanen embryonalen Nierenzellen (HEK293) wird der TAS2R-Transport zur Zelloberfläche durch eine zusätzlich integrierte aminoterminal Plasmamembran-Zielsteuerungssequenz gewährleistet (Abb. 3). Jedoch ist nicht auszuschließen, dass sich durch diese Maßnahme das Rezeptorverhalten verändert. Daher suchen wir nach Hilfsproteinen, durch deren Koexpression mit den TAS2Rs in HEK293 Zellen die Rezeptor-modifizierung vermieden werden kann. Bislang konnten wir zwei Rezeptortransportproteine, RTP3 und RTP4, identifizieren. RTP3 ist für die funktionelle Expression von TAS2R16, TAS2R43 und TAS2R46 geeignet. Die Translokation von TAS2R16 zur Plasmamembran kann zudem durch die gleichzeitige Expression von RTP4 gewährleistet werden. Weiterhin zeigte sich, dass einige Rezeptoren, wie

TAS2R14, nicht auf die Modifizierung angewiesen sind, da für diese Rezeptoren offenbar die richtigen Hilfsproteine in den HEK293 Zellen vorhanden sind. Andere Rezeptoren, wie TAS2R10 und TAS2R38, sind dagegen strikt auf die Zielsteuerungssequenz angewiesen, da sie weder durch RTPs noch durch endogene Faktoren der HEK293 Zellen funktionell exprimiert werden können.

Bis heute konnte nicht aufgeklärt werden, ob und wie der Geschmack die Ernährungsweise beeinflusst. Jedoch spricht die Erforschung der molekularen Evolution der TAS2R Gene klar für diese Hypothese. Sie zeigt, dass in der Altsteinzeit das TAS2R16 Gen mutierte. Das neue Allel brachte eine Rezeptorvariante hervor, die auf verbreitete pflanzliche Glykoside doppelt so empfindlich reagiert wie der Urrezeptor. Das neue Allel wurde in den Genomen der Steinzeitmensch-Populationen durch positive Selektion fixiert und verbreitete sich mit ihrer Auswanderung aus Afrika über die ganze Welt. Die weltweite Verbreitung des neuen Allels kann nur durch einen Selektionsvorteil erklärt werden. Der neuartige sensitive Rezeptor ermöglichte es den Steinzeitmenschen, offenbar Nahrung mit einem hohen Gehalt an giftigen pflanzlichen Glykosiden zu vermeiden, so dass sie sich gesünder ernährten. Das Urallel kommt mit nennenswerter Häufigkeit nur noch in Afrika vor und zeigt die Verteilung bekannter Anti-Malaria Allele (Abb. 4). Es ist leicht vorstellbar, dass die verringerte Geschmacksempfindlichkeit für zyanid-

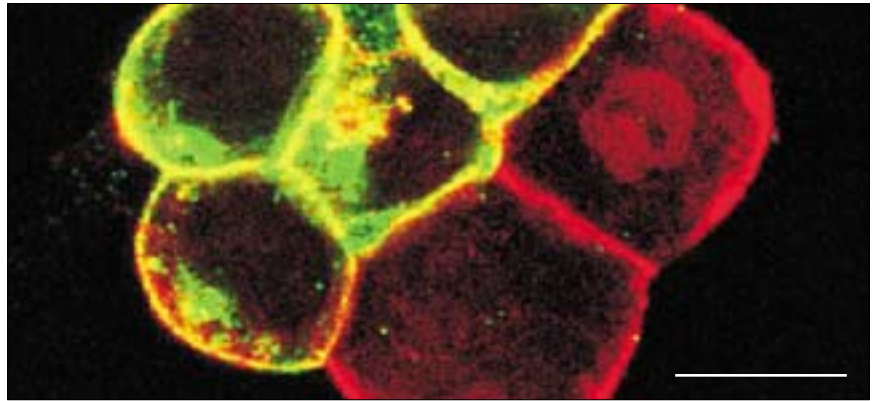
2 Activation of TAS2R38 bitter receptor variants by PTC in vitro corresponds to PTC-tasting of subjects. (A) Concentration-intensity functions of PTC for TAS2R38 variants in transfected cells. cDNAs for the PAV taster or AVI non-taster variants of TAS2R38 have been expressed in HEK293 cells. After loading the cells with the calcium-sensitive fluorescence dye Fluo4-AM, cells were stimulated with various concentrations of PTC and changes in fluorescence emissions recorded. (B) Concentration-intensity functions of PTC bitterness. Seven subjects genotyped PAV or AVI homozygous scored the bitterness of PTC solutions of various concentrations on a 100-point scale. Between the trials, subjects rinsed their mouths with water for 90 s.

depending on the amino acids present in the variant positions. The haplotypes encode functionally different receptor variants and determine the individual sensitivities of subjects to taste the bitter compounds phenylthiourea (PTC) and propylthiouracil (Fig. 2). Our findings collectively suggest that the biochemical properties of TAS2Rs define the perceptual sensitivity of individuals and that polymorphisms in their genes generate perceptual diversity in the population.

Functional expression of TAS2Rs in heterologous cells and successful screening experiments depend on numerous factors, including cell surface localization of the recombinant receptors. In our human embryonic kidney (HEK293) cell system, this is achieved by using engineered receptors containing a plasma membrane targeting sequence at their amino termini (Fig. 3), with the risk of altering the receptors' properties. To avoid receptor modifications, we searched for auxiliary proteins that assist membrane targeting of the TAS2Rs. We found that receptor transport proteins RTP3 and/or RTP4 facilitated functional expression of TAS2R16, TAS2R43, and TAS2R46. Other TAS2Rs, including TAS2R14, do not depend on the presence of targeting sequences because HEK293 cells contain the entire export machinery for them. Finally, receptors such as TAS2R38 and TAS2R10 strictly depend on exogenous targeting sequences as neither RTP proteins nor endogenous factors of HEK293 cells warrant their functional expression.

Although we do not know to date whether or not and how gustation influences nutrition, the molecular evolution of TAS2R genes argues

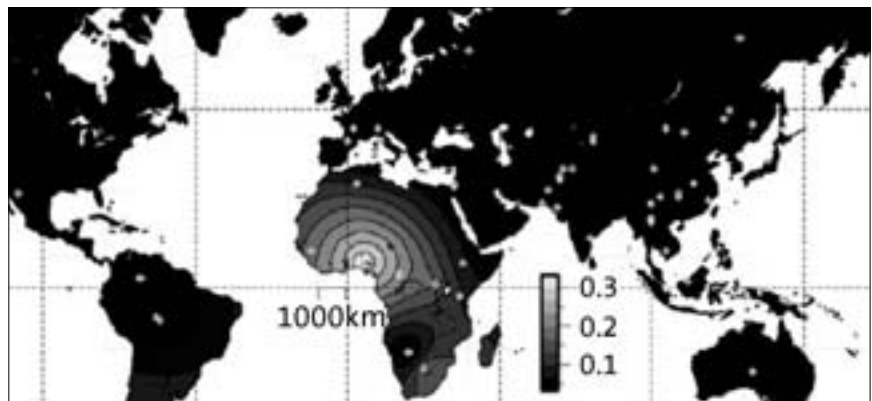
3 Cell-surface localization of TAS2R14 in transfected HEK293 cells. The cell surface is visualized through indirect immunofluorescence for plasma membrane glycoproteins shown in red. Expression of TAS2R14 modified by an aminoterminal plasma membrane targeting motif is shown by green indirect immunofluorescence. In the overlay of both images, cell surface localization of the recombinant receptor appears in yellow. Scale bar, 10 μ m.



3 Zelloberflächenexpression von TAS2R14 in transfizierten HEK293 Zellen. Die Zelloberfläche ist durch die indirekte Immunfluoreszenz der Glykokalix in rot dargestellt. Die Expression des mit einer Zielsteuerungssequenz modifizierten TAS2R14 ist durch indirekte grüne Immunfluoreszenz nachgewiesen. Die Überlagerung der Fluoreszenzsignale erscheint gelb und zeigt die Oberflächenexpression des Rezeptors an. Maßstab, 10 μ m.

for it. During the Palaeolithic, a novel TAS2R16 allele evolved by mutation, encoding a receptor with a twofold sensitivity for frequent plant glycosides in comparison with the ancestral receptor. The derived allele was positively selected and became fixed in the genomes of the ancient population and, with the migration of humans out of Africa, spread all over the world. The only explanation for the worldwide distribution of the derived allele can be its conferral of a selective advantage to palaeolithic humans, most likely by allowing them to consume a healthier diet with a lower toxic plant glycoside content. The ancestral allele occurs with appreciable frequency only in Africa along with the distribution of known anti-malaria alleles (Fig. 4). It is reasonable to assume that reduced taste sensitivity for toxic cyanogenic glycosides promotes the sublethal intake of such compounds, for instance from manioc, a very common carbohydrate source in Africa, the resultant chronic cyanide poisoning leading to sickle cell anemia, a disease that protects against malarial infections. Polymorphisms in the TAS2R38 gene also underscore the importance of taste in evolution. Independent mutations in the hominoid and chimpanzee lineages generated PTC non-taster alleles. The fixation of the polymorphisms in the genomes of both lineages argues for an important role of the non-taster alleles, which possibly arose in humans because they encode receptors for yet unidentified bitter compounds. In a different context, we obtained in an association study further evidence for the impact of gustation on intake behavior, which showed that carriers of the ancestral TAS2R16 allele are at increased risk for alcohol dependence. Together, our data support the idea that taste receptor genes influence human nutrition and health.

4 Geographical distribution of the ancestral TAS2R16 allele.



4 Geographische Häufigkeitsverteilung des Ur-TAS2R16-Allels.

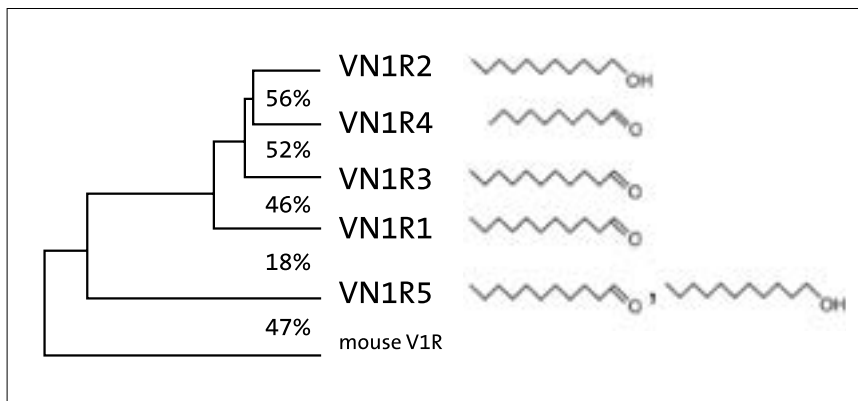
freisetzende Glykoside einen erhöhten Konsum dieser giftigen Stoffe bewirken könnte, beispielsweise durch den Verzehr des in Afrika weitverbreiteten Manioks. Eine sich daraus entwickelnde chronische Zyanidvergiftung führt zur Sichelzellanämie und damit zu einem wirksamen Schutz vor tödlich verlaufenden Malaria-infektionen. Auch die Polymorphismen im TAS2R38-Gen unterstreichen die Bedeutung des Geschmacks für die phylogenetische Entwicklung. Voneinander unabhängige Mutationen in der menschlichen Abstammungslinie und der von Schimpansen brachten sogenannte PTC-Nichtschmecker-Allele hervor. Die Fixierung im Genom beider Arten spricht für eine wichtige Funktion der Nichtschmecker-Allele, die im Menschen wahrscheinlich dadurch zustande kommt, dass sie Rezeptoren für bislang unbekannte Bitterstoffe kodieren. Unabhängig von diesen Ergebnissen weist eine Assoziationsstudie auf die Bedeutung des Geschmacks für das Konsumverhalten hin. Sie zeigt, dass Menschen mit dem

unempfindlichen Ur-TAS2R16-Allel ein erhöhtes Risiko haben, alkoholabhängig zu werden. Zusammengefasst unterstützen unsere Befunde die Vermutung, dass Geschmacksrezeptorgene unsere Ernährung und Gesundheit beeinflussen.

Mechanismen der Süßgeschmackswahrnehmung

Bernd Bufo, Marcel Winnig

Im Gegensatz zum Bittergeschmack wird der Süßgeschmack durch nur ein Rezeptormolekül vermittelt. Dieser Rezeptor, ein Heterodimer aus zwei Polypeptiden, TAS1R2 und TAS1R3, muss demzufolge durch die bekannten, strukturell sehr unterschiedlichen Süßstoffe aktiviert werden und daher über multiple Bindungsstellen verfügen. Bei der Untersuchung dieser Bindungsstellen konnten wir zwei Aminosäuren in der Transmembranregion V vom TAS1R3 identifizieren, die anscheinend für die unterschiedliche Wahrnehmung von Süßstoffen in verschiedenen



5 Menschliche Pheromonrezeptoren (VN1Rs) mit ihren Verwandtschaftsbeziehungen und einigen ihrer Geruchsstoffliganden. Die Prozentzahlen geben die Identität ihrer Aminosäuresequenzen an. Die nächsten Verwandten der VN1Rs sind Rezeptoren des V1R-Typs der Maus mit maximal 47 % Aminosäureidentität.

Spezies eine Rolle spielen. Beispielsweise verlor die Austausch dieser Aminosäuren dem unempfindlichen Süßrezeptor der Ratte die volle Empfindlichkeit für den Süßgeschmackshemmstoff „lactisole“. Weiterhin zeigte sich, dass der humane Süßrezeptor zwei Bindungsstellen für Saccharin aufweist, eine hochaffine Aktivierungsstelle und eine niederaffine hemmende Bindungsstelle. Bei geringen und moderaten Saccharinkonzentrationen ist nur die hochaffine Bindungsstelle besetzt, die eine Rezeptoraktivierung bewirkt und dadurch für den Süßgeschmack des Sulfonamids verantwortlich ist. Höhere Saccharinkonzentrationen führen zur Besetzung der allosterischen Bindungsstelle und damit zur zunehmenden Hemmung des Süßrezeptors, die zur Fehlnote des Saccharingeschmacks beiträgt. Weiterhin zeigen unsere Daten, dass das Auswaschen hoher Saccharinkonzentrationen den Rezeptor aus einer inaktiven in eine aktive Konformation überführt. Dadurch wird der so genannte „Süßwasser“-Geschmack ausgelöst, ein deutlich wahrnehmbarer Sinneseindruck, den Wasser beim Ausspülen von Süßgeschmacksrezeptor-Hemmstoffen aus dem Mund hervorruft.

Molekularbiologie der Geruchswahrnehmung

Dietmar Krautwurst, Elena Shirokova

Der Geruchssinn ermöglicht uns, tausende Geruchsstoffe zu erkennen, zu unterscheiden und zu beurteilen. Allein aus Lebensmitteln sind 8.000 solcher Stoffe bekannt. Daher beeinflusst unser Geruchssinn die Entstehung von Nahrungspräferenzen und Ernährungsgewohnheiten.

Geruchsstoffe werden orthonasal durch die Nase, oder retronasal durch den Rachenraum wahrgenommen, indem sie mit spezifischen Proteinen, den Geruchsrezeptoren (OR) der sensorischen Neurone im Riechepithel, interagieren. Von hier aus wird die Geruchsinformation direkt ins Gehirn vermittelt. Es gibt 375 Gene für menschliche OR, jedoch wurden erst für 8 dieser Rezeptoren Geruchsstoffliganden beschrieben.

Wir haben es uns daher zur Aufgabe gemacht, das gesamte menschliche OR-Repertoire zu klonieren und für alle OR die zugehörigen Duftstoffe zu identifizieren. Dazu haben wir zunächst ein funktionelles Expressionssystem für OR entwickelt, das HeLa/Olf-Zellsystem. Es verfügt über einen Teil der Signalwege sensorischer Geruchsneurone und erlaubt die Messung von OR-Antworten nach Geruchsstoffgabe mittels Ca^{2+} -Imaging-Technologie im Hochdurchsatzverfahren.

Bislang haben wir 109 OR kloniert und 93 davon in HeLa/Olf-Zellen gegen Schlüsselaromastoffe getestet. Wir identifizierten 11 OR, die selektiv auf (+)-Carvone oder (-)-Carvone (Pfefferminz/Dill), 1-Octen-3-on (Pilz), Citronellal oder Citronellol (Citrus) reagierten. Weiterhin identifizierten wir für alle fünf humanen Pheromonrezeptoren (VN1Rs) aliphatische Alkohole und Aldehyde mit Kettenlängen von 9–11 C Atomen als spezifische Liganden. Von diesen sind einige als Schlüsselaromastoffe in Orangensaft oder gekochtem Reis zu finden, wobei sie aber auch in menschlichem Schweiß vorkommen (Abb. 5). Diese Beobachtungen sprechen für eine duale Funktion der betreffenden Substanzen, d. h., dass sie vermutlich durch die Aktivierung unterschiedlicher Rezeptoren sowohl als Geruchsstoff als

5 Human VN1R pheromone receptors, their relationships, and some odorant ligands. Percentages refer to amino acid identities. The closest homologs to human VN1-type receptors are mouse V1Rs with maximal 47 % amino acid identity.

Mechanisms of sweet taste perception

Unlike bitter taste, sweet taste is mediated by only one receptor molecule, a heterodimer of two polypeptides, TAS1R2 and TAS1R3. It responds to all tested sweet compounds and must therefore possess multiple binding sites. Our investigation of these binding sites identified two amino acids in the fifth transmembrane domain of TAS1R3. Exchange of the amino acid residues of the rat TAS1R3 for those of their human counterparts converted the insensitive rat sweet taste receptor to a humanized receptor with full sensitivity to the sweet taste inhibitor lactisole.

We also found that the human sweet taste receptor possesses two binding sites for saccharin, a high-affinity agonist site and a low-affinity allosteric site. At low and moderate concentrations, saccharin only occupies the high-affinity agonist site exerting sweet taste perception through receptor activation. At higher concentrations, saccharin additionally occupies the low-affinity allosteric site blocking receptor activation, an effect that diminishes sweet taste and contributes to saccharin's off-taste. When high concentrations of saccharin are washed off, the receptor is converted from an inactive to an active conformation. This effect elicits the so-called “sweet water” taste, a clear sensory impression created by water rinsing chemicals from the mouth.

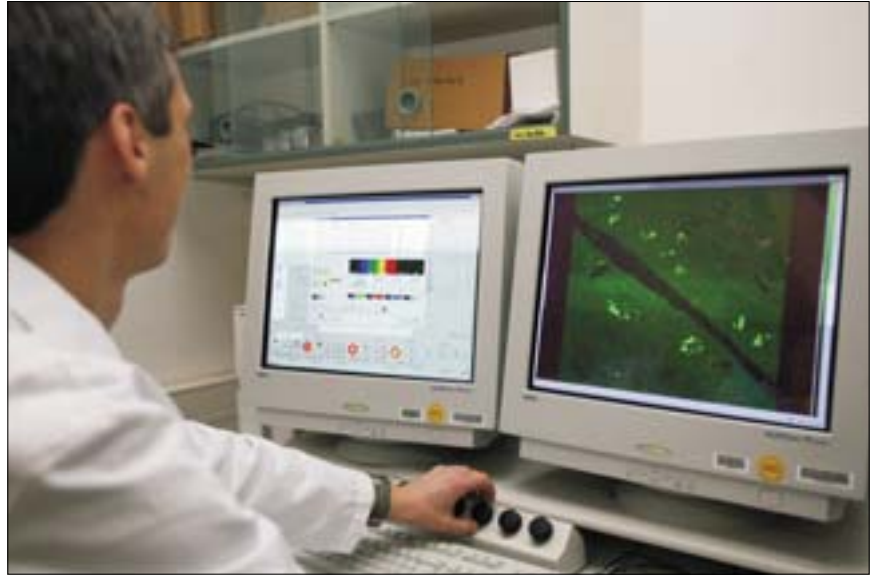
Molecular biology of olfaction

Our sense of smell enables us to detect, distinguish, and evaluate thousands of odorants, of which 8,000 are known to occur just in food. Thereby they influence food preferences and nutritional habits. Odorants are perceived orthonasally through the nose or retronasally through the nasopharynx by interacting with specific proteins, the olfactory receptors (OR) of the sensory neurons in the nasal olfactory epithelium. From here, olfactory information is directly relayed to the brain. There are 375 known putative functional human OR genes. Odorants, however, have been reported for only 8 human OR, so far.

6 Dr. Behrens, research scientist of the department, analyzing tissue samples.

Our main objective is the cloning of the complete set of human OR and the identification of their cognate odorants. To this end, we have first developed the HeLa/Olf cell system, a functional expression system partly based on transduction pathways of olfactory sensory neurons. This system measures receptor activation, upon exposure of the OR expressing cells to hundreds of odorants, by Ca^{2+} imaging technology in a (semi-)high-throughput approach.

So far, we have cloned 109 OR and tested 93 of them in the HeLa/Olf cell system against key food odorants. We identified 11 OR that responded selectively to (+)-carvone (dill) or (-)-carvone (peppermint), 1-octen-3-ol (mushroom), citronellal, and citronellol (citrus). For all five human VN1R pheromone receptors, we identified aliphatic alcohols or aldehydes with chain lengths of 9–11 carbon atoms as specific agonists, some of which are key food odorants in orange juice or cooked rice, but also appear in human sweat (Fig. 5). These findings suggest a dual function of some volatiles as odorants and pheromones, presumably via activation of different receptor classes. All receptors that we identified detect odorants in a combinatorial way, i.e., one receptor is activated by several odorants and one odorant activates several receptors.



6 Dr. Behrens, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung, bei der Analyse von Gewebeschnitten.

auch Pheromon wirken können. Alle von uns identifizierten OR weisen eine kombinatorische Geruchsstofferkennung auf, dergestalt, dass ein Rezeptor durch mehrere Geruchsstoffe aktiviert wird, und umgekehrt ein Geruchsstoff mehrere Rezeptoren aktiviert.

Technische Mitarbeiter/innen

Elke Chudoba
Stefanie Demgensky
Ulrike Lerner
Horst Maischack
Ellen Schöley-Pohl
Renate Schröder
Stefanie Schultz

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/original publications

Behrens, M., Bartelt, J., Reichling, C., Winnig, M., Kuhn, C., Meyerhof, W.: Members of RTP and REEP gene families influence functional bitter taste receptor expression. *J. Biol. Chem.* 281, 20650–20659 (2006).

Bufe, B., Breslin, P.A.S., Kuhn, C., Reed, D.R., Sharp, C.D., Slack, J.P., Kim, U.-K., Drayna, D., Meyerhof, W.: The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr. Biol.* 15, 322–327 (2005).

Galindo-Cuspinera, V., Winnig, M., Bufe, B., Meyerhof, W., Breslin, P.A.S.: A TAS1R receptor-based explanation of sweet 'water-taste'. *Nature* 441, 354–357 (2006).

Hinrichs, A.L., Wang, J.C., Bufe, B., Kwon, J.M., Budde, J., Allen, R., Bertelsen, S., Evans, W., Dick, D., Rice, J., Foroud, T., Nurnberger, J., Tischfield, J.A., Kuperman, S., Crowe, R., Hesselbrock, V., Schuckit, M., Almasy, L., Porjesz, B., Edenberg, H.J., Begleiter, H., Meyerhof, W., Bierut, L.J., Goate, A.M.: Functional variant in a bitter-taste receptor (hTAS2R16) influences risk for alcohol dependence. *Am. J. Hum. Genet.* 78, 103–111 (2006).

Huber, T.B., Schermer, B., Müller, R.U., Höhne, M., Bartram, M., Calixto, A., Hagmann, H., Reinhardt, C., Koos, F., Kunzelmann, K., Shirokova, E., Krautwurst, D., Harteneck, C., Simons, M., Pavenstädt, H., Kerjaschki, D., Thiele, C., Walz, G., Chalfie, M., Benzing, T.: Podocin and MEC-2 bind cholesterol to regulate the activity of associated ion channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 17079–17086 (2006).

Jörs, S., Kazanski, V., Foik, A., Krautwurst, D., Harteneck, C.: Receptor-induced activation of *Drosophila* TRPγ by polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* 281, 29693–29702 (2006).

Shirokova, E., Schmiedeberg, K., Bedner, P., Niessen, H., Willecke, K., Raguse, J.-D., Meyerhof, W., Krautwurst, D.: Identification of specific ligands for orphan olfactory receptors. G protein-dependent agonism and antagonism of odorants. *J. Biol. Chem.* 280, 11807–11815 (2005).

Soranzo, N., Bufe, B., Sabeti, P.C., Wilson, J.F., Weale, M.E., Marguerie, R., Meyerhof, W., Goldstein, D.B.: Positive selection on a high-sensitivity allele of the human bitter-taste receptor TAS2R16. *Curr. Biol.* 15, 1257–1265 (2005).

Winnig, M., Bufe, B., Meyerhof, W.: Valin 738 and lysine 735 in the fifth transmembrane domain of rTas1r3 mediate insensitivity towards lactisole of the rat sweet taste receptor. *BMC Neuroscience* 6, 22 (2005).

Wooding, S., Bufe, B., Grassi, C., Howard, M.T., Stone, A.C., Vazquez, M., Dunn, D.M., Meyerhof, W., Weiss, R.B., Bamshad, M.J.: Independent evolution of bitter-taste sensitivity in humans and chimpanzees. *Nature* 440, 930–934 (2006).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Behrens, M., Meyerhof, W.: Bitter taste receptors and human bitter taste perception. *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 1501–1509 (2006).

Meyerhof, W.: Elucidation of mammalian bitter taste. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 154, 37–72 (2005).

Meyerhof, W.: Auf der Zunge zergehen lassen. *Spiegel special Heft* 5, 116–117 (2005).

Meyerhof, W., Behrens, M. Feinschmecker gesucht! Die Molekularbiologie des Bittergeschmacks. *labor&more Heft* 4, 52–53 (2006).

Buchbeiträge/Book Articles

Bufe, B., Meyerhof, W.: Taste receptors and their variants. In: Brigelius-Flohé, R., Joost, H.G. (eds.) *Nutritional genomics. Impact on health and disease.* Wiley-VCH, Weinheim, 386–411 (2006).

Drittmittelprojekte External Funding

Bioassay-unterstützte Identifizierung von Salzgeschmackverstärkern zur Entwicklung kochsalzreicher Lebensmittel
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2006 – 30.06.2009

Cloning, expressing and deorphanizing olfactory receptors and study their ligandselectivity and specificity
Finanzierung: Givaudan Schweiz
Laufzeit: 01.05.2004 – 31.10.2007

Deorphanization of bitter taste receptors that modulate the bitter response in humans
Finanzierung: Givaudan USA
Laufzeit: 01.09.2003 – 31.08.2007

26. Blankenese Konferenz: „Energy Metabolism: From feeding to metabolic diseases“
Finanzierung: sonstige Drittmittel
Laufzeit: 01.11.2005 – 31.12.2006

25. Blankenese Konferenz Signalling in Sensory Systems
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.01.2005 – 31.12.2005

Funktionelle Identifizierung und Charakterisierung der humanen TAS2R Geschmacksrezeptoren
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.06.2003 – 31.08.2006

Agonisten-Antagonistenstudie mit T1R2/T1R3 Süßrezeptoren
Finanzierung: Industrie
Laufzeit: 01.06.2005 – 31.08.2005

Structure-activity relationship of Human Bitter Taste (VIGONI-Programm 2004: Projektbezogener Personenaustausch mit Italien)
Finanzierung: DAAD
Laufzeit: 01.01.2004 – 31.12.2005

Department of Pharmacology

Head: Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost

Summary: Obesity is a chronic disease characterized by excess accumulation of body fat mass. It is based on a polygenic predisposition (several gene variants) in combination with an adipogenic lifestyle (hypercaloric diet, low physical activity) which both result in a positive energy balance. Obesity induces several secondary complications (hypertension, cardiovascular complications, insulin resistance and type 2 diabetes), summarized as the metabolic syndrome. The aim of the department is to elucidate the molecular basis and the pathophysiology of obesity and its complications, with a particular focus on genetic factors. In a mouse model of this syndrome, we identified genomic regions carrying gene variants responsible for the disease, and are currently working on their identification.

Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Identification of susceptibility genes in a mouse model

Obesity is one of the most important contemporary nutrition-dependent health problems. It is caused by a complex genetic predisposition consisting of a network of variant genes (polygenic disease). Genome-wide screening methods such as gene expression profiling and association studies led to the identification of numerous candidate genes for the metabolic syndrome. However, a large part of the genetic basis of obesity is unknown and difficult to study in humans. Therefore, we search for obesity genes in the mouse in order to eventually employ the results in humans. The metabolic syndrome in the New-Zealand obese (NZO) mouse, the polygenic mouse model used for this aim, closely resembles the human polygenic metabolic syndrome and thus also allows an analysis of gene–gene and gene–environment interactions.

Dissection of chromosomal regions associated with obesity and diabetes; identification of an adipogenic gene variant

In order to identify the relevant region within a given QTL (quantitative trait locus), we generated several outcross

1 New-Zealand obese mouse (left) with polygenic obesity compared to a control mouse of normal weight (right).

The New-Zealand obese mouse is a model for the human metabolic syndrome and its complications.

Zusammenfassung Adipositas ist durch eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im Körper gekennzeichnet und wird inzwischen als chronische Gesundheitsstörung verstanden. Sie beruht auf einer polygenen Veranlagung (mehrere Genvarianten) und äußeren Faktoren (z.B. Bewegungsmangel, hochkalorische Ernährung), die gemeinsam zu einer positiven Energiebilanz führen. Adipositas ist die Ursache für eine Reihe von Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck, Cholesterin-Stoffwechselstörung, kardiovaskuläre Komplikationen, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes, die als das Metabolische Syndrom zusammengefasst werden. Die Abteilung hat zum Ziel, die Pathophysiologie der Adipositas und ihrer Komplikationen aufzuklären und den Einfluss der Ernährung auf die Entstehung des Metabolischen Syndroms unter Berücksichtigung genetischer Faktoren zu untersuchen. Sie hat in einem Mausmodell der Erkrankung genomische Regionen identifiziert, die Krankheitsgene enthalten, und arbeitet an deren Aufklärung.

Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Identifikation von Suszeptibilitätsgenen in einem Mausmodell

Hadi Al-Hasani, Jana Buchmann, Tanja Dreja, Hella Jürgens, Reinhart Kluge, Katja Leicht, Susanne Neschen, Ruben Nogueiras, Stephan Scherneck, Katja Schmolz, Annette Schürmann, Marko Teichert, Heike Vogel

Adipositas ist eine der wichtigsten ernährungsbedingten Erkrankungen, die eine hohe und weiter steigende Prävalenz

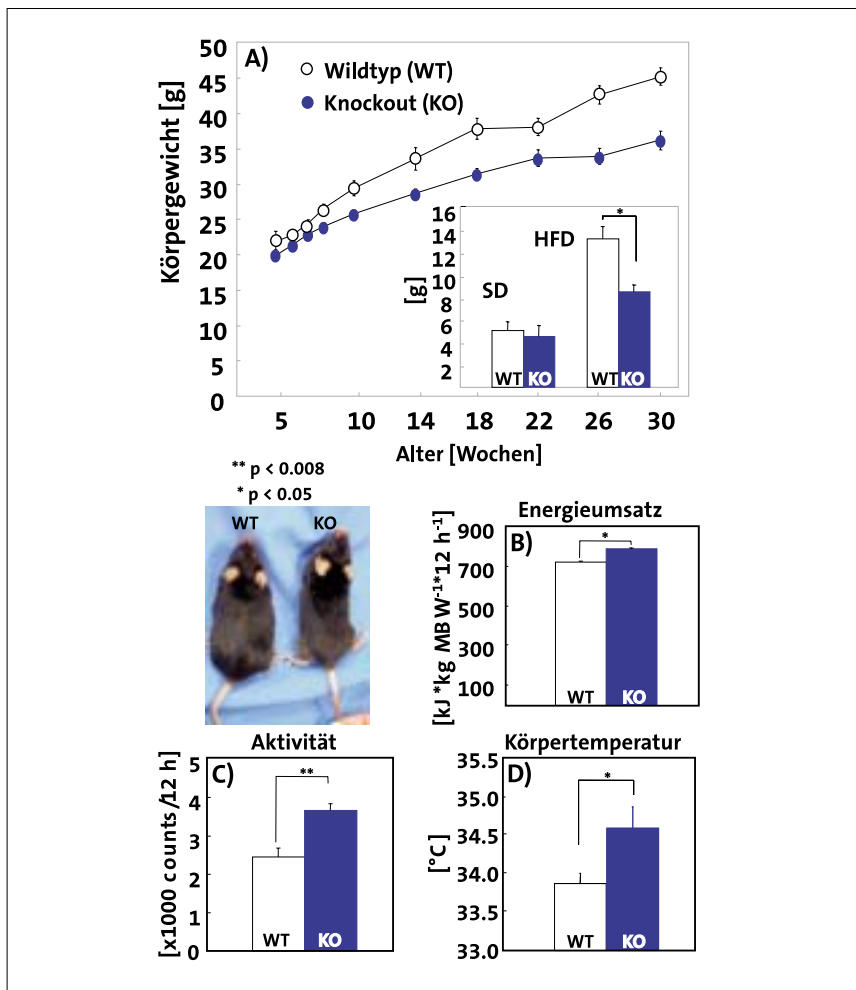
besitzt. Sie basiert vor allem auf einer komplexen genetischen Prädisposition, die aus einem Netzwerk varianter Gene (polygene Erkrankung) besteht. Genomweite Ansätze wie Genexpressionsanalysen und Assoziationsstudien haben zur Identifizierung zahlreicher Kandidatengene für das Metabolische Syndrom geführt. Allerdings sind noch viele Komponenten unbekannt und beim Menschen schwer identifizierbar. Die Gruppe sucht daher in einem polygenen Mausmodell, der *New-Zealand obese* (NZO) Maus (Abb. 1), nach den das Syndrom verursachenden Genvarianten, um die Ergebnisse dann auf den Menschen zu übertragen. Dieses Mausmodell bildet das polygene Metabolische Syndrom des Menschen sehr exakt ab und erlaubt zudem die Analyse von Gen-Gen- sowie Gen-Umwelt-Interaktionen.

Nähere Eingrenzung der mit Adipositas und Diabetes assoziierten chromosomalen Abschnitte und Identifizierung erster Genvarianten

Um relevante Bereiche der QTL (*quantitative trait loci*) und ihre Beteiligung an der Adipositas zu identifizieren, wurden mit der NZO-Maus mehrere Auskreuzungen (mit SJL-, NZB- und C57BL/6-Mausstämmen) vorgenommen, d.h. Populationen mit vollständig gemischten Genomen generiert, die phänotypisch und genotypisch charakterisiert wurden. Genomweite Linkage-Analysen führten zur Identifizierung mehrerer QTL, die jeweils einen Bereich von 10–20 cM (centi Morgan), also etwa 20–40 Mbp (Millionen Basenpaare) mit 200–500 Genen umfassen. Um krankheitsauslösende Gene



1 *New-Zealand obese* Maus (links) mit polygener Adipositas im Vergleich zum normalgewichtigen Kontrolltier (rechts). Die *New-Zealand obese* Maus dient als Modell für das menschliche Metabolische Syndrom und dessen Komplikationen.



2 Einfluss des Cholesterintransporters ABCG1 auf das Körpergewicht und die Energiehomöostase. (A) Das Gen des ABCG1-Transporters wurde in der Maus ausgeschaltet (*knockout/KO*) und der Körpergewichtsverlauf über 30 Wochen unter fettreicher Diät (HFD) bestimmt (Kurve). Ebenso wurde die Zunahme des Körpergewichts unter normaler (SD) bzw. fettreicher Diät (HFD) über 12 Wochen ermittelt (Balkendiagramm). Die *Abcg1*-knockout-Maus nimmt unter fettreicher Diät weniger an Gewicht zu als die Kontrolltiere (Wildtyp/WT). (B) Ihr Energieumsatz, (C) ihre Aktivität und (D) Körpertemperatur sind im Vergleich zu den Kontrollen erhöht.

innerhalb eines QTL zu finden, identifizieren wir zunächst mit Hilfe von Mikrosatellitenmarkern und Informationen aus SNP (*single nucleotide polymorphism*)-Datenbanken polymorphe und nicht-polymorphe Segmente (Haplotypen) der verwendeten Mausstämme. Bei den Genvarianten, die entstanden, bevor die entsprechenden Linien durch Inzucht generiert wurden (z.B. NZO im Vergleich mit dem NZB-Stamm), können nicht-polymorphe, d.h. identische Bereiche innerhalb der QTL ausgeschlossen werden. Tatsächlich deuten unsere Daten darauf hin, dass nur 20–30 % der Genome von NZO und NZB polymorphe Haplotypen aufweisen (mit Größen zwischen 2–10 Mbp), so dass z.B. von einem adipogenen QTL 70–80 % des NZO-Genoms ausgeschlossen werden können. Durch die Projektion von in anderen Tier-

modellen identifizierten Kandidatengen auf die QTL-Karte der NZO-Maus, gelang es uns, erste Genvarianten aufzudecken. Funktionelle Analysen ließen tatsächlich auf ihre Beteiligung am Phänotyp der NZO-Maus schließen. Ein Beispiel ist das für den Cholesterintransporter ABCG1 kodierende Gen, dessen Manipulation in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* zu einer Erhöhung des Triglyceridgehalts führte. In der NZO-Maus ist das Gen in einem chromosomalen Abschnitt lokalisiert, der mit einer größeren Fettmasse assoziiert ist. Zudem fanden wir in diesem Mausstamm eine Insertion in einem regulatorischen Intron, die für eine erhöhte ABCG1-Expression im Fettgewebe verantwortlich sein könnte. Schalteten wir das *Abcg1*-Gen in der Maus aus (*knockout*-Maus), zeigte sie unter fettreicher Diät eine deutlich gerin-

2 Effect of the cholesterol transporter ABCG1 on body weight and energy homeostasis. (A) The *Abcg1* gene was deleted in the mouse (*knockout/KO*) and body weight was observed (curves) for 30 weeks, with wild-type (WT) mice as controls, under a high-fat diet (HFD). In addition, body weight gain (inset, bars) under different diets (SD/standard diet) was observed over a period of 12 weeks. Compared with control mice, *Abcg1*-knockout mice gain less weight on a high-fat diet. The knockout mice exhibit (B) a higher energy expenditure, (C) activity, and (D) body temperature than the controls.

populations of the NZO mouse (with SJL, NZB, and C57BL/6), i.e., populations with completely mixed genomes, and compared each genotype with corresponding phenotypes. This genome-wide linkage analysis led to identification of several QTL, which each normally comprise 10–20 cM (centiMorgan), equivalent to 20–40 Mbp (million base pairs), approximately 200 to 500 genes. In order to find obesity and diabetes genes, we first identified the polymorphic and non-polymorphic segments (haplotypes) of the mouse strains with microsatellite markers and SNPs (single nucleotide polymorphism) from public databases. For gene variants that originated before the respective line was generated by inbreeding (e.g., in NZO compared with the NZB strain), non-polymorphic, identical regions within a QTL can be excluded. As a matter of fact, our data indicate that only 20–30 % of the NZB and NZO genomes consist of polymorphic haplotypes (2–10 Mbp), allowing exclusion of 70–80 % of the NZO genome. Using information from other species, e.g., *Drosophila melanogaster*, we identified candidate genes located in QTL of the NZO mouse that may contribute to its phenotype. One example is the gene encoding the cholesterol transporter ABCG1. Its manipulation in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, increased the triglyceride level. In the NZO mouse, the *Abcg1* gene is located in a chromosomal region associated with increased body fat mass. In this mouse strain we identified an insertion within a regulatory intron that might be responsible for an increased ABCG1 expression in adipose tissue. *Abcg1* knockout mice raised on a high-fat diet exhibited a markedly reduced weight and fat gain compared to their wild-type littermates. This effect was due to an increase in body temperature, locomotor activity, and energy expenditure (Fig. 2).

3 Loading samples for DNA analysis.

Role of carbohydrates in the development of type 2 diabetes

Our previous studies on NZO mice indicated that diabetes prevalence is dependent on the early onset of obesity, and that a diet high in fat markedly accelerated the development of diabetes. In order to analyze in detail the effects of dietary fat and carbohydrates on body weight, insulin sensitivity, and glucose homeostasis, NZO mice were fed a standard (SD; 4 % [w/w] fat, 51 % carbohydrates, 19 % protein), a high-fat (HFD; 15 % fat, 47 % carbohydrates, and 17 % protein) or a carbohydrate-free diet (CFD; 68 % fat and 20 % protein). NZO mice on the CFD exhibited a higher weight and fat mass than mice in the other two groups but did not develop type 2 diabetes. In addition, they showed no postprandial blood glucose excursions and remained normoglycaemic. These data indicate that dietary carbohydrates, presumably through their effect on postprandial blood glucose, play an essential role in the destruction of insulin-producing β -cells.

Strategies for the identification of obesity and diabetes genes

Since a QTL comprises approximately 200–500 genes, we employ additional strategies to identify smaller segments critical for obesity and diabetes. In order to dissect a QTL, we generated recombinant congenic strains in which a selected chromosomal region is transferred to a control strain via successive backcrossing. Ideally, this procedure reduces the critical regions to 1–2 cM, i.e., the number of genes to be investigated is 10–20. This strategy apparently has been successful in identification of the diabetogenic gene in the QTL *Nidd/SJL*. Furthermore, a meta-analysis of all described obesity QTL of 42 mouse strains led to identification of 10 highly significant QTL (LOD-score, a measure for statistical significance), which will be further analyzed by comparing the polymorphism in these strains. Finally, we employ the microarray technology to identify genes that exhibit strain-specific and diet-dependent differences in their expression.



3 Beladung eines Gels zur DNS-Analyse.

gere Gewichts- und Fettmassezunahme als ihre Wildtyp-Geschwister, da sich ihre Körpertemperatur, ihre Aktivität und ihr Energieumsatz erhöhten (Abb. 3). Zudem ist die *knockout*-Maus widerstandsfähiger gegenüber einer Fettdiät-induzierten Insulinresistenz.

Rolle von Kohlenhydraten bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes

Unsere früheren Untersuchungen an NZO-Mäusen hatten gezeigt, dass die Diabetesprävalenz von der frühen Adipositas der Versuchstiere abhing und die Manifestation des Diabetes durch eine fettreiche Diät beschleunigt wurde. Um den genauen Einfluss von Fetten und Kohlenhydraten auf die Gewichtsentwicklung, Insulinsensitivität und Glucosehomöostase zu analysieren, fütterten wir NZO-Mäuse mit einer Standarddiät (SD, 19 % Protein, 4 % Fett, 51 % Kohlenhydrate), einer fettreichen, Kohlenhydrathaltigen (HFD, 17 % Protein, 15 % Fett, 47 % Kohlenhydrate) oder einer Kohlenhydrat-freien, sehr fettreichen Diät (CFD, 20 % Protein, 68 % Fett). Die NZO-Mäuse nahmen mit der Kohlenhydrat-freien Diät stärker an Gewicht und Fettmasse zu als die beiden anderen Gruppen, entwickelten aber im Gegensatz zu diesen keinen

Diabetes. Ebenso zeigten die Tiere unter dieser Diät keine postprandialen Blutzuckerspitzen und blieben trotz extremer Insulinresistenz während des gesamten Beobachtungszeitraums normoglykämisch. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Kohlenhydrate, und damit vermutlich die Höhe der Blutzuckerauslenkungen, eine entscheidende Rolle für das Absterben Insulin-produzierender β -Zellen spielen.

Strategien zur Identifizierung von Adipositas- und Diabetes-Genen

Da sich ein QTL über einen Bereich von etwa 200–500 Genen erstreckt, setzen wir neben der oben beschriebenen Erstellung von Haplotypenkarten weitere Strategien ein, mit denen wir die für Adipositas und Diabetes relevanten Bereiche näher eingrenzen und schließlich die krankheitsauslösenden Genvarianten identifizieren können. Wir züchten sogenannte rekombinant kongene Mauslinien, in denen ein definierter Chromosomenabschnitt durch sukzessive Rückkreuzung in einem Kontrollstamm isoliert wird. Die phänotypische Analyse und Ermittlung der Genotypen ermöglicht im Idealfall eine feinere Kartierung des krankheitsassoziierten Bereichs bis zu einer Größe von 1–2 cM, die dann eine erfolgreiche Isolierung des Krankheitsgens in Aussicht stellt. Erste Analysen zeigen, dass nach Übertragung des Diabetes-QTL *Nidd/SJL* auf den C57BL6-Stamm dieser QTL nur dann diabetogen wirkt, wenn weitere NZO-Allele vorhanden sind. Zudem haben Meta-Analysen aller in der Literatur beschriebenen Adipositas-QTL aus 42 Mausstämmen zur Identifizierung von 10 hochsignifikanten QTL (LOD-score, als Maß für die statistische Signifikanz) geführt, in denen wir nun die verantwortlichen Genvarianten suchen. Mit Hilfe der Array-Technologie suchen wir außerdem nach Genen, die stammspezifische und diätabhängige Unterschiede in ihrer Expression aufweisen.

Technische Mitarbeiterinnen

Michaela Fiebich
Peggy Großmann
Anne Karasinsky
Monika Niehaus
Anett Seelig
Kathrin Warnke

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Buchmann, J., Meyer, C., Neschen, S., Augustin, R., Schmolz, K., Kluge, R., Al-Hasani, H., Jürgens, H., Eulenberger, K., Wehr, R., Dohrmann, C., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Ablation of the cholesterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1 reduces adipose cell size and protects against diet-induced obesity. *Endocrinology* 148, 1561–1573 (2007).

Hekerman, P., Zeidler, J., Bamberg-Lemper, S., Knobelspies, H., Lavens, D., Tavernier, J., Joost, H.-G., Becker, W.: Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines. *FEBS J.* 272, 109–119 (2005).

Jürgens, H., Haass, W., Castañeda, T.R., Schürmann, A., Koebnick, C., Dombrowski, F., Otto, B., Nawrocki, A.R., Scherer, P.E., Spranger, J., Ristow, M., Joost, H.-G., Havel, P.J., Tschöp, M.H.: Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes. Res.* 13, 1146–1156 (2005).

Jürgens, H.S., Schürmann, A., Kluge, R., Ortmann, S., Klaus, S., Joost, H.-G., Tschöp, M.H.: Hyperphagia, lower body temperature, and reduced running wheel activity precede development of morbid obesity in New Zealand obese mice. *Physiol. Genomics*. 25, 234–241 (2006).

Nogueiras, R., Pfluger, P., Tovar, S., Arnold, M., Mitchell, S., Morris, A., Perez-Tilve, D., Vázquez, M.J., Wiedmer, P., Castañeda, T.R., DiMarchi, R., Tschöp, M., Schürmann, A., Joost, H.-G., Williams, L.M., Langhans, W., Dieguez, C.: Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 148, 21–26 (2007).

Osswald, C., Baumgarten, K., Stümpel, F., Gorboulev, V., Akimjanova, M., Knobeloch, K.-P., Horak, I., Kluge, R., Joost, H.-G., Koepsell, H.: Mice without the regulator gene *Rsc1A1* exhibit increased Na⁺-D-glucose cotransport in small intestine and develop obesity. *Mol. Cell. Biol.* 25, 78–87 (2005).

Theander-Carrillo, C., Wiedmer, P., Cettour-Rose, P., Nogueiras, R., Perez-Tilve, D., Pfluger, P., Castaneda, T.R., Muzzin, P., Schürmann, A., Szanto, I., Tschöp, M.H., Rohner-Jeanrenaud, F.: Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J. Clin. Invest.* 116, 1983–1993 (2006).

Wuschke, S., Dahm, S., Schmidt, C., Joost, H.-G., Al-Hasani, H.: A meta-analysis of quantitative trait loci associated with body weight and adiposity in mice. *Int. J. of Obesity* 31, 829–841 (2007).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Al-Hasani, H., Joost, H.-G.: Nutrition-/diet-induced changes in gene expression in white adipose tissue. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19, 589–603 (2005).

Boggiano, M.M., Chandler, P.C., Oswald, K.D., Rodgers, R.J., Blundell, J.E., Ishii, Y., Beattie, A.H., Holch, P., Allison, D.B., Schindler, M., Arndt, K., Rudolf, K., Mark, M., Schoelch, C., Joost, H.G., Klaus, S., Thöne-Reineke, C., Benoit, S.C., Seeley, R.J., Beck-Sickinger, A.G., Koglin, N., Raun, K., Madsen, K., Wulff, B.S., Stidsen, C.E., Birringer, M., Kreuzer, O.J., Deng, X.Y., Whitcomb, D.C., Halem, H., Taylor, J., Dong, J., Datta, R., Culler, M., Ortmann, S., Castañeda, T.R., Tschöp, M.: PYY3-36 as an anti-obesity drug target. *Obes. Rev.* 6, 307–322 (2005).

Joost, H.-G.: Die komplexe Pathogenese des Typ-2-Diabetes: Spielen Kohlenhydrate eine kausale Rolle? *Akt. Ernährungsmedizin* 31, 37–41 (2006).

Drittmittelprojekte External Funding

Optimierte Pflanzenöle und Omega-3 Fettsäuren in der Prävention von Hyperlipidämie, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2006 – 30.06.2009

DIABESITY: Novel molecular drug targets for obesity and type 2 diabetes
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2004 – 31.12.2008

EUGENE2: European Network of Functional Genomics of Type 2 Diabetes
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.11.2004 – 31.10.2008

Identifizierung von n-3 Fettsäuren mit protektiver Wirkung auf die Diabetesentstehung in einem Mausmodell
Finanzierung: DDG
Laufzeit: 01.05.2006 – 30.04.2008

BioProfil Nutrigenomik: Innovationen des Therapiekonzepts für das Metabolische Syndrom: Einfluss von Diäten auf das Metabolische Syndrom in Abhängigkeit individueller genetischer Risikoprofile
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.08.2003 – 31.07.2006

BioProfil Nutrigenomik: Analyse neuer Targets für die Behandlung der Adipositas
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.11.2004 – 31.10.2007

BioProfil Nutrigenomik: PhysioSim – ein *in silico* Krankheitsmodell zur Diagnose von Adipositas-induziertem Typ-2-Diabetes
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.03.2005 – 31.08.2007

DFG-Forschergruppe: Mechanismen der normalen und gestörten Insulinwirkung
Teilprojekt 1: Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Identifikation von Suszeptibilitätsgenen in einem Mausmodell
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.11.2000 – 31.12.2005

BioProfil Nutrigenomik: Spiegelmere als neuer therapeutischer Ansatz zur Behandlung der Adipositas
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 06.07.2004 – 31.12.2005

Identifikation von Diabetesgenen in der NZO-Maus
Finanzierung: DDG
Laufzeit: 01.06.2003 – 31.12.2005

Section – Energy Metabolism

Head: Prof. Dr. Susanne Klaus

Interaction of macronutrients with energy and substrate metabolism

Energy is provided by the macronutrients in our food, i.e., carbohydrates, fat, and protein. We investigate, primarily in animal models, how these nutrients interact with substrate and energy metabolism in order to more precisely elucidate the physiological and molecular mechanisms leading to the development of obesity and associated metabolic diseases. This should facilitate the development of new, efficient approaches to therapy and prevention of obesity.

In general, excessive dietary fat is considered the major factor contributing to obesity. However, usually little attention is paid to the potential interaction of fat with the other macronutrients. Therefore, we conducted feeding studies in mice using semisynthetic diets with different macronutrient ratios. We found the fastest and highest increase in body fat when a diet high in fat and carbohydrates was fed. A diet with a high fat and protein content but low in carbohydrates resulted in a considerably delayed and less pronounced increase in body fat. This was mainly due to the initial pronounced hyperphagia (overeating) displayed by mice on the high-fat, high-carbohydrate diet. Hyperphagia decreased after 2 weeks, although its effects were evident throughout the remainder of the study. Interestingly, mice fed the high-fat, low-carbohydrate diet showed a distinctly higher insulin sensitivity than those on the high-fat, high-carbohydrate diet, which became relatively insulin-resistant (Fig. 4). This indicates that only the combination of a high-fat with a high-carbohydrate diet interferes with glucose metabolism in mice.

High protein diets are currently being discussed in obesity treatment. Therefore, we specifically investigated the effects of dietary protein on energy metabolism in rats. Energy metabolism consists of basal metabolism, activity, and thermogenesis (production of heat).

4 (A) Body fat increase, (B) blood glucose/ fed mice, and (C) insulin tolerance test in adult, male mice fed different macronutrient diets for 10 weeks. Diets fed were: high-carbohydrate, low-fat (control diet, HCLF, open squares), low-carbohydrate, high-fat (i.e. high-protein diet, LCHF, closed triangles), high-carbohydrate, high-fat (HCHF, closed circles). For insulin tolerance test, 1.5 U/kg insulin was injected i.p. into fasted mice. All data are means \pm SEM, n=8.

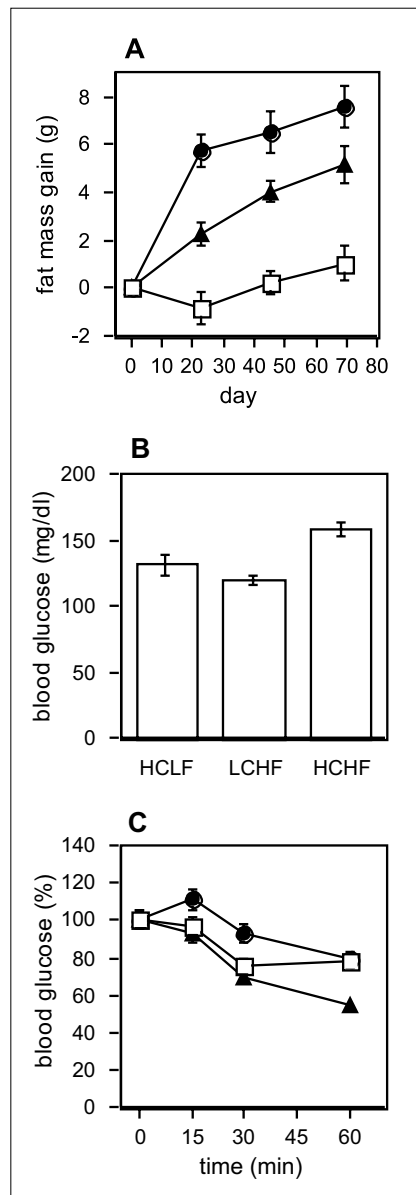
Interaktionen der Makronährstoffe mit dem Energie- und Substratstoffwechsel

Annett Brachmann, Maika Friedrich, Yvonne Katterle, Klaus-Jürgen Petzke, Cornelia Riese

Die Energielieferanten in unserer Nahrung sind die drei Makronährstoffe Kohlenhydrate, Fett und Protein. Wir untersuchen vor allem an Tiermodellen, wie diese Nährstoffe mit dem Substrat- und Energiestoffwechsel interagieren, um die phy-

siologischen und molekularen Mechanismen, die zur Entwicklung von Adipositas und assoziierten Stoffwechselerkrankungen führen, genauer zu charakterisieren. Dies soll es ermöglichen, neue und effiziente Ansätze zur Therapie und Prävention von Adipositas zu entwickeln. Übermäßiger Fettverzehr wird generell als zentraler Faktor bei der Entstehung von Übergewicht angesehen, wobei jedoch eine mögliche Interaktion zwischen den verschiedenen Makronährstoffen meist unberücksichtigt bleibt. Wir haben daher Fütterungsversuche an Mäusen durchgeführt, bei denen wir semisynthetische Diäten mit unterschiedlichen Makronährstoff-Verhältnissen verwendeten. Dabei zeigte sich, dass eine Diät mit hohem Fett- und Kohlenhydrat-Anteil die schnellste und größte Zunahme des Körperfetts bewirkte, während eine Diät mit hohem Fett- und Proteinanteil aber wenigen Kohlenhydraten wesentlich langsamer und weniger stark zu einer Körperfettzunahme führte. Dies lag im Wesentlichen daran, dass die Mäuse bei der fett- und kohlenhydratreichen Diät anfänglich eine starke Hyperphagie (Überfressen) zeigten, die sich zwar nach 2 Wochen abschwächte, deren Folgen jedoch dauerhaft evident waren. Interessanterweise hatten die Mäuse, die mit der fettreichen aber kohlenhydratarmen Diät gefüttert wurden, eine deutlich höhere Insulinsensitivität als die mit der fett- und kohlenhydratreichen Diät ernährten Mäuse, die relativ insulinresistent waren (Abb. 4). Dies zeigt, dass ein hoher Fettgehalt allein nicht zur Beeinträchtigung des Glucosestoffwechsels führt, sondern nur in Kombination mit einem hohen Kohlenhydrat-Anteil.

Da zurzeit proteinreiche Diäten in der Adipositas-therapie diskutiert werden, haben wir an Versuchen mit Ratten auch speziell die Effekte von diätetischem Protein auf den Energiestoffwechsel untersucht. Der Energieumsatz setzt sich zusammen aus Grundumsatz, körperlicher Aktivität und Thermogenese (Wärmebildung). Wir konnten zeigen, dass diätetisches Protein dosisabhängig den Energieumsatz steigert und dass ein hoher Proteinanteil die Fettoxidation erhöht, was die geringere Zunahme an Körperfett bei einer fett- und proteinreichen Diät im Vergleich zu einer fett- und kohlenhydratreichen Diät erklären könnte. Zudem wirken sich Nahrungsproteine auf die Gen-Expression von Entkopplerproteinen (UCPs) aus. UCPs beeinflussen den Energiehaushalt, indem sie die mitochondriale Atmungskette entkoppeln können



4 (A) Körperfettzunahme, (B) Blutglucose und (C) Insulintoleranztest bei erwachsenen, männlichen Mäusen, die für 10 Wochen mit unterschiedlichen Makronährstoff-Diäten gefüttert wurden. Offene Quadrate: kohlenhydratreich/fettarm (Kontrolle, HCLF); schwarze Dreiecke: kohlenhydratarm/fettreich (proteinreich, LCHF); schwarze Kreise: kohlenhydratreich/fettreich (HCHF). Für den Insulintoleranztest wurden 1.5 U/kg Insulin injiziert. Daten sind Mittelwerte \pm SEM, n=8.



5 Diplomandin bei der Durchführung einer Proteinbestimmung.

und so den Energieumsatz steigern, wobei die Energie in Form von Wärme frei wird. Diese Funktion ist sehr gut belegt für UCP1, das nur im braunen Fettgewebe vorkommt. Die physiologischen Funktionen der weiteren UCPs, die u.a. im Muskel und in der Leber exprimiert werden, sind bis heute weniger klar, aber sie scheinen eine Rolle im Substratstoffwechsel zu spielen.

An transgenen Mäusen, die gezielt UCP1 in der Skelettmuskulatur exprimieren, untersuchen wir, wie sich eine erhöhte Entkopplung der Muskelmitochondrien auf den Energie- und Substratstoffwechsel auswirkt. Bisher konnten wir zeigen, dass bei diesen Mäusen körperliche Aktivität zu einer größeren Steigerung des Energieumsatzes führt als bei den Kontrolltieren, was in einem niedrigeren

Körpergewicht und Körperfettgehalt resultiert. Interessant ist dabei, dass diese Mäuse offensichtlich insgesamt eine stark erhöhte Glucoseoxidation aufweisen. Unabhängig von der Diät führt dies zu einer stark erhöhten Insulinsensitivität, selbst dann, wenn die Tiere eine Adipositas entwickeln. In weiterführenden Experimenten wollen wir die zellulären und molekularen Mechanismen, die für die gesteigerte Glucoseoxidation verantwortlich sind, näher aufklären, sowie die physiologischen Auswirkungen einer Entkopplung der Muskelmitochondrien näher charakterisieren.

Technische Mitarbeiterinnen

Karin Schaller
Antje Sylvester

5 Graduate student analyzing protein samples.

We found that dietary protein caused a dose-dependent increase in energy expenditure. Furthermore, a high protein content increased fat oxidation, which could explain the lower increase in body fat with a high-fat, high-protein diet in comparison to a high-fat, high-carbohydrate diet. In addition, dietary protein also affects gene expression of uncoupling proteins (UCPs). UCPs can increase energy metabolism by uncoupling the mitochondrial respiratory chain, thus increasing energy expenditure, the energy being liberated as heat. This has been substantially demonstrated for UCP1, which is only expressed in brown adipose tissue. Other UCPs are expressed in liver and muscle, but their physiological function is not yet clear. However, they seem to play a role in substrate metabolism.

We use transgenic mice directly expressing UCP1 in skeletal muscle to investigate how increased uncoupling of muscle mitochondria affects energy and substrate metabolism. So far we could show that physical activity leads to a higher energy expenditure than in control mice, resulting in decreased body weight and body fat. Interestingly, these mice showed an overall distinct increase in glucose oxidation. This leads to a highly increased insulin sensitivity, irrespective of the diet, even when the mice become obese. We aim to elucidate in further experiments the cellular and molecular mechanisms leading to increased glucose oxidation and the physiological consequences of muscle-mitochondria uncoupling.

Drittmittelprojekte

External Funding

Untersuchung zu den Mechanismen der Anti-Adipositas-Effekte von Epigallocatechingallat (EGCG) aus grünem Tee an einem Mäusemodell

Finanzierung: Stiftung, Vitamehr

Laufzeit: 01.03.2005 – 31.12.2005

TEAVIGO – Effects of TEAVIGO on fat and glucose metabolism in mice via stable isotope technique

Finanzierung: Industrie

Laufzeit: 10.05.2006 – 31.03.2007

Stabil-Isotopenhäufigkeit (^{13}C , ^{15}N) in Proteinen und Aminosäuren der Haare vom Menschen – Möglichkeiten zur Nutzung als Biomarker für die Abschätzung der Proteinernährung als Basis epidemiologischer Risikobewertungen

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.01.2005 – 31.12.2006

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Boschmann, M., Adams, F., Schaller, K., Franke, G., Sharma, A. M., Klaus, S., Luft, F. C., Jordan, J.: Hemodynamic and metabolic responses to interstitial angiotensin II in normal weight and obese men. *J. Hypertens.* 24, 1165–1171 (2006).

Jürgens, H.S., Schürmann, A., Kluge, R., Ortman, S., Klaus, S., Joost, H.-G., Tschöp, M.H.: Hyperphagia, lower body temperature, and reduced running wheel activity precede development of morbid obesity in New Zealand obese mice. *Physiol. Genomics* 25, 234–241 (2006).

Kanzleiter, T., Schneider, T., Walter, I., Bolze, F., Eickhorst, C., Heldmaier, G., Klaus, S., Klingenspor, M.: Evidence for Nr4a1 as a cold-induced effector of brown fat thermogenesis. *Physiol. Genomics* 24, 37–44 (2005).

Klaus, S.: Increasing the protein: Carbohydrate ratio in a high-fat diet delays the development of adiposity and improves glucose homeostasis in mice. *J. Nutr.* 135, 1854–1858 (2005).

Klaus, S., Pültz, S., Thöne-Reineke, C., Wolfram, S.: Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 29, 615–623 (2005).

Klaus, S., Rudolph, B., Dohrmann, C., Wehr, R.: Expression of uncoupling protein 1 in skeletal muscle decreases muscle energy efficiency and affects thermoregulation and substrate oxidation. *Physiol. Genomics* 21, 193–200 (2005).

Klipstein-Grobusch, K., Möhlig, M., Spranger, J., Hoffmann, K., Rodrigues, F. U. S., Sharma, A. M., Klaus, S., Pfeiffer, A. F. H., Boeing, H.: Interleukin-6 g.-174G>C promoter polymorphism is associated with obesity in the EPIC-Potsdam Study. *Obesity* 14, 14–18 (2006).

Petzke, K. J., Riese, C., Klaus, S.: Short-term, increasing dietary protein and fat moderately affect energy expenditure, substrate oxidation and uncoupling protein gene expression in rats. *J. Nutr. Biochem.* 18, 400–407 (2007).

Petzke, K. J., Boeing, H., Klaus, S., Metges C. C.: Carbon and nitrogen stable isotopic composition of hair protein and amino acids can be used as biomarkers for animal-derived dietary protein intake in humans. *J. Nutr.* 135, 1515–1520 (2005).

Petzke, K. J., Friedrich, M., Metges, C. C., Klaus, S.: Long-term dietary high protein intake up-regulates tissue specific gene expression of uncoupling proteins 1 and 2 in rats. *Eur. J. Nutr.* 44, 414–421 (2005).

Thöne-Reineke, C., Kalk, P., Dorn, M., Klaus, S., Simon, K., Pfab, T., Godes, M., Persson, P., Unger, T., Hoher, B.: High-protein nutrition during pregnancy and lactation programs blood pressure, food efficiency, and body weight of the offspring in a sex dependent manner. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291, R1025-R1030 (2006).

Transport von Nährstoffen: Molekulare Grundlagen und hormonelle Regulation

Hadi Al-Hasani, Robert Augustin,
Sophie Briese, Alexandra Chadt, Verena Gawlik,
Andrea Scheepers, Stefan Schmidt,
Ulrike Schmidt

Der Energiehaushalt im menschlichen Organismus basiert auf der Verwertung von Fetten, Proteinen und Kohlenhydraten. Letztere haben dabei eine besondere Bedeutung als schneller Energielieferant. Die mit der Nahrung zugeführten Kohlenhydrate werden im Verdauungssystem enzymatisch zu den Monosacchariden Glucose, Galactose und Fructose abgebaut und über die Darmschleimhaut ins Blut aufgenommen. Glucose ist der wichtigste Nährstoff für die Erzeugung von Energie, so dass die ausgewogene Zufuhr, die Verteilung und der Metabolismus von Glucose für die Aufrechterhaltung der Energiehomöostase essentiell sind. Zellen

besitzen als natürliche Barriere eine Zellmembran, die von hydrophilen Substanzen wie Glucose nicht passiert werden kann. Daher wird Glucose mittels verschiedener Transportsysteme entweder durch Natrium-abhängige Glucosetransporter (SGLT = *sodium dependent glucose transporters*) aktiv oder durch Glucosetransporter (GLUT)-Proteine über die erleichterte Diffusion durch die Zellmembranen transportiert.

Die Familie der GLUT-Proteine zählt 14 Mitglieder, die sich in ihrer Gewebsverteilung und z.T. auch in ihren Substratspezifitäten unterscheiden. Zwei dieser Mitglieder sind Bestandteil unserer Forschungsarbeiten, GLUT4 und GLUT8. GLUT4 wird in Insulin-sensitiven Geweben wie Fettgewebe, Herz- und Skelettmuskulatur exprimiert. Er ist für eine gesteigerte postprandiale Glucoseaufnahme und damit entscheidend für die Glucosehomöostase im gesamten Organismus

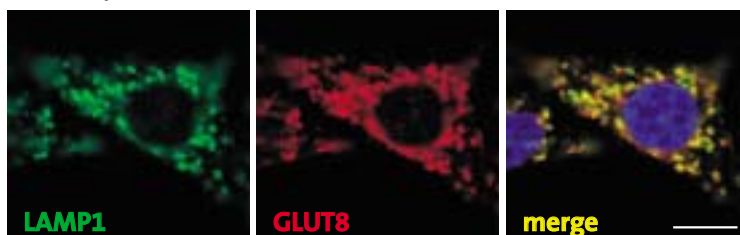
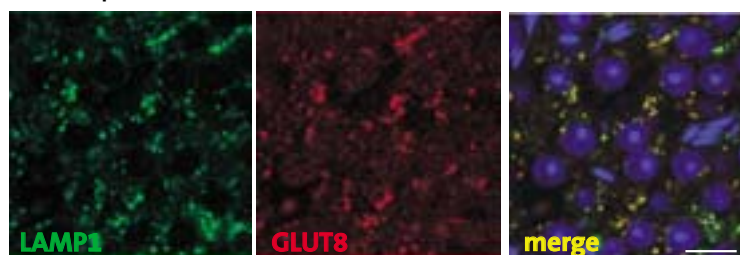
Section – Endocrine Pharmacology

Head: Prof. Dr. Annette Schürmann

Transport of nutrients: molecular basis and hormonal regulation

The energy metabolism of the human organism is based on the consumption of fat, protein and carbohydrates. Thereby, carbohydrates play a special role in fast energy delivery. Dietary carbohydrates are enzymatically cleaved to the monosaccharides glucose, galactose, and fructose within the small intestine and subsequently transported into the mucosa cell. Glucose is the main nutrient for the generation of energy. Therefore, a balanced supply, distribution, and metabolism of glucose are essential for the maintenance of energy homeostasis. Cells possess a natural barrier, the cell membrane, which cannot be crossed by hydrophilic substances such as glucose. Therefore, glucose has to be transported, i.e., actively via sodium-dependent glucose transporters (SGLT) or facilitatively via glucose transporter (GLUT) proteins.

The fourteen members of the GLUT-protein family differ in tissue distribution and, in part, in substrate specificity. We are currently investigating GLUT4 and GLUT8. GLUT4 is expressed in insulin-sensitive tissues (adipose tissue, heart and skeletal muscle) and is responsible for the postprandial increase in glucose uptake. It thereby plays an essential role in glucose homeostasis. Under basal conditions, GLUT4 is located in an intracellular pool. In response to insulin, GLUT4 is translocated to the cell surface. This results in an increased rate of cellular glucose uptake, a mechanism that is impaired by obesity-associated insulin resistance. By using the two-hybrid system, we identified the protein p49/STRAP as binding partner of the N-terminus of GLUT4. Overexpression of p49/STRAP in fat cells decreased, as with insulin resistance, the GLUT4 level at the cell surface. Kinetic studies of GLUT4 protein synthesis indicated that p48/STRAP is involved in the biosynthesis and/or processing of GLUT4 in adipocytes.

A) Pulldown-Experiment**B) Immunzyto- und Immunhistochemie****GLUT8, exprimiert in CHO-Zellen****GLUT8-Expression im Hoden**

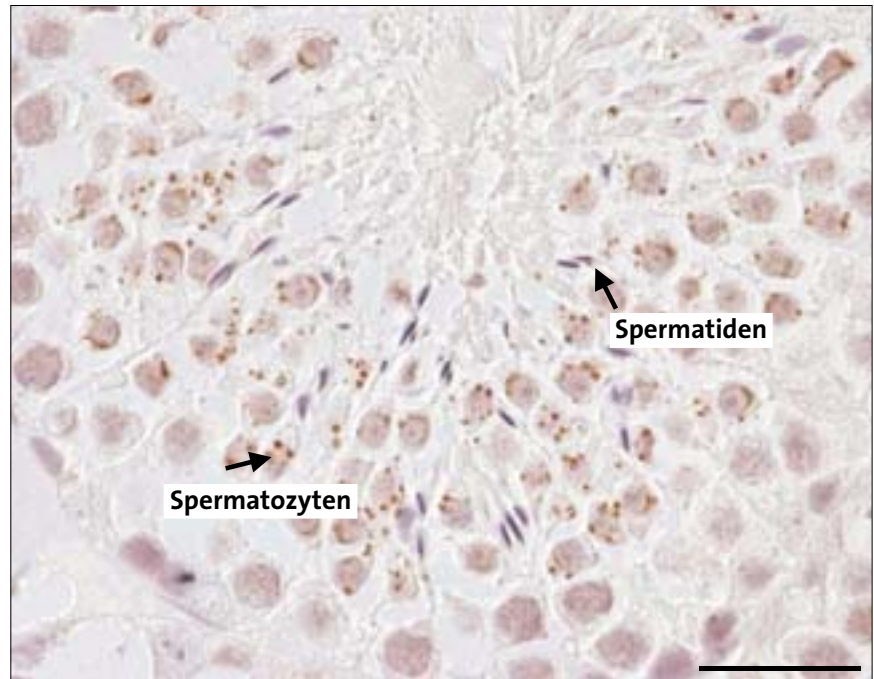
6 (A) Die Interaktion der γ -Untereinheit von AP1 mit dem N-Terminus des GLUT8-LL wurde mittels eines *Pull-down*-Experiments nachgewiesen. Wird das di-Leucinmotiv gegen zwei Alanine (GLUT8-AA) ausgetauscht, ist keine Bindung nachweisbar (GST, Glutathion-S-Transferase; STN1-WxxF, Stonin 1-WxxF Motiv; Std, Standard). (B) Nach Expression in CHO-Zellen kolokalisiert GLUT8 mit dem Lysosomenmarker LAMP1. Auch der endogen im Hoden exprimierte GLUT8 befindet sich in intrazellulären Membranen (Skalierung 10 μ m).

6 (A) The interaction of the γ -subunit of AP1 with the N-terminus of GLUT8-LL was detected in a pull-down experiment. No interaction was detected after mutation of the di-leucine motif to two alanines (GLUT8-AA). (GST, glutathione-S transferase; STN1-WxxF, Stonin 1-WxxF motif; Std, standard). (B) GLUT8 co-localizes with LAMP1, a marker for lysosomes, after expression in CHO cells. Endogenously expressed GLUT8 in testes was also detected in intracellular membranes (bar: 10 μ m).

7 Endogenously expressed glucose transporter 8 (GLUT8) is located in testicular spermatocytes and spermatids (brown – GLUT8; blue-violet – nuclei). (bar: 50 μ m)

GLUT8 transports glucose with high affinity and is expressed in spermatids and spermatozoa as well as in insulin-sensitive tissues (differentiation-dependent in fat cells). Similar to the insulin-regulated transporter GLUT4, GLUT8 is located in intracellular membranes, not only in HeLa and CHO cells (Fig. 3), when overexpressed, but also in testicular spermatids, where endogenously expressed (Fig. 7). The N-terminus of GLUT8 carries a conserved [DE]XXXL[L] motif, which is described to trigger sorting of proteins to late endosomes and lysosomes. Via this motif, GLUT8 binds to the adapter proteins AP1 and AP2, which are involved in the regulation of the subcellular localization of GLUT8. Depletion of AP2 by RNA interference results in a translocation of GLUT8 to the cell surface.

Our objective is to study the role of GLUT8 in glucose homeostasis *in vivo* by characterizing the corresponding knockout mouse. In addition, we plan to delete other GLUT proteins in glucose-sensitive neurons, in order to analyze their role in the central regulation of food intake and energy balance.



7 Immunohistochemischer Nachweis des Glucosetransporters 8 (GLUT8) in Spermatozyten und Spermatiden des Hodens (braune Färbung – GLUT8; blauviolette Färbung – Zellkerne gefärbt mit Hämatoxylin). (Skalierung: 50 μ m)

verantwortlich. Im unstimulierten Zustand befinden sich die GLUT4-Proteine in einem intrazellulären Pool, aus dem sie nach Insulinstimulation an die Zelloberfläche transloziert werden. Auf diese Weise steigt die Geschwindigkeit an, mit der Glucose ins Zellinnere transportiert wird, ein Mechanismus, der bei der zusammen mit Adipositas auftretenden Insulinresistenz gestört ist. Mit Hilfe des *Two-Hybrid-Systems* identifizierten wir u.a. das Protein p49/STRAP als Bindungspartner des GLUT4-N-Terminus. Die Überexpression von p49/STRAP in Fettzellen reduziert – ähnlich wie bei der Insulinresistenz – die Expression und die Menge an GLUT4 an der Oberfläche. Kinetische Untersuchungen der GLUT4-Proteinsynthese deuten auf eine Funktion von p49/STRAP bei der Biosynthese und/oder der Prozessierung von GLUT4 in Adipozyten hin. GLUT8 transportiert Glucose mit hoher Affinität und wird in Spermatiden und Spermatozoen, aber auch in insulinempfindlichen Geweben (differenzierungsabhängig in Fettzellen) exprimiert. Ähnlich dem durch Insulin regulierten Glucosetransporter GLUT4 ist GLUT8 primär in intrazellulären Membranen lokalisiert, sowohl nach Überexpression in CHO- und

HeLa-Zellen (Abb. 3), als auch endogen in Spermatiden des Hodens (Abb. 7). GLUT8 wird aber nicht nach Insulinbehandlung zur Plasmamembran transloziert. Der N-Terminus von GLUT8 weist ein konserviertes [DE]XXXL[L]-Motiv auf, das für die Sortierung von Proteinen in späten Endosomen und Lysosomen verantwortlich gemacht wird. Über dieses Motiv bindet GLUT8 die Adapterproteine AP1 und AP2, die für die subzelluläre Verteilung von GLUT8 eine essentielle Rolle spielen. Wird AP2 mittels RNA-Interferenz in Zellen ausgeschaltet, verbleibt GLUT8 nicht mehr in intrazellulären Vesikeln, sondern transloziert an die Zelloberfläche.

Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die Rolle von GLUT8 für die Glucose-Homöostase *in vivo* mit Hilfe einer *knockout*-Maus zu untersuchen. Zudem sollen andere Mitglieder der GLUT-Familie in Glucose-sensitiven Neuronen der Maus ausgeschaltet werden, um ihre Rolle für die zentrale Regulation der Nahrungsaufnahme und Energiebilanz zu analysieren.

Technische Mitarbeiterinnen
Brigitte Rischke
Andrea Teichmann

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Augustin, R., Riley, J., Moley, K.H.: GLUT8 contains a [DE]XXXL[L] sorting motif and localizes to a late endosomal/lysosomal compartment. *Traffic* 6, 1196–1212 (2005).

Baer, K., Lisinski, I., Gompert, M., Stuhlmann, D., Schmolz, K., Klein, H.W., Al-Hasani, H.: Activation of a GST-tagged AKT2/PKBbeta. *Biochim. Biophys. Acta* 1725, 340–347 (2005).

Chen, X., Matsumoto, H., Hinck, C.S., Al-Hasani, H., St-Denis, J.-F., Whiteheart, S.W., Cushman, S.W.: Demonstration of differential quantitative requirements for NSF among multiple vesicle fusion pathways of GLUT4 using a dominant-negative ATPase-deficient NSF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333, 28–34 (2005).

Hauptmann, S., Grünwald, V., Molls, D., Schmitt, W.D., Köbel, M., Kriese, K., Schürmann, A.: Glucose transporter GLUT1 in colorectal adenocarcinoma cell lines is inversely correlated with tumour cell proliferation. *Anticancer Res.* 25, 3431–3436 (2005).

Kahn, R.A., Cherfils, J., Elias, M., Lovering, R.C., Munro, S., Schürmann, A.: Nomenclature for the human Arf family of GTP-binding proteins: ARF, ARL, and SAR proteins. *J. Cell. Biol.* 172, 645–650 (2006).

Lisinski, I., Matsumoto, H., Yver, D.R., Schürmann, A., Cushman, S.W., Al-Hasani, H.: Identification and characterization of p49/STRAP as a novel GLUT4-binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 344, 1179–1185 (2006).

Ruehl, M., Erben, U., Schuppan, D., Wagner, C., Zeller, A., Freise, C., Al-Hasani, H., Loesekann, M., Notter, M., Wittig, B.M., Zeitz, M., Dieterich, W., Somasundaram, R.: The elongated first fibronectin type III domain of collagen XIV is an inducer of quiescence and differentiation in fibroblasts and preadipocytes. *J. Biol. Chem.* 280, 38537–38543 (2005).

Scheepers, A., Schmidt, S., Manolescu, A., Cheeseman, C.I., Bell, A., Zahn, C., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Characterization of the human *SLC2A11* (GLUT11) gene: alternative promoter usage, function, expression, and subcellular distribution of three isoforms, and lack of mouse orthologue. *Mol. Membr. Biol.* 22, 339–351 (2005).

Schmidt, U., Briese, S., Leicht, K., Schürmann, A., Joost, H.-G., Al-Hasani, H.: Endocytosis of the glucose transporter GLUT8 is mediated by interaction of a dileucine motif with the beta2-adaptin subunit of the AP-2 adaptor complex. *J. Cell Sci.* 119, 2321–2321 (2006).

Zahn, C., Hommel, A., Lu, L., Hong, W., Walther, D.J., Florian, S., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Knockout of *Arfrp1* leads to disruption of ARF-like1 (ARL1) targeting to the trans-Golgi in mouse embryos and HeLa cells. *Mol. Membr. Biol.* 23, 475–485 (2006).

Drittmittelprojekte External Funding

Graduiertenkolleg – Hormonal Regulation of Energy Metabolism, Body Weight and Growth
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.10.2005 – 30.04.2010

Rolle des Glucosetransporters GLUT8 in der Regulation der Energiehomöostase
Finanzierung: DDG
Laufzeit: 01.05.2006 – 30.04.2007

Rolle der GTPase ARF-related protein 1 (ARFRP1) in der Regulation von Adhäsionsvorgängen während der Differenzierung
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.04.2005 – 01.05.2008

Sortierung des Insulinregulierten Glucosetransporters GLUT4 durch Adaptorproteine
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.07.2004 – 30.06.2007

The physiological role of the glucose transporter 8 – regulation of energy homeostasis and the mechanism of glucose sensing in the brain
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.07.2005 – 14.02.2007

DFG-Forschergruppe: Mechanismen der normalen und gestörten Insulinwirkung
Teilprojekt 2: Rolle der Glucosetransporter GLUT8 und GLUT11 im normalen und gestörten Glucosestoffwechsel
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.11.2000 – 31.12.2005

Rolle der Ras-ähnlichen-GTPase ARF-related protein1 (ARFRP1) in Differenzierung und Morphogenese
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.01.2003 – 28.02.2005

Department of Clinical Nutrition

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

Summary The recent accelerated increase in the incidence of obesity and the metabolic syndrome is closely related to nutrition typical of Western countries in combination with other lifestyle factors. The nutritional component in the metabolic syndrome may be significantly reduced by preventive strategies. The Department of Clinical Nutrition investigates nutrition-related causes in the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in humans. Building on this knowledge we develop and test preventive nutritional strategies to maintain human health.

Our approach is to characterize important traits of metabolic dysfunction, metabolic stress, and genotype in humans displaying components of the metabolic syndrome. To this end we have carefully characterized the metabolism and phenotype of now over 2,000 participants of our ongoing study MESY BEPO (**ME**tabolic **SY**ndrome **BE**rlin **PO**tsdam). Our intervention studies with these volunteers target specific questions with the following goals:

- To identify mechanisms by which nutrients (fat, protein, carbohydrate, fiber) and their metabolites alter the function of the organism regarding risk factors for metabolic disease by
 - Liberation of systemic signaling molecules (cytokines, hormones, incretins, adiponectin, neuroendocrine satiety signals)
 - Interaction with intracellular signaling pathways
 - Interaction with cellular metabolic pathways in different organs
 - Modifying cellular protein levels and functions
- To study the influence of preventive nutritional strategies on human metabolism
- To study the role of the liver, muscle and adipose tissue in response to nutrients
- To study the role of selected genetic polymorphisms in specific responses to nutrients

1 Weight reduction increases the level of beneficial high molecular weight (HMW, *) adiponectin: (A) Gel electrophoretic separation of different adiponectin forms according to their size. The upper bands show HMW adiponectin, the lower band, the low molecular weight (LMW, ***) form. (B) Changes in adiponectin forms after body weight reduction of approx. 8 kg.

Zusammenfassung Übergewicht und die Folgekrankheiten des Metabolischen Syndroms, das durch Übergewicht, Bluthochdruck, Insulinresistenz und einen gestörten Fettstoffwechsel charakterisiert ist, sind eng mit dem Ernährungs- und Bewegungsverhalten verbunden. Daher könnte die Entwicklung günstigerer, „präventiver“ Nahrungsmittel dazu beitragen, die Häufigkeit und den Schweregrad des Metabolischen Syndroms erheblich zu reduzieren.

Unser Ziel ist, die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes zu erforschen. Aufbauend auf unseren Erkenntnissen entwickeln und testen wir präventive Strategien zur Erhaltung der Gesundheit. Beispielsweise untersuchen wir, wie bestimmte Nahrungsmittel den menschlichen Stoffwechsel beeinflussen, wobei wir das individuelle Erscheinungsbild und die Erbanlagen eines Menschen berücksichtigen. Als Grundlage charakterisierten wir bisher den Stoffwechsel von über 2.000 freiwilligen Teilnehmern unserer laufenden **MESY BEPO** Studie (**ME**tabolisches **SY**ndrom **BE**rlin **PO**tsdam). Zudem führen wir Interventionsstudien durch, um gezielt wissenschaftliche Fragestellungen beantworten zu können, wobei wir die nachstehenden Ziele verfolgen:

- Identifikation von Mechanismen, durch die Nahrungskomponenten (Fette, Proteine, Kohlenhydrate, Ballaststoffe, etc.) und ihre Metaboliten die Funktion des Organismus mit Bezug zu metabolischen Risiken beeinflussen durch:
 - Freisetzung von systemischen Signalmolekülen (Hormone, Zytokine, Inkrete, neuroendokrine Sättigungsfaktoren, Adiponectin)

- Beeinflussung zellulärer Signalwege
- Beeinflussung von Stoffwechselprozessen in verschiedenen Organen
- Modifikation zellulärer Proteinspiegel und Funktionen

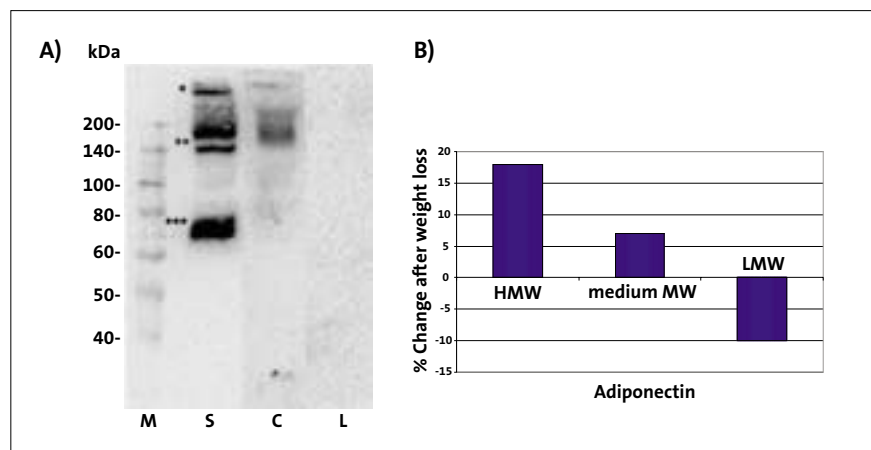
- Untersuchung spezieller Funktionen von Leber, Muskel und Fettgewebe
- Untersuchung der Bedeutung ausgewählter genetischer Polymorphismen (Varianten) für spezifische Nahrungsmittelantworten
- Auswirkung präventiver Ernährungsstrategien auf den Stoffwechsel

Fettgewebsabhängige hormonelle Regulatoren des Stoffwechsels: Adiponectin, 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1 und Androgene

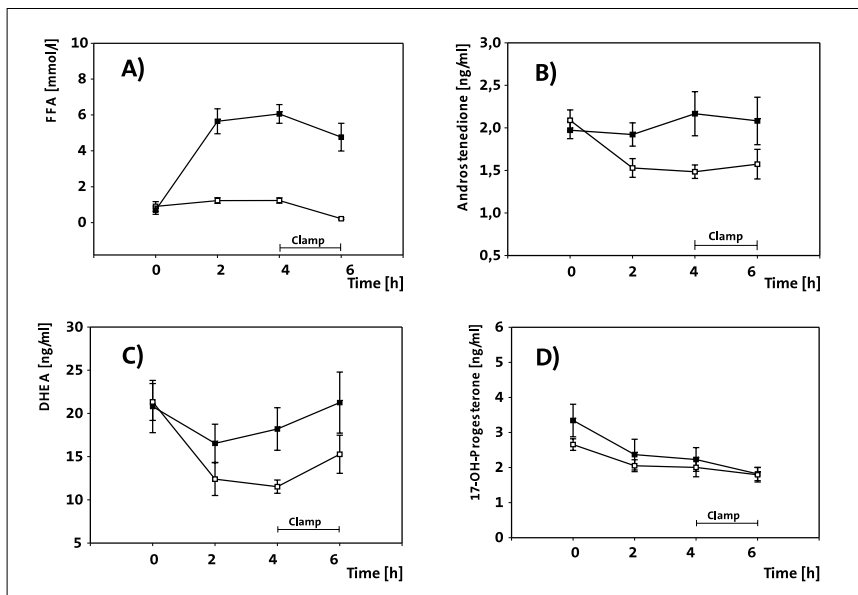
Thomas Bobbert, Antje Fischer, Isabel Göring, Matthias Möhlig, Joachim Spranger, Uta Wegewitz,

Adiponectin ist ein Hormon mit einem vorteilhaften metabolischen Wirkprofil, das exklusiv im Fettgewebe synthetisiert wird. In der Zirkulation bildet Adiponectin Komplexe unterschiedlicher molekularer Größe (Abb. 11). In mehreren Interventionsstudien analysierten wir die Regulation der Adiponectin-Komplexgröße und ihr Verhältnis zum Fett- und Glucosestoffwechsel. Eine Gewichtsabnahme über 6 Monate führte nicht nur zu einem Anstieg der Gesamtadiponectin-Spiegel, sondern auch zu einer besonders ausgeprägten Zunahme des metabolisch günstigen hochmolekularen Adiponectins.

In einer Kombination aus humanen sowie zellkultur- und tierexperimentellen Studien untersuchten wir die Bedeutung von Adiponectin bei der Regulation der zentra-



1 Gewichtsabnahme steigert das stoffwechselfünstige hochmolekulare Adiponectin: (A) Auftrennung der Adiponectinformen nach Größe in einer Gelelektrophorese. Die oberen Banden zeigen das hochmolekulare Adiponectin (HMW, *) die untere das niedermolekulare (LMW, ***). (B) Veränderungen der Adiponectinformen vieler Teilnehmer nach einer Gewichtsabnahme von etwa 8 kg.



2 Fettzufuhr erhöht die Androgen-Produktion: Eine fettreiche Ernährung kann dadurch Hautprobleme und Zyklusstörungen auslösen. (A) Anstieg der freien Fettsäuren (FFA) durch Fettinfusion (schwarze Quadrate) gegenüber Kochsalzinfusion (weiße Quadrate) im Zeitverlauf von 6 Stunden. Die Fettinfusion verursacht einen Anstieg der Hormone (B) Androstendion, dem Vorläufer des männlichen Hormons Testosteron, und (C) Dehydroepiandrosteron (DHEA). (D) Dagegen ändert sich die Konzentration von 17-Hydroxy-Pregesteron, einem anderen Hormon der Nebennierenrinde, nicht.

len Energiehomöostase. Adiponectin war weder im Liquor nachweisbar, noch wurde es über die Blut-Hirnschranke transportiert, so dass direkte Effekte im zentralen Nervensystem unwahrscheinlich sind. Dennoch war die Zytokinfreisetzung von Hirn-Endothelzellen modifiziert, was eine Veränderung der zentralen Energiebalance verursachen könnte.

Das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1 (11 β -HSD1) wandelt inaktives Cortison intrazellulär in aktives Cortisol um. Cortisol erzeugt ebenso wie Fettsäuren eine Insulinresistenz. Wir untersuchten deshalb, ob Fettsäuren die Aktivität der 11 β -HSD1 steigern können und infundierten Probanden über 6 Stunden mit einer Fettemulsion. Dies bewirkte zwar eine etwa 40 %ige Abnahme der Insulinempfindlichkeit, jedoch keine Veränderung der Aktivität der 11 β -HSD1. Fettsäuren wirken also überwiegend durch andere Mechanismen (s. u.).

Zur Verbesserung der Insulinempfindlichkeit behandelten wir die Probanden mit einem Insulin-Sensitizer (Rosiglitazon). Dieser senkte deutlich die Aktivität und Expression der 11 β -HSD1. Dieser Wirkmechanismus des Insulin-Sensitizers war bislang unbekannt.

Bei Frauen besteht bisweilen eine Insulinresistenz, die mit erhöhten männlichen Hormonspiegeln (Androgene) und Zyklusstörungen assoziiert ist. Erhöhte Androgenpiegel bedingen eine verstärkte

Talgproduktion der Haut und können deshalb zu Hautproblemen (Akne) beitragen, die durch Ernährung zu beeinflussen sind. Wir untersuchten, ob Fettsäuren eine Rolle für die Androgensynthese spielen. Tatsächlich steigerte die Infusion von Fettsäuren die Produktion von Androgenvorläufern (Abb. 2).

Diabetesprävention und Zytokine: Interleukin-6 und sein Signalweg

Matthias Möhlig, Joachim Spranger

Entzündungsmarker wie z.B. das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) können zu einem gesteigerten Diabetesrisiko beitragen. Bereits vor zwei Jahren konnten wir zeigen, dass eine genetische Variante in der Steuerregion des IL-6 Gens in der Position -174 das Diabetesrisiko erhöht. Dieser Befund konnte jetzt durch die Analyse einer Vielzahl europäischer Studien mit über 20.000 Probanden bestätigt werden. Fettinfusionen verschlechtern bei Menschen die Insulinresistenz innerhalb von 2–4 Stunden, wobei eine Aktivierung von Entzündungssignalen beteiligt sein könnte. Wir haben daher untersucht, wie sich entzündungshemmendes Aspirin auf die Insulinempfindlichkeit von Menschen auswirkt, die eine Fettinfusion erhalten haben. Tatsächlich reduzierte Aspirin ganz erheblich die fettinduzierte Insulinresistenz. Dieser Effekt war unab-

2 Fat consumption increases the production of androgens: A diet rich in fat can thus cause skin and menstrual-cycle problems. (A) Increase in free fatty acids (FFA) following fat infusion (closed squares) compared to saline infusion (open squares) over 6 hours. The fat infusion caused an increase in the hormones (B) androstenedione, precursor of the male hormone testosterone, and (C) dehydroepiandrosterone (DHEA). (D) However, the concentration of 17-hydroxy-pregesterone, another hormone of the adrenal cortex, is not affected.

Adipose tissue-derived hormonal regulators of metabolism: adiponectin, 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase 1, and androgens

Adiponectin, a hormone exclusively produced in adipose tissue, elicits favorable metabolic effects. Remarkably, adiponectin circulates in complexes of differing molecular weights (Fig. 1). In several intervention studies we investigated the association of adiponectin composition with fat and glucose metabolism. Weight loss over 6 months not only led to a higher adiponectin level but also to a particular increase in metabolically favorable high molecular weight adiponectin. In a combination of human, cell culture, and animal studies we further addressed the role of adiponectin in central energy balance. Adiponectin was not present in human cerebrospinal fluid nor was it transported across the blood-brain barrier, suggesting that direct effects on the central nervous system are unlikely. However, it modified cytokine release from brain microvascular endothelial cells, which may play a role in central energy balance.

The enzyme 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase 1 (11 β -HSD1) converts inactive cortisone to active cortisol intracellularly, which leads to an increased risk of obesity when 11 β -HSD1 is increased in adipose tissue and liver. Elevated cortisol causes insulin resistance, as do fatty acids. We therefore investigated whether fatty acids increase the activity of 11 β -HSD1 by treating healthy human volunteers over 6 hours with a fat emulsion. This reduced insulin sensitivity by 40 % but did not alter the activity of 11 β -HSD1 in liver and fat. Fatty acids therefore appear to act primarily through other mechanisms related to inflammatory signals. The volunteers were then treated with rosiglitazone to improve insulin sensitivity. This resulted in a

marked reduction of 11 β -HSD1 in adipose tissue, suggesting a novel mechanism of action of glitazones.

Some women suffer from insulin resistance that is associated with elevated androgens and disturbances of the menstrual cycle. We observed that the level of androgens is associated with insulin resistance. We then investigated whether fatty acids can alter androgens since nutritional interventions are effective in the associated disease, the polycystic ovary syndrome. Indeed, the infusion of fatty acids increased the production of androgen precursors which occurred in the adrenal gland (Fig. 24).

Diabetes prevention and cytokines: interleukin-6 signaling

Inflammatory markers such as interleukin-6 (IL-6) are normally present in the circulation and are elevated in obesity, thus increasing diabetes risk. We previously described a genetic variant in the promoter of the IL-6 gene at position -174 that elevates diabetes risk. This finding was now confirmed in a European network study including over 20,000 probands from our and several other studies.

The infusion of fat reduces insulin resistance within 2–4 hours in humans by unknown mechanisms. Since inflammatory signals were suggested to affect insulin sensitivity we investigated the effects of aspirin, an inhibitor of the NF κ B pathway, on insulin sensitivity upon fat infusion in humans. Indeed aspirin strongly reduced the fat-induced insulin resistance. This was independent of circulating levels of IL-6, which suggests local intracellular effects of aspirin.

Diabetes prevention can be achieved by healthy nutrition and lifestyle changes. We therefore used our MESY BEPO Study of 2.500 participants to develop simple algorithms allowing an easy identification of high-risk subjects.

Effect of fiber 24 hours after intake.

(A) Study scheme: on day 1 the subjects consumed wheat fiber (WF) or oat fiber (OF) or no fiber (control, C) baked in bread. On day 2, all subjects ate 50 g of white bread. (B) Blood sugar on day 2. All subjects had the same rapid increase after eating. The decrease in blood sugar due to insulin was more rapid in those who had eaten oat fiber (closed squares) on the previous day. (C) This is due to a higher effectivity of insulin, although there were no major differences in insulin release curves.

hängig von den Änderungen zirkulierender IL-6-Spiegel, was für lokale Aspirin-Effekte auf einer zellulären Ebene spricht. Daher untersuchen wir nun die zellulären Effekte im menschlichen Gewebe, was neue Wege der Prävention eröffnen könnte.

Eine effektive Diabetesprävention ist durch eine gesunde Ernährung und geeignete Verhaltensmaßnahmen möglich. Voraussetzung ist, dass Menschen mit hohem Diabetesrisiko frühzeitig identifiziert werden können, was zumeist einen Zuckerbelastungstest erfordert. Da dieser Test aufwendig ist, suchten wir in der MESY BEPO Studie nach Algorithmen, die eine möglichst einfache Identifikation von Risikokandidaten erlaubt. Die beste Diskriminierung war durch Messen der Insulinresistenz möglich. Schon ein sehr einfacher Algorithmus, der auf dem *Body-Mass-Index* (kg Körpergewicht/Größe in m²) aufbaut, erlaubt Risikovorhersagen. Dieser einfache Algorithmus könnte zukünftig klinisch sinnvoll nutzbar sein.

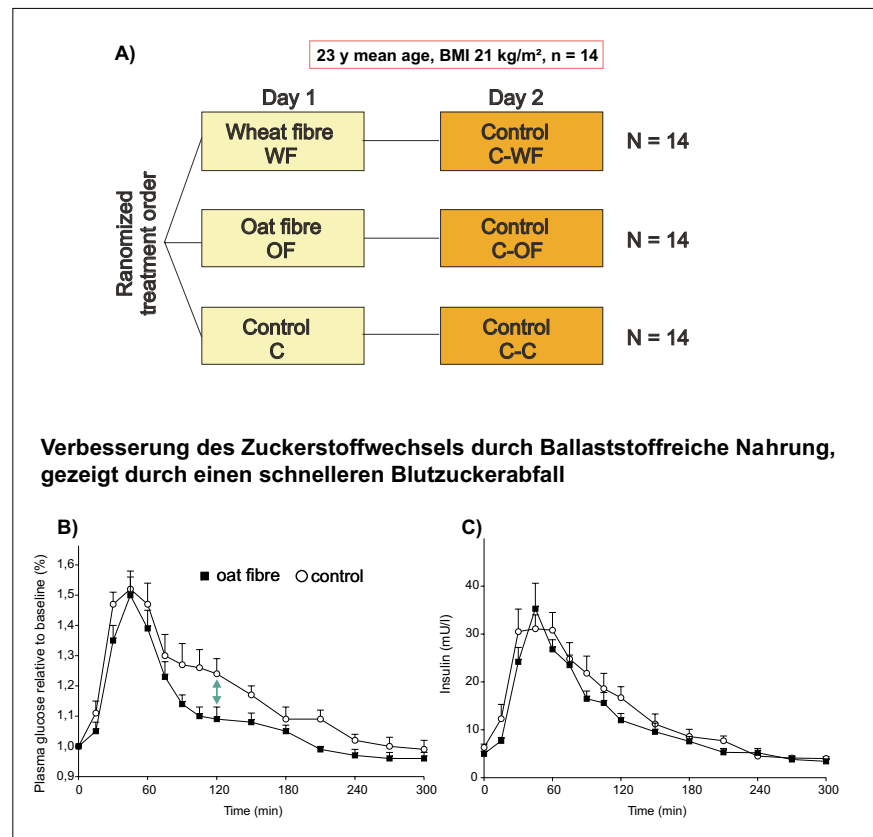
Genvarianten und Insulinresistenz: Protein Kinase C- β Promotorpolymorphismen

Simone Kaiser, Martin Osterhoff, Susanne Richter, Martin O. Weickert

Die Protein Kinase C- β (PKC β), ein Molekül, das intrazelluläre Signale verarbeitet und in vielen Zellarten vorkommt, wird durch Blutzuckeranstiege nach dem Essen aktiviert. Dies begünstigt im Skelettmuskel die insulininduzierte Glukoseaufnahme, hemmt aber die Insulinsekretion und -produktion in den β -Zellen des Pankreas.

Wir untersuchten den Effekt zweier häufiger Polymorphismen im Promotor des PKC β -Gens (PRKCB1) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Genexpression und auf Marker eines gestörten Glukosestoffwechsels.

Reporterstudien zeigten eine stark verringerte Aktivierbarkeit der selteneren, „mutierten“ Genvariante des Promotors, was verminderte Proteinspiegel



Untersuchung der Ballaststoffwirkung 24 Stunden nach ihrer Einnahme:

(A) Untersuchungsschema: am ersten Tag erhielten die Teilnehmer entweder Weizen- (WF) oder Haferfasern (OF) oder keine Fasern (C) eingebacken in Brot. Am zweiten Tag erhielten alle Teilnehmer 50 g Weißbrot. (B) Von diesem zweiten Tag sind die Zuckerkurven dargestellt: Es erfolgt ein schneller Blutzuckeranstieg nach dem Essen, der in allen Gruppen gleich verläuft. Danach kommt es zum Abfall des Blutzuckers durch die Insulinwirkung. Man sieht, dass bei Teilnehmern, die am Tag zuvor Ballaststoffe erhalten hatten (schwarze Quadrate), der Blutzuckerspiegel schneller sinkt. (C) Dies ist durch eine bessere Insulinwirksamkeit bedingt. Der Verlauf der Insulinausschüttung zeigt keine wesentlichen Unterschiede.

bei Trägern dieser Variante erwarten ließ. Tatsächlich wird das PKC β -Gen deutlich weniger in Thrombozyten von Menschen mit homozygot mutiertem Promotor exprimiert. Dies zeigt, dass die Genvariante auch *in vivo* bedeutsam ist, weshalb wir die Rolle dieses Polymorphismus innerhalb unseres MESY BEPO-Probandenkollektivs untersuchten.

Personen mit einem gestörten Glukosestoffwechsel zeigten zwar *per se* erhöhte Nüchtern-Insulinkonzentrationen, jedoch waren diese bei Probanden mit dem PKC β -Promotorpolymorphismus nochmals drastisch erhöht. Weiterhin waren die Träger der Genvariante insulinresistent. Beides deutet bei den betroffenen Personen auf eine stark verringerte Insulinsensitivität hin.

Zahlreiche andere Genvarianten werden aktuell untersucht, wobei viele dieser Studien in nationale (nationales Genomforschungs-Netzwerk, NGNF2), internationale und lokale DIFE-Kooperationen eingebettet sind.

Unlösliche Ballaststoffe, glykämischer Index und Insulinsensitivität

Özlem Gögebakan, Angela Kohl, Matthias Möhlig, Martin O. Weickert

Eine vermehrte Einnahme unlöslicher Ballaststoffe ist mit einem verringerten Risiko für Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Günstige Einflüsse dieser Ballaststoffe auf die Insulinempfindlichkeit wurden vermutet, jedoch bisher nicht belegt. Daher untersuchten wir in zwei randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudien den Einfluss von aufgereinigten unlöslichen Getreideballaststoffen auf die Insulinsensitivität, die Insulinsignalwege und die gastrointestinalen Sättigungshormone. Dabei beobachteten wir eine deutliche Verbesserung der Insulinempfindlichkeit innerhalb von 12–24 Stunden (Abb. 3). Diese war unabhängig von der intestinalen Fermentation, den Butyratspiegeln im Blut oder einer akuten Beeinflussung der Aufnahme von Kohlenhydraten im Darm. Unlösliche Getreideballaststoffe könnten somit zur Prävention des Metabolischen Syndroms und damit des Typ-2-Diabetes beitragen.

Gastric Inhibitory Polypeptide – besondere Rolle beim Glykämischen Index?

Özlem Gögebakan, Angela Kohl, Matthias Möhlig, Natalia Rudovich

Der glykämische Index (GI) ist ein Maß für die Blutzuckererhöhung, die durch den Verzehr eines Nahrungsmittels ausgelöst wird. Er hängt eng mit der Stimulation von Darmwandhormonen wie dem *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) zusammen. In zwei Studien an gesunden Menschen konnten wir zeigen, dass GIP schneller freigesetzt wurde, wenn die Probanden Nahrung mit einem hohen GI verzehrten. Zudem modifizierte es die Insulinelimination in der Leber. Bei übergewichtigen Frauen war in Abhängigkeit der Insulinspiegel die GIP-Rezeptor-mRNA im Fettgewebe verändert. GIP reguliert daher offenbar Insulin-abhängige Prozesse im Fettgewebe, die wir momentan gezielt untersuchen. Zudem beobachteten wir, dass GIP auch die Freisetzung des „Hungerhormons“ Ghrelin im Zusammenspiel mit dem postprandialen Stoffwechsel hemmt.

Eine Ernährung mit niedrigem GI soll die Gewichtskontrolle erleichtern. Die Studienergebnisse hierzu sind aber bislang widersprüchlich. Wir führen deshalb aktuell gemeinsam mit unseren europäischen Partnern eine große prospektive Studie (**DIOGenes** „Diet, Obesity and Genes“ www.diogenes-eu.org) zur Bedeutung des GI und des Proteingehalts der Nahrung auf die **Wiederzunahme nach Gewichtsabnahme** durch. Teilnehmen können Familien, deren gesunde Erwachsene adipös sind. Ergebnisse werden 2008 erwartet.

Zudem untersuchen wir die Bedeutung des GI in einer 38-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, *cross-over*-Studie an Typ-2-Diabetikern und Patienten mit einer Zuckerstoffwechselstörung. Ziel ist, die Wirkmechanismen zu identifizieren, durch die ein niedriger GI den Stoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen kann. Während der Studie werden Entzündungsmarker sowie freie Fettsäuren, Endothelfaktoren und Fettzellprodukte bestimmt und im zeitlichen Ablauf dargestellt. Diese Studie wird 2007 abgeschlossen und ausgewertet.

Indeed, the best discrimination was provided by determination of insulin resistance. A relatively simple algorithm based on body mass index was developed that allows exclusion of numerous low-risk subjects as a primary screen.

Gene variants and insulin resistance: Protein kinase C β promoter polymorphisms

Protein kinase C β (PKC β) is a ubiquitous kinase involved in intracellular signal processing that becomes activated by increases in blood sugar after meals. While PKC β improves glucose uptake in skeletal muscle, it inhibits insulin secretion and production in pancreatic β -cells. We therefore investigated the effect of two frequent promoter polymorphisms of the PKC β gene regarding their influence on the expression of the protein and on markers of impaired glucose tolerance.

Reporter gene studies showed that the mutated promoter induced much less activation of gene transcription than the more frequent normal variant. This resulted in reduced levels of PKC β in thrombocytes from subjects carrying the homozygous PKC β promoter mutation. In the MESY BEPO cohort, subjects with impaired glucose tolerance had higher fasting insulin concentrations than controls, but subjects with impaired glucose tolerance and the PKC β promoter mutation had very drastically increased levels of insulin. These findings suggest a markedly reduced insulin sensitivity in subjects carrying this promoter variant.

We have investigated numerous other gene variants in cooperation with the National Genome Research Network 2 (NGFN 2) in Germany, several international studies, and within the DIFE.

Insoluble fiber, glycemic index, and insulin sensitivity

An increased intake of insoluble fiber is consistently associated with a reduced risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease. In our two randomized placebo controlled studies improvement of insulin sensitivity was observed 12–24 hours after fiber intake. This was independent of intestinal fermentation of fiber, butyrate levels in blood, and was not associated with an acute effect on the glycemic index of carbohydrates. Insoluble fiber thus improves

4 Blood sampling

an important parameter for prevention of the metabolic syndrome.

Gastric inhibitory polypeptide – a specific role in the glycemic index?

The glycemic index (GI) classifies carbohydrates with regard to how rapidly the blood glucose level increases after meals. Together with European partners we are currently performing a large prospective study addressing the role of the GI and of protein content on weight regain following weight loss (Diogenes). In this study involving obese families, the subjects first have to reduce body weight by approximately 10 kg using a very low-calorie diet. Subsequently, their diets have a high or low GI or a high or low protein content in four different designs to study the effects on weight and other parameters. The GI is closely associated with the stimulation of incretin hormones such as gastric inhibitory polypeptide (GIP). We observed in humans that GIP is released more rapidly by food with a high GI. GIP unexpectedly modified insulin elimination in the liver, probably by increasing liver perfusion. GIP receptor mRNA expression in adipose tissue of women was inversely associated with insulin levels. GIP also reduced ghrelin release in the postprandial situation.

Metabolomics – Complex metabolic patterns as indicators of health

Hundreds of metabolites, e.g., carbohydrates, fats, and amino acids, are released by cellular metabolism in the fasting and the postprandial states. Their patterns can now be analyzed by mass spectrometry. We thus expect to identify with high precision the metabolic function and health. We therefore embarked on a characterization of metabolic patterns in cooperation with the Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology in Potsdam (Prof. Willmitzer) and the "Metanomics" Company in Berlin. We have established analytical procedures and are analyzing the MESY BEPO cohort to characterize metabolic patterns associated with obesity, diabetes, and atherosclerosis.



4 Blutentnahme bei einer Studienteilnehmerin

Metabolomics – Komplexe Stoffwechselmuster als Indikatoren der Gesundheit

Thomas Bobbert, Isabell Göhring,
Joachim Spranger

Hunderte von Stoffwechselprodukten wie Aminosäuren, Fette, Kohlenhydrate und Zellstoffwechselprodukte werden nüchtern und postprandial von den Organen abgegeben und spiegeln den Zustand des Stoffwechsels wider. Diese können mit modernen Methoden der Massenspektrometrie präzise identifiziert werden. Wir erwarten, dass dadurch in viel genauerem Maße als bisher ein Bild des gesunden individuellen Stoffwechsels gewonnen werden kann. In Kooperation mit dem Max Planck Institut für molekulare Pflanzenphysiologie (Prof. Willmitzer) und der Firma Metanomics in Berlin etablierten wir deshalb diese Technik zur Untersuchung menschlichen Serums und setzen sie in der MESY BEPO-Studie ein. Tatsächlich lassen sich komplexe metabolische Muster identifizieren, die Vorher-

sagen über das Diabetes- und Atheroskleroserisiko erlauben. Obwohl aufgrund der großen Zahl von Stoffwechselprodukten komplizierte mathematische Analysen erforderlich sind, ist die Technik viel versprechend und zur Untersuchung der Wirkung von Pflanzeninhaltsstoffen auf den menschlichen Stoffwechsel geeignet.

Technische Mitarbeiter/innen

Svetlana Baeker
Sandra Grosch
Melanie Hannemann
Daniela Hoffmann
Nadine Huckauf
Silvia Pester
Susann Richter
Kristin Simon
Katrin Sprengel
Katja Treu
Andreas Wagner
Andrea Ziegenhorn

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Arafat, A.M., Perschel, F.H., Otto, B., Weickert, M.O., Rochlitz, H., Schöfl, C., Spranger, J., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Glucagon suppression of ghrelin secretion is exerted at hypothalamus-pituitary level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 3528–3533 (2006).

Bobbert, T., Rochlitz, H., Wegewitz, U., Akpulat, S., Mai, K., Weickert, M.O., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H., Spranger, J.: Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes* 54, 2712–2719 (2005).

Huth, C., Heid, I.M., Vollmert, C., Gieger, C., Grallert, H., Wolford, J.K., Langer, B., Thorand, B., Klopp, N., Hamid, Y.H., Pedersen, O., Hansen, T., Lyssenko, V., Groop, L., Meisinger, C., Döring, A., Löwel, H., Lieb, W., Hengstenberg, C., Rathmann, W., Martin, S., Stephens, J.W., Ireland, H., Mather, H., Miller, G.J., Stringham, H.M., Boehnke, M., Tuomilehto, J., Boeing, H., Möhlig, M., Spranger, J., Pfeiffer, A. et al.: IL6 Gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: Joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes* 55, 2915–2921 (2006).

Mai, K., Bobbert, T., Kullmann, V., Andres, J., Rochlitz, M., Osterhoff, M., Weickert, M.O., Bähr, V., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H., Diederich, S., Spranger, J.: Free fatty acids increase androgen precursors in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 1501–1507 (2006).

Mai, K., Kullmann, V., Bobbert, T., Maser-Gluth, C., Möhlig, M., Bähr, V., Pfeiffer, A.F.H., Spranger, J., Diederich, S.: In vivo activity of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and free fatty acid-induced insulin resistance. *Clin. Endocrinol.* 63, 442–449 (2005).

Möhlig, M., Flöter, A., Spranger, J., Weickert, M.O., Schill, T., Schlösser, H.W., Brabant, G., Pfeiffer, A.F.H., Selbig, J., Schöfl, C.: Predicting impaired glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome by decision tree modeling. *Diabetologia* 49, 2572–2579 (2006).

Möhlig, M., Freudenberg, M., Bobbert, T., Ristow, M., Rochlitz, H., Weickert, M.O., Pfeiffer, A.F.H., Spranger, J.: Acetylsalicylic acid improves lipid-induced insulin resistance in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 964–967 (2006).

Möhlig, M., Spranger, J., Ristow, M., Pfeiffer, A.F.H., Schill, T., Schlösser, H.W., Moltz, L., Brabant, G., Schöfl, C.: Predictors of abnormal glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 154, 295–301 (2006).

Rudovich, N.N., Dick, D., Moehlig, M., Otto, B., Spranger, J., Rochlitz, H.J., Ristow, M., Tschoep, M., Pfeiffer, A.F.H.: Ghrelin is not suppressed in hyperglycemic clamps by gastric inhibitory polypeptide and arginine. *Regul. Pept.* 127, 95–99 (2005).

Schulz, T.J., Thierbach, R., Voigt, A., Drewes, G., Mietzner, B., Steinberg, P., Pfeiffer, A.F.H., Ristow, M.: Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth. *J. Biol. Chem.* 281, 977–981 (2006).

Spranger, J., Verma, S., Göhring, I., Bobbert, T., Seifert, J., Sindler, A.L., Pfeiffer, A., Hileman, S.M., Tschöp, M., Banks, W.A.: Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes* 55, 141–147 (2006).

Weickert, M.O., Möhlig, M., Schöfl, C., Arafat, A.M., Otto, B., Viehoff, H., Koebnick, C., Kohl, A., Spranger, J., Pfeiffer, A.F.H.: Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care* 29, 775–780 (2006).

Weickert, M.O., Spranger, J., Holst, J.J., Otto, B., Koebnick, C., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Wheat-fibre-induced changes of postprandial peptide YY and ghrelin responses are not associated with acute alterations of satiety. *Br. J. Nutr.* 96, 795–798 (2006).

Weickert, M.O., Möhlig, M., Koebnick, C., Holst, J.J., Namsolleck, P., Ristow, M., Osterhoff, M., Rochlitz, H., Rudovich, N., Spranger, J., Pfeiffer, A.F.H.: Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia* 48, 2343–2353 (2005).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Weickert, M.O., Pfeiffer, A.F.: Signalling mechanisms linking hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 49, 1732–1741 (2006).

Drittmittelprojekte External Funding

Komplexe Kohlenhydrate und menschlicher Metabolismus
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.08.2006 – 31.07.2009

Nahrungsabhängige Modulation der Genexpression des Fettgewebes durch Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) und Adipositasrisiko: Nutrigenomik des GIP
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.09.2006 – 31.08.2008

BioProfile-Verbundvorhaben: Identifizierung von gesundheitsfördernden Naturstoffen für die Prävention von Krebs und Metabolischem Syndrom
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2006 – 30.06.2008

Können bestimmte Ballaststoffe einen Rückgang inflammatorischer Marker beim metabolischen Syndrom bewirken?
Finanzierung: Institut Danone für Ernährung
Laufzeit: 10.12.2005 – 31.12.2007

BioProfil Nutrigenomik: Verbundvorhaben „MPG – Metabolic und Genetic Profiles“
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.09.2003 – 31.08.2006

BioProfile: Metabolische Analyse zur Diagnose von Stoffwechselerkrankungen
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.08.2003 – 31.07.2006

Gewebsspezifische Inaktivierung von Frataxin, einem mitochondrialen Regulator des oxidativen Energiestoffwechsels
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.07.2003 – 31.12.2005

DiOGenes (IP): Diet, Obesity and Genes
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2005 – 31.12.2009

NGFN2: Genomnetz Neuro-Adipositas: Identifizierung von Kandidatengenen für die humane Adipositas und ihre epidemiologische Bedeutung für Erkrankungen des Metabolischen Syndroms
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.09.2004 – 31.08.2007

Untersuchung der Wirkung von Haferfaser HF101 und Weizenfaser WF101 auf glykämische und insulinämische Indizes sowie auf akute Veränderung des Stuhlverhaltens
Finanzierung: Industrie
Laufzeit: 01.05.2004 – 31.12.2005

Department of Epidemiology

Head: Prof. Dr. Heiner Boeing

Summary Diseases associated with the metabolic syndrome such as cancer, cardiovascular diseases, and type 2 diabetes occur frequently in countries associated with the Western lifestyle. Research in the last decades suggests that nutrition and body weight are important factors that play a role in the increase of these diseases. Subsequently, the potential for prevention of these diseases through nutrition is considered very high. According to the latest estimates, approximately 20 % of cancers, 60 % of cardiovascular diseases, and 80 % of type 2 diabetes cases can be ascribed to diet or diet-related factors.

The Department of Epidemiology has the goal to investigate the association between single dietary factors and disease risk by an interdisciplinary approach and to derive estimates of the potential for prevention from these results. The investigation concentrates on the role of nutritional patterns and indices of obesity as well as the role of alcohol consumption. In addition, it is investigated how nutritional factors influence biomarkers representing metabolic pathways is investigated, along with the role of biomarker-associated genetic variants with respect to disease risk.

The basis of our research is an European-wide prospective cohort study with nearly 520,000 participants (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: EPIC Study), including 27,548 from Potsdam and the surrounding area (EPIC Potsdam Study).

Methodology of nutritional epidemiology

Our scientific capability depends on innovative procedures to analyze and assess questionnaire data, biomarkers, and genetic variants. Thus, development and application of new nutritional epidemiological methods are very important.

The department is particularly engaged in developing innovative methods to optimize the assessment of dietary intake. Thus, we have already calibrated information on food and nutrient intake (Food Frequency Questionnaire) with the results of the 24h-recalls in

1 Influence of fruit and vegetable intake on hazard rate (cancer risk) for squamous cell carcinomas of the upper gastrointestinal tract

Zusammenfassung Krankheiten, die mit dem Metabolischen Syndrom in Zusammenhang stehen, wie Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes, treten in Ländern mit „westlichem Lebensstil“ gehäuft auf. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte deuten darauf hin, dass die Ernährung und das Körpergewicht wesentliche Faktoren sind, die für die Zunahme dieser Erkrankungen eine Rolle spielen. Dementsprechend wird das Potenzial der Ernährung zur Verhütung dieser Erkrankungen (Präventionspotential) als sehr hoch angesehen. Nach derzeitigen Schätzungen sind bis zu 20 % der Krebs-, 60 % der Herz-Kreislauf- und 80 % der Typ-2-Diabetes-Erkrankungen auf die Ernährung bzw. ernährungsassoziierte Faktoren zurückzuführen.

Die Abteilung Epidemiologie hat sich daher zum Ziel gesetzt, die Zusammenhänge zwischen Erkrankungsrisiko und einzelnen Ernährungsfaktoren interdisziplinär zu untersuchen, wobei sie aus ihren Forschungsergebnissen das Präventionspotential einzelner Faktoren ableitet. Die Untersuchungen konzentrieren sich dabei hauptsächlich auf die Bedeutung von Ernährungsmustern und Messgrößen der Adipositas (Fettsucht) sowie auf die Bedeutung des Alkoholkonsums. Zudem erforscht die Abteilung, wie verschiedene Ernährungsfaktoren Stoffwechselwege und die mit ihnen assoziierten Biomarker beeinflussen. Gleichzeitig untersucht sie aber auch, welche Rolle genetische Varianten dieser Biomarker für das Erkrankungsrisiko spielen.

Die Grundlage für die Forschungsarbeit der Abteilung ist eine europaweit angelegte prospektive Kohortenstudie mit

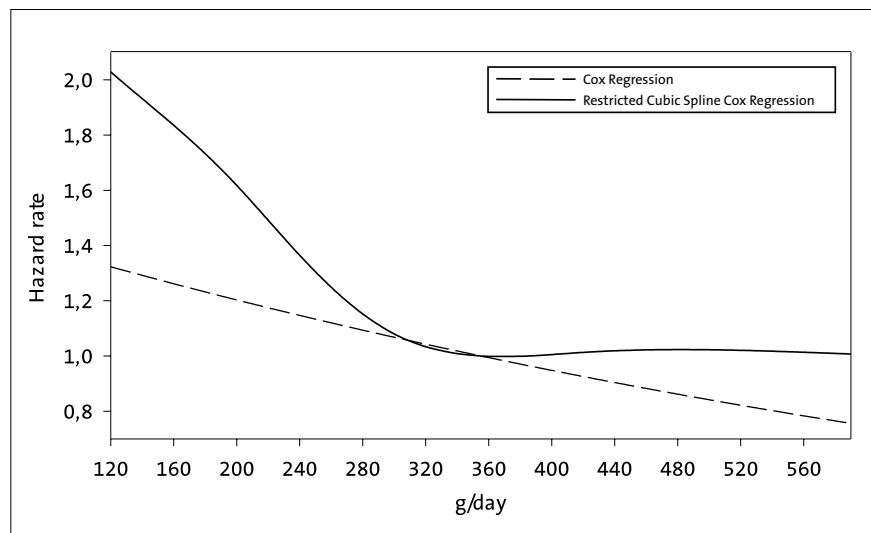
fast 520.000 Studienteilnehmern/innen (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: EPIC-Studie*), darunter 27.548 Studienteilnehmer/innen aus Potsdam und Umgebung (EPIC-Potsdam-Studie).

Methodische Grundlagen der Ernährungsepidemiologie

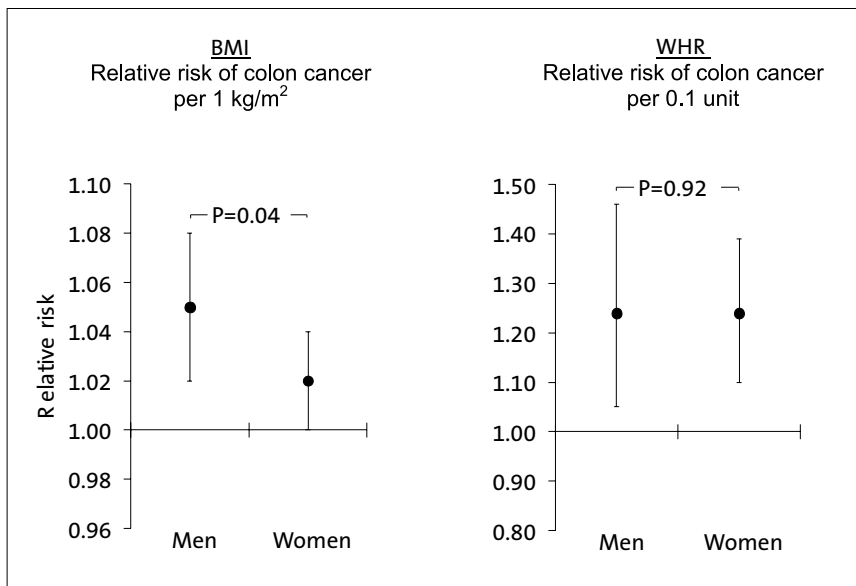
Ulrich Harttig, Kurt Hoffmann, Jennifer Ray

Die Leistungsfähigkeit der Abteilung Epidemiologie ist von innovativen Verfahren abhängig, die zur Aus- bzw. Bewertung von Ernährungsdaten und den mit ihnen in Verbindung stehenden Biomarkern und genetischen Varianten dienen. Daher kommen sowohl der Weiterentwicklung ernährungsepidemiologischer Methoden als auch der Anwendung neuer Verfahren eine wichtige Rolle zu.

In diesem Zusammenhang entwickelt die Abteilung neue Methoden, um die Erfassung von Ernährungsdaten zu optimieren. Hierdurch ist es ihr bereits gelungen, die mittels Häufigkeitsfragebogen angegebene Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme der EPIC-Studienteilnehmer/innen an den Ergebnissen aus 24-Stunden-Erinnerungsprotokollen (*24-hour recall*) zu kalibrieren und somit die Aussagekraft der EPIC-Daten zu erhöhen. Darüber hinaus koordiniert die Abteilung ein EU-Projekt (IDAMES – *Innovative Dietary Assessment Methods*) zur Optimierung von Erhebungsmethoden und ist zudem an einem weiteren EU-Projekt (EFCOVAL – *European Food Consumption Validation*) zur verbesserten statistischen Behandlung von Ernährungsdaten aus 24-Stunden-Erinnerungs-



1 Einfluss der Obst- und Gemüseaufnahme auf das Risiko für Krebserkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes.



■ Relatives Erkrankungsrisiko für Kolonkrebs bei Männern und Frauen
BMI: Body Mass Index; WHR: Taillen-/Hüftumfang

rungsprotokollen beteiligt. 24-Stunden-Protokolle werden weltweit zunehmend in repräsentativen Ernährungserhebungen eingesetzt.

Die Verwendung komplexer Daten erfordert zudem eine effektive Nutzung von Datenbanken und Publikationen. Technische Lösungen für *Textmining* in Originalpublikationen und Kurzfassungen biomedizinischer Zeitschriftenartikel sowie ein schneller und systematischer Zugang zu genetischen und Substanz-Datenbanken werden unter Federführung der Abteilung im Rahmen von NUGO, dem Exzellenznetzwerk für Nutri-genomik, entwickelt und in die Arbeit der Abteilung integriert.

Krebserkrankungen

Manuela Bergmann, Tobias Pischon,
Mandy Schulz

Im Hinblick auf Krebserkrankungen konzentriert sich die Abteilung im Rahmen der EPIC-Studie auf den Lebensmittelverzehr, auf anthropometrische Parameter sowie den Alkoholkonsum.

Wir untersuchten beispielsweise, ob ein Zusammenhang zwischen dem Gemüse- und Obstverzehr und dem Entstehen von Karzinomen in Niere, Eierstock und oberem Verdauungstrakt besteht. Während wir bei Niere und Ovar keine Beziehung für den Gemüse- und Obstverzehr beobachteten, sank das Risiko für bösartige Tumore im oberen Verdauungstrakt pro täglich verzehrter Portion (80 g) um 9 %.

Alle Analysen deuten darauf hin, dass bei einem geringen Obst- oder Gemüseverzehr oder bei einem geringen Gesamtverzehr das Risiko für diese Karzinome invers mit der Aufnahmemenge verbunden ist, dass aber keine bzw. nur eine geringe weitere Risikosenkung zu beobachten ist, wenn die Verzehrsmenge über einen Schwellenwert von 300 g pro Tag hinausgeht (Abb. ■).

Hinsichtlich der Beziehung zwischen anthropometrischen Daten und Krebsrisiko untersuchten wir unter anderem, für welche Krebserkrankungen Übergewicht und Adipositas Risikofaktoren sind, ob neben dem Körpergewicht auch die Fettverteilung eine Rolle für das Krebsrisiko spielt und ob die genannten Beziehungen Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufweisen.

Beispielsweise konnten wir beobachten, dass bei Frauen und Männern Parameter wie der Body-Mass-Index (BMI) und der Quotient aus dem Taillen- und Hüftumfang (WHR) eine unterschiedliche Bedeutung für das Nieren- und Kolonkrebsrisiko (Abb. ■) besitzen. So lässt sich das Kolonkrebsrisiko bei Frauen anhand des Taillen-/Hüftumfangs besser vorhersagen als durch den BMI, wohingegen der BMI bei Männern durchaus als Vorhersageparameter geeignet ist.

Im Weiteren zeigen unsere Daten, dass der Alkoholkonsum mit einem erhöhten Risiko für Karzinome im oberen Verdauungstrakt assoziiert ist, wobei der Konsum von Wein im Vergleich zum Bier- und Schnapskonsum sich weniger risikoh erhöhend auswirkt. Zudem konnte gezeigt

■ Relative risk of colon cancer
BMI: body mass index; WHR: waist-hip ratio

order to enhance the significance of the EPIC data. The department also coordinates an EU-project (IDAMES – Innovative Dietary Assessment Methods in Epidemiology and Public Health) to optimize dietary assessment methods and participates in another EU-project (EFCOVAL – European Food Consumption Validation) to improve the statistical treatment of nutritional data from 24h-recalls, which are increasingly used in representative nutritional surveys.

The use of complex data requires rapid and systematic access to databases and publications. Technical solutions for text mining in original publications and abstracts from biomedical journals as well as access to genetic and compound databases are under development, coordinated by this department in the framework of NuGO (Network of Excellence for Nutrigenomics). Results will be integrated into the work of this department.

Cancer

Within the EPIC Study, we are concentrating on food intake, anthropometric measures, and alcohol consumption with respect to cancer. For example, we investigated a possible association between fruit and vegetable intake and the risk of cancer of the kidney, ovary, or upper gastrointestinal tract. Although we did not observe an association between kidney or ovarian cancer and intake of fruit and vegetables, the risk of cancer of the upper gastrointestinal tract was reduced by 9 % with each 80-g portion consumed daily. All analyses indicated that risk for this type of cancer is inversely linked to a low consumption of fruit and/or vegetables and the risk is not lowered further by a consumption exceeding 300 g per day (Fig. ■).

In respect to the association between anthropometric parameters and cancer risk, we analyzed for which cancer sites overweight and obesity need to be considered risk factors and whether fat distribution or sex plays a role. Parameters such as body mass index (BMI) and waist-hip ratio (WHR) have in women and men a different significance for the risk of kidney and colon cancer (Fig. ■). Thus, the risk of colon cancer in women

☒ Mortality risk and alcohol consumption

can be predicted better with the waist-hip ratio than with BMI, whereas BMI seems to be a good risk predictor in men.

Further, our data show that alcohol consumption is associated with risk for cancer of the upper gastrointestinal tract, whereas the risk with wine is lower than with beer or liquor. In addition, the mortality risk increases with a lifelong alcohol consumption of more than 60 g/d; former drinkers also possess this increased mortality risk (Tab. ☒).

The department contributes to other EPIC publications by providing information about cancer incidence and lifestyle changes to the central database and by assisting in data analysis and manuscript preparation. A publication on meat consumption and cancer risk is an example.

Cardiovascular diseases

The Department of Epidemiology is conducting in cooperation with the DIfE Department of Clinical Nutrition, the University of Magdeburg, and the Molecular Network of the University of Kiel an extensive research program to characterize risk factors of cardiovascular diseases. These investigations include questionnaire data and biochemical parameters of the EPIC-Potsdam cohort and the EPIC Study as a whole. In the EPIC-Potsdam cohort, we identified 243 medically verified myocardial infarctions and 211 strokes up to October 2006.

At first, we investigated classical risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking, physical inactivity, and obesity for their roles in the occurrence of myocardial infarction. Besides investigating single factors, we used an innovative approach to identify the role of specific combinations of risk factors. The joint prevalence of physical inactivity, hypertension, and smoking increased the relative risk of myocardial infarction in the EPIC-Potsdam Study by a factor of 6.6 whereas with the combination physical inactivity, hypertension, and obesity, the factor was only 2.5. We also investigated the association between the risk of myocardial infarction or stroke and plasma levels of certain biomarkers, for example resistin, a new marker of inflammation, and homocysteine. First results in respect to homocysteine, folic acid, vitamin B12,

Alkoholkonsum (g/Tag)/ Alcohol consumption (g/day)	Anzahl der Verstorbenen/ Number of deaths	Personenjahre/ Person-years	Relatives Sterberisiko ¹ (95 % Konfidenz- intervall)/ Mortality risk ¹ (95 % confidence interval)
Frauen/Women			
Kein/None	649	196708	1.25 (1.13–1.37)
Vor dem Aufhören/ Before quitting 0.1–15.0	432	89749	1.32 (1.18–1.47)
Vor dem Aufhören/ Before quitting >15.0	35	4789	2.22 (1.58–3.12)
Lebenslang/Lifelong 0.1–5.0	2488	839414	1
Lebenslang/Lifelong 5.1–15.0	1703	617768	0.96 (0.90–1.02)
Lebenslang/Lifelong 15.1–30.0	632	220461	1.06 (0.96–1.17)
Lebenslang/Lifelong 30.1–60.0	133	44134	1.12 (0.93–1.35)
Lebenslang/Lifelong >60	17	4576	1.42 (0.88–2.30)
Männer/Men			
Kein/None	91	10776	1.14 (0.91–1.42)
Vor dem Aufhören/ Before quitting 0.1–15.0	316	22748	1.35 (1.17–1.55)
Vor dem Aufhören/ Before quitting >15.0	151	8937	2.23 (1.84–2.69)
Lebenslang/Lifelong 0.1–5.0	755	93523	1
Lebenslang/Lifelong 5.1–15.0	1312	202125	0.90 (0.82–0.99)
Lebenslang/Lifelong 15.1–30.0	1173	196159	0.93 (0.84–1.04)
Lebenslang/Lifelong 30.1–60.0	942	144981	1.06 (0.94–1.19)
Lebenslang/Lifelong 60.1–120.0	397	49561	1.35 (1.16–1.56)
Lebenslang/Lifelong >120.0	99	9850	1.78 (1.40–2.25)
¹ Multivariable adjustiert/Multivariable adjusted			

☒ Gesamtsterblichkeit und Alkoholkonsum

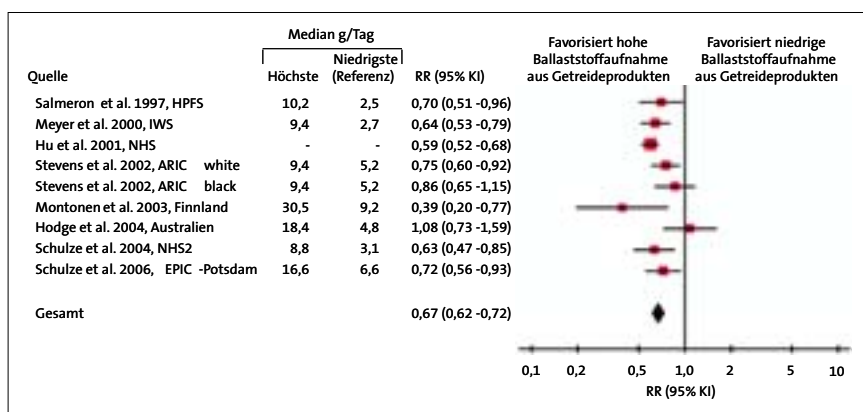
werden, dass das Sterberisiko bei lebenslangem Alkoholkonsum von über 60 g/Tag ansteigt und dass auch Extrinker diesem erhöhtem Sterberisiko unterliegen (Tab. ☒).

Die Abteilung beteiligt sich zudem an anderen, die Krebserkrankungen betreffenden EPIC-Publikationen, indem sie Informationen über Krebsneuerkrankungen und Lebensstilveränderungen an die zentrale Datenbank liefert und bei der Datenauswertung und dem Überarbeiten von Manuskripten mitwirkt. Beispiele hierfür wären Publikationen zum Thema Fleischkonsum und Krebsrisiko.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Dagmar Drogan, Kerstin Klipstein-Grobusch, Tobias Pischon, Cornelia Weikert

Zur Charakterisierung der Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat die Abteilung Epidemiologie in Zusammenarbeit mit der Abteilung Klinische Ernährung des DIfE, der Universität Halle/Magdeburg und des Molekularen Netzwerkes der Universität Kiel inzwischen ein umfangreiches Forschungsprogramm implementiert. Unsere Untersuchungen führen wir basierend auf Fragebogendaten und biochemischen Parametern an



4 Ballaststoffaufnahme aus Getreideprodukten und Risiko für Typ-2-Diabetes – Meta-Analyse prospektiver Kohortenstudien; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

der EPIC-Potsdam-Kohorte, aber auch im Rahmen der gesamten EPIC-Studie durch. Bis zum Oktober 2006 wurden insgesamt 243 medizinisch bestätigte Herzinfarkte bzw. 211 Schlaganfälle identifiziert. Zunächst untersuchten wir klassische Risikofaktoren, wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, sportliche Inaktivität und Adipositas in ihrer Bedeutung für das Auftreten von Herzinfarkten. Neben der separaten Betrachtung der Effekte einzelner Faktoren konnten wir im Hinblick auf die Entwicklung eines Herzinfarktes unter Anwendung innovativer Untersuchungsansätze die Bedeutung spezifischer Risikofaktorkombinationen herausarbeiten. So erhöhte beispielsweise das gemeinsame Auftreten von sportlicher Inaktivität, Hypertonie und Rauchen das Risiko für einen Herzinfarkt in der EPIC-Potsdam-Studie um das 6,6fache, wohingegen das gleichzeitige Auftreten von sportlicher Inaktivität, Hypertonie und Adipositas lediglich mit einer Risikoerhöhung um das 2,5fache verbunden war. Zudem untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen den Plasmakonzentrationen bestimmter Biomarker und dem Herzinfarkt- bzw. Schlaganfallrisiko. Beispiele hierfür sind Resistin, ein neuer Biomarker für entzündliche Prozesse, und Homocystein. Erste Ergebnisse zum Homocystein-Stoffwechsel, zu Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6 liegen bereits vor. Es zeigte sich, dass Homocystein in der EPIC-Potsdam-Kohorte einen unabhängigen Risikofaktor für Schlaganfälle, nicht jedoch für Herzinfarkte darstellt. Durch weitere Analysen konnten wir einen relevanten Zusammenhang zwischen dem Vitamin-B12-, nicht jedoch zwischen dem Folsäure- oder Vitamin-B6-Plasmaspiegel und dem Risiko für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen feststellen.

Weiterhin untersuchen wir im Rahmen der EPIC-Studie den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Tod durch Herzinfarkt. Mit der Bearbeitung dieser Fragestellung möchten wir herausfinden, ob sowohl das aktuelle als auch das lebenslange moderate Alkoholtrinken mit einer signifikanten Absenkung des Risikos für diese spezielle Todesursache einhergeht. Das aktuelle moderate Alkoholtrinken ist im Gegensatz zum lebenslangen moderaten Trinken bei Männern mit einer signifikanten Absenkung des Risikos eines Herz-Kreislauf-todes assoziiert und bestätigt die biologische Hypothese, dass Alkohol eine Akutwirkung auf das Kreislaufsystem besitzt.

Typ-2-Diabetes und Adipositas

Stefan Dahm, Eva Fisher, Christin Heidemann, Janine Kröger, Ute Noethlings, Anja Schienkewitz, Matthias Schulze

Diabetes ist eine bedeutsame Folgeerkrankung des Metabolischen Syndroms und tritt im Vergleich zu den Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb der EPIC-Studienpopulation wesentlich häufiger auf. In den 8 Jahren Nachbeobachtungszeit konnten wir ca. 850 Typ-2-Diabetes-Neuerkrankungsfälle identifizieren, die eine solide Basis für unsere Untersuchungen bilden.

Erste Auswertungen der Potsdamer EPIC-Studien-Daten führten zu dem Ergebnis, dass eine Gewichtszunahme im Alter zwischen 25 und 40 Jahren mit einem höheren Diabetesrisiko verbunden ist, als eine Gewichtszunahme zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr. Nahm das Gewicht bereits in jungen Jahren um eine BMI-Einheit zu, erhöhte sich das relative Risiko bei Männern um 25 und bei Frauen um 24 %, während ein Gewichtsanstieg in späteren Jahren mit einer Risikoerhöhung

4 Intake of grain fiber and risk of type 2 diabetes – meta-analysis of prospective cohort studies
Sources are listed with the highest and lowest (=reference) median values (g per day). RR: relative risk; KI: confidence interval; high fiber intake favored, left of vertical; low fiber intake favored, right of vertical

and vitamin B6, showed that, in the EPIC-Potsdam Study, homocysteine is an independent risk factor for stroke but not for myocardial infarction. Further analyses revealed an association between the vitamin B12 plasma level and risk of ischemic stroke, but not with folic acid or vitamin B6.

Further, we investigated the association between alcohol consumption and death due to myocardial infarction in the EPIC Study, i.e., whether recent or lifetime moderate alcohol consumption is associated with a lower risk of this cause of death. In contrast to lifetime moderate drinking, more recent moderate alcohol consumption is associated with a significantly lower risk of cardiovascular mortality in men and confirms the hypothesis that alcohol has an acute impact on the cardiovascular system.

Type 2 diabetes and obesity

Diabetes is an important disease sequel to the metabolic syndrome and has a high incidence in the EPIC population, compared to cancer and cardiovascular diseases. During the first eight years of follow-up we identified 850 new incident cases of type 2 diabetes, which form a solid basis for our investigations.

First analysis of the EPIC-Potsdam data revealed that an increase in weight between 25 and 40 years of age is associated with a higher risk than a weight increase between 40 and 55 years. When weight already increased in the young years by one BMI unit, the relative risk increased in men by 25 % and in women by 24 %, whereas the same BMI increase in later years means a risk increase of 13 % in men and 11 % in women. We also showed that diabetes occurs earlier in adults whose weight increased earlier and that the risk of type 2 diabetes could best be predicted by using waist circumference and height.

As for the role of dietary fiber intake from grains, fruit, and vegetables for type 2 diabetes, we found an inverse relation between intake of dietary fiber from grain and risk of type 2 diabetes in

5 German diabetes risk score: online test and questionnaire

the EPIC-Potsdam Study. In a meta-analysis of all studies published so far on this issue, we calculated a relative diabetes risk of 0.67 (95 % confidence interval: 0.62–0.72) for persons with a high intake of grain fiber compared to persons with a low intake (Fig. 4). Our results suggest that the type 2 diabetes risk can be reduced by a high intake of dietary fiber.

In cooperation with the Unit of Molecular Nutrition at the University of Kiel, we are investigating the role of genetic variants of fat metabolism in risk of type 2 diabetes. So far, 33 genetic markers from 15 genes have been analyzed. Five of these gene polymorphisms were considered candidates for risk of type 2 diabetes; two of these were confirmed in a second study.

In November 2006 the EU-funded project InterAct began, in which we shall investigate in the coming years the interaction between nutrition, physical activity, and gene variation in connection with incidence of type 2 diabetes. To successfully prevent type 2 diabetes, it is necessary to identify high-risk subjects very early. For this purpose we developed a diabetes risk score based on non-invasive determinants, which allows a prediction of the individual risk of type 2 diabetes. The risk score has been available since February 2007 as an online test on the DfE web site (www.dife.de) and also as a questionnaire (Fig. 5).



5 Deutscher Diabetes-Risiko-Score: Online-Test und Fragebogen

um 13 (Männer) bzw. 11 % (Frauen) verbunden war. Zudem zeigen unsere Ergebnisse zum einen, dass eine Diabetes-Erkrankung umso früher auftritt, je früher die Gewichtszunahme im Erwachsenenalter erfolgt und zum anderen, dass sich das Erkrankungsrisiko am besten mit Hilfe des Taillenumfangs und der Körpergröße vorhersagen lässt.

Im Weiteren untersuchten wir, ob der Verzehr von Ballaststoffen aus Getreideprodukten, Obst oder Gemüse eine Rolle für das Typ-2-Diabetes-Erkrankungsrisiko spielt. In der EPIC-Potsdam-Studie konnten wir eine inverse Beziehung zwischen der Ballaststoffaufnahme aus Getreideprodukten und dem Diabetesrisiko beobachten. Außerdem zeigt eine Meta-Analyse aller bisher publizierten Kohortenstudien, dass Personen, die viel Ballaststoffe aus Getreideprodukten essen, im Vergleich zu Personen, die wenig von diesen verzehren, ein um 33 % (95 % Konfidenzintervall: 0,62–0,72) verringertes Diabetes-Risiko besitzen (Abb. 4). Damit lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass sich das Diabetes-Risiko durch eine erhöhte Ballaststoffaufnahme vermindern lässt.

In Kooperation mit der Abteilung Molekulare Ernährung der Universität Kiel untersuchen wir die Bedeutung genetischer Marker des Fettsäurestoffwechsels auf das Typ-2-Diabetes-Risiko. Bisläng wurden 33 genetische Marker aus 15 Genen analysiert. Aus der Analyse gingen 5 Genpoly-

morphismen als mögliche Risikofaktoren für den Typ-2-Diabetes hervor, von denen bisher 2 in einer zweiten Studie bestätigt werden konnten.

Im November 2006 startete das EU-finanzierte Projekt InterAct, in dem in den kommenden Jahren Interaktionen zwischen Ernährung, körperlicher Aktivität und Genetik im Zusammenhang mit dem Auftreten des Typ-2-Diabetes untersucht werden.

Für eine wirksame Typ-2-Diabetes-Prävention ist es notwendig, Personen mit einem erhöhten Risiko rechtzeitig zu identifizieren. Hierzu entwickelten wir einen Diabetes-Risiko-Score, der auf nicht-invasiven Messungen beruht und der das persönliche Typ-2-Diabetes-Risiko präzise voraussagen kann. Der Risiko-Score ist seit Ende Februar 2007 als Online-Test auf der DfE-Homepage zugänglich (www.dife.de). Zudem ist er als Fragebogen verfügbar (Abb. 5).

Technische Mitarbeiter/innen

Kay Behling
Wolfgang Bernigau
Wilfried Ficht
Wolfgang Fleischhauer
Christine Heinrich
Ellen Kohlsdorf
Kathrein Kühn
Herbert Piechot
Elektra Polychronidou
Dagmar Vulprecht

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Boeing, H., Dietrich, T., Hoffmann, K., Pischon, T., Ferrari, P., Lahmann, P.H. et al.: Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control* 17, 957–969 (2006).

Fisher, E., Nitz, I., Lindner, I., Rubin, D., Boeing, H., Möhlig, M., Hampe, J., Schreiber, S., Schrezenmeir, J., Döring, F.: Candidate gene association study of type 2 diabetes in a nested case-control study of the EPIC-Potsdam cohort – Role of fat assimilation. *Mol. Nutr. Food Res.* 51, 185–191 (2007).

Heidemann, C., Hoffmann, K., Klipstein-Grobusch, K., Weikert, C., Pischon, T., Hense, H.-W., Boeing, H.: Potentially modifiable classic risk factors and their impact on incident myocardial infarction: results from the EPIC-Potsdam study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 14, 65–71 (2007).

Hoffmann, K., Heidemann, C., Weikert, C., Schulze, M.B., Boeing, H.: Estimating the proportion of disease due to classes of sufficient causes. *Am. J. Epidemiol.* 163, 76–83 (2006).

Klipstein-Grobusch, K., Möhlig, M., Spranger, J., Hoffmann, K., Rodrigues, F.U.S., Sharma, A.M., Klaus, S., Pfeiffer, A.F.H., Boeing, H.: Interleukin-6 g.-174G>C Promoter Polymorphism is Associated with Obesity in the EPIC-Potsdam Study. *Obesity* 14, 14–18 (2006).

Pischon, T., Bamberger, C.M., Kratzsch, J., Zyriax, B.-C., Algenstaedt, P., Boeing, H., Windler, E.: Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes. Res.* 13, 1764–1771 (2005).

Pischon, T., Lahmann, P.H., Boeing, H., Tjønneland, A., Halkjær, J., Overvad, K., Klipstein-Grobusch, K. et al.: Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer* 118, 728–738 (2006).

Pischon, T., Lahmann, P.H., Boeing, H. et al.: Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J. Natl. Cancer Inst.* 98, 920–931 (2006).

Schienkiewitz, A., Schulze, M.B., Hoffmann, K., Kroke, A., Boeing, H.: Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 427–433 (2006).

Schulz, M., Lahmann, P.H., Boeing, H., Hoffmann, K. et al.: Fruit and vegetable consumption and risk of epithelial ovarian cancer. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14, 2531–2535 (2005).

Schulze, M.B., Hoffmann, K., Manson, J.E., Willett, W.C., Meigs, J.B., Weikert, C., Heidemann, C., Colditz, G.A., Hu, F.B.: Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 82, 675–684, quiz 714–715 (2005).

Schulze, M.B., Heidemann, C., Schienkiewitz, A., Bergmann, M.M., Hoffmann, K., Boeing, H.: Comparison of anthropometric characteristics in predicting the incidence of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *Diabetes Care* 29, 1921–1923 (2006).

Schulze, M.B., Hoffmann, K., Boeing, H., Linseisen, J., Rohrmann, S., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H., Spranger, J., Thamer, C., Häring, H.-U., Fritsche, A., Joost, H.-G.: An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 510–515 (2007).

Schulze, M.B., Schulz, M., Heidemann, C., Schienkiewitz, A., Hoffmann, K., Boeing, H.: Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: A prospective study and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 167, 956–965 (2007).

Weikert, C., Hoffmann, K., Dierkes, J., Zyriax, B.-C., Klipstein-Grobusch, K., Schulze, M.B., Jung, R., Windler, E., Boeing, H.: A homocysteine metabolism-related dietary pattern and the risk of coronary heart disease in two independent German study populations. *J. Nutr.* 135, 1981–1988 (2005).

Drittmittelprojekte External Funding

INTERACT – An examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.10.2006 – 30.09.2010

DiOGenes: Diet, Obesity and Genes
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2005 – 31.12.2009

EPIC – European Prospective Investigation into Cancer, Chronic Diseases, Nutrition and Lifestyle
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.12.2005 – 30.11.2009

HECTOR – Eating out: Habits, Determinants and Recommendations for Consumers and the European Catering Sector
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.06.2006 – 31.05.2009

Gen-Umwelt-Interaktionen von genetischen Varianten der Stoffwechselwege von Fettsäureresorption und -Transport in der EPIC-Studie
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.04.2002 – 31.03.2009

EPIC-ELDERLY Network on Ageing and Health
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.05.2005 – 30.04.2008

Genomnetz Neuro-Adipositas: Identifizierung von Kandidatengenen für die humane Adipositas und ihre epidemiologische Bedeutung für Erkrankungen des Metabolischen Syndroms
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.09.2004 – 31.08.2007

Die Rolle von Resistin in der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Finanzierung: Dt. St. Herzforschung
Laufzeit: 01.01.2006 – 31.12.2006

Applikation und Weiterentwicklung einer neuen Kalibrierungsmethode zur Standardisierung von Lebensmittel- und Nährstoffaufnahmen in epidemiologischen Studien
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.10.2003 – 31.07.2006

Langzeitstudie zum Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von Krebserkrankungen – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition EPIC
Finanzierung: Deutsche Krebshilfe
Laufzeit: 01.04.2000 – 31.03.2005

Junior Research Group:

Dietary Fiber and the Metabolic Syndrome

Head: Dr. Corinna Koebnick

The aim of the junior research group was to investigate the effects of selected food components on the genesis of diet-related diseases by using intervention studies. We determined the functional, physiological, and biochemical parameters and also evaluated and optimized different methods of assessing total body fat content.

Physiological effects of sugar-free carob pulp on fat and energy metabolism

Carob extract prepared from deseeded carob pulp that has been desugared is a polyphenol-rich insoluble dietary fiber. We conducted a study with 20 healthy subjects to investigate the postprandial effect of carob fiber on different parameters. Plasma glucose, triglycerides, total and acylated ghrelin as well as serum insulin and non-esterified fatty acids (NEFA) were assessed. Carob fiber, ingested together with a liquid meal, reduced the post-prandial triglyceride, ghrelin, and NEFA responses. The respiratory quotient and lipid oxidation values show that carob fiber ingestion also leads to increased fat oxidation and reduced glucose oxidation. Our results thus point to a beneficial potential of carob fiber with respect to fat metabolism and energy homeostasis.

A comparison of clinical methods to estimate total body fat

There are various methods to assess total body fat content. These differ in their physical principal as well as in their accuracy. Established methods such as dual energy X-ray absorptiometry (DXA), air displacement plethysmography (ADP), bioelectrical impedance analysis (BIA), and skinfold thickness measurements (SFT) were evaluated by using a reference method (4C model). All five methods were used to estimate total body fat in 34 overweight subjects before and after a 4-month weight-loss intervention. During this period, body fat decreased by an average of $2.3 \pm 2.8\%$ ($p < 0.05$). Total body fat assessment with the ADP method correlated best with the reference method. Therefore, the ADP method can be considered as a valid method for estimating total body fat and its changes in overweight subjects during a weight-loss regime.

Forschungsziel der Nachwuchsgruppe war es, den Einfluss bestimmter Nahrungsbestandteile auf das Entstehen ernährungsbedingter Krankheiten wie Fettsucht (Adipositas), Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Hilfe von Interventionsstudien zu untersuchen, um die Effekte verschiedener Kostformen auf funktionelle, physiologische und biochemische Zielgrößen zu untersuchen. Begleitend zu diesen Untersuchungen evaluierten und optimierten wir verschiedene Messmethoden zur Bestimmung des Körperfettgehalts.

Physiologische Effekte des entzuckerten Johannisbrotbaum-Fruchtmarks auf den Fett- und Energiestoffwechsel

Sindy Gründel, Anja Machowetz, Manja Reimann

Ein aus den entkernten Früchten des Johannisbrotbaums gewonnener, entzuckerter Carob-Extrakt enthält neben einem sehr hohen Anteil an unlöslichen Ballaststoffen einen hohen Anteil an Polyphenolen. Da unbekannt war, welche physiologischen Effekte der kombinierte Verzehr dieser beiden Inhaltsstoffe auslöst, führten wir eine Studie (randomisiert, einfach-verblindet, im cross-over-Design) an 20 gesunden Probanden durch, wobei wir die postprandiale Wirkung des Carob-Extraktes auf verschiedene Parameter ermittelten. Wir untersuchten die Plasmakonzentrationen an Glucose, an Triglyceriden, an totalem und acyliertem Ghrelin sowie die Serumkonzentrationen an Insulin und nicht-veresterten Fettsäuren (NEFA). In Kombination mit einer Flüssigmahlzeit verzehrt, verminderte der Carob-Extrakt die postprandiale Triglycerid-, NEFA- und Ghrelin-Antwort. Wie die Messwerte für den Respiratorischen Quotienten und die Lipidoxidation belegen, führte der Verzehr zudem zu einer gesteigerten Fettverbrennung bei gleichzeitig verminderter Glucoseoxidation. Da-

mit weisen unsere Ergebnisse im Hinblick auf den Fett- und Energiestoffwechsel auf ein gesundheitsförderndes Potential des Carob-Extraktes hin.

Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des Gesamtkörperfettes

Ada García, Karen Wagner

Im Rahmen von Prävention, Diagnose und Therapie der Adipositas stehen unterschiedliche Methoden zur Erfassung des Gesamtkörperfettes zur Verfügung. Sie differieren sowohl in ihren physikalischen Prinzipien als auch in der Messgenauigkeit. Etablierte Methoden, wie Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), Air Displacement Plethysmography (ADP), Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) sowie Hautfaldendickenmessung (SFT) sollten anhand einer anerkannten Referenzmethode (4C Modell) bewertet werden. Hierzu bestimmten wir das Gesamtkörperfett von 34 übergewichtigen Probanden (Body-Mass-Index, BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) zu Beginn und nach Abschluss einer viermonatigen Intervention mit den zu beurteilenden Methoden und der Referenzmethode. Die Probanden konnten während dieser Zeit ihren Gesamtkörperfettanteil im Mittel um $2,3 \pm 2,8\%$ ($p < 0.05$) senken. Die besten Übereinstimmungen des Gesamtkörperfettanteils im Vergleich zur Referenzmethode wurden mit ADP erzielt. Demnach ist die noch wenig verbreitete ADP als eine valide Methode anzusehen, um den Gesamtkörperfettanteil und seine individuellen Änderungen im Verlauf einer Gewichtsreduktion übergewichtiger Probanden zu erfassen.

Technische Mitarbeiterinnen

Silvia Pester

Renate Schröder

Stefanie Schultz

Katja Treu (ehemals Ruttkowski)

Dagmar Vulprecht

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

García, A.L., Otto, B., Reich, S.-C., Weickert, M.O., Steiniger, J., Machowetz, A., Rudovich, N.N., Möhlig, M., Katz, N., Speth, M., Meuser, F., Doerfer, J., Zunft, H.-J.F., Pfeiffer, A.F.H., Koebnick, C.: Arabinoxylan consumption decreases postprandial serum glucose, serum insulin and plasma total ghrelin response in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61, 334–341 (2007).

García, A.L., Steiniger, J., Reich, S.C., Weickert, M.O., Harsch, I., Machowetz, A., Möhlig, M., Spranger, J., Rudovich, N.N., Meuser, F., Doerfer, J., Katz, N., Speth, M., Zunft, H.J. F., Pfeiffer, A.H.F., Koebnick, C.: Arabinoxylan fibre consumption improved glucose metabolism, but did not affect serum adipokines in subjects with impaired glucose tolerance. *Horm. Metab. Res.* 38, 761–766 (2006).

García, A.L., Wagner, K., Einig, C., Trippo, U., Koebnick, C., Zunft, H.J.F.: Evaluation of body fat changes during weight loss by using improved anthropometric predictive equations. *Ann. Nutr. Metab.* 50, 297–304 (2006).

García, A.L., Wagner, K., Hothorn, T., Koebnick, C., Zunft, H.-J.F., Trippo, U.: Improved prediction of body fat by measuring skinfold thickness, circumferences and bone breadths. *Obes. Res.* 13, 626–634 (2005).

Gruendel, S., García, A.L., Otto, B., Mueller, C., Steiniger, J., Weickert, M.O., Speth, M., Katz, N., Koebnick, C.: Carob pulp preparation rich in insoluble dietary fiber and polyphenols enhances lipid oxidation and lowers postprandial acylated ghrelin in humans. *J. Nutr.* 136, 1533–1538 (2006).

Koebnick, C., Reimann, M., Carlsohn, A., Korzen-Bohr, S., Bügel, S., Hallund, J., Rossi, L., Branca, F., Hall, W., Williams, C., Zunft, H.-J.F., O'Doherty Jensen, K.: The acceptability of isoflavones as a treatment of menopausal symptoms: a European survey among postmenopausal women. *Climacteric* 8, 230–242 (2005).

Koebnick, C., Wagner, K., García, A.L., Gruendel, S., Lahmann, P.H., Weickert, M.O., Möhlig, M., Harsch, I.A., Einig, C., Speth, M., Katz, N., Trippo, U., Zunft, H.J.F.: Increase in serum resistin during weight loss in overweight subjects is related to lipid metabolism. *Int. J. Obes.* 30, 1097–1103 (2006).

Koebnick, C., Wagner, K., Thielecke, F., Dieter, G., Höhne, A., Franke, A., García, A.L., Meyer, H., Hoffmann, I., Leitzmann, P., Trippo, U., Zunft, H.J.F.: An easy-to-use semiquantitative food record validated for energy intake by using doubly labelled water technique. *Eur. J. Clin. Nutr.* 59, 989–995 (2005).

Koebnick, C., Wagner, K., Thielecke, F., Moeseneder, J., Hoehne, A., Franke, A., Meyer, H., García, A.L., Trippo, U., Zunft, H.J.F.: Validation of a simplified physical activity record by doubly labeled water technique. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 29, 302–309 (2005).

Machowetz, A., Poulsen, H.E., Gruendel, S., Weimann, A., Fitó, M., Marrugat, J., de la Torre, R., Salonen, J.T., Nyssönen, K., Mursu, J., Nascetti, S., Gaddi, A., Kiesewetter, H., Bäuml, H., Selmi, H., Kaikkonen, J., Zunft, H.-J.F., Covas, M.-I., Koebnick, C.: Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in Northern and Southern Europeans. *Faseb J.* 21, 45–52 (2007).

Reimann, M., Dierkes, J., Carlsohn, A., Talbot, D., Ferrari, M., Hallund, J., Hall, W.L., Vafeiadou, K., Huebner, U., Branca, F., Bugel, S., Williams, C.M., Zunft, H.-J.F., Koebnick, C.: Consumption of soy isoflavones does not affect plasma total homocysteine or asymmetric dimethylarginine concentrations in healthy postmenopausal women. *J. Nutr.* 136, 100–105 (2006).

Reimann, M., Vafeiadou, K., Hall, W. L., Dierkes, J., Nilsson, M., Dahlmann-Wright, K., Ferrari, M., Huebner, U., Hallund, J., Bugel, S., Branca, F., Williams, C.M., Koebnick, C.: Evidence for associations between common polymorphisms of estrogen receptor beta gene with homocysteine and nitric oxide. *Climacteric* 9, 215–223 (2006).

Buchbeiträge/Book Articles

García, A.L., Hoehne, A., Koebnick, C.: Dietary treatment of obesity and the role of physical activity. In: Harsch, I. (ed.) *The Various Types and Treatments for Obesity*. Nova Science Publishers, New York, 354–388 (2005).

Wagner, K., Trippo U.: Definition and Assessment of obesity. In: Harsch, I. (ed.) *The Various Types and Treatments for Obesity*. Nova Science Publishers, New York, 1–34 (2005).

Drittmittelprojekte External Funding

PHYTOHEALTH – Improving health through dietary phytoestrogens: A pan-European network on consumers' issues and opportunities for producers
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.03.2003 – 28.02.2006

NUTRI-SENEX – Improving the quality of life of elderly by co-ordinating research into malnutrition of the frail elderly
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2004 – 31.12.2006

CARMEN – Analysis of the CARMEN data for soft drink consumption
Finanzierung: The Sugar Bureau
Laufzeit: 01.11.2004 – 31.01.2005

Department of Nutritional Toxicology

Head: Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt

Summary Most foods contain substantial levels of natural and anthropogenic *non-nutritive* components (*xenobiotics*). Many of these are absorbed and may then influence functions of the organism. Even if the effect is beneficial, an accumulation of xenobiotics has to be avoided. The elimination of xenobiotics usually involves their structural transformation, i.e., *bio-transformation*, in principle a detoxification that can lead to highly toxic metabolites in some cases.

The studies in this department are aimed at detecting natural and anthropogenic toxic substances in food, elucidating their mode of action, and assessing resultant health risks. In addition, individual genetic and nutritional factors that enhance or reduce the risks of a chemical should be recognized. Toxicological effects mediated by *chemically reactive metabolites* are of special interest because, even at low exposure, they may lead to irreversible and cumulative damage. The pathophysiological consequences of this damage – such as cancer, degenerative disorders, or heritable damage to descendants – are only manifested after a latency period, which can amount to several decades or sometimes even generations. Thus, it is almost impossible to elucidate the causal relationships by using solely epidemiological methods. We therefore have developed toxicological test systems in which human host factors are specifically taken into account. The tests are used for improving estimation of human risks for established rodent carcinogens and for investigating natural xenobiotics found in common foods or generated during conventional food preparation. Although some of these xenobiotics are ingested in very high quantities, they have hardly been tested for long-term toxicological effects.

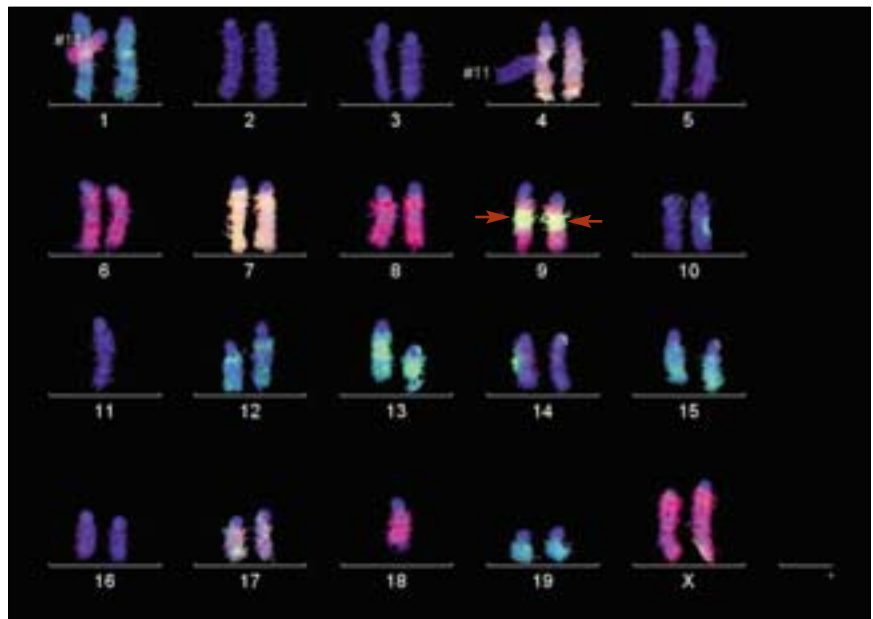
Humanized test systems for toxicological investigations

Experimental toxicology depends on model systems such as cell cultures and laboratory animals, since it is unethical

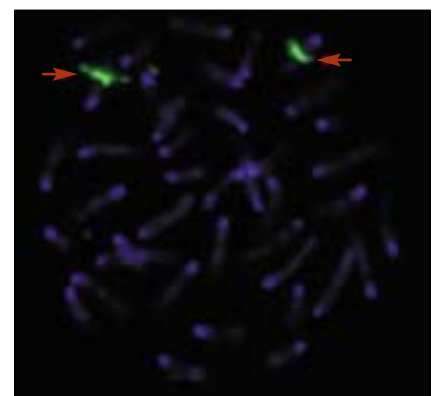
I Chromosomal localization of the human SULT1A1/2 gene cluster in a transgenic mouse line using *in situ* hybridization. The transgene (green, also marked with red arrows) is present on both copies of chromosome 9. The analysis was conducted in collaboration with T. Liehr, Jena.

Zusammenfassung Viele Lebensmittel enthalten beträchtliche nicht-nutritive Anteile. Die niedermolekularen nicht-nutritiven Substanzen werden *Fremdstoffe* genannt, auch wenn sie natürlichen Ursprungs sind. Viele werden absorbiert und können günstige oder ungünstige Wirkungen auf den Organismus ausüben. Zur Vermeidung einer Akkumulation müssen Fremdstoffe aber eliminiert werden, was häufig mit einer stofflichen Umwandlung verbunden ist. Diese *Bio-transformation* bedeutet in der Regel eine Entgiftung, kann aber auch zur Bildung von stark toxischen Produkten führen. Die Abteilung hat zum Ziel, natürliche und anthropogene Schadstoffe in der Nahrung zu erfassen, ihre Wirkmechanismen aufzuklären und die sich ergebenden Gesundheitsrisiken abzuschätzen. Zudem wollen wir genetische Faktoren und Nahrungseinflüsse identifizieren, die ein Risiko durch eine Substanz verstärken oder vermindern. Besonders interessieren uns Wirkungen, die durch *chemisch reaktive Stoffwechselzwischenprodukte* vermittelt sind, da diese bereits bei niedriger

Exposition zu irreversiblen und kumulierenden Schäden führen können. Die pathophysiologischen Folgen – wie Krebs, degenerative Veränderungen oder Erbschäden in Nachkommen – manifestieren sich dabei meistens erst nach einer Latenzzeit von Jahrzehnten oder gar erst in späteren Generationen. Dies erschwert besonders beim Menschen das Erfassen von kausalen Zusammenhängen. Wir haben deshalb toxikologische Testsysteme entwickelt, in denen *humane Wirtsfaktoren*, beispielsweise bestimmte Enzyme, spezifisch berücksichtigt werden. Damit untersuchen wir auch Lebensmittelinhaltsstoffe, für die in Tierversuchen – bei hohen Belastungen – eine krebserzeugende Wirkung bereits nachgewiesen wurde. Unser Ziel ist es dabei, die Risiken spezifisch für den Menschen und für reale (niedrige) Belastungen besser abschätzen zu können. Des Weiteren interessieren uns natürliche nicht-nutritive Inhaltsstoffe von Grundlebensmitteln und solche, die bei deren traditionellen Zubereitungen gebildet werden. Viele dieser Stoffe nehmen wir in außerordent-



I Lokalisierung des humanen SULT1A1/2-Genclusters in Metaphasen aus einer transgenen Mauslinie mit einer grün fluoreszierenden Sonde. Für das obere Bild wurden weitere Fluoreszenz-Sonden zur Identifizierung der einzelnen Chromosomen eingesetzt. Der SULT1A1/2-Gencluster (mit roten Pfeilen markiert) ist homozygot ins Chromosom 9 inseriert. Die Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit T. Liehr, Jena.



lich großen Mengen auf. Trotzdem sind sie kaum auf mögliche Spätwirkungen untersucht, da wegen der traditionellen Nutzung dieser Lebensmittel den Produzenten eine Sicherheitsprüfung nicht vorgeschrieben werden kann. Wir wollen derartige Lücken schließen, so dass Produkte gegebenenfalls durch Änderung der verwendeten Pflanzensorten und Zubereitungen weiter verbessert werden können.

Humanisierte Testsysteme für toxikologische Untersuchungen

Nadiya Bakhiya, Gisela Dobbernack, Simone Florian, Stefanie Hessel, Ronny Kollock, Janet Laake, Walter Meinel, Mona Mischke, Mandy Osterloh-Quiroz, Katharina Rost, Korinna Wend

Die Toxikologie ist noch stärker als andere biomedizinische Disziplinen auf *Modellsysteme* wie Zellkulturen und Versuchstiere angewiesen, da sich Versuche am Menschen weitgehend verbieten. Mutagenese ist ein zentraler Wirkmechanismus von Kanzerogenen. Kanzerogene aus der Umwelt und aus Lebensmitteln müssen, um mutagen zu wirken, durch *Fremdstoffmetabolisierende Enzyme* aktiviert werden. Je nach Spezies, Gewebe, individuellen genetischen Faktoren, Ernährungsweise und anderen Umwelteinflüssen kann die Ausstattung mit diesen Enzymen und damit die Empfindlichkeit gegenüber Schadstoffen extrem unterschiedlich sein. Zur Identifizierung kritischer Wirtsfaktoren und zur Verbesserung der Modellsysteme „*humanisieren*“ wir diese für definierte Enzyme mit gentechnischen Methoden. So haben wir mit gentechnischen Verfahren eine große Zahl von Cytochromen P450, Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen, Epoxidhydrrolasen, Sulfo-, Acetyl- und Glutathiontransferasen wie auch Transmembrantransporten in kultivierten Zellen exprimiert. Mit diesen neuen Modellen war es möglich, zahlreiche gentoxische kanzerogene Substanzen zu erfassen, die mit traditionellen *In-vitro*-Verfahren unentdeckt blieben. Zudem konnten wir große Unterschiede in der Aktivierung verschiedener Substanzen zwischen Enzymen des Menschen und Enzymen von Standardlabortieren nachweisen. Diese Beobachtung veranlasste uns, für einige Sulfotransferasen (SULT), bei denen wir besonders große Speziesabhängige Unterschiede beobachteten, humanisierte Mauslinien zu konstruieren, also Mäuse, in denen einzelne endogene Gene durch entsprechende humane Gene

ersetzt sind (in Zusammenarbeit mit H. Himmelbauer, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin). Zurzeit verfügen wir über mehrere Mauslinien, die humane Sulfotransferase-Gene (SULT1A1, 1A2 und 1B1) besitzen, und über *knock-out*-Mäuse, denen die endogene Sult1a1 fehlt. Abb. 1 zeigt den Chromosomensatz einer transgenen Maus mit der Integrationsstelle für den humanen Gencluster SULT1A1-SULT1A2. Die exprimierten Enzyme zeigen nicht nur die humane Substratspezifität, sondern auch eine dem Menschen ähnliche Gewebeverteilung. Diese neuen Mausmodelle haben wir bereits in ersten toxikologischen Untersuchungen eingesetzt, mit PhIP (einem kanzerogenen heterozyklischen Amin, das beim Braten von Fleisch entsteht) und 1-Hydroxymethylpyren (einem Metaboliten eines kanzerogenen Kohlenwasserstoffes, der in Zigarettenrauch und verschiedenen Lebensmitteln vorkommt). PhIP bildete in der Leber von Mäusen mit den humanen SULT1A1/2 zehnmals mehr DNA-Addukte als in entsprechenden Wildtyp-Mäusen. Ebenso induzierte 1-Hydroxymethylpyren vier- bis zehnmals mehr DNA-Addukte in verschiedenen Geweben der Maus mit den humanen SULT1A1/2 als in Wildtyp-Mäusen. Diese Befunde bestätigen Ergebnisse mit unseren rekombinanten *In-vitro*-Mutagenitätstestsystemen, in denen humane SULT1A1/2 diese Substanzen effizienter aktivierten als Enzyme aus Ratte und Maus. Die humanen SULT1A1 und SULT1A2 sind genetisch polymorph. Die wichtigsten Varianten dieser Enzyme wurden bereits in Mäusen exprimiert. In Zukunft soll untersucht werden, ob diese humanen Polymorphismen die Empfindlichkeit gegenüber bestimmten nahrungsrelevanten Kanzerogenen verändern.

Alkylierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Claudia Donath, Nora Hübel, Ronny Kollock, Heiko Schneider, Monika Stephani

Für den Menschen ist die kanzerogene Wirkung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) aus arbeitsplatzbedingten Expositionen gut belegt. Auch gelten PAK als Kausalfaktoren beim Raucherkrebs. Die Allgemeinbevölkerung ist gegenüber PAK vor allem über die Nahrung exponiert (etwa aus Zerealien, Pflanzenölen, Blattgemüsen). Obwohl alkylierte PAK weit verbreitet sind und oft stärker kanzerogen wirken als

to test substances with potentially adverse side-effects on humans. A chief mechanism of carcinogens is mutagenesis. To produce this effect, environmental and food-borne carcinogens require activation by *xenobiotic-metabolizing enzymes*. The levels and characteristics of these enzymes vary extremely between species and tissues, and are also influenced by the individual genetic constitution, diet, and other environmental factors. In order to identify critical enzymes and to improve the relevance of test models, we “*humanize*” test systems for defined enzymes by genetic engineering. We have expressed a large number of cytochromes P450; alcohol and aldehyde dehydrogenases; epoxide hydrolases; sulfo-, acetyl-, and glutathione transferases; as well as transmembrane transporters in target cells of standard *in vitro* test systems. Using these new models, we detected many genotoxic carcinogens missed by conventional tests. Moreover, we could demonstrate some considerable species-dependent differences in bioactivation between humans and standard laboratory animal species. Such differences were particularly common for sulfotransferase (SULT)-mediated toxications. This observation led us to construct knock-out and humanized mice for several SULT (in cooperation with H. Himmelbauer, Max Planck Institute of Molecular Genetics, Berlin). At present, Sult1a1 knockout mice as well as mice lines expressing human SULT1A1, 1A2, and 1B1 enzymes are available. The expressed enzymes exhibit not only the human substrate specificity but also a tissue distribution similar to that found in humans. Fig. 1 shows the metaphase chromosomes of a mouse line that has integrated the human SULT1A1/2 gene cluster into its genome. These mice have been used in initial toxicological studies with PhIP (a carcinogenic, heterocyclic amine formed in grilled meat) and 1-hydroxymethylpyrene (a metabolite of a carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon). Both compounds formed drastically increased levels of hepatic DNA adducts in mice expressing human SULT1A1/2 compared to wild-type animals. Since human SULT1A1 and SULT1A2 are genetically polymorphic, we have expressed their major allelic variants in mice. The mice will be used to study whether these human polymorphisms affect the individual

susceptibility to PhIP, 1-hydroxymethylpyrene, and other SULT-dependent carcinogens.

Alkylated polycyclic aromatic hydrocarbons

The general population is primarily exposed to alkylated polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) via foods. Although alkylated PAH are abundant and often more potent carcinogens than their purely aromatic congeners, they have not been extensively investigated for toxicological effects. Using our recombinant cell systems, we have studied characteristic activation pathways of alkylated PAH and have identified key host factors. These host factors (enzymes, transporters, and binding proteins) can interact with numerous food constituents and drugs, as specified with *in vitro* models and then examined in animal experiments. Indeed, levels of primary damage (DNA adducts) by activated PAH were dramatically affected by food factors (ethanol, flavonoids) and drugs (4-methylpyrazole, disulfiram, probenecid) – depending on the modulator in all or in individual tissues, reduced or enhanced (up to 200-fold). These results demonstrate that standardized carcinogenicity studies using animals do not reflect in humans the real situation involving numerous important interactions of toxicants with other chemicals.

Maillard products

Numerous new chemicals are formed in heat-treated foods. The carcinogenic activity of some of them has been demonstrated in animal experiments. An example is acrylamide, which was in the headlines in the past few years. However, most food-induced chemicals have not yet been studied for carcinogenic effects. Within the EU-financed Heatox project focusing on acrylamide, we have investigated some other products formed from heat-treated carbohydrates, such as 5-hydroxymethylfurfural (HMF). Although the average daily intake of HMF exceeds that of acrylamide by a factor of 1000, no data from long-term carcinogenicity studies is available. Acute

2 Bioactivation of a common Maillard product, furfuryl alcohol, to a mutagen by a human sulfotransferase expressed in a bacterial tester strain.

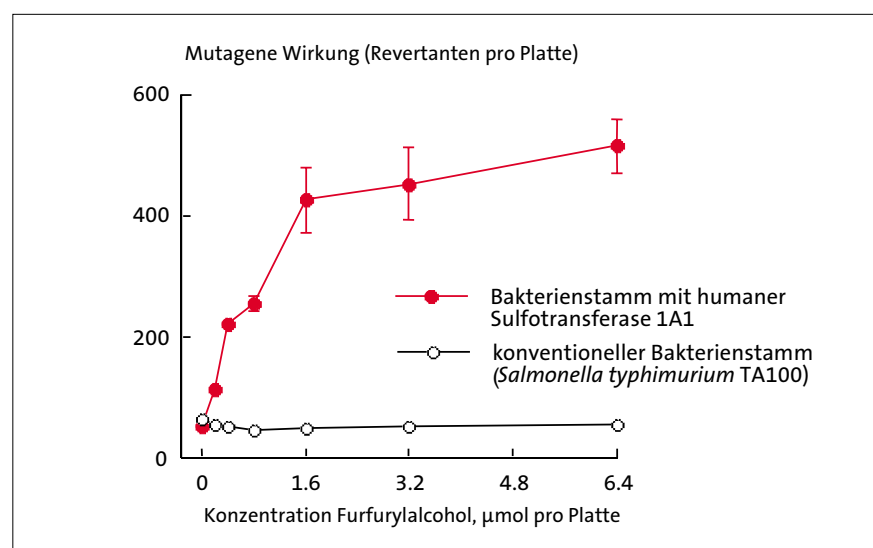
rein aromatische PAK, sind sie toxikologisch nur wenig untersucht. Wir haben mit Zellkultursystemen charakteristische Aktivierungs- und Inaktivierungswege von alkylierten PAK untersucht und wichtige Wirtsfaktoren identifiziert. Diese Wirtsfaktoren (Enzyme, Transporter und Bindungsproteine) können mit zahlreichen Nahrungsmittelinhaltsstoffen und Arzneimitteln interagieren, wobei wir verschiedene Interaktionen *in vitro* spezifizierten und in Tiermodellen überprüften. In der Tat ließen sich Primärschäden (DNA-Addukte) von aktivierten PAK durch Nahrungsfaktoren (Alkohol, Flavonoide) oder Arzneimittel (4-Methylpyrazol, Disulfiram, Probenecid) drastisch modulieren, je nach Modulator generell oder gewebeabhängig, schützend oder potenzierend (mit bis zu 200facher Wirkungsverstärkung). Unsere Befunde illustrieren, dass standardisierte Tierversuche (wie in der Routinetoxikologie üblich) die reale Situation mit den vielfältigen, variablen Interaktionen nicht reflektieren.

Maillard-Produkte

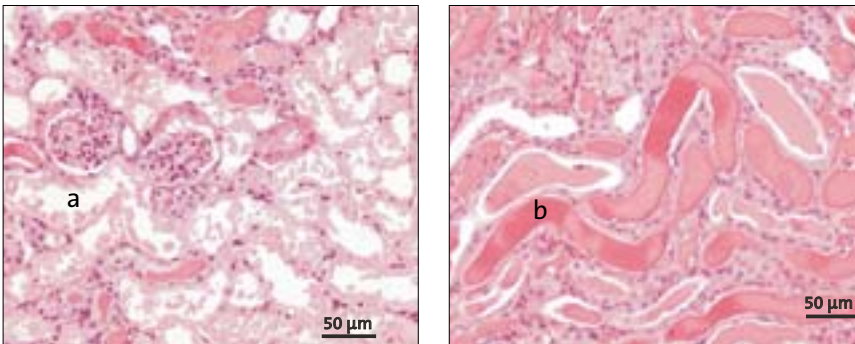
Simone Florian, Heiko Schneider, Yasmin Sommer, Felicitas Taugner

Das Erhitzen von Lebensmitteln induziert chemische Reaktionen, in denen günstige oder schädliche Wirkstoffe inaktiviert werden können und viele neue Fremdstoffe gebildet werden. Einige Produkte, wie etwa das Acrylamid, das in den letzten Jahren in den Schlagzeilen stand, haben in Tierversuchen Tumoren indu-

ziert. Die große Mehrzahl der Hitze-induzierten Lebensmittelinhaltsstoffe ist allerdings toxikologisch kaum untersucht. Im Rahmen eines durch die EU geförderten Projektes („Heatox“), in dessen Zentrum das Acrylamid steht, untersuchen wir andere Produkte, die wie das Acrylamid aus Kohlenhydraten entstehen. Insbesondere interessieren wir uns für 5-Hydroxymethylfurfural (HMF), dessen durchschnittliche tägliche Aufnahme aus Nahrungsmitteln jene von Acrylamid um den Faktor 1000 übersteigt. Langzeit-Karzinogenitätsstudien in Versuchstieren liegen für HMF nicht vor. Die akute Toxizität von HMF ist gering. Aus Kurzzeitstudien ergaben sich aber mögliche Hinweise für eine moderate kanzerogene Aktivität. Konventionelle *In-vitro*-Genotoxizitätstests (die primär für das Erfassen aromatischer Karzinogene entwickelt wurden) ergaben negative Ergebnisse. Bei Expression bestimmter Enzyme in den Zielzellen konnten wir jedoch eine klare mutagene Wirkung von HMF und Furfurylalkohol (einem weiteren häufigen Maillardprodukt, das wir in großen Mengen aufnehmen) nachweisen (Abb. 2). Zudem konnten wir zeigen, dass der Mensch viel stärker mit Enzymen (u.a. SULT1A1) ausgestattet ist, die HMF aktivieren können, als Ratte und Maus. Aus diesen Gründen verabreichten wir direkt den aktiven Metaboliten, das 5-Sulfooxymethylfurfural, an Mäuse. Die Behandlung führte zu fatalen Nierenschäden (Abb. 3). Wir untersuchen nun, ob auch HMF in humanisierten Mäusen (für SULT1A1/2) Nierenschäden oder Neoplasien induziert.



2 Bioaktivierung von Furfurylalkohol zu einem Mutagen durch eine humane Sulfotransferase, die in Bakterien exprimiert wurde. Furfurylalkohol ist ein Maillard-Produkt, das in vielen Lebensmitteln in hoher Konzentration vorkommt.



☒ Massive Schädigung von proximalen Tubuli (a), oft mit Proteinablagerungen (b), in der Niere einer Maus eine Woche nach einmaliger Verabreichung von 5-Sulfooxymethylfurfural. Der Mensch ist besonders reichlich mit Enzymen ausgestattet, die diesen reaktiven Metaboliten aus 5-Hydroxymethylfurfural, das in vielen Lebensmitteln in großen Mengen vorkommt, bilden.

Genotoxische Inhaltsstoffe von Obst und Gemüse

Chimgee Baasanjav

Ein hoher Obst- und Gemüsekonsum wird in epidemiologischen Studien in der Regel mit erniedrigten oder unveränderten Krebsrisiken assoziiert und kaum je mit erhöhten Risiken. Es ist allgemein bekannt, dass viele Pflanzen akut giftige Stoffe enthalten und sich gar nicht oder erst nach geeigneter Zubereitung zum Verzehr eignen. Einzelne natürliche Pflanzeninhaltsstoffe haben überdies stark kanzerogene und mutagene Wirkungen gezeigt, wie etwa die Aristolochiasäure, die bei vielen Konsumenten von chinesischen Schlankheits- und „Heil“-Tees zu Nierenversagen und Nierentumoren geführt hat. Es ist deshalb denkbar, dass Obst und Gemüse neben vielen günstigen und neutralen Inhaltsstoffen auch Stoffe enthalten, die sich ungünstig oder ambivalent auf Krebsrisiken auswirken könnten, zumal Pflanzen sich vor mikrobiellem Befall und Fraßfeinden schützen müssen und chemisch reaktive Stoffe im Prinzip gegen beliebige Feinde einsetzbar wären. So konnten wir zeigen, dass beim Homogenisieren von rohen Kohlpflanzen Stoffe freigesetzt werden, die Addukte mit der endogenen DNA bilden. Wurde das frische Homogenat zu Bakterien oder Säugerzellen in Kultur gegeben, wurden in deren DNA die gleichen Addukte gebildet und Mutationen induziert. In Selbstversuchen kauten wir lange rohen Broccoli und Weißkohlsalat, wonach sich auch in der Mundschleimhaut hohe Gehalte an Broccoli- und Weißkohl-typischen DNA-Addukten nachweisen ließen (Abb. 4). Eines dieser Addukte (Nr. 3 in Abb. 4) war auch in Blutzellen zu beobachten, allerdings in sehr geringen Konzentrationen. In einem Folgeversuch wurde Broccoli an

Ratten verfüttert. In allen untersuchten Geweben dieser Tiere fand sich ein Broccoli-typisches DNA-Addukt (Nr. 3) und teilweise auch das untergeordnete Addukt Nr. 5, die beide in Kontrolltieren nicht auftraten. Wären die beobachteten Wirkungen durch ein künstliches Pflanzenschutzmittel bedingt (was ausgeschlossen werden kann), würde dessen Einsatz verboten. Ebenso wäre eine Zulassung für Broccoli aussichtslos, wenn es sich um ein neuartiges Lebensmittel handeln würde. Solche Möglichkeiten entfallen für traditionell weit genutzte Lebensmittel. Doch ist es vordringlich, die Befunde weiter zu verfolgen. Insbesondere wollen wir die chemische Struktur der DNA-Addukte und der auslösenden Wirkstoffe identifizieren, die Bildung der Addukte in Abhängigkeit von der Zubereitung und der Varietät des Broccoli (und anderer Kohlgemüse) bestimmen, das mutagene Potential der DNA-Addukte unter *In-vivo*-Bedingungen überprüfen und mögliche Beziehungen zu protektiven Wirkungen von Broccoli eruieren. Eine wesentliche Komponente der protektiven Wirkung von Broccoli beruht wohl auf der Induktion von Schutzsystemen gegen reaktive Moleküle – eine derartige Induktion ist natürlich gerade dann sinnvoll, wenn der Induktor selbst potenziell schädlich ist. Bei einer solch zweischneidigen Wirkung könnte der Dosis für die Balance von günstiger und ungünstiger Wirkung eine erhebliche Rolle zukommen. In Kooperation mit der Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe untersuchen wir den Zusammenhang zwischen protektiven und potenziell adversen Wirkungen von Kohlgemüse. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie konnten wir bereits zeigen, dass verschiedene Sekundärmetaboliten aus Gemüse und Obst

☒ Destruction of renal tubules (a), sometimes with proteinaceous casts (b), in a mouse one week after a single dose of 5-sulfooxymethylfurfural, a reactive metabolite of the common Maillard product 5-hydroxymethylfurfural.

toxicity of HMF to animals is very low. Medium-term animal studies point to a possible weak carcinogenic activity but do not allow any hard conclusions. HMF is essentially inactive in standard genotoxicity test systems (devised primarily to detect lipophilic aromatic carcinogens). However, if specific enzymes (SULT) were expressed in target cells, HMF and furfuryl alcohol (another common Maillard product) were activated to mutagens (Fig. 2). In addition, humans may have a much higher capacity to activate these compounds than mice and rats due to the abundance and high activity of human SULT1A1. For these reasons we directly administered the active metabolite, 5-sulfooxymethylfurfural, to mice. This treatment led to dramatic damage to renal tubules (Fig. 3). We are now studying HMF in mice expressing human SULT1A1/2, especially with regard to the induction of renal damage and neoplasias in various tissues.

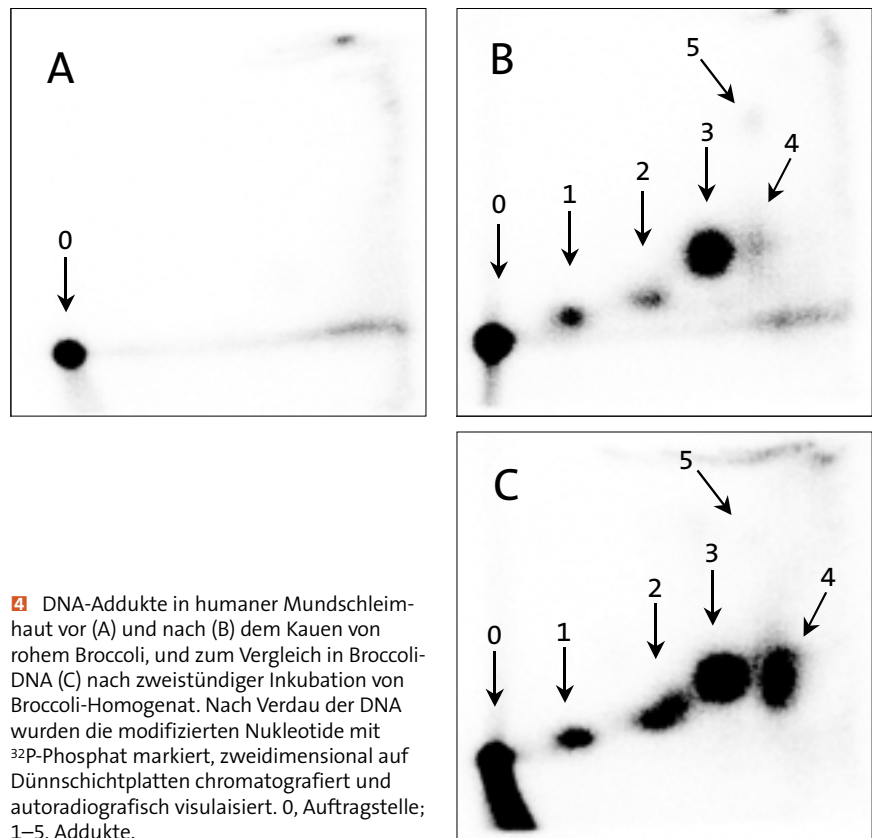
Genotoxikants from fruit and vegetables

Various phytochemicals (e.g., aristolochic acids, pyrrolizidines, and ptaquilosides) have shown substantial carcinogenic activity. It cannot be ruled out that some types of fruit and vegetables also contain carcinogenic metabolites (in addition to neutral and health-promoting constituents), although high consumption of fruit and vegetables is usually associated with a decreased or unaffected cancer risk in epidemiological studies. We hypothesized that damaged plants may release reactive chemicals as a defense against microbial and herbivorous enemies. Thus, we observed the formation of adducts with the endogenous DNA (as a surrogate target) in homogenates of various raw *Brassica* plants. After adding fresh *Brassica* homogenates to bacteria and mammalian cells in culture, the same adducts were formed and gene mutations were induced in these cells. Subsequently, we extensively chewed raw broccoli or salad prepared from raw cabbage. This resulted in the formation of high levels of *Brassica*-typical DNA

4 DNA adducts (1–5), detected by the ^{32}P -postlabeling technique, in human buccal mucosa before (A) and after (B) chewing raw broccoli, as well as (C) in endogenous DNA after a 2-h incubation of broccoli homogenate. 0, point of sample application.

adducts in the buccal mucosa (Fig. 4). Rats fed raw broccoli showed one of these characteristic adducts (adduct spot 3 in Fig. 4) in all tissues investigated (including gut, liver, lung, and kidney) and sometimes also the minor adduct spot 5; the adducts were absent in control rats. We are attempting to identify the chemical structure of this adduct and its causing agent. We are studying the influence of the preparation (e.g. cooking) and the variety of broccoli (and other *Brassica* vegetables) on the formation of DNA adducts in rat tissues. Likewise, the mutagenic potential of the adduct remains to be determined under in vivo conditions, as well as the possible relationship with protective effects of *Brassica* plants. It is known that chemoprevention by *Brassica* is due, at least in part, to the induction of defense systems against reactive molecules. Such an induction makes most sense, if the inducer has the potential to damage the organism. In case of such a two-sided activity of a broccoli constituent, the dose could be important for the balance of favorable and adverse effects. Alternatively, these effects may be due to different agents, offering the possibility to enhance beneficial effects by choosing appropriate plant varieties and cooking procedures.

In co-operation with the Department Biochemistry of Micronutrients we intend to specify effective exposure levels, active components, and mechanisms involved in protective effects of *Brassica* vegetables and to explore relationships to possible adverse effects. In co-operation with the Department of Gastrointestinal Microbiology we could demonstrate that various secondary metabolites from vegetables and fruit (e.g., glucobrassicin from broccoli and arbutin from pears) can be bioactivated to DNA-reactive metabolites by enzymes from specific species of intestinal bacteria.



4 DNA-Addukte in humaner Mundschleimhaut vor (A) und nach (B) dem Kauen von rohem Broccoli, und zum Vergleich in Broccoli-DNA (C) nach zweistündiger Inkubation von Broccoli-Homogenat. Nach Verdau der DNA wurden die modifizierten Nukleotide mit ^{32}P -Phosphat markiert, zweidimensional auf Dünnschichtplatten chromatografiert und autoradiografisch visualisiert. 0, Auftragstelle; 1–5, Addukte.

(z.B. Glucobrassicin aus Broccoli und Arbutin aus der Birne) durch Enzyme spezifischer Darmbakterienarten zu DNA-reaktiven Substanzen umgesetzt werden können.

Technische Mitarbeiterinnen

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

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Al-Buheissi, S.Z., Patel, H.R., Meinl, W., Hewer, A., Bryan, R.L., Glatt, H., Miller, R.A., Phillips, D.H.: *N*-Acetyltransferase and sulfotransferase activity in human prostate: potential for carcinogen activation. *Pharmacogenet. Genomics* 16, 391–399 (2006).

Bakhiya, N., Stephani, M., Bahn, A., Ugele, B., Seidel, A., Burckhardt, G., Glatt, H.: Uptake of chemically reactive, DNA-damaging sulfuric acid esters into renal cells by human organic anion transporters. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 17, 1414–1421 (2006).

Bauer-Marinovic, M., Florian, S., Müller-Schmehl, K., Glatt, H., Jacobasch, G.: Dietary resistant starch type 3 prevents tumor induction by 1,2-dimethylhydrazine and alters proliferation, apoptosis and dedifferentiation in rat colon. *Carcinogenesis* 27, 1849–1859 (2006).

Blaut, M., Braune, A., Wunderlich, S., Sauer, P., Schneider, H., Glatt, H.: Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food Chem. Toxicol.* 44, 1940–1947 (2006).

Glatt, H., Schneider, H., Liu, Y.: V79-hCYP2E1-hSULT1A1, a cell line for the sensitive detection of genotoxic effects induced by carbohydrate pyrolysis products and other food-borne chemicals. *Mutation Res.* 580, 41–52 (2005).

Heine, T., Glatt, H., Epe, B.: Human cytochrome P450 reductase can act as a source of endogenous oxidative DNA damage and genetic instability. *Free Radic. Biol. Med.* 40, 801–807 (2006).

Meinl, W., Pabel, U., Osterloh-Quiroz, M., Hengstler, J.G., Glatt, H.: Human sulfotransferases are involved in the activation of aristolochic acids and are expressed in renal target tissue. *Int. J. Cancer* 118, 1090–1097 (2006).

Moreno, V., Glatt, H., Guino, E., Fisher, E., Meinl, W., Navarro, M., Badosa, J.M., Boeing, H.: Polymorphisms in sulfotransferases *SULT1A1* and *SULT1A2* are not related to colorectal cancer. *Int. J. Cancer* 113, 683–686 (2005).

Reinen, J., Vriese, E., Glatt, H., Vermeulen, N.P.E.: Development and validation of a fluorescence HPLC-based screening assay for inhibition of human estrogen sulfotransferase. *Analyt. Biochem.* 357, 85–92 (2006).

Rüfer, C.E., Glatt, H., Kulling, S.E.: Structural elucidation of hydroxylated metabolites of the isoflavan equol by gas chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos.* 34, 51–60 (2006).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Glatt, H.: Activation and inactivation of carcinogens and mutagens by human sulfotransferases. In: Pacifici, G.M., Coughtrie, M.W.H. (eds.) *Human Cytosolic Sulfotransferases*. Taylor & Francis, Boca Raton/FL, 279–304 (2005).

Glatt, H.: Metabolic factors affecting the mutagenicity of heterocyclic amines. In: Skog, K., Alexander, J. (eds.) *Acrylamide and Other Health Hazardous Compounds in Heat-treated Foods*. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, 358–404 (2006).

Glatt, H., Meinl, W.: Sulfotransferases and acetyltransferases in mutagenicity testing: technical aspects. *Meth. Enzymol.* 400, 230–249 (2005).

Glatt, H., Sommer, Y.: Health risks by 5-hydroxymethylfurfural (HMF) and related compounds. In: Skog, K., Alexander, J. (eds.) *Acrylamide and Other Health Hazardous Compounds in Heat-treated Foods*. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, 328–357 (2006).

Buchbeiträge/Book Articles

Glatt, H.R., Schneider, H., Seidel, A.: Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe. In: Dunkelberg, H., Gebel, T., Hartwig, A. (eds.) *Handbuch der Lebensmitteltoxikologie Bd. 3*, Wiley-VCH, Weinheim, 1121–1155 (2007).

Drittmittelprojekte External Funding

Sulfotransferase (SULT) Assays zur exemplarischen Untersuchung des Inhibitionspotentials von pharmazeutischen Hilfsstoffen auf den intestinalen Phase-II-Metabolismus
Finanzierung: Industrie
Laufzeit: 20.10.2006–31.12.2007

DNA-Addukte zur Beurteilung der Sicherheit konventioneller und neuartiger Lebensmittel (BioProfil Nutrigenomik)
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.09.2003 – 30.06.2007

HEATOX – Heat-generated food toxicants: identification, characterisation and risk minimisation: work package: Genotoxicity of the Maillard product 5-hydroxymethylfurfural
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.11.2003 – 28.02.2007

Sulfotransferase-mediated activation of alkylated and alcano-bridged polycyclic aromatic hydrocarbons present in tobacco smoke, and its modulation by alcohol and drugs
Finanzierung: Industrie
Laufzeit: 01.06.2003 – 31.12.2006

Humanisierte Mausmodelle für fremdstoffmetabolisierende Enzyme (BioProfil Nutrigenomik)
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.04.2003 – 31.03.2006

Protektive Naturstoffe aus Algen zum Schutz vor mutagenen Schäden (Bioprofil Nutrigenomik)
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.05.2006 – 30.04.2009

Department of Gastrointestinal Microbiology

Head: Prof. Dr. Michael Blaut

Summary The bacterial cells resident in the human intestinal tract outnumber the cells of the human body by a factor of ten. This assemblage of microorganisms influences a number of host functions such as gastrointestinal metabolism, intestinal epithelial cell growth, and immunity. Owing to their catalytic potential, intestinal bacteria catalyze the conversion of dietary components that have escaped digestion in the small intestine. In the colon, they convert non-digestible food components to a variety of fermentation products including short chain fatty acids, which are further utilized by the host. However, in some cases, intestinal bacteria may contribute to disease development. Bacterial cellular components and substances produced from dietary components have been implicated in the emergence or progress of inflammatory bowel disease and colorectal cancer.

The factors controlling the microbial community in the human intestine and the molecular basis of the interactions between the gut microbiota and the host are largely unknown. We aim to elucidate the effect of diet on the development, composition, and activity of the intestinal microbiota and, based on this, to define the role of intestinal bacteria in the development and prevention of disease. We have studied the conversion of non-nutritive food components such as lignans and coffee melanoidins by intestinal bacteria. We also investigate how the specific environment in the intestine influences bacterial gene expression to identify the molecular basis for bacteria-host interactions.

Bacterial transformation of dietary lignans

Lignans occur in a number of plants relevant for human nutrition including cereals, flaxseed, and berries. In a rat model, lignans have been shown to reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. However, evidence for a cancer preventive effect in humans is insufficient. There are also indications that, owing to their hypocholesterolemic and antiatherogenic effects, lignans may have protective effects against diabetes and coronary

Zusammenfassung Die Anzahl der Bakterienzellen im Magen-Darmtrakt (Gastrointestinaltrakt) eines Menschen übertrifft die Anzahl aller seiner Körperzellen um den Faktor 10. Neben dem gastrointestinalen Stoffwechsel beeinflussen die Darmbakterien unter anderem das Wachstum der Darmpithelzellen und das Immunsystem des menschlichen Wirtes. Sie sind in der Lage, Nahrungsinhaltstoffe zu nutzen und umzuwandeln, die für den Menschen selbst unverdaulich sind. Beispielsweise wandeln sie im Dickdarm (Kolon), unverdauliche Nahrungsbestandteile in kurzkettige Fettsäuren um, die dann wiederum vom Menschen genutzt werden können. Allerdings können intestinale Bakterien in einigen Fällen auch zur Krankheitsentstehung beitragen. So sind Bestandteile der Bakterienzellen und bakteriell aus Nahrungskomponenten gebildete Substanzen wie Nitrosamine mit der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen und Darmkrebs in Verbindung gebracht worden.

Welche Faktoren die mikrobielle Lebensgemeinschaft im Darm kontrollieren und wie die Darmbakterien mit ihrem menschlichen Wirt auf molekularer Ebene interagieren, ist noch weitgehend unbekannt. Unsere Arbeit zielt darauf ab, den Einfluss der Ernährung auf die Entwicklung, Zusammensetzung und Aktivität der intestinalen Mikrobiota (Darmflora) aufzuklären. Darauf basierend wollen wir die Bedeutung der Darmbakterien für die Entwicklung bzw. Verhütung von Erkrankungen erfassen. In diesem Zusammenhang haben wir die

Umsetzung von nicht-nutritiven Nahrungskomponenten, wie Lignanen und Kaffeemelanoidinen, durch intestinale Bakterien untersucht. Darüber hinaus untersuchen wir, wie das Darmmilieu die bakterielle Genexpression beeinflusst, um die molekularen Mechanismen aufzuklären, die für die Wechselwirkungen zwischen Bakterien und Menschen eine Rolle spielen.

Bakterielle Transformation von nahrungsrelevanten Lignan

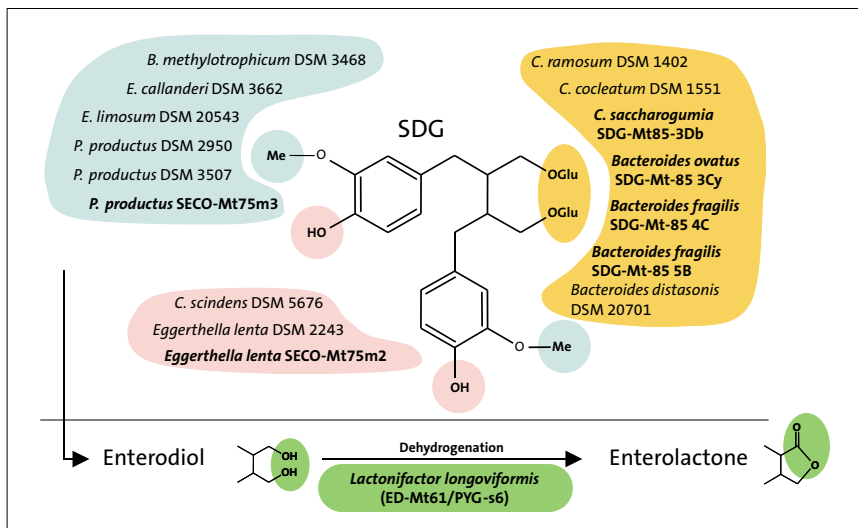
Annett Braune, Thomas Clavel, Gemma Henderson

Lignane kommen in einer Reihe von nahrungsrelevanten Lebensmitteln wie Getreide, Leinsamen und verschiedenen Beeren vor. Während Lignane im Rattenmodell das Wachstum fortgeschrittener Mammatumoren inhibieren konnten, ließen sich solche antikanzerogenen Effekte beim Menschen bislang nur unzureichend nachweisen. Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass Lignane auf Grund ihrer cholesterolsenkenden and antiatherogenen Wirkung vor Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen schützen. Man nimmt an, dass Lignane einen Teil dieser Effekte durch die Hemmung bestimmter Enzyme hervorrufen. Zudem schreibt man ihnen antioxidative und östrogene Wirkungen zu, die sich aber erst nach Aktivierung durch intestinale Bakterien voll entfalten. Beispielsweise sind Darmbakterien in der Lage, Pflanzenlignane in so genannte Enterolignane umzuwandeln und auf diese Weise zu aktivieren. *In vitro* bindet



📍 Research scientist of the department at work.

📍 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung bei der Durchführung mikroskopischer Untersuchungen.



2 Aktivierung des ernährungsrelevanten Pflanzenlignans Secoisolariciresinoldiglucosid (SDG) zu den Enterolignanen Enterodiol und Enterolacton durch anaerobe Bakterien im humanen Intestinaltrakt. Neu isolierte Bakterien sind durch Fettdruck hervorgehoben. Die Positionen im SDG-Molekül, die im Zuge der Aktivierung deglycosyliert, demethyliert und dehydroxyliert werden, sowie die Organismen, die diese Reaktionen katalysieren, sind durch unterschiedliche Farben hervorgehoben (*B.*, *Butyribacterium*; *E.*, *Eubacterium*; *P.*, *Peptostreptococcus*; *C.*, *Clostridium*).

Enterolacton u.a. an den Östrogen-Rezeptor und an das Sexhormon-bindende Globulin. Enterodiol und Enterolacton hemmen darüber hinaus die Aromatase, die 5α -Reduktase, und die 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, welche drei Enzyme des Steroidhormon-Stoffwechsels sind. Ziel unserer Arbeit war daher, Darmbakterien zu isolieren, die an der Aktivierung von Pflanzenlignanen beteiligt sind. Als Modellsubstanz wählten wir das Secoisolariciresinoldiglucosid (SDG) aus, das im humanen Darm zu den Enterolignanen Enterodiol and Enterolacton umgesetzt wird. Die Lignanaktivierung umfasst die Deglycosylierung, Demethylierung, Dehydroxylierung und die Dehydrogenierung von SDG (Abb. 2). Wir konnten vier Bakterienstämme aus humanen Stuhlproben isolieren, die SDG zum Aglycon Secoisolariciresinol (SECO) deglycosylieren. Drei dieser Isolate identifizierten wir als *Bacteroides* Spezies, während das vierte Isolat eine von uns erstmals beschriebene neue Spezies repräsentiert, nämlich *Clostridium saccharogumia*. Weitere Darmbakterien mit der Fähigkeit zur SDG-Deglycosylierung wie *Clostridium ramosum* und *Clostridium cocleatum* fanden wir in Stammsammlungen. Mittels Anreicherungs- und Screeningverfahren konnten wir neun weitere Bakterienstämme isolieren und identifizieren. Sechs von diesen Stämmen demethylierten die SECO und drei weitere dehydroxylierten anschließend das demethylierte Produkt. Das erste Isolat, das wir als *Peptostreptococcus productus*

identifizierten, *O*-demethyliert SECO, während das zweite als *Eggerthella lenta* identifizierte Isolat das von *P. productus* gebildete Demethylierungsprodukt dehydroxyliert. Bei Kokultivierung der beiden Organismen wurde SECO zum Enterodiol umgesetzt. Für den letzten Schritt der Lignanaktivierung, die Dehydrogenierung vom Enterodiol zum Enterolacton, isolierten wir ein neues Bakterium, dessen Charakterisierung zur Beschreibung einer neuen Spezies und einer neuen Gattung führte, nämlich *Lactonifactor longoviformis*.

Durch Kokultivierung von vier Bakterienstämmen, die jeweils einen der Aktivierungsschritte katalysierten, wiesen wir nach, dass diese definierte Mischkultur SDG zu Enterolacton aktiviert. Es ist bemerkenswert, dass die ersten drei Schritte der SDG-Aktivierung jeweils von mehr als einer Bakterienspezies katalysiert wurden, während nur ein einziges Bakterium gefunden werden konnte, das Enterodiol zu Enterolacton dehydrogeniert. Diese Untersuchungen unterstreichen den großen Einfluss von Darmbakterien auf Effekte von bioaktiven Nahrungsmittelkomponenten.

Abbau von Kaffeemelanoidinen durch intestinale Bakterien

Nicole Reichardt

Weltweit ist Kaffee eines der beliebtesten und meist verzehrten Getränke (Abb. 3). Etwa 30 % der Trockenmasse von Filter-

2 Scheme depicting the steps leading to the activation of the dietary plant lignan secoisolariciresinol diglucoside (SDG) to the enterolignans enterodiol and enterolactone by anaerobic bacteria in the human intestinal tract. Newly isolated bacterial organisms are highlighted in bold. The positions in the SDG molecule where the deglycosylation, demethylation, and dehydroxylation steps occur and the corresponding organism are highlighted in different colors (*B.*, *Butyribacterium*; *E.*, *Eubacterium*; *P.*, *Peptostreptococcus*; *C.*, *Clostridium*).

heart disease. These activities may be due to their ability to inhibit relevant enzymes. In addition, lignans adopt estrogenic and antioxidant activities, which require activation by intestinal bacteria. For example, intestinal bacteria convert and thus activate plant lignans to so-called enterolignans, e.g., enterolactone and enterodiol. Enterolactone binds in vitro to estrogen receptors and sex-hormone-binding globulin, and inhibits, as does enterodiol, enzymes of steroidal hormone metabolism. We therefore aimed to identify intestinal bacteria involved in lignan activation and to characterize the catalytic steps leading from the plant lignan secoisolariciresinol diglucoside (SDG) to the enterolignans enterodiol and enterolactone. Lignan activation involves deglycosylation, demethylation, dehydroxylation, and dehydrogenation reactions (Fig. 2). Four bacterial strains capable of deglycosylating SDG to the aglycone secoisolariciresinol (SECO) were isolated from human feces and identified as three *Bacteroides* species described previously and a new *Clostridium* species, which we validly described as *C. saccharogumia*. Additional SDG-deglycosylating species such as *Clostridium ramosum* and *Clostridium cocleatum* were identified by testing strains from culture collections. Enrichments and screenings also led to the isolation and identification of six different strains capable of catalyzing the demethylation of SECO and of three strains capable of dehydroxylating the resulting demethylation products. One isolate obtained from the enrichments and identified as *Peptostreptococcus productus* was shown to *O*-demethylate SECO, while a second isolate, which was identified as *Eggerthella lenta*, dehydroxylated the product formed by *P. productus*. Co-cultivation of the two organisms resulted in the conversion of SECO to enterodiol. In contrast to the

3 Worldwide, coffee is one of the most popular beverages.

previous steps, only one single isolate catalyzed the dehydrogenation of enterodiol to enterolactone, completing the conversion of SDG to enterolactone. The characterization of the new isolate resulted in the valid description of a new species and a new genus, namely *Lactonifactor longoviformis*.

By combining four bacterial strains in a defined mixed culture we were able to demonstrate the in vitro conversion of SDG to enterolactone. It is interesting to note that several different organisms were capable of catalyzing the first three steps of lignan activation, while we found only one single strain that catalyzes the last step of this process, namely the conversion from enterodiol to enterolactone.

Degradation of coffee melanoidins by intestinal bacteria

Worldwide, coffee is one of the most popular beverages (Fig. 3) and therefore consumed in large quantities. The dry mass of filtered coffee contains up to 30 % of high molecular weight (HMW) compounds such as polysaccharides, proteins, and melanoidins. The latter are formed during roasting when reducing sugars react with amino acids or peptides. A 250-ml portion of coffee contains approximately 1 g of high molecular weight melanoidins with molecular masses of >3 kDa. Owing to the complex structure of the high molecular weight components in coffee the question arose whether they may play a role as dietary fiber. In cooperation with the Department of Food Chemistry at the University of Hamburg we investigated whether and to which extent these substances may undergo degradation by human intestinal bacteria. Cold-water-soluble components from normal filter coffee prepared from coffee beans with different roasting degrees were fractionated by ultrafiltration (Table 4). A longer roasting time correlated with higher proportions of the high molecular weight components.

4 Impact of roasting on the total amount of high molecular weight compounds in 500 ml of coffee beverage and relative distribution among various molecular weight fractions.



3 Kaffee ist weltweit sehr beliebt.

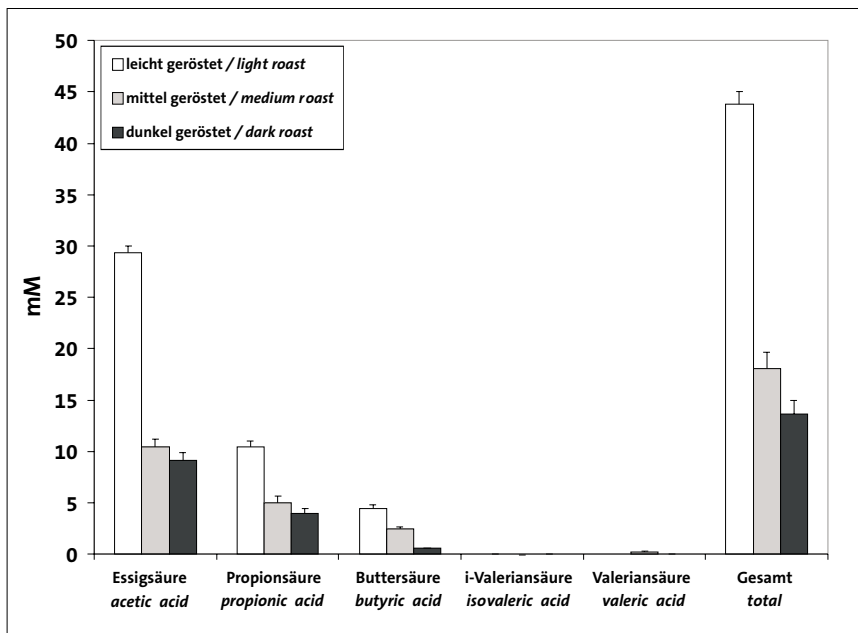
kaffee besteht aus hochmolekularen Substanzen wie Polysacchariden, Proteinen und Melanoidinen. Letztere entstehen im Zuge des Röstprozesses durch die Reaktion reduzierender Zucker mit Aminosäuren oder Peptiden. Dieser Prozess wird als Maillard-Reaktion oder nicht-enzymatische Bräunung bezeichnet. Eine Tasse Kaffee (250 ml) enthält etwa 1 g hochmolekulare Melanoidine mit einem Molekulargewicht von >3 kDa. Auf Grund der komplexen Struktur dieser hochmolekularen Kaffeekomponenten stellte sich die Frage, ob diese zur Ballaststoffversorgung beitragen können. In Kooperation mit der Abteilung Lebensmittelchemie der Universität Hamburg gingen wir deshalb der Frage nach, ob und in welchem Ausmaß diese Kaffeekomponenten durch intestinale Bakterien im humanen Darm abgebaut werden können. Dazu fraktionierten wir die kaltwasserlöslichen Komponenten aus 500 ml Filterkaffee mittels

Ultrafiltration (Tab. 4), wobei der Filterkaffee jeweils aus unterschiedlich gerösteten Kaffeebohnen zubereitet worden war. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Röstdauer der Anteil der höhermolekularen Komponenten anstieg.

Humane Darmbakterien, die mit unterschiedlichen Kaffeefractionen inkubiert wurden, waren in der Lage, auf den Kaffeeinhaltsstoffen zu wachsen. Das Bakterienwachstum ging einher mit einer Abnahme polymerer Kohlenhydrate, bei denen es sich hauptsächlich um Galactomannane und Arabinogalactane handelte. Als Hauptfermentationsprodukte entstanden kurzkettige Fettsäuren, vor allem Acetat, Propionat, und Butyrat, wobei deren Konzentration in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Molekulargewichtsfractionen und Röstgraden variierte. Kaffee aus leicht gerösteten Bohnen führte zu besserem Bakterienwachstum, höheren Konzentrationen an

Fraktion/Fraction	Anteil an Gesamtmenge der hochmolekularen Substanzen Proportion of high molecular weight compounds		
	Röstgrad/Roasting degree		
	Leicht Light	Mittel Medium	Dunkel Dark
>100 kDa	33 %	32 %	36 %
50–100 kDa	8 %	11 %	16 %
10–50 kDa	11 %	24 %	7 %
3–10 kDa	48 %	33 %	41 %
Gesamtmenge aus 500 ml Filterkaffee Total amount from 500 ml filter coffee	1,9 g	2,2 g	2,3 g

4 Einfluss des Röstgrades auf die Gesamtmenge an hochmolekularen Komponenten in 500 ml Kaffeegetränk sowie deren Verteilung auf verschiedene Molekulargewichtsfractionen.



5 Konzentration kurzkettiger Fettsäuren nach 24-stündiger Inkubation humaner Darmbakterien mit einer Fraktion (>100 kDa) hochmolekularer Kaffeemelanoidine in Abhängigkeit vom Röstgrad der Kaffeebohnen.

kurzkettigen Fettsäuren und einem niedrigeren pH-Wert im Medium als Kaffee aus dunkel gerösteten Bohnen (Abb. 5). Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass eine stärkere Röstung den Anteil von Substraten erniedrigt, die durch Darmbakterien fermentiert werden können. Vorläufige Analysen ergaben, dass es sich bei den am Abbau von Kaffeeballaststoffen beteiligten Bakterien um Angehörige der Gattungen *Bacteroides* und *Clostridium* handelt. Die Untersuchungen zeigen, dass der Verzehr von Kaffee einen Beitrag zur Ballaststoffaufnahme leisten kann und dass Darmbakterien diese Stoffe effektiv zu kurzkettigen Fettsäuren umwandeln, welche für den Stoffwechsel des Wirtes zur Verfügung stehen.

Bakterien-Wirt Interaktionen

Carl Alpert, Gunnar Loh, Jacqueline Scheel

Obwohl wiederholt gezeigt wurde, dass intestinale Bakterien eine Vielzahl von Wirtsfunktionen beeinflussen, ist nicht geklärt, ob und in welchem Ausmaß sich die verschiedenen Bedingungen im Gastrointestinaltrakt auf die Genexpression der Mikrobiota auswirken. Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen könnten, sind die Nahrung, der Immunstatus des Wirtes und die physiko-chemischen Bedingungen in den verschiedenen Darmabschnitten. Die bakterielle Genexpression als Reaktion auf Wirtsfaktoren ist bisher

hauptsächlich in Pathogenen untersucht worden. Im Gegensatz dazu erforschen wir die Aktivitäten nicht-pathogener Darmbakterien. Wir suchen nach Proteinen, die während der Passage durch den Gastrointestinaltrakt induziert werden. Dafür assoziierten wir keimfreie Mäuse mit *Escherichia coli* und sammelten Proben von Faeces und Caecum. Zu Vergleichszwecken züchteten wir *In-vitro*-Kulturen von *E. coli*. Die Proteinextrakte der verschiedenen Proben wurden anschließend durch zweidimensionale Polyacrylamid-Gelelektrophorese (2D-PAGE) getrennt. Danach sequenzierten wir die Proteinflecke, die sich in Abhängigkeit von Wachstumsbedingungen unterscheiden, mittels nano-Flüssigkeitschromatographie-Elektronenspray-Ionisation-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (nano-LC ESI-MS/MS). Hierdurch ließen sich etwa 50 *E. coli*-Proteine identifizieren, die im Gastrointestinaltrakt der Maus im Vergleich zur *In-vitro*-Kultur stärker oder schwächer exprimiert wurden. Ebenso konnten wir Expressionsunterschiede zwischen Caecum und Faeces beobachten (Abb. 6).

Die meisten der unterschiedlich exprimierten Proteine gehören zu den globalen Regulatoren wie das stringente Hungerprotein A (SSPA) oder die Elongationsfaktoren (EFTU, EFTS, EFPL) sowie zu den Enzymen des zentralen oder intermediären Energiestoffwechsels. Zu den differenziell exprimierten Proteinen gehörten auch Enzyme, die die Änderungen des

5 Concentrations of short-chain fatty acids after incubation of human intestinal bacteria for 24 h with high molecular weight coffee components (>100 kDa) as dependent on the roasting degree of the coffee beans used for coffee preparation.

Human fecal bacteria incubated with various coffee fractions revealed rapid bacterial growth on these components. Bacterial growth was accompanied by a decrease of polymeric carbohydrates such as galactomannans and arabinogalactans, indicating that intestinal bacteria utilized these components as growth substrates. Acetate, propionate, and butyrate were the main fermentation products formed. Interestingly, the molar proportions of these short-chain fatty acids varied with the degree of roasting (Fig. 5). Light roasted coffee resulted in better bacterial growth, higher concentrations of short chain fatty acids and a lower pH as compared to dark roasted coffee. It may be concluded that increased roasting of coffee beans decreases the proportion of fermentable substrates for intestinal bacteria. The data show that the consumption of coffee contributes to the intake of dietary fiber. Preliminary analyses indicate that the organisms involved in the breakdown of dietary coffee fiber are members of the genera *Bacteroides* and *Clostridium*.

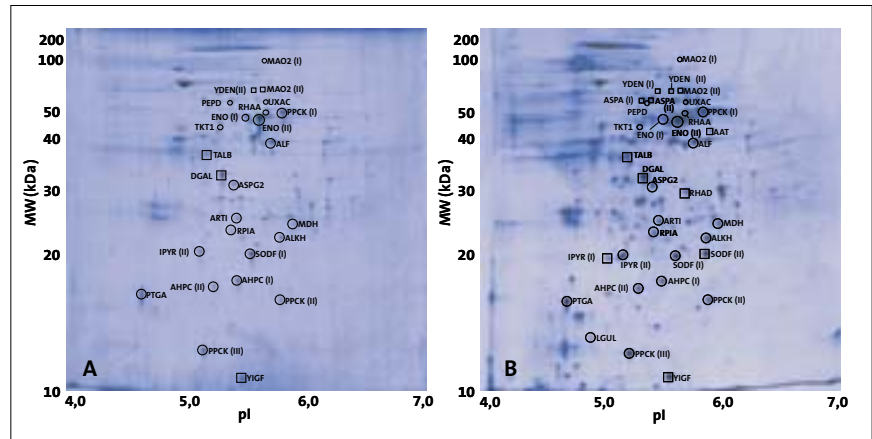
Host-Bacteria Interactions

While the influence of intestinal bacteria on a number of host functions has been repeatedly demonstrated, it is not clear whether and to which extent the varying conditions in the intestinal tract influence gene expression of intestinal bacteria. Factors potentially influencing bacterial gene expression include diet, immunity, and physico-chemical conditions in the various sections of the intestinal tract. Bacterial gene expression in response to host factors has so far preferentially been investigated in pathogens. In contrast, we aim to identify activities of non-pathogenic intestinal bacteria by detecting differentially expressed proteins that are induced during transit through the gastrointestinal tract. We therefore associated germfree mice with *Escherichia coli* and collected fecal and cecal samples. For comparison, we also cultured *E. coli* in vitro. Bacterial proteins prepared from fecal, cecal, and in-vitro grown *E. coli* cells were sub-

6 2D-Gels of samples from cecum (A) and feces (B) of *Escherichia coli*-associated mice. Proteins differentially expressed in cecum or feces as compared to in vitro cultures (circles) are identified by their Swiss-Prot acronyms. Proteins differentially expressed in cecum as compared to feces are indicated by squares.

sequently separated by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis (2D-PAGE) and spots of interest were analyzed by nano liquid chromatography–electrospray ionization–mass spectrometry/mass spectrometry (nano-LC ESI-MS/MS) for de novo sequencing of the contained peptides. This led to the identification of approximately 50 *E. coli* proteins that were up- or down-regulated in the mouse gastrointestinal tract when compared to *E. coli* cultured in vitro. Expression differences of *E. coli* proteins were also observed between cecum and feces (Fig. 6).

Most of the differently expressed proteins belong to the groups of global response elements such as Stringent Starvation Protein A or Elongation Factors (EFTU, EFTS, EFPL), enzymes of the central intermediary and energy metabolism, or to specific metabolic enzymes reflecting the shift in cellular metabolism or energy source. Interestingly, we also identified the glucose-specific IIA component of the phosphotransferase system (PTS). This protein is not only involved in the PTS-mediated glucose transport, but represents also a sensor for the metabolic state of the cell, which in addition is involved in global and specific regulatory circuits such as catabolite repression and inducer exclusion. The observation that in several instances the same proteins were identified in different locations on the same gel, suggests some kind of post-translational modification. The preliminary results obtained are promising and demonstrate that the combination of 2D-PAGE with nano-LC ESI-MS/MS provides new information which can help to unravel the mechanisms underlying host–microbe interactions at the molecular level.



6 2D-Gele von Caecum- (A) und Faeces-Proben (B) von Mäusen, die mit *Escherichia coli* assoziiert waren. Proteine, die in Caecum oder Faeces im Vergleich zu *In-vitro*-Kulturen differenziell exprimiert wurden (Kreise), sind mit ihren Swiss-Prot-Akronymen bezeichnet. Proteine mit unterschiedlicher Expression in Caecum und Faeces sind mit Quadraten gekennzeichnet.

zellulären Stoffwechsels oder der Energiequelle reflektieren. Bemerkenswerter Weise unterlag auch die Glucose-spezifische Komponente IIA des Phosphotransferase-Systems (PTS) einer differenziellen Expression. Dieses Protein ist nicht nur am PTS-abhängigen Glucosetransport beteiligt, sondern es stellt auch einen Sensor für den metabolischen Status der Zelle dar, der zusätzlich an den globalen und spezifischen Regelkreisen der Katabolitrepression und des Induktorausschlusses beteiligt ist. Die Beobachtung, dass in mehreren Fällen dieselben Proteine an verschiedenen Positionen des Gels identifiziert wurden, legt eine mögliche

posttranslationale Modifikation nahe. Die vorläufigen Ergebnisse sind viel versprechend; sie zeigen, dass die Kombination von 2D-PAGE und nano-LC ESI-MS/MS neue Informationen liefern kann, die zur Aufklärung der Mechanismen, die der Bakterien-Wirt Interaktion zugrunde liegen, beitragen.

Technische Mitarbeiterinnen

Bärbel Gruhl
Anke Gühler
Sabine Schmidt
Marion Urbich
Sabine Zimmermann

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Alpert, C., Engst, W., Guehler, A., Oelschlaeger, T., Blaut, M.: Bacterial response to eukaryotic cells. Analysis of differentially expressed proteins using nano liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1082, 25–32 (2005).

Blaut, M., Braune, A., Wunderlich, S., Sauer, P., Schneider, H., Glatt, H.: Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food Chem. Toxicol.* 44, 1940–1947 (2006).

Braune, A., Engst, W., Blaut, M.: Degradation of neohesperidin dihydrochalcone by human intestinal bacteria. *J. Agric. Food Chem.* 53, 1782–1790 (2005).

Clavel, T., Henderson, G., Alpert, C.-A., Philippe, C., Rigottier-Gois, L., Doré, J., Blaut, M.: Intestinal bacterial communities that produce active estrogen-like compounds enterodiol and enterolactone in humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 71, 6077–6085 (2005).

Clavel, T., Borrmann, D., Braune, A., Dore, J., Blaut, M.: Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. *Anaerobe* 12, 140–147 (2006).

Clavel, T., Henderson, G., Engst, W., Dore, J., Blaut, M.: Phylogeny of human intestinal bacteria that activate the dietary lignan secoisolariciresinol diglucoside. *FEMS Microbiol. Ecol.* 55, 471–478 (2006).

Clavel, T., Lippmann, R., Gavini, F., Doré, J., Blaut, M.: *Clostridium saccharogumia* sp. nov. and *Lactonifactor longoviformis* gen. nov., sp. nov., two novel human faecal bacteria involved in the conversion of the dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside. *Syst. Appl. Microbiol.* 30, 16–26 (2007).

Hanske, L., Hussong, R., Frank, N., Gerhäuser, C., Blaut, M., Braune, A.: Xanthohumol does not affect the composition of rat intestinal microbiota. *Mol. Nutr. Food Res.* 49, 868–873 (2005).

Kleessen, B., Blaut, M.: Modulation of gut mucosal biofilms. *Br. J. Nutr.* 93 Suppl 1, S35–40 (2005).

Kühbacher, T., Ott, S.J., Helwig, U., Mimura, T., Rizzello, F., Kleessen, B., Gionchetti, P., Blaut, M., Campieri, M., Fölsch, U.R., Kamm, M.A., Schreiber, S.: Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* 55, 833–841 (2006).

Ruiz, P.A., Hoffmann, M., Szesny, S., Blaut, M., Haller, D.: Innate mechanisms for *Bifidobacterium lactis* to activate transient pro-inflammatory host responses in intestinal epithelial cells after the colonization of germ-free rats. *Immunology* 115, 441–450 (2005).

Mohan, R., Namsolleck, P., Lawson, P.A., Osterhoff, M., Collins, M.D., Alpert, C.-A., Blaut, M.: *Clostridium asparagiforme* sp. nov., isolated from a human faecal sample. *Syst. Appl. Microbiol.* 29, 292–299 (2006).

Mohan, R., Koebnick, C., Schildt, J., Schmidt, S., Mueller, M., Possner, M., Radke, M., Blaut, M.: Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J. Clin. Microbiol.* 44, 4025–4031 (2006).

Mueller, S., Saunier, K., Hanisch, C., Norin, E., Alm, L., Midtvedt, T., Cresci, A., Silvi, S., Orpianesi, C., Verdenelli, M.C., Clavel, T., Koebnick, C., Zunft, H.-J.F., Dore, J., Blaut, M.: Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 1027–1033 (2006).

Thiel, R., Blaut, M.: An improved method for the automated enumeration of fluorescently labelled bacteria in human faeces. *J. Microbiol. Methods* 61, 369–379 (2005).

Drittmittelprojekte External Funding

Procyanidine – Vom besseren Verständnis der Wirkung zur Entwicklung funktioneller Lebensmittel: Interaktionen von Procyanidinen und Darmbakterien des Menschen

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.08.2006 – 31.07.2009

The role of human gut bacteria in bioactivation of polyphenolic isoflavones and pyranoanthocyanins

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.09.2006 – 31.08.2008

Die Rolle wirtsspezifischer Faktoren bei der Entwicklung einer tierindividuellen intestinalen Mikrobiota bei Monogastriken

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.09.2005 – 31.08.2007

Analyse definierter intestinaler Mikrofloren und ihrer Interaktionen mit der Mukosa gnotobiotischer Mäuse in Abhängigkeit der TLR/NOD-Genfamilie

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.07.2003 – 30.06.2007

BioProfil Nutrigenomik: Verbundvorhaben „Tumorphylaktische Nahrungsergänzungszusätze auf der Basis von Mikroorganismen des humanen Darmsystems“

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.01.2004 – 31.12.2006

In-vitro-Untersuchungen zur Fermentierbarkeit ausgesuchter Kohlenhydrate durch humane Darmbakterien

Finanzierung: Industrie

Laufzeit: 02.02.2005 – 31.12.2006

The influence of human bacteria on bioavailability of flavonoids

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.06.2003 – 31.10.2006

Untersuchung der mikrobiellen Abbaubarkeit höhermolekularer Kaffeemelanoide

Finanzierung: AG industrieller Forschung

Laufzeit: 01.10.2004 – 28.02.2007

Stipendium zur wissenschaftlichen Aus- und Fortbildung in Deutschland

Finanzierung: DAAD

Laufzeit: 01.10.2004 – 31.05.2005

Department Biochemistry of Micronutrients

Head: Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé

Summary An inappropriate diet and chronic inflammation rank high among the risk factors for developing colon cancer. Since inflammation and tumor development is associated with a pro-oxidative status of the tissues involved, research has focused on the use of dietary 'antioxidants' for cancer prevention. However, this concept has been seriously questioned in view of the various clinical trials which failed to prove any effect of antioxidants on cancer or other oxidative stress-related diseases. Instead, there is increasing evidence that not antioxidants in general but rather certain dietary compounds specifically influence cellular signaling and gene activity by mechanisms unrelated to their antioxidant function. In this context, selenium as integral part of glutathione peroxidases, dietary compounds with anti-inflammatory potential, and vitamin E are of particular interest.

Therefore, the molecular mechanisms are to be elucidated by which selenium and anti-inflammatory dietary compounds influence colon carcinogenesis. Our candidate is a glutathione peroxidase, which is preferentially expressed in the intestine, up-regulated in colon cancer, and which can be induced by constituents of cruciferous vegetables (Fig. 1). It will now be tested whether a combination of selenium and these possibly cancer-preventive dietary compounds act synergistically. To identify such mechanisms, cell culture systems have been established. For *in vivo* studies a mouse model of inflammation-triggered carcinogenesis has been developed.

The metabolism of vitamin E is investigated in view of its putative interference with the metabolism of drugs. Studies on gene regulatory functions will be focused on the activity of genes related to typical vitamin E deficiency syndromes. In this way, we want to contribute to the elucidation of the still unclear physiological functions of vitamin E.

Inflammation and Cancer Possible mechanisms of protection by dietary factors

Selenium and glutathione peroxidases
Selenium is one of the few dietary compounds for which an anti-carcinogenic effect has been demonstrated in a large clinical trial. In mammals, sele-

1 Frozen broccoli (*Brassica oleracea*).

Zusammenfassung Unzureichende Ernährung und chronische Entzündungen stehen mit an oberster Stelle der Risikofaktoren, die die Entwicklung von Darmtumoren begünstigen. Da Entzündung und Tumorentwicklung mit einem pro-oxidativen Zustand der betroffenen Gewebe einhergehen, hat sich die Forschung lange auf den Einsatz von 'antioxidativen' Nahrungsbestandteilen zur Krebsprävention konzentriert. Das antioxidative Konzept wird aber inzwischen ernsthaft in Frage gestellt, da mehrere klinische Studien keinen Einfluss von Antioxidantien auf die Krebsentstehung oder andere mit oxidativem Stress assoziierten Krankheiten belegen konnten. Stattdessen mehren sich Hinweise, dass nicht generell Antioxidantien, sondern bestimmte Nahrungskomponenten intrazelluläre Signalprozesse und Genaktivitäten über Mechanismen beeinflussen, die nicht mit ihrer antioxidativen Wirkung in Zusammenhang stehen. Zu diesen Komponenten gehören Selen als integraler Bestandteil von Selenoproteinen, insbesondere von Glutathionperoxidasen (GPx), Nahrungsinhaltsstoffe mit entzündungshemmendem Potenzial und Vitamin E.

Ein Ziel unserer Abteilung ist es daher, die molekularen Mechanismen aufzuklären, über die Selen und entzündungshemmende Nahrungskomponenten die Krebsentwicklung im Darm beeinflussen. Als Kandidat haben wir eine GPx identifiziert, die bevorzugt im Darm vorkommt und die durch Bestandteile von Kreuzferen-

gewächsen (Abb. 1) induziert werden kann. Deshalb prüfen wir nun, ob eine Kombination von Selen und diesen, möglicherweise vor Krebs schützenden, Nahrungsbestandteilen synergistische Effekte aufweist. Zur Aufklärung der Mechanismen haben wir Zellkulturmodelle entwickelt und für *in vivo* Untersuchungen ein Mausmodell der entzündungsverstärkten Kanzerogenese etabliert. Nicht zuletzt untersuchen wir den Vitamin E-Stoffwechsel im Hinblick auf Wechselwirkungen mit dem Arzneimittelstoffwechsel sowie den Einfluss von Vitamin E auf die Aktivität von Genen, die im Zusammenhang mit typischen Mangelsymptomen stehen. Hierdurch wollen wir zur Aufklärung der immer noch unklaren physiologischen Vitamin E-Funktion beitragen.

Entzündung und Kanzerogenese Molekulare Mechanismen protektiver Nahrungsinhaltsstoffe

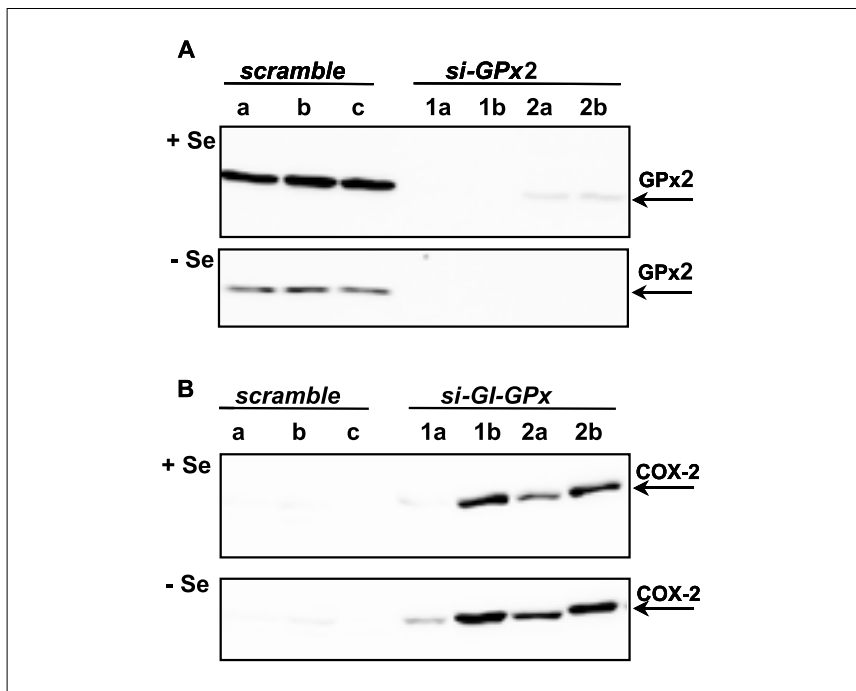
Antje Banning, Gaby-Fleur Böl,
Nadine Jurrmann, Christian Klein, Dirk Kluth,
Sophie Thalmann

Selen und Glutathionperoxidasen

Selen ist eine der wenigen Komponenten aus der Nahrung, für die ein antikanzero-gener Effekt in einer großen klinischen Studie beobachtet wurde. In Säugetieren ist Selen als Selenocystein in Selenoproteinen eingebaut. Fünf der ca. 30 im Menschen vorkommenden Selenoproteine sind Glutathionperoxidasen (GPx).



1 Tiefgefrorener Broccoli oder Brokkoli (*Brassica oleracea* var. *silvestris*) (von italienisch *broccoli*, „Kohlsprossen“). Brokkoli ist eine mit dem Blumenkohl eng verwandte Gemüsepflanze aus der Familie der Kreuzferengewächse, auch Kreuzblütengewächse genannt (*Brassicaceae*, ehemals *Cruciferae*).



▣ Unterdrückung der GPx2 Expression ermöglicht die COX2 Expression. HT29 Zellen wurden stabil mit Expressionsplasmiden transfiziert, die zwei verschiedene siRNAs für die GPx2 (si-GPx2 1 und 2) bzw. für eine unspezifische Sequenz enthielten (*scramble*). Als *scramble* Proben wurden 3 Klone (a, b, und c) und als GPx2-negative Proben 2 Klone für jede siRNA ausgewählt (1 a,b und 2 a,b). Die Zellen wurden für 3 Tage mit (50 nM) oder ohne Natriumselenit kultiviert und die Proteine auf GPx2 (A) und COX2 (B) Expression mittels *Western blotting* analysiert. Es ist klar zu sehen, dass COX2 nur exprimiert wird, wenn die GPx2 nicht vorhanden ist.

Da GPx Hydroperoxide reduzieren, wurden sie als antioxidative Enzyme klassifiziert. Neuere Ergebnisse zeigen jedoch für alle GPx unterschiedliche Funktionen, wobei mindestens zwei von ihnen eng mit der Kanzerogenese verknüpft sind. Hierbei handelt es sich um die Phospholipidhydroperoxid-GPx (PHGPx, GPx4) und die gastrointestinale GPx (GI-GPx, GPx2). Die PHGPx hemmt die Aktivität von Lipoxygenasen (LOX) und Cyclooxygenasen (COX), beides Schlüsselenzyme im Entzündungsgeschehen, die mit der malignen Entartung assoziiert sind. Zudem hemmt die PHGPx die Aktivierung von NFκB, einem weiteren Schlüsselfaktor der inflammatorischen Antwort, der unlängst als Regulator der entzündungsgetriebenen Kanzerogenese erkannt wurde. In Kooperation mit der Universität Gent fanden wir, dass eine Überexpression der PHGPx in L929 Fibrosarkomazellen: i) die COX2-Expression und folglich die Prostaglandin E2 (PGE₂)-Produktion hemmt; ii) den autonomen Loop unterbricht, über den PGE₂ die COX2 induziert; iii) die Induktion der COX2 durch den Tumor Nekrose Faktor-α (TNFα) verhindert; und iv) deutlich das Tumorwachstum verzögerte, wenn die Zellen in Nacktmäuse injiziert wurden.

Die GPx2 ist nicht ausschließlich im gastrointestinalen System exprimiert, sondern ist auch in Tumorzellen unterschiedlichen Ursprungs hochreguliert. Mehrere eigene Befunde sprechen für eine anti-inflammatorische und anti-kanzerogene Funktion der GPx2: i) das Gen der GPx2 wurde als Zielgen für den Transkriptionsfaktor Nrf2 identifiziert, der generell die Expression protektiver Enzyme aktiviert; ii) Sulforaphan, ein Nrf2-Aktivator und Antikanzerogen aus Kreuziferengemüse, induzierte die GPx2 *in vitro* und *in vivo*; iii) eine Unterdrückung der GPx2-Expression durch siRNA erhöhte deutlich die Expression der COX2 (Abb. 2) und dementsprechend die PGE₂-Produktion. Diese Beobachtungen stützen die Befunde von Chu et al. (*Cancer Research*, 2004) die in GPx1/GPx2 doppelt *knockout* Mäusen die Entwicklung von Colitis und Darmtumoren beschrieben. Die Induktion der GPx2 auf transkriptioneller Ebene eröffnet die Möglichkeit, ihre Expression durch eine konzertierte Aktion von Nrf2-Aktivatoren aus der Nahrung und der Selenversorgung zu optimieren. Die funktionelle Bedeutung dieses Konzeptes testen wir derzeit in dem Mausmodell einer entzündungsgetriebenen Kanzerogenese, das wir zusammen mit

▣ Down-regulation of GPx2 enables COX2 expression
HT29 cells were stably transfected with expression plasmids containing two different siRNAs for GPx2 (si-GPx2 1 and 2) or for an irrelevant sequence (*scramble*). Three clones were selected for *scramble* (a, b, and c) and two clones for each siRNA (1 a,b and 2 a,b). Cells were grown with (50 nM) or without sodium selenite for 3 days and proteins analyzed for GPx2 (A) and COX2 (B) expression by *Western blotting*. Clearly, COX2 is only expressed when GPx2 is absent.

nium is incorporated into selenoproteins as selenocysteine. Five of the about 30 selenoproteins present in humans are glutathione peroxidases (GPxs). Since GPxs reduce hydroperoxides they have been classified as antioxidant enzymes; however, recent findings demonstrate different functions for most of them and at least two are closely linked to carcinogenesis.

The phospholipid hydroperoxide GPx (PHGPx, GPx4) inhibits the activity of cyclooxygenases (COX) and lipoxygenases, which are key players in the inflammatory response and malignant transformation. In various cell culture models, it inhibited the activation of NFκB, another key player in the inflammatory response linked to inflammation-mediated carcinogenesis. In cooperation with the University of Gent, we found that overexpression of PHGPx in L929 fibrosarcoma cells i) inhibited COX2 expression and consequently prostaglandin E2 (PGE₂) production, ii) interrupted the autocrine loop by which PGE₂ induces COX2, iii) prevented COX2 induction by the tumor necrosis factor-α (TNF-α), and iv) strongly delayed tumor growth when cells were inoculated into nude mice.

The gastrointestinal GPx (GPx2) is not exclusively expressed in the gastrointestinal system, but is up-regulated in cancer cells of different origin. The following evidence points to an anti-inflammatory and anti-cancerogenic function of GPx2: i) GPx2 is controlled by the transcription factor Nrf2, which generally activates the expression of protective enzymes; ii) sulforaphane, a dietary Nrf2 activator, induces GPx2 *in vitro* and *in vivo*; iii) down-regulation of GPx2 by siRNA strongly enhances the expression of COX2, an enzyme associated with malignancy (Fig. 2), and the production of PGE₂ accordingly. The observations support the data of Chu et al. (*Cancer Research*, 2004), who

B Gene regulatory function of selected polyphenols
HepG2 cells were transiently transfected with reporter gene constructs containing the PXR responsive element, the CYP3A4 promoter, the Nrf2 responsive element (EpRE), or the GPx2 promoter. After 24 h they were incubated with pure polyphenols (upper section) or plant extracts (lower section, from top to bottom: blueberries, cloves, raspberries, allspice, thyme, walnuts) in the concentrations indicated for a further 24 h. Relative luciferase activity was estimated compared to untreated controls, which were set to 1. "Monofunctional inducers" (yellow) means induction of either phase 1 or phase 2 enzymes, "bifunctional" (blue) means induction of both. ** refers to the dry mass used for the extraction

described the development of colitis and intestinal tumors in GPx1/GPx2 double knockout mice.

The up-regulation of GPx2 at the transcriptional level opens up the possibility to optimize GPx2 expression by a concerted action of dietary Nrf2 activators and the selenium supply. The functional relevance of this concept will be tested in the mouse model of inflammation-driven carcinogenesis developed in cooperation with the Departments of Nutritional Toxicology and of Gastrointestinal Microbiology.

Polyphenols

Due to their phenolic structure, polyphenols have antioxidant functions *in vitro*. However, *in vivo* they cannot compete with the high concentrations of proteins, amino acids, lipids, and even DNA for scavenging putatively formed radicals. Therefore, the often-observed beneficial effects are not likely related to their antioxidant properties. We therefore tested whether they instead are able to up-regulate endogenous defense systems, e.g., PXR (pregnane X receptor)-regulated CYP3A4 (cytochrome P450 3A4) as an example for a phase 1 enzyme and the Nrf2-regulated GPx2 as an example for a novel Nrf2 target. CYP3A4 is involved in the detoxification of xenobiotics and drugs. An up-regulation can thus, in principle, be considered beneficial, but may also lead to adverse effects such as interference with drug metabolism (see also the Vitamin E project, which follows). Almost all of the selected compounds and extracts activated the CYP3A4 promoter (Fig. 1). Activation of the promoter did not always correlate with an activation of the isolated PXR

	Phase I		Phase II	
	PXR	CYP3A4	Nrf2	GPx2
Vitamin E	↑↑	↑↑	--	--
sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe				
Curcumin, 25 µM	↑↑	↑↑	↑	↑
EGCG*, 25 µM	--	↑↑	--	↓
Medox, 50 µg/ml**	↓	↑↑	--	↓
Quercetin, 25 µM	↓↓	↑↑	↑	↑↑↑
Resveratrol, 25 µM	↑	↑↑	↑	↑
Sulforaphan, 5 µM	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑
Pflanzenextrakte aus ...				
Blaubeeren, 3 mg/ml**	--	↑↑	--	--
Gewürznelken, 3 mg/ml	↑	--	--	↓↓↓
Himbeeren, 3 mg/ml	↑	↑	--	↓
Nelkenpfeffer, 3 mg/ml	--	↑↑↑	--	↑
Thymian, 3 mg/ml	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
Walnüssen 3 mg/ml,	--	↑	--	↓

* Epigallocatechingallat
** Angaben beziehen sich auf die pulverisierte Trockenmasse, die zur Extraktion eingesetzt wurde

■ monofunktionale Induktoren ■ bifunktionale Induktoren

B Genregulatorische Funktion ausgewählter Polyphenole

HepG2 Zellen wurden transient mit Reportergenkonstrukten, die das PXR responsive Element, den CYP3A4 Promotor, das Nrf2 responsive Element (EpRE) oder den GPx2 Promotor enthielten, transfiziert. Nach 24 h wurden sie mit reinen Polyphenolen oder Pflanzenextrakten in den angegebenen Konzentrationen für weitere 24 h inkubiert. Die relative Luciferase Aktivität wurde durch Vergleich mit den unbehandelten Kontrollen, die auf 1 gesetzt wurden, bestimmt. „Monofunktionale Induktoren“ bedeutet Induktion von entweder Phase 1 oder 2 Enzymen, „bifunktionale Induktoren“ bedeutet Induktion beider Enzyme.

den Abteilungen Ernährungstoxikologie und Gastrointestinale Mikrobiologie etabliert haben.

Polyphenole

Durch ihre phenolische Struktur haben Polyphenole *in vitro* antioxidative Funktionen. *In vivo* können sie aber nicht mit den hohen Konzentrationen an Proteinen, Aminosäuren und Lipiden um das Abfangen vermutlich gebildeter Radikale konkurrieren. Deshalb können die häufig beobachteten positiven Effekte nicht ihren antioxidativen Eigenschaften zugeschrieben werden. Wir haben deshalb getestet, ob sie stattdessen in der Lage sind, endogene Abwehrsysteme zu induzieren, wie z. B. das Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierte Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) als Beispiel für ein Phase 1-Enzym, und die Nrf2-regulierte GPx2 als ein Beispiel für ein neues Nrf2-Zielgen. CYP3A4 ist ein Schlüsselenzym für die Detoxifizierung von Fremdstoffen und

Arzneimitteln. Eine Induktion kann deshalb im Prinzip als vorteilhaft betrachtet werden, kann aber auch zu unerwünschten Nebeneffekten führen, wie z. B. einer Interferenz mit dem Arzneimittelmetabolismus (siehe auch Vitamin E-Projekt). Fast alle ausgewählten Verbindungen und Extrakte aktivierten den CYP3A4-Promotor (Abb. 1). Die Aktivierung des Promotors korrelierte nicht immer mit einer Aktivierung des isolierten PXR-Elements, was bedeutet, dass mehr als ein responsives Element durch die Verbindungen beeinflusst war. Die Aktivierung der CYP3A4-Expression lässt auch darauf schließen, dass die Verbindungen in den hier benutzten Konzentrationen offensichtlich als fremd erkannt wurden und deshalb eliminiert werden mussten. Die Aktivierung des GPx2-Promotors war nicht ganz so einheitlich, die effektivsten Aktivatoren waren hier Quercetin, Sulforaphan und Thymianextrakt. Diese Daten zeigen, dass Polyphenole endogene Ab-

wehrsyste durch unterschiedliche Mechanismen beeinflussen können, was zu vorteilhaften, aber auch zu unerwünschten Effekten führen kann. Die molekularen Mechanismen sollten deshalb bekannt sein, bevor gesundheitsfördernde Effekte vertrauenswürdig vorhergesagt werden können.

Metabolismus und genregulatorische Funktion von Vitamin E

Ramona Bahtz, Anja Boßecker, Christiane Bumke-Vogt, Anna Kipp, Dirk Kluth, Sandra Nell

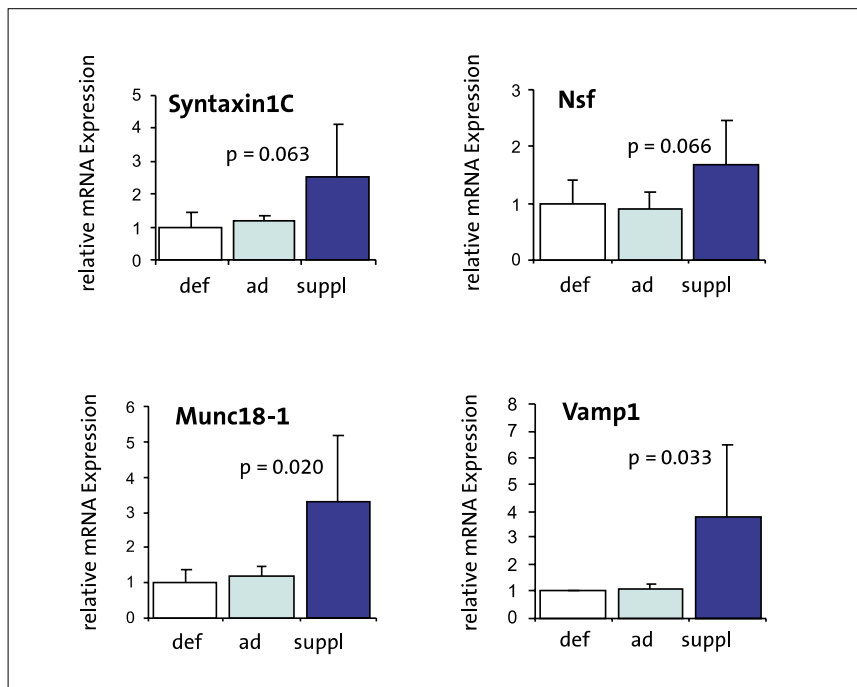
Während der letzten Jahre haben wir den Metabolismus der verschiedenen Vitamin E-Formen, Tocopherol und Tocotrienol, durch die Identifikation aller möglichen Zwischenprodukte über Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC), Gaschromatographie (GC) und ein Verfahren, das Flüssigkeits-Chromatographie mit Massenspektroskopie (LC-MS) koppelt, vollständig aufgeklärt, was inzwischen auch Einzug in Lehrbücher für Biochemie und Pharmakologie gefunden hat.

Alle Formen von Vitamin E, die nicht α -Tocopherol sind, werden bevorzugt abgebaut. Hierdurch kann die hohe Bioaktivität von α -Tocopherol erklärt werden. Der Mechanismus des Vitamin E-Abbaus umfasst eine ω -Hydroxylierung durch Cytochrom P450-Enzyme (CYP), Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat und die Exkretion über den Urin. Dieser Weg wird auch von Fremdstoffen und Arzneimitteln beschritten. Diese sind in der Lage, ihren eigenen Abbau durch Induktion der entsprechenden Enzyme zu stimulieren. Auch Vitamin E war in der Lage, das PXR-regulierte CYP3A4 in HepG2-Zellen zu induzieren, wobei Tocotrienole die höchste Effizienz aufwiesen. Auch *in vivo* induzierten hohe Dosen von α -Tocopherol Cyp3a11, das murine Homolog des humanen CYP3A4, während γ -Tocotrienol infolge seines hohen Abbaus keinen Effekt hatte. Dies zeigt nicht nur, dass hohe Dosen von α -Tocopherol wie Fremdstoffe eliminiert werden, sondern stellt auch den Nutzen einer üblich gewordenen Aufnahme von hohen Vitamin E-Dosen in Frage. Außerdem weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass

element, indicating that more than one responsive element was influenced. Activation of CYP3A4 expression also indicated that the concentrations used have been recognized as 'foreign' and therefore had to be eliminated. Activation of the GPx2 promoter was less consistent, the most potent activators being quercetin, sulforaphane, and thyme extract. The findings indicate that polyphenols may affect endogenous defense systems by distinct mechanisms leading to beneficial but also to adverse effects. The mechanisms have to be elucidated before potential health effects can reliably be predicted.

Metabolism and gene regulatory functions of vitamin E

During the last years we have elucidated the metabolism of tocopherols and tocotrienols by the identification of end products and all possible intermediates by high-pressure liquid chromatography (HPLC), gas chromatography (GC), and liquid chromatography – mass spectrometry (LC-MS). The metabolism has meanwhile made its entry into textbooks of biochemistry and pharmacology. All forms of vitamin E that are not α -tocopherol are preferentially degraded, providing an explanation for the high bioactivity of α -tocopherol. The mechanism of vitamin E degradation comprises an ω -hydroxylation by cytochrome P450 enzymes (CYP), conjugation with glucuronic acid or sulfate, and excretion via the urine. This pathway is also taken by xenobiotics and drugs that are able to induce their own degradation by inducing the required



4 Verifizierung von Microarray Daten mittels *Real Time Polymerase Chain Reaction (RT PCR)*
Zur Verifizierung der in den Microarrays als α -Tocopherol-reguliert gefundenen Genen des vesikulären Transports wurden die Gene für Syntaxin1C, den N-Ethylmaleimid-sensitiven Faktor (Nsf), Munc18-1 (auch Syntaxin-bindendes Protein, Stxbp, genannt) und das Vesikel-assoziierte Membranprotein1 (Vamp1) ausgewählt. Es wurden Leberproben von allen Tieren der entsprechenden Gruppen analysiert: def, (Futter mit defizientem α -Tocopherolgehalt, 5 mg/kg Futter, n=3); ad, (Futter mit adäquatem α -Tocopherolgehalt, 15 mg/kg Futter, n=6); und suppl, (Futter mit supplementiertem α -Tocopherolgehalt, 132 mg/kg Futter, n=6). Die Amplifikation erfolgte mit spezifischen Primern im Mx3005^{PM} QPCR System (Stratagene) und dem IQTM SYBR Green Supermix (Biorad). Die p-Werte wurden durch one-way ANOVA Analyse ermittelt und sind für die Unterschiede zwischen der supplementierten und adäquaten Gruppe angegeben.

4 Verification of microarray data by means of real-time PCR
To verify the regulation of genes involved in vesicular transport by α -tocopherol as found in microarrays, genes for syntaxin1C, N-ethylmaleimide sensitive factor (Nsf), Munc18-1 (also named syntaxin-binding protein-1, Stxbp-1), and vesicle-associated membrane protein-1 (Vamp1) were selected. Livers from all animals of the respective groups were analyzed: def (diet deficient in α -tocopherol, 5 mg/kg diet, n=3); ad, (diet adequate in α -tocopherol, 15 mg/kg diet, n=6); suppl, (diet supplemented with α -tocopherol, 132 mg/kg diet, n=6). Amplification was performed with specific primers in an Mx3005^{PM} QPCR System (Stratagene) and the IQTM SYBR Green Supermix (Biorad). p-Values were calculated by one-way ANOVA and are indicated for differences between the supplemented and the adequate group.

5 Stimulation of degranulation of RBL cells by α -tocopherol
RBL-2H3 mast cells were grown with indicated concentrations of α -tocopherol for 3 days. Then exocytosis was triggered with 0.4 μ M ionomycin/4nM PMA for 30 min. The percentage of β -hexosaminidase release was calculated relative to the total β -hexosaminidase activity and normalized to the amount obtained from control cells (without α -tocopherol). Values are means \pm SD (n=3). ** p < 0.01 vs unsupplemented cells. Similar results were obtained in a PC12 cell model.

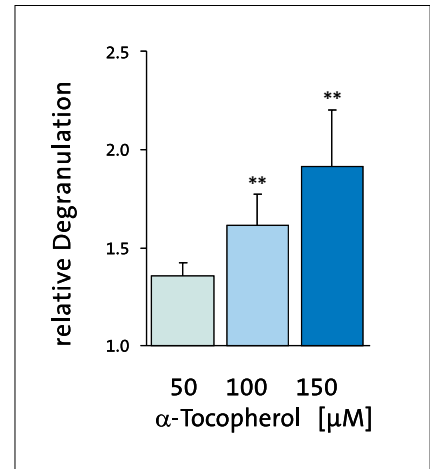
enzymes. Accordingly, vitamin E was detected to induce the PXR-driven CYP3A4 in cultured HepG2 cells, with tocotrienols exhibiting the highest efficiency. In vivo, high amounts of α -tocopherol induced Cyp3a11, the murine homolog of human CYP3A4, whereas γ -tocotrienol, due to its rapid degradation, did not show any effect. This demonstrates that high dosages of α -tocopherol are eliminated like xenobiotics and can induce drug metabolism. The data thus questions the benefit of high dosages of vitamin E as dietary supplement and further points to possible adverse effects due to interference with drug therapy.

Having shown that α -tocopherol is able to influence gene activity in principle, we performed microarray analyses of liver RNA from mice fed diets with differing α -tocopherol content. We did not find further genes of xenobiotic metabolism to be increased by α -tocopherol. Instead, of the 389 regulated genes in mice supplemented with α -tocopherol compared to deficient mice, 121 were involved in the vesicular transport and with approximately 30 % of all regulated genes were highly over-represented. The up-regulation of genes was confirmed for selected key regulators of the vesicular transport (syntaxin1C, vesicle-associated membrane protein-1 (Vamp1), Munc18-1, and Nsf) by real-time PCR (polymerase chain reaction) (Fig. 4). At the functional level, enhancement of α -tocopherol-stimulated exocytosis was shown in two different cell culture systems (Fig. 5). A role of α -tocopherol in (synaptic) vesicular transport can best explain the disorders typical of vitamin E deficiency, i.e., female infertility and neuronal dysfunction. This novel perspective of vitamin E research offers the chance to finally unravel the enigma of the molecular function of this particular vitamin.

5 Stimulation der Degranulation von basophilen Rattenleukämiezellen (RBL-2H3) durch α -Tocopherol
RBL-2H3 Mastzellen wurden mit der angegebenen Konzentration α -Tocopherol für 3 Tage kultiviert. Danach wurde die Exocytose durch Behandlung mit 0.4 μ M Ionomycin und 4 nM Phorbol-Myristat-Acetat (PMA) für 30 min stimuliert. Der prozentuale Anteil an sezernierter β -Hexosaminidase wurde relativ zur Gesamt- β -Hexosaminidase Aktivität bestimmt und auf Zellen, die ohne α -Tocopherol kultiviert wurden, normalisiert. Die Werte sind Mittelwerte \pm SD (n=3). ** p < 0.01 gegen unsupplementierte Zellen. Ähnliche Ergebnisse wurden mit einem PC12 Zellmodell erzielt.

eine Interferenz des Vitamin E-Metabolismus mit dem Fremdstoffmetabolismus zu unerwünschten Nebeneffekten während einer Arzneimitteltherapie führen könnte.

Nachdem klar war, dass α -Tocopherol prinzipiell in der Lage ist, Genaktivitäten zu beeinflussen, untersuchten wir mithilfe von Microarray-Analysen die globale Genexpression in Lebern von Mäusen, die mit Diäten unterschiedlichen Tocopherol-Gehalts gefüttert wurden. Wir fanden keine weiteren Gene des Fremdstoffmetabolismus, die durch α -Tocopherol beeinflusst waren. Stattdessen waren 121 der in der α -Tocopherol-supplementierten Gruppe im Vergleich zur α -Tocopherol-defizienten Gruppe regulierten 389 Gene am vesikulären Transport beteiligt. Mit einem Anteil von ca. 30 % an den regulierten Genen waren sie deutlich überproportional vertreten. Die Induktion von Genen ausgewählter Schlüssel-



proteine des vesikulären Transportes (Syntaxin1C, Vesikel-assoziiertes Membranprotein-1, Munc18-1 und Nsf) wurde durch *Real Time Polymerase Chain Reaction (RT PCR)* verifiziert (Abb. 4). Eine α -Tocopherol-stimulierte Exocytose wurde auf funktioneller Ebene in zwei verschiedenen Zellkultursystemen bestätigt (Abb. 5). Eine Funktion von α -Tocopherol im (synaptischen) vesikulären Transport kann die für einen Vitamin E-Mangel typischen Symptome, wie z.B. Fertilitäts- und neurologische Störungen, erklären. Diese neue Perspektive der Vitamin E-Forschung bietet die Chance, das noch immer nicht gelüftete Geheimnis der Essentialität von Vitamin E zu verstehen.

Technische Mitarbeiter/innen

Jörg Bittner
Stefanie Deubel
Elvira Krohn

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Banning, A., Brigelius-Flohé, R.: NF-kappaB, Nrf2, and HO-1 interplay in redox-regulated VCAM-1 expression. *Antioxid. Redox Signal.* 7, 889–899 (2005).

Banning, A., Deubel, S., Kluth, D., Zhou, Z., Brigelius-Flohé, R.: The GI-GPx gene is a target for Nrf2. *Mol. Cell. Biol.* 25, 4914–4923 (2005).

Böl, G.-F., Jurrmann, N., Brigelius-Flohé, R.: Cellular trafficking of the IL-1RI-associated kinase-1 requires intact kinase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 332, 279–287 (2005).

Heirman, I., Ginneberge, D., Brigelius-Flohé, R., Hendrickx, N., Agostinis, P., Brouckaert, P., Rottiers, P., Grooten, J.: Blocking tumor cell eicosanoid synthesis by GPx4 impedes tumor growth and malignancy. *Free Radic. Biol. Med.* 40, 285–294 (2006).

Jurrmann, N., Brigelius-Flohé, R., Böl, G.F.: Curcumin blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by inhibiting the recruitment of the IL-1 receptor-associated kinase IRAK in murine thymoma EL-4 cells. *J. Nutr.* 135, 1859–1864 (2005).

Kluth, D., Landes, N., Pfluger, P., Müller-Schmehl, K., Weiss, K., Bumke-Vogt, C., Ristow, M., Brigelius-Flohé, R.: Modulation of Cyp3a11 mRNA expression by alpha-tocopherol but not gamma-tocotrienol in mice. *Free Radic. Biol. Med.* 38, 507–514 (2005).

Kluth, D., Banning, A., Paur, I., Blomhoff, R., Brigelius-Flohé, R.: Modulation of pregnane X receptor- and electrophile responsive element-mediated gene expression by dietary polyphenolic compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 42, 315–325 (2007).

Singh, A., Rangasamy, T., Thimmulappa, R.K., Lee, H., Osburn, W.O., Brigelius-Flohé, R., Kensler, T.W., Yamamoto, M., Biswal, S.: Glutathione peroxidase 2, the major cigarette smoke-inducible isoform of GPX in lungs, is regulated by Nrf2. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 35, 639–650 (2006).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Brigelius-Flohé, R., Banning, A.: Part of the series: from dietary antioxidants to regulators in cellular signaling and gene regulation. Sulfuraphane and selenium, partners in adaptive response and prevention of cancer. *Free Radic. Res.* 40, 775–787 (2006).

Brigelius-Flohé, R.: Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. *Biol. Chem.* 387, 1329–1335 (2006).

Brigelius-Flohé, R.: Induction of drug metabolizing enzymes by vitamin E. *J. Plant Physiol.* 162, 797–802 (2005).

Buchbeiträge/Book Articles

Brigelius-Flohé, R.: Vitamin E. In: Dunkelberg, H., Gebel, T., Hartwig, A. (eds.) *Handbuch der Lebensmitteltoxikologie*. Bd. 4, Wiley-VCH, Weinheim, 2027–2057 (2007).

Löffler, G., Brigelius-Flohé, R.: Vitamine. In: Löffler, G., Petrides, P. E., Heinrich, P.C. (eds.) *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Verlag, Heidelberg, 679–712 (2006).

Polidori, M.C., Sies, H., Stahl, W., Brigelius-Flohé, R.: Vitamin E, metabolism and biological activity of metabolic products. In: Preedy, V.R., Watson, R.R. (eds.) *The Encyclopedia of Vitamin E*. CAB International Publishing (2006).

Herausgeberschaften/Editors

Brigelius-Flohé, R., Joost, H.G. *Nutritional Genomics. Impact on Health and Disease*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2006).

Drittmittelprojekte External Funding

Regulation der Genexpression durch Vitamin E unter besonderer Berücksichtigung von Genen für Fremdstoff-metabolisierende Enzyme

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.08.2004 – 31.12.2007

Regulation of the tissue-specific expression of individual glutathione peroxidases im DFG-Schwerpunkt 1087: Selenoproteine – Biochemische Grundlagen und klinische Bedeutung

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.08.2004 – 31.01.2008

Nutritional Counseling Center (EBZ)

Head: Dr. Christiana Gerbracht

Frozen jumbo pizzas or carry-out sandwiches – significant changes in food availability and in eating habits have taken place over the last few years. As a result, nutrition-associated diseases such as obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases are increasing. The consumer wants enjoyable and time-saving foods, often in contrast to traditional dietary recommendations. New concepts of counseling are required to develop strategies to harmonize scientifically-based dietary recommendations with consumer needs.

The aim of the Nutritional Counseling Center is to provide practical advice based on new and future-oriented findings of nutritional research. In 2005 and 2006, nearly 300 persons were individually counseled, mostly on weight reduction. The personnel of the EBZ focus their counseling on the metabolic and personal situation of each individual. In this context, energy and nutrient intake as well as eating habits were analyzed by means of 4-day food diaries. A personal counseling concept helps overweight individuals to change their behavior in relation to nutrition and physical activity. This new strategy aims to strengthen their personal responsibility and competence in order to achieve a long-term improvement in body weight and health. This requires 6 to 8 sessions per person. In order to evaluate the efficacy of our weight-management program, a pilot study over several years was begun in 2000 with 109 participants in closed groups. In order to assess the effectivity and efficiency, anthropometric data, clinical-biochemical parameters, dietary behavior, and physical activity are determined at regular intervals.

In addition to local counseling, the EBZ responded in the past 2 years to over 1,500 requests for information by telephone or by mail. The main topics were questions on weight reduction (27 %) and specific foods (21 %) as well as metabolic disorders and gastrointestinal diseases (each 9 %). Furthermore, the staff of the EBZ serves the “Brandenburg Olympic Training Centers” the Brandenburg Ministry of Health (MASGF), the “aid” (public information service for consumer rights, nutrition, and agriculture), and the media in an advisory capacity.

Jumbo-Pizza aus dem Kühlregal oder belegtes Brötchen aus der Bäckerei – das Lebensmittelangebot und die Ernährungsgewohnheiten haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Als Folge hiervon treten ernährungsbedingte Krankheiten, wie extremes Übergewicht (Adipositas), Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, in unserer Gesellschaft immer häufiger auf. Da der Wunsch der Verbraucher nach Genuss und Zeitersparnis oft im Gegensatz zu den klassischen Ernährungsempfehlungen steht, sind neue Beratungskonzepte erforderlich, um die wissenschaftlich begründeten Empfehlungen und die Bedürfnisse des Verbrauchers in Einklang zu bringen.

Das EBZ hat sich zum Ziel gesetzt, aktuelle und zukunftsweisende Erkenntnisse der Ernährungsforschung in anwendungsorientierten Beratungen zu vermitteln. Nahezu 300 Personen nutzten in den Jahren 2005 und 2006 das Angebot einer persönlichen Ernährungsberatung vor Ort, vorwiegend zum Thema Gewichtsreduktion. Die EBZ-Mitarbeiterinnen richten ihre Beratungsgespräche auf die jeweilige Stoffwechsel- und Lebenssituation der Ratsuchenden aus. Hierzu erfassen und analysieren sie beispielsweise mit Hilfe von 4-tägigen Ernährungsprotokollen die Energie- und Nährstoffversorgung sowie das Essverhalten. Übergewichtige werden durch ein personenzentriertes Beratungskonzept unterstützt, ihr Ess- und Bewegungsverhalten zu ändern. Diese neue Strategie zielt darauf ab, die Eigenverantwortung und

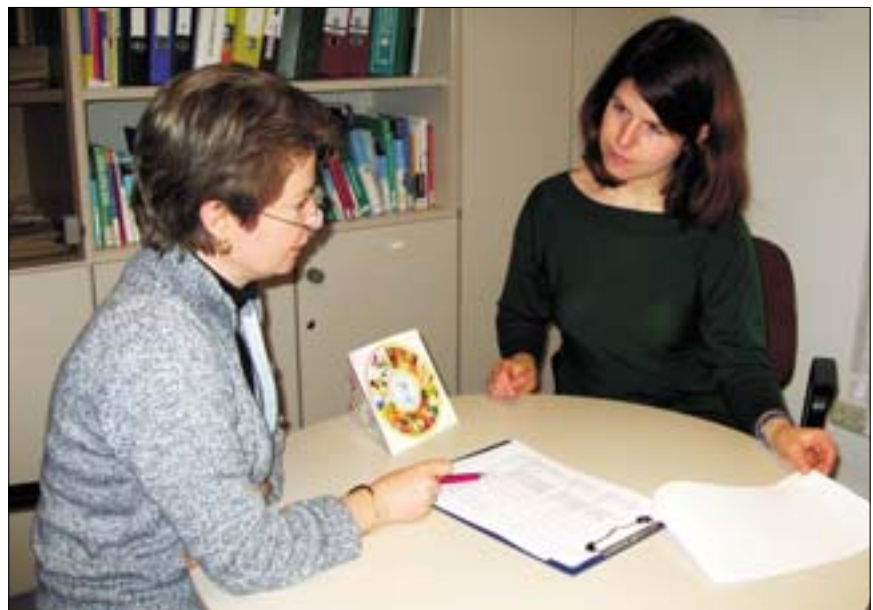
die Handlungskompetenz der Übergewichtigen zu steigern, um so ihr Gewichts- und Gesundheitsmanagement langfristig zu verbessern. Pro Person sind etwa 6–8 Gespräche notwendig. Seit dem Jahr 2000 betreuen die Mitarbeiterinnen zudem ein mehrjähriges Gruppenprogramm (Pilotprojekt) mit 109 Teilnehmer/innen, durch das dieses neue Beratungskonzept bewertet werden soll. Um die Effektivität und Effizienz abschätzen zu können, kontrollieren die EBZ-Mitarbeiterinnen in regelmäßigen Abständen die anthropometrischen und klinisch-biochemischen Parameter und untersuchen das Ess- und Bewegungsverhalten der Probanden.

Neben den Beratungen vor Ort beantworteten die Mitarbeiterinnen des EBZ in den letzten 2 Jahren mehr als 1.500 telefonische und schriftliche Anfragen. Am häufigsten stellten die Ratsuchenden Fragen zu gewichtsreduzierenden Maßnahmen (27 %), zu Lebensmitteln (21 %) sowie zur Ernährung bei Stoffwechselerkrankungen und gastrointestinalen Beschwerden (jeweils 9 %).

Des Weiteren stehen die Mitarbeiterinnen des Beratungszentrums den brandenburgischen Olympiastützpunkten, den Arbeitsgemeinschaften des aid infodienst Verbraucherschutz, Ernährung, Landwirtschaft e.V. und des brandenburgischen Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Familie sowie den Medien in beratender Funktion zur Verfügung.

Technische Mitarbeiterin

Christine Hofmann



1 Ernährungsberaterin Christiana Gerbracht (l.) im Beratungsgespräch

1 Nutritional counselor Christiana Gerbracht (l.) at a counseling session.

Max Rubner Laboratory (MRL)

Head: Dr. Reinhart Kluge

The Max Rubner Laboratory (MRL), DIfE's central animal facility, was built to meet the latest standards in laboratory-animal care. The past two-year period saw a significant increase in the number of laboratory animals due to new research projects. This was especially the case with genetically modified mouse strains because additional animal models from cooperating project groups were transferred to the MRL. In order to maintain high microbiological standards despite the increase in the number of animals and to protect the in-house strains, special housing systems (so-called IVCs, i.e., individually ventilated cages) were set up. The staff of MRL met the enhanced demand for more space by restructuring several barrier areas for experiments and animal care.

In addition to caring for the experimental animals, MRL specialists certified in laboratory-animal science advise scientists on performing animal experiments and completing the applications required by law for experiments with laboratory animals. Furthermore, they carry out training of biological laboratory technicians and students.

The following special techniques facilitate the investigation of scientific questions:

- Indirect calorimetric measurements at different ambient temperatures
- Metabolic studies in metabolic cages
- Quantitative and chronological monitoring of food and water intake as well as food preference
- Measurement of body temperature and physical activity
- In vivo analysis of whole-body composition by x-ray (DEXA) and nuclear magnetic resonance (NMR)
- Implantation of transponders and mini-pumps to ensure a continuous monitoring of various parameters and application of test substances
- Blood pressure measurement
- Breeding and housing of rats under gnotobiotic conditions
- Breeding and genetic monitoring of special strains of mice
- Preparation and processing of specified diets

Im Max-Rubner-Laboratorium (MRL) ist die nach modernstem Standard eingerichtete, zentrale Tierhaltung des DIfE untergebracht. Aufgrund neuer Forschungsprojekte nahm innerhalb des Berichtszeitraumes von 2005 bis 2006 die Anzahl der Versuchstiere im MRL stark zu. Insbesondere stieg die Zahl gentechnisch veränderter Mausexemplare – nicht zuletzt durch zusätzlich übernommene Tiermodelle kooperierender Arbeitsgruppen. Um trotz der vielen hinzugekommenen Tiere den hohen hygienischen Standard halten zu können und um bereits im Haus vorhandene Tierstämme vor Kontaminationen zu schützen, wurden spezielle Haltungseinrichtungen etabliert. Beispielsweise wurde ein System eingeführt, bei dem die Käfige einzeln zu belüften sind (IVC*- System). Den gestiegenen räumlichen Bedarf glichen die MRL-Mitarbeiter aus, indem sie einzelne Barrierebereiche für Experimente und Tierhaltung umstrukturierten.

Neben der Betreuung und Pflege der Tiere berät das versuchstierkundliche Fachpersonal des MRL auch die tierexperimentell tätigen Wissenschaftler in Fragen der Antragstellung und Versuchsdurchführung. Gleichzeitig bilden die MRL-Mitarbeiter Biologielaboranten und Studenten aus.

Nachstehend genannte Techniken ermöglichen die Umsetzung der wissenschaftlichen Fragestellungen:

Spezielle Techniken im MRL:

- Energie- und Substratumsatzmessungen (indirekte Kalorimetrie) bei verschiedenen Umgebungstemperaturen
- Stoffwechseluntersuchungen in Stoffwechselläufigen
- Zeitliche und quantitative Erfassung der Nahrungs- und Wasseraufnahme sowie Nahrungspräferenzen
- Messung der Körpertemperatur und der Aktivität
- Bestimmung der Körperzusammensetzung am lebenden Tier mit Hilfe von Röntgenstrahlung (DEXA) sowie Kernspin (NMR)
- Transponder- und Minipumpenimplantation, um eine kontinuierliche Messung verschiedener Parameter und eine kontinuierliche Wirkstoffapplikation zu ermöglichen
- Blutdruckmessungen
- Generierung, Zucht und Haltung gnotobiotischer Ratten
- Zucht von genetisch kontrollierten Spezialstämmen der Maus
- Herstellung und Pelletierung spezieller Futtermischungen

Technische Mitarbeiter/innen

Ines Grüner
Siegfried Güldenpenning
Birgit Hase
Swetlana König
Janet Krause
Janina Kröner
Ute Lehmann
Carola Plaue
Roger Schulz
Elvira Steinmeyer
Elke Thom
Kerstin Weinert

*IVC = *Individually Ventilated Cages*



Ehrungen und Forschungspreise**Honors and Awards**

- Tanja Dreja (PHA):
EUGENE2 Young Investigator Project Award, 2006
- Susanne Neschen (PHA):
Menarini-Preis der Berlin-Chemie AG, 2006
- Katharina Nimptsch (EPI):
Oecotrophica-Preis für die beste Diplomarbeit des VDOe, 2005
- Tobias Pischon (EPI):
Nachwuchspreis der Dt. Gesellschaft für Epidemiologie, 2006
- Natalia Rudovich (KLE):
Förder-Preis des Instituts Danone für Ernährung e.V., 2005
- Mandy Schulz (EPI):
Nachwuchspreis der Dt. Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie, 2005
- Joachim Spranger (KLE):
Heisenberg-Stipendium der DFG, 2006
- Isabel Göhring (KLE):
Posterpreis (NUGO Week), 2005
- Sandra Nell (BIM):
Posterpreis (43. Wiss. Kongress der DGE), 2006
- Sandra Nell (BIM):
Best Poster (13th FSV meeting Dornburg), 2006
- Natalia Rudovich (KLE):
Best Abstract Award (Amsterdam Diabetes Forum), 2006
- Stephan Scherneck (PHA):
Posterpreis (5th Annual Meeting of the Complex Trait Consortium Chapel Hill, NC), 2006
- Heike Vogel (PHA):
Posterpreis (5th Annual Meeting of the Complex Trait Consortium Chapel Hill, NC), 2006

Habilitationen · Habilitations

- Gaby-Fleur Böhl (BIM):
Interkonversion zellulärer Signaltransduktionsprozesse durch Phosphorylierung und Redoxregulation.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Joachim Spranger (KLE):
Cytokines as pleiotropic modulators in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and specific vascular complications.
Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2005

Berufungen · Appointments

- Kerstin Klipstein-Grosbusch (EPI):
Associate Professor, School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, SA, 2005
- Ralf Stohwasser (PML):
Professur für Biochemie, FH Lausitz, 2005
- Felicitas Taugner (MRL):
W2-Professur für Veterinär-Pathologie, Justus-Liebig-Universität Giessen, 2006 (abgelehnt)

Dissertationen · Dissertations

- Antje Banning (BIM):
Selenabhängige Glutathionperoxidasen als Mediatoren und Ziele der intrazellulären Redoxregulation: Identifizierung der GI-GPx als Ziel für Nrf2 und der PHGPx als Regulator redoxsensitiver Signalkaskaden.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Nicole Brune (MOGE):
Charakterisierung der intrazellulären Transportmechanismen von Somatostatinrezeptoren der Subtypen 1 und 3 der Ratte.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Anne-Sophie Carlo (MOGE):
Ontogeny of leptin signalling in the rat hypothalamus: Evidence for selective leptin insensitivity.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Thomas Clavel (GAMI):
Abbau des diätischen Lignans Secoisolariciresinol-Diglucosid durch humane intestinale Bakterien.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Barbora Drzikova (PML):
Haferprodukte mit modifiziertem Gehalt an β -Glucanen und resistenter Stärke und ihre Effekte auf den Gastrointestinaltrakt unter In-vitro und In-vivo Bedingungen.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Özlem Gögebakan (KLE):
Die Rolle des Endothelinsystems in der Pathogenese der DOCA-salzinduzierten Hypertonie und Albuminurie bei der MWF-Ratte.
Charité Universitätsmedizin Berlin, 2006
- Christin Heidemann (EPI):
Identifizierung und Charakterisierung eines mit dem Risiko für Typ-2-Diabetes assoziierten Ernährungsmusters in der EPIC-Potsdam-Studie.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2006
- Nadine Jurrmann (BIM):
Die Hemmung der Bildung des Interleukin-1-Rezeptorkomplexes als redoxregulierter antiinflammatorischer Mechanismus.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Dirk Kluth (BIM):
Vom Antioxidanz zum Genregulator: Transkriptionelle Regulation von Phase I- und Phase II-Enzymen durch Vitamin E und antioxidative sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Nico Landes (BIM):
Vitamin E – elucidation of the mechanism of side chain degradation and gene regulatory functions.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Anja Machowetz (BMS):
Untersuchung kardioprotektiver Wirkungen des Olivenöles und seiner phenolischen Komponenten in einer Gruppe gesunder deutscher Männer.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Ruchika Mohan (GAMI):
Microbial colonization of the gastrointestinal tract of preterm infants: Microbial diversity and new ways of prevention of infections.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Susanne Müller (GAMI):
Einfluss von Alter und Ernährung auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und auf ausgewählte Parameter der Darmfunktion bei vier europäischen Studiengruppen (Querschnittsstudie).
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Mandy Osterloh-Quiroz (ETOX):
Optimierung der Expressionsstärke von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen in Bakterien und permanenten Zellkulturen für toxikologische Untersuchungen.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Manja Reimann (BMS):
Der Einfluss von diätisch verabreichten Sojaisoflavonen auf den Homocysteinemetabolismus und die Endothelfunktion bei gesunden, postmenopausalen Frauen.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Kristin Schmiedeberg (MOGE):
Molekulare Klonierung, Charakterisierung und Struktur-Funktionsbeziehungen von olfaktorischen Rezeptoren für Schlüsselaromastoffe.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Mandy Schulz (EPI):
Examination of the association between fruit and vegetable consumption and risk of epithelial ovarian cancer in the EPIC study – a comparative analysis of the impact of calibration of dietary data in a multi-center study.
TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2006
- Elena Shirokova (MOGE):
Functional genomics of olfactory and pheromone receptors by reconstitution of their signal transduction in human HeLa cells.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005
- Yasmin Sommer (ETOX):
5-(Hydroxymethyl)-2-furfural: Sulfokonjugation und ihre Bedeutung für die Genotoxizität.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2006
- Karen Wagner (BMS):
nTOBEC – Eine neue Methode zur Erfassung der Körperzusammensetzung.
Uni Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2005

2005

Rehbrücker Kolloquien

Rehbrücker Lectures

26.01.2005	Gerd Assmann Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, Münster	Risk assessment for myocardial infarction and stroke
02.03.2005	Yukihiko Sugimoto Kyoto University, J	Prostaglandin E receptor subtypes as a drug target in adipose tissue, bone, colitis, and cancer
11.04.2005	Steve Woods University of Cincinnati, USA	Interactions of the adiposity signals leptin and insulin in the control of energy balance
20.04.2005	Jan B. Krauß, Jörg Zwicker BOEHMERT & BOEHMERT, München	Einführung in die Besonderheiten von Patenten im Bereich Biotechnologie
20.04.2005	Anja Zimmermann, Thies Matzke Ascenion GmbH, München	Wissen als Ware
27.04.2005	Rudolf Kaaks IARC Lyon, F	Excess weight, physical activity and cancer risk: Epidemiology and possible mechanisms
01.06.2005	Otmar Huber Charité-Universitätsmedizin Berlin	New modulators of the TCF/ β -catenin signalling activity
15.06.2005	Oliver Liesenfeld Charité-Universitätsmedizin Berlin	Organspecific immune responses to <i>Toxoplasma gondii</i> – from the gut to the brain
06.09.2005	Randy Seeley University of Cincinnati, USA	The weighty role of the brain in obesity: Novel proteins that regulate energy balance
14.09.2005	Marcus Schindler Boehringer Ingelheim Pharma, Biberach	In vivo efficacy testing of anti-obesity compounds
19.10.2005	Paolo Bazzicalupo Istituto di Genetica e Biofisica, Neapel, IT	How does <i>C. elegans</i> taste bitter?
14.11.2005	Dieter Häussinger Universität Düsseldorf	Cell biology and clinical aspects of liver cell hydration

Symposien, Workshops, andere Veranstaltungen

Symposia, Workshops, other Events

19.01.2005	DfE-Symposium Prof. Hans-Georg Joost (PHA)	Funktionelle Genomik ernährungsbedingter Erkrankungen
Jan–Apr 2005	Ärzte-Fortbildung	Kurs Ernährungsmedizin
19.–21.05.2005	NUGO-Workshop Dr. Manuela Bergmann (EPI)	Bioethik
21.–25.05.2005	25. Blankenese Conference Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Signalling in Sensory Systems
18.07.2005	Summer School Prof. Dr. Heiner Boeing (EPI)	Ernährungsepidemiologie

2006

Rehbrücker Kolloquien

Rehbrücker Lectures

01.03.2006	Thomas Hummel TU Dresden	The role of psychophysics, electrophysiology, and imaging techniques in the acquisition of human olfactory perception
12.04.2006	Alvaro L. Ronco Latinoamerican Center of Human Economy, Montevideo, UR	Anthropometry and breast cancer
20.04.2006	Volker Arlt Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK	Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies

03. 05. 2006	Joachim Thiery Universitätsklinikum Leipzig	New insights in the genetics of sterol metabolism and atherosclerosis
17. 05. 2006	Margriet Ouwens, Elena Korshennikova Leiden University Medical Centre, NL	Insulin resistance and fat: molecular basis of complex relationships
07. 06. 2006	Thomas Hofmann Universität Münster	The molecular world of taste compounds
12. 07. 2006	Markku Laakso Kuopio University Hospital, SF	Genetics of type 2 diabetes: lessons from the finnish diabetes prevention study
11. 09. 2006	Nurit Kaiser Hadassah University Hospital, Jerusalem, IS	Psammomys obesus: A model of nutrition-induced type 2-like diabetes
25. 09. 2006	Jennie Brand-Miller University of Sydney, AUS	Glycemic index and glycemic load: optimising the cardiovascular outcomes of weight loss
27. 09. 2006	Sigurd Lenzen Medizinische Hochschule Hannover	Oxidative stress and beta cell death in diabetes
04. 10. 2006	Stefan Rose-John CAU Kiel	The paradigm of IL-6 trans-signaling in inflammation and cancer
11. 10. 2006	Johannes von Lintig Universität Freiburg	Cleave it or leave it: Carotenoids and their roles in vitamin A-dependent processes
25. 10. 2006	Fritz Schick Universität Tübingen	Monitoring of lipid metabolism in liver and skeletal musculature by magnetic resonance spectroscopy and imaging techniques
26. 10. 2006	Jesse Roth Albert Einstein College of Medicine, New York, USA	Paradigm shifts, large and small
01. 11. 2006	Sari Mäkelä University of Turku, SF	Dietary polyphenols as modulators of estrogen signaling
08. 11. 2006	Ulrich Boehm Center for Molecular Neurobiology, Hamburg	Feedback loops link odor and pheromone signaling with reproduction
15. 11. 2006	Rainer Duchmann Charité-Universitätsmedizin Berlin	Role of bacteria specific T cells in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases and their rheumatic manifestations
22. 11. 2006	Wolfgang Langhans ETH Zürich, CH	Mechanisms of acute phase anorexia
29. 11. 2006	Oluf Pedersen Steno Diabetes Center Copenhagen, DK	Genetic and behavioural risk factors in the pathogenesis of metabolic disorders
06. 12. 2006	Rolf Gebhardt Universität Leipzig	Biochemische und pharmakologische Wirkungen von Pflanzeninhaltsstoffen – Möglichkeiten und Grenzen der in vitro Testung
13. 12. 2006	Vincenzo Di Marzo Istituto di Chimica Biomolecolare, Napoli, IT	The role of the endo-cannabinoid system in nutrition and metabolomics
13. 12. 2006	Loraine Agius Newcastle University, UK	Regulation of glucokinase in liver and pancreatic beta-cells

Symposien, Workshops, andere Veranstaltungen Symposia, Workshops, other Events

Jan–Apr 2006	Ärzte-Fortbildung	Kurs Ernährungsmedizin
21.–24. 02. 2006	DIOGENES Prof. Heiner Boeing (EPI)	Consortium Meeting
01.–02. 03. 2006	NUGO-Workshop	Management/Integration Meeting
20.–24. 05. 2006	26. Blankenese Conference Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	From Feeding Behavior to Metabolic Diseases
01.–02. 06. 2006	NUGO-Workshop	Textmining & Knowledge Extraction
24. 07. 2006	Summer School Prof. Heiner Boeing (EPI)	Ernährungsepidemiologie

Was ist gesünder, Butter oder Margarine? Können probiotische Joghurts uns vor Krankheiten schützen? Ist Süßstoff schädlich? Was kann man tun, um sein Diabetesrisiko zu senken? Wie sinnvoll sind Nahrungsergänzungsmittel? Haben Sie einen Experten, der etwas zum Thema „Nutrigenomik“ sagen kann?

Dies ist ein kleiner Ausschnitt der über 1.800 Fragen, die Bürger und Journalisten in den letzten 2 Jahren an die Mitarbeiterinnen der DIfE-Pressestelle richteten. Viele der Anfragen beantworteten wir selbst, vermittelten aber auch zahlreiche Interviews an DIfE-Experten. Die vielen Hintergrundgespräche und ein 2006 veranstalteter Presseworkshop zum Thema „Satt, gesund und glücklich? Neue Erkenntnisse aus der Gesundheitsforschung“ stärkten zudem die gute Zusammenarbeit mit den Medien. Durch Pressemitteilungen informierten wir die Öffentlichkeit über neue und wichtige Forschungsergebnisse des Instituts. Als Resultat standen das DIfE und seine Wissenschaftler im Berichtszeitraum gut 150 Mal im Mittelpunkt von Fernseh- sowie Rundfunkbeiträgen. Mehr als 1.000 Mal wurden das Institut und seine Mitarbeiter in Zeitungs-, Internet- und Zeitschriftenartikeln zitiert. Auch im Ausland berichteten Journalisten über die am DIfE gefundenen wissenschaftlichen Ergebnisse. Eine Auswahl der Medienpräsenz ist auf den Seiten 64 und 65 wiedergegeben. Weiterhin präsentierte sich das DIfE erfolgreich auf zahlreichen Veranstaltungen. Dieses war nicht zuletzt durch das große Engagement vieler Kolleginnen und Kollegen möglich, bei denen wir uns an dieser Stelle ganz herzlich bedanken möchten.

Im Dialog mit der Öffentlichkeit – Höhepunkte

2005

6. März: Im Potsdamer Alten Rathaus fand im Rahmen der Veranstaltungsreihe Potsdamer Köpfe die gut besuchte Sonntagsvorlesung von Prof. Heiner Boeing statt. Sein Thema: „Welche Ernährung senkt das Krankheitsrisiko? 10 Jahre Langzeitstudie in Potsdam.“

11. Mai: Parlamentarischer Abend der Leibniz Gemeinschaft in Berlin. Das DIfE informierte über Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebsentstehung und präsentierte Ergebnisse der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. (Dr. Gunda Backes, Dr. Gisela Olias, Dr. Tobias Pischon)



2005: Lange Nacht der Wissenschaften in Potsdam. Prof. Susanne Klaus (m.) und Susann-C. Reich (r.) beim Messen des Körperfettanteils eines Besuchers.

2005: Science Night in Potsdam. Prof. Susanne Klaus (center) and Susann-C. Reich (right) measuring the body fat percentage of a visitor.



2005: Prof. Annette Schürmann bei Filmaufnahmen in der Abteilung Pharmakologie (PHA).
2005: Prof. Annette Schürmann during movie shooting in the Department of Pharmacology (PHA).

11. Juni: Teilnahme an der Langen Nacht der Wissenschaften im Rahmen des Wissenschaftssommers in Potsdam und Berlin. Im Einsteinjahr erklärten DIfE-Mitarbeiterinnen interessierten Besuchern, was Energie mit Ernährung zu tun hat und bestimmten auf Wunsch den Körperfettanteil der Standbesucher. (Dr. Christiana Einig, Maika Friedrich, Dr. Ada García, Sindy Gründel, Christine Hofmann, Dr. Yvonne Katterle, Prof. Susanne Klaus, Mandy Kuphal, Anja Machowetz, Dr. Gisela Olias, Susann-C. Reich)

2. September: Tag der offenen Tür am DIfE. Ausstellungsstände der einzelnen Abteilungen und Laborbesichtigungen boten Gästen die Möglichkeit, mehr über die Forschung am DIfE zu erfahren. Allein 160 Schüler aus Schulen der Umgebung nahmen an der Veranstaltung teil. Im Rahmen einer Expertenrunde beantworteten Wissenschaftler des Deutschen Krebsfor-

Press and Public Relations 2005–2006

Which is healthier, butter or margarine? Can probiotic yogurts protect us from disease? Is artificial sweetener harmful? What can I do to lower my risk of diabetes? Does it make sense to take supplements? Do you have an expert who can say something about “nutrigenomics”? These are only a small selection of the over 1,800 questions that journalists and the general public have asked the personnel of the Press and Public Relations Department. We answered many of the inquiries ourselves but also referred numerous requests for interviews to DIfE experts. Many background discussions and a press workshop organized in 2006 on “Full, healthy, and happy?—New findings in health research” also sustained our good collaboration with the media. Our press releases served to inform the public on new and important results of scientific research at the Institute. As a result, the DIfE and its scientists were featured over 150 times in TV and radio broadcasts. The Institute and its scientists were quoted over 1,000 times in newspaper, internet, and magazine articles. Journalists in foreign countries reported on DIfE research findings, too. A selection of examples of DIfE’s presence in the media is shown on pages 64 and 65.

Furthermore, the successful presentation of DIfE at numerous events was made possible by the dedicated assistance of many colleagues, whom we wish to thank sincerely.

In dialog with the public – highlights

2005

March 6: In Potsdam’s Old Town Hall, as part of the lecture series “Potsdamer Köpfe,” the Sunday lecture of Prof. Heiner Boeing took place. His topic: “What sort of diet lowers disease risk? A ten-year study in Potsdam.”

May 11: At the *Parlamentarischer Abend of the Leibniz Association*, DIfE informed parliamentarians about the relation between nutrition and cancer and presented results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

June 11: Participation in Science Night within the framework of Science Summer in Potsdam and Berlin. Institute scientists explained to interested visitors the relation between energy and nutrition and determined the body fat content of individuals.

September 2: DIfE Open House Day. Stands of each department and laboratory tours gave guests the opportunity to find out more about research at the Institute. Even 160 school students from the area took part. In a panel of experts, scientists of the German Cancer Research Center (DKFZ), University of Potsdam, and DIfE answered questions on “Nutrition and the Development of Cancer.”

November 28–29: Symposium for science journalists, science communicators, and researchers, in Bremen, where Dr. Özlem Gögebakan and Angela Kohl presented the Diogenes Study at the Forum for Young Scientists.

2006

January 13–14: International Green Week in Berlin — Exhibition for the Food Industry, Agriculture, and Horticulture. At the GREEN RESEARCH stand representing nationwide research, DIfE personnel advised consumers on the benefits of fiber and gave tips for a healthy diet.

March 26: Cancer Action Day at the 27th German Cancer Congress in Berlin. Several thousand people participated in this joint event of the Brandenburg and Berlin cancer societies. Results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition were presented to visitors by DIfE’s Sindy Gründel, Janine Kröger, Corinna Müller, and Dr. Gisela Olias.

April 4: During a theme week on ARD public television, “Cancer: Just live — what else?”, DIfE personnel (Sindy Gründel, Janine Kröger, Corinna Müller) actively supported this event of RBB TV/radio together with the Brandenburg and Berlin Cancer Aid Societies. In a panel of experts, Prof. Heiner Boeing answered the audience’s questions on “Preventing Cancer — Possibilities and Limits.”

April 12: Press breakfast at a conference room of the state minister-president in Potsdam. Prof. Johanna Wanka (Minister of Science) and Prof. Hans-Georg Joost (Scientific Director, DIfE) spoke with journalists about the Institute’s very good evaluation results.

May 13: Science Night in Berlin and Potsdam. Dr. Bernd Buße explained to a



2006: Wissenschaftssommer in München. Monika Lammersmann (r.) im Gespräch mit interessierten Besuchern.

2006: Science Summer in Munich. Monika Lammersmann (right) having a conversation with interested visitors.



2006: Eröffnung des DIfE-Schülerlabors; Prof. Hans-Georg Joost durchschneidet rotes Band vor dem Eingang des Schülerlabors. (Foto: Ute Kaupke)

2006: Prof. Hans-Georg Joost opens DIfE’s laboratory for school students.

schungszentrums Heidelberg, der Universität Potsdam und des DIfE die Fragen interessierter Besucher zum Thema „Ernährung und Krebsentstehung“.

28./29. November: Wissenswerte Bremen (Fachkonferenz für Wissenschaftsjournalisten, Wissenschaftskommunikatoren und Forscher aus den Natur-, Technik- und Medizinwissenschaften); Dr. Özlem Gögebakan und Angela Kohl stellten die Diogenes-Studie beim Forum Junger Forscher vor.

2006

13./14. Januar: Grüne Woche in Berlin; am bundesweiten Forschungsstand GREEN RESEARCH informierten DIfE-Mitarbeiterinnen Verbraucher über den Nutzen von Ballaststoffen und gaben Tipps für eine gesunde Ernährung. (Dr. Christiana

Einig, Sindy Gründel, Monika Lammersmann, Corinna Müller, Dr. Gisela Olias)

26. März: Krebsaktionstag im Rahmen des 27. Deutschen Krebskongress im ICC – Berlin: Mehrere tausend Besucher nahmen an der gemeinsamen Veranstaltung der Deutschen und der Berliner Krebsgesellschaft teil. Sindy Gründel, Janine Kröger, Corinna Müller und Dr. Gisela Olias informierten Besucher über die Ergebnisse der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*.

4. April: Im Rahmen der ARD-Themenwoche „Krebs: Leben – was sonst?“ fand eine Veranstaltung des RBB in Zusammenarbeit mit der Brandenburgischen und der Berliner Krebshilfe statt, die die Mitarbeiterinnen des DIfE (Sindy Gründel, Janine Kröger, Corinna Müller) tatkräftig unterstützten. Zudem beantwortete Prof.



2006: Pressefrühstück in der Staatskanzlei Potsdam. 2.v.l. Prof. Johanna Wanka, 3.v.l. Prof. Hans-Georg Joost.

2006: Press breakfast in a conference room of the state minister-president in Potsdam. Prof. Johanna Wanka (2nd from left), Prof. Hans-Georg Joost (3rd from left).

Heiner Boeing im Rahmen einer Expertenrunde zum Thema: „Krebs verhindern – Chancen und Grenzen“ Fragen aus dem Publikum.

12. April: Pressefrühstück in der Staatskanzlei Potsdam. Wissenschaftsministerin Prof. Johanna Wanka und Prof. Hans-Georg Joost, wissenschaftlicher Direktor des DIfE, sprachen mit Journalisten über das sehr gute Evaluationsergebnis des DIfE.

13. Mai: Lange Nacht der Wissenschaften in Berlin und Potsdam. Während einer TV-Sendung der Deutschen Welle erklärte Dr. Bernd Bufo dem interessierten Publikum, warum Wasser manchmal süß schmeckt und führte Geschmackstests durch.

18. Mai – 18. September: Auch im Informatikjahr 2006 war das Erlebnis-schiff „MS-Wissenschaft“ von Wissenschaft im Dialog wieder auf Tour und legte in zahlreichen Städten entlang der deutschen Wasserstraßen an. An der Ausstellung an Bord des 105 Meter langen Binnenschiffs beteiligte sich auch das DIfE mit einem interaktiven Exponat zum Thema: „Ernährung im Breitensport“.

30. Mai: Die Leibniz-Gemeinschaft lud zum Parlamentarischen Abend im Berliner Hilton ein. Dieser Abend stand unter dem Motto: „Wasser“. Das DIfE stellte neueste Ergebnisse zum Thema „Süßwassergeschmack“ vor und erklärte, welchen Einfluss Wassertrinken auf den Energiehaushalt hat. (Prof. Susanne Klaus, Dr. Gisela Olias)

15./16. Juli: Wissenschaftssommer in München. Das DIfE beteiligte sich sowohl an der Langen Nacht der Wissenschaften als auch am Jahrmarkt der Wissenschaften. Im alten Münchner Rathaus präsentierten Monika Lammersmann und Dr.



2006: Prof. Ernst Th. Rietschel, Präsident der Leibniz Gemeinschaft, besucht das DIfE-Exponat auf der MS-Wissenschaft.

2006: Prof. Ernst T. Rietschel, president of the Leibniz Association, visits DIfE's exhibit on the MS Science



2006: Teilnehmer des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierten Presseworkshops „Satt, gesund und glücklich?“ beim Vortrag von Prof. Joost im Konferenzsaal des DIfE. Unter den Journalisten auch Vera Cordes (3.v.r.), Moderatorin der NDR-Gesundheitssendung „Visite“.

2006: Participants of the press workshop initiated by the Federal Ministry of Education and Research, „Full, healthy, and happy?“ during the lecture of Prof. Joost in the conference room of DIfE. One of the journalists is Vera Cordes (3rd from right), moderator of NDR-TV's health show „Visite“.

Gisela Olias eine Ausstellung zum Thema: „Mikrokosmos Darm – digitale Auswertung der Darmflora“ und beantworteten viele Fragen der Besucher.

3. September: Im Potsdamer Alten Rathaus fand im Rahmen der Veranstaltungsreihe Potsdamer Köpfe die Sonntagsvorlesung von Prof. Hans-Georg Joost statt. Sein Thema: „Krankheitsprävention durch Ernährung“. Er erklärte dem interessierten Publikum beispielsweise die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Diabetesentstehung.

8. September: Das DIfE öffnete seine Türen und weihte zusammen mit Schülern und Lehrern aus Potsdamer und Berliner Schulen das neue DIfE-Schülerlabor ein. Mehr als 260 Besucher besichtigten DIfE-Abteilungen und kamen an den Ausstellungsständen im Konferenzzentrum mit Wissenschaftlern ins Gespräch.

27. Oktober: Tag der Wissenschaft und Forschung in Cottbus. Unter der Schirmherrschaft von Wissenschaftsministerin Prof. Johanna Wanka und Bildungsminister Holger Rupperecht präsentierten sich alle Hochschulen des Landes sowie außeruniversitäre Forschungseinrichtungen auf dem Campus der BTU im Cottbuser Stadtzentrum. Auch das DIfE beteiligte sich an der Veranstaltung. Interessierte Schüler konnten an dem von Birgit Große betreuten DIfE-Stand ihren Geschmacks- und Geruchssinn testen. In einer Vorlesung erklärte Dr. Gisela Olias, warum Wasser manchmal auch süß schmecken kann.

TV audience of the *Deutsche Welle* why water sometimes tastes sweet and carried out taste tests.

May 18 – September 18: The theme ship “MS Science” stopped at many towns along Germany’s waterways in 2006, Year of Informatics. DIfE contributed to an interactive exhibit “Nutrition and recreational sports” on the 105-meter-long barge.

May 30: An invitation of the Leibniz Association to a *Parlamentarischer Abend* at the Berlin Hilton, with the theme “Water,” where DIfE presented the latest research on the phenomenon “sweet water taste” and the effect of drinking water on energy metabolism. (Prof. Susanne Klaus, Dr. Gisela Olias)

July 15–16: Science Summer in Munich, where DIfE participated in Science Night and the Annual Science Fair. In Munich’s Old Town Hall, Monika Lammersmann and Dr. Gisela Olias presented an exhibit on “Intestine as a microcosmos: digital analysis of intestinal flora” and answered inquiries of visitors.

September 3: As part of the lecture series “Potsdamer Köpfe” in Potsdam’s Old Town Hall, the Sunday lecture of Prof. Hans-Georg Joost on “Disease Prevention through Diet.” He explained to an interested audience the relation between diet and the onset of diabetes, for example.

September 8: DIfE opened its doors and, together with school students and teachers from Potsdam and Berlin, dedicated the new laboratory for school students. More than 260 guests viewed the departments of the Institute and spoke with scientists at information stands in the conference room.

October 27: Science and Research Day in Cottbus under the umbrella leadership of Prof. Johanna Wanka (state Minister of Science) and Holger Rupperecht (Minister of Education), where all universities and non-university research institutes in the state were presented on the BTU campus in central Cottbus. DIfE participated as well, e.g., interested school students were able to test their senses of taste and smell at the DIfE stand. (Birgit Große, Dr. Gisela Olias)

Das DfE im Hörfunk und TV 2005–2006

(Auswahl)

64

Medium	Titel und Thema der Sendung	Verantwortlicher
3sat	Fett lebt!	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
WDR 5	Ganz und Gar: Obst und Gemüse schützen nicht vor Brustkrebs	Dr. Petra Lahmann
RBB	QUIVIVE: Fettgeschmack	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
DRS 3 (Schweizer Radio)	Neue Studie zum Thema: Grüner Tee als Schlankmacher	Prof. Dr. Susanne Klaus
SWR	Planet Wissen: Der Kampf mit den Pfunden	Dr. Joachim Spranger
Berliner Rundfunk	Berlin am Nachmittag: Vitamine aus der Sprühdose	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
PRO 7	Focus TV: Adipositas	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
NDR-Info	Wissenschaftsmagazin Logo: EPIC-Studie, Adipositas und Nierenkrebs	Prof. Dr. Heiner Boeing, Dr. Tobias Pischon
RBB	zibb: Genuss ohne Reue im Sommer	Prof. Dr. Michael Blaut, Karen Hildebrandt
Deutschland Radio Berlin	Kakadu: Ernährungsphysiologische Wirkung von Obst und Gemüse	Dr. Christiana Einig
VOX	Focus TV Spezial: Deutschland ganz dick – wie Übergewicht zur Volkskrankheit wird	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
ARTE	Entdeckung: Auf der Suche nach dem Jungbrunnen	Prof. Dr. Anette Schürmann, Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
Deutsche Welle World	Projekt Zukunft: Diabetes	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Radio 1	Fasten	Prof. Dr. Susanne Klaus
BR-alpha	Nano: Fructose-Konsum und Gewichtszunahme	Hella Jürgens
RBB Inforadio	Aufgegabelt: Kinderernährung	Susann-C. Ruprecht
WDR	Servicezeit Gesundheit: Nutrigenomik/Diäten	Prof. Dr. Annette Schürmann
Deutschlandradio Kultur	Radiofeuilleton – Im Gespräch: Hilfe, wir sind zu dick! – Gesundheitsrisiko Übergewicht	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
WDR	Quarks & Co: Faszination Mundhöhle	Dr. Bernd Bufe
Antenne Brandenburg	Panorama: Warum ist Schokolade besser als ihr Ruf	Dr. Gisela Olias
WDR	Q21: Die Fettlüge	Prof. Dr. Annette Schürmann, Prof. Dr. Heiner Boeing, Dr. Joachim Spranger, Dr. Matthias Möhlig, Dr. Karen Wagner
N24	Wirtschaftsreport: Stoffwechsel – Fit in den Tag	Prof. Dr. Susanne Klaus, Corinna Müller
MDR 1	Radiomarkt: Diabetes/Diogenes-Studie	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
SWR 1	Ratgeber: EPIC-Studie und Diabetesrisiko	Anja Schienkewitz
ARD	Ratgeber Gesundheit: Studentenfutter	Dr. Gisela Olias
WDR	Quarks & Co: Schlankmacher auf Rezept	Dr. Joachim Spranger
VOX	Wissenshunger: Wie viel Kohlenhydrate braucht der Mensch?	Angela Kohl
Deutschlandfunk	Forschung aktuell: EPIC-Studie	Prof. Dr. Heiner Boeing
ARTE	Kreis des Lebens: Wie wir essen	Prof. Dr. Michael Blaut
NDR-Info	Wissenschaftsmagazin Logo: Ist Fettleibigkeit vererbbar?	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Dr. Hadi Al-Hasani
MDR	Hauptsache Gesund: Nahrungsergänzung	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
Deutsche Welle	Projekt Zukunft: Nutrigenomik – Genotyp-basierte Ernährungsempfehlung	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
ARD	Ratgeber Technik: Sinn und Unsinn von Körperfettanalysewaagen	Karen Wagner
Deutschlandfunk	Marktplatz: Pillen gegen Polster	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Potsdam TV	Nachrichten: Tag der offenen Tür am DfE	DfE
3sat	Nano: Geschmack – Genetisch lässt sich nicht darüber streiten	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
RBB	QUIVIVE: Rank & Schlank	Prof. Dr. Susanne Klaus, Dr. Martin Osterhoff

Medium	Titel des Beitrags	Verantwortlicher
Geo	Das Gen-Orakel	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Schweriner Volkszeitung	Nährwert plus Mehrwert	Prof. Dr. Michael Blaut
Spiegel	Forscher suchen den Bitter-Blocker	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Apotheken Umschau	Vitamine – Genuss mit Augenmaß	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
Süddeutsche Zeitung	Fit trotz Fett	Dr. Matthias Schulze
Berliner Kurier	Mann, ist die Dick-Maus!	Prof. Dr. Annette Schürmann
Sylter Rundschau	Fastfood-Fans brauchen Abwechslung	Dr. Christiana Einig
Märkische Allgemeine Zeitung	Versteckte Dickmacher in der Eiscreme	Dr. Gisela Olias
Stern	Schlank mit grünem Tee	Prof. Dr. Susanne Klaus
Die Welt	Übergewicht als Krankheit anerkennen	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Tagesspiegel	Gen bestimmt das Verhalten bei Ernährung	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Deutsches Ärzteblatt	Obst und Gemüse schützen nicht vor Brustkrebs	Prof. Dr. Heiner Boeing, Dr. Petra Lahmann
Neues Deutschland	Keine Einigkeit über die Dosierung von Vitamin E	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
Süddeutsche Zeitung – Wissen	Essen: vielfältig und fett	Dr. Ada García
Frankfurter Allgemeine Zeitung	Die vorgegaukelte Süße	Dr. Bernd Bufe
Kölner Stadt-Anzeiger	Das Gewicht liegt in den Genen, aber nicht nur darin	Prof. Dr. Annette Schürmann
Berliner Zeitung	Carob kurbelt die Verbrennung von Fett an	Dr. Corinna Koebnick, Sindy Gründel
Science Daily	Research may provide new link between soft drinks and weight gain	Hella Jürgens, Wiltrud Haass, Prof. Dr. Annette Schürmann, Dr. Corinna Koebnick, Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Süddeutsche Zeitung	Die Erbgut-Diät – Firmen verkaufen Ernährungstipps, die persönliche genetische Risiken angeblich mindern	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Dagbladet	Kropfsfasong pavirker kreftrisiko	Dr. Tobias Pischon
Medical News Today	Evolution of taste receptor may have shaped human sensitivity to toxic compounds	Dr. Bernd Bufe
Die Zeit	Einfach essen	Prof. Dr. Heiner Boeing, Dr. Matthias Schulze
Berliner Zeitung	Das unbekannte Territorium im Bauch	Prof. Dr. Michael Blaut
Ratgeber Ökotest – Kosmetik und Wellness	Arme Schlucker	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
taz – Die Tageszeitung	Gen-Orakel am Küchentisch	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Frankfurter Rundschau	Land der Pummelchen	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Brigitte	Ist das bitter! Aber es hält schlank	Dr. Maik Behrens
Spiegel special	Das große Fressen	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Potsdamer Neueste Nachrichten	Nicht so schlecht wie sein Ruf	Dr. Gisela Olias
Financial Times Deutschland	Fettschalter im Hirn	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Stern – Gesund Leben	Die Lauch-Loge	Prof. Dr. Heiner Boeing
The Scientist	Did bitter tasters do better?	Dr. Bernd Bufe
Stuttgarter Nachrichten	Birnen vor dem Verzehr lieber schälen	Prof. Dr. Michael Blaut, Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt
Focus	Schlemmen im Schlaraffenland	Prof. Dr. Susanne Klaus, Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Annette Schürmann, Dr. Michael Boschmann
Medical Tribune	Bauchfett fördert Darmkrebs	Dr. Tobias Pischon
Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung	Das Märchen vom Übergewicht	Prof. Dr. Michael Blaut, Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Stern	Medikamente und adipöse Menschen	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Freundin	Wahr oder falsch? – 25 Ernährungsmythen	Dr. Gisela Olias

Gäste und Begegnungen

Guests and Meetings

Das DIFE konnte 2005 und 2006 neben zahlreichen Wissenschaftlern aus aller Welt (siehe Rehbrücker Kolloquien), interessierten Bürgern, Schüler- und Seniorengruppen auch Politiker als Gäste willkommen heißen:



23. Juni 2005: Besuch der indonesischen Delegation. Oben (v.l.n.r.): Minister Kadiman, Prof. Dr. Dr. Joost, Prof. Dr. Schürmann. Unten (v.l.n.r.): MinDir Junker, Dr. Schulz, Minister Kadiman, Prof. Dr. Dr. Joost, Botschafter Widodo (Fotos: Manfred Thomas)

21. März 2005: MinR Dr. Ekkehard Warmuth vom Bundesministerium für Bildung und Forschung

23. Juni 2005: Seine Exzellenz, der indonesische Botschafter in Berlin, Herr Makmur Widodo; Seine Exzellenz, der indonesische Minister für Forschung und Technologie (RISTEK: Ministerium für Forschung und Technologie), Herr Kusmayanto Kadiman; Dr. Idwan Suhardi, stellvertretender Abteilungsleiter, *Assistant Deputy for Analysis of Science & Technology Needs*; Dr. Wahono Sumaryono, *Deputy Chairman for Technology of Agroindustry and Biotechnology, Agency for Assessment and*

Application of Technology (BPPT); Dr. Alexander Hansen, deutscher Berater im RISTEK; Dr. Lienda Aliwarga Handoyo, Wissenschaftsreferentin der indonesischen Botschaft; MinDir Reinhard Junker, Leiter der Abt. Lebenswissenschaften im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF); MinR Dr. Jürgen Roemer-Mähler, Referatsleiter im BMBF; Dr. Andreas Suthhof (BMBF)

15. September 2005: Staatssekretär Prof. Dr. Markus Karp, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg

4. Mai 2006: Christoph Schulze, Parlamentarischer Geschäftsführer der SPD-Landtagsfraktion

Momentaufnahmen ausgewählter Besuche sind auf dieser und der folgenden Seite wiedergegeben.



June 23, 2005: Visit by the Indonesian delegation. At the top (left to right): Minister Kadiman, Prof. Dr. Dr. Joost, Prof. Dr. Schürmann. Below (left to right): MinDir Junker, Dr. Schulz, Minister Kadiman, Prof. Dr. Dr. Joost, Ambassador Widodo (photos by Manfred Thomas)



2. Juni 2005: Schüler einer 11. Klasse der Tübinger Mathilde-Weber-Schule in der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie. Dr. Braune (rechts) erklärt wie man mit Bakterien arbeitet.

June 2, 2005: Visit by 11th-grade students of Tübingen's Mathilde-Weber-Schule in the Department of Gastrointestinal Microbiology. Dr. Braune, on the right, explains how to work with bacteria.



13. September 2005: Die Frauenselbsthilfegruppe „Krebs“ aus Süddeutschland besucht das DIFE

September 13, 2005: Visit by a women's Cancer Support Group from southern Germany.



15. September 2005: Staatssekretär Prof. Dr. Markus Karp, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg besucht das DIFE. v.l.n.r.: Prof. Dr. Dr. Joost, Dr. Schulz, Prof. Dr. Karp
September 15, 2005: State Secretary Prof. Dr. Markus Karp, Ministry of Science, Research, and Cultural Affairs of the State of Brandenburg, visits DIFE: (left to right) Prof. Dr. Dr. Joost, Dr. Schulz, Prof. Dr. Karp.

In 2005 and 2006, DIfE was able to welcome not only scientists from all over the world (see Rehbrücker Lectures), interested individuals, and groups of students and senior citizens, but also politicians:

March 21, 2005: Deputy Assistant Under-Secretary Dr. Ekkehard Warmuth of the Federal Ministry of Education and Research

June 23, 2005: His Excellency, the Ambassador of Indonesia in Berlin, Mr. Makmur Widodo; His Excellency, the Indonesian Minister of Research and Technology (RISTEK), Mr. Kusmayanto Kadiman; Dr. Idwan Suhardi, Assistant Deputy for Analysis of Science & Technology Needs; Dr. Wahono Sumaryono, Deputy Chairman for Technology of Agroindustry and Biotechnology, Agency for Assessment and Application of

Technology (BPPT); Dr. Alexander Hansen, German advisor of RISTEK; Dr. Lienda Aliwarga Handojo, Science Consultant of the Indonesian Embassy; MinDir Reinhard Junker, Head of the Life Science Department, Federal Ministry of Education and Research (BMBF); MinR Dr. Jürgen Roemer-Mähler, Department Head in BMBF; Dr. Suthof of BMBF.

September 15, 2005: State Secretary Prof. Dr. Markus Karp, Ministry of Science, Research, and Cultural Affairs of the State of Brandenburg

May 4, 2006: Christoph Schulze, Administrative Director of the SPD political party in Brandenburg State Parliament

Selected snapshots of visitors are shown on this and the previous page.



16. November 2005: Besuch einer Kanadischen Delegation, 18th Consultations on the Germany-Canada S & T Cooperation Agreement, Prof. Joost gibt einen Überblick über die Forschungsschwerpunkte des Instituts.

November 16, 2005: Visit by a Canadian delegation: 18th Consultations on the Germany-Canada Science and Technology Cooperation Agreement -- Prof. Joost presents an overview of the Institute's focal areas of research.



26. Januar 2006: Potsdamer Bioolympioniken besuchen das DIfE
January 26, 2006: DIfE is visited by school students participating in the "bio-olympics."



14. Februar 2006: Seniorinnen der Volkssolidarität „Schlaatz“ beim Geruchstest
February 14, 2006: Senior citizens, Volkssolidarität „Schlaatz“ group, testing their sense of smell.



30. Mai 2006: Der Kaufmännische Direktor, Rolf Pfrengle (l.), und die Azubis des Leibniz-Instituts für Festkörper- und Werkstoffforschung (IFW) Dresden warten auf die Auswertung von Analysedaten.
May 30, 2006: Apprentices of Dresden's Leibniz Institute for Solid State and Materials Research and Commercial Director, Rolf Pfrengle (left), waiting for the results of the body fat analysis.



28. September 2006: Mikrobiologiestudenten der Universität Münster besuchen das DIfE. (Vortragende Prof. Blaut, Dr. Alpert und Dr. Olias)
September 28, 2006: DIfE is visited by microbiology students of the University of Münster (Speakers Prof. Blaut, Dr. Alpert, and Dr. Olias).

Vorstand**Board**

Glindemann, Brigitte
 Joost, Hans-Georg, Prof. Dr. Dr.
 Kohlmann, Gudrun
 Lammersmann, Monika
 Schäfer, Judith, Dr.
 Schmidt, Anke, Dr.
 Schulz, Hartmut, Dr.
 Wagner, Karen, Dr.
 (ab 01.03.2006)

Abteilung Molekulare Genetik**Department of Molecular Genetics**

Behrens, Maik, Dr.
 Brockhoff, Anne, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Bufe, Bernd, Dr.
 Carlo, Anne-Sophie, Dr.
 (ausgeschieden am 31.08.2006)
 Chudoba, Elke
 Demgensky, Stefanie
 Huang, Tao, Mediziner
 (ausgeschieden am 30.09.2006)
 Krautwurst, Dietmar, Dr.
 Kretzschmar, Beate (ausgeschieden
 am 30.04.2005)
 Kuhn, Christina, Dipl.-Biol.
 Lerner, Ulrike
 Lorse, Martina (ab 01.03.2005)
 Maischack, Horst (ab 01.04.2005)
 Meyerhof, Wolfgang, Prof. Dr.
 Pyrski, Martina, Dr.
 Raab, Barbara, Dr. (ausgeschieden
 am 31.12.2005)
 Reichling, Claudia, Dipl.-Biotechnol.
 Riedel, Katja, Dipl.-Nat.
 Schmidt, Sabine, Dipl.-Biol.
 Schöley-Pohl, Ellen
 Schröder, Renate (ab 01.01.2006)
 Schultz, Stefanie (ab 01.10.2005)
 Shirokova, Elena, Dr.
 Stähler, Frauke, Dr.
 Winnig, Marcel, Dipl.-Oecotroph.
 Voigt, Anja, Dipl.-Biotechnol.

Abteilung Pharmakologie**Department of Pharmacology**

Brönneke, Hella, Dipl.-Oecotroph.
 (ausgeschieden am 31.05.2006)
 Buchmann, Jana, Dipl.-Biochem.
 Dreja, Tanja, Dipl.-Biochem.
 Fiebich, Michaela
 Großmann, Peggy (ab 14.06.2006)
 Joost, Hans-Georg, Prof. Dr. Dr.
 Karasinsky, Anne
 Kluge, Reinhart, Dr.
 Leicht, Katja, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Mirhashemi, Farshad, Pharmazeut
 Neschen, Susanne, Dr.
 Neubert, Susanne
 (ausgeschieden am 31.07.2006)

Niehaus, Monika
 Nogueiras, Ruben, Dr.
 Plaue, Carola
 Scherneck, Stephan, Pharmazeut
 Schmolz, Katja, Dipl.-Biol.
 Seelig, Anett
 Vogel, Heike, Dipl.-Biol.
 Warnke, Kathrin
 Wiedmer, Petra, Dr.

Abteilung Pharmakologie /**Arbeitsgruppe Endokrine****Pharmakologie****Department of Pharmacology /
Section – Endocrine Pharmacology**

Al-Hasani, Hadi, PD Dr.
 Augustin, Robert, Dr.
 Chadt, Alexandra, Dipl.-Biol.
 Gawlik, Verena, Dipl.-Biol.
 Hommel, Angela, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Jaschke, Alexander, Dipl.-Biochem.
 Rischke, Brigitte
 Scheepers, Andrea, Dr.
 (ausgeschieden am 31.10.2005)
 Schmidt, Stefan, Dipl.-Biochem.
 Schmidt, Ulrike, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Schürmann-Bartsch, Annette,
 Prof. Dr.
 Teichmann, Andrea
 Zahn, Claudia, Dipl.-Biol.

**Abteilung Pharmakologie /
Arbeitsgruppe Physiologie des
Energistoffwechsels****Department of Pharmacology /
Section – Energy Metabolism**

Albrecht, Petra
 Brüning, Silke
 Friedrich, Maika, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Katterle, Yvonne, Dr.
 Klaus, Susanne, Prof. Dr.
 Petzke, Klaus-Jürgen, Dr.
 Schaller, Karin
 Sylvester, Antje

Abteilung Klinische Ernährung**Department of Clinical Nutrition**

Andres, Janin, Dipl.-Biochem.
 Baeker, Svetlana
 Bobbert, Thomas, Dr.
 Drewes, Gunnar, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden am 31.12.2005)
 Fischer, Antje, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Gögebakan, Özlem, Dr.
 Göhring, Isabel, Dipl.-Ing.
 Gölke, Birgit
 Grosch, Sandra (ausgeschieden am
 23.12.2006)
 Gründel, Sindy, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ab 01.04.2006)
 Hannemann, Melanie

Hoffmann, Daniela
 Huckauf, Nadine
 Jahn, Beate
 Kohl, Angela, Dipl.-Oecotroph.
 Kaiser, Simone, Dr. (ausgeschieden
 am 31.05.2005)
 Mietzner, Brun Henning,
 Dipl.-Biochem.
 (ausgeschieden am 28.02.2005)
 Möhlig, Matthias, Dr.
 Osterhoff, Martin, Dr.
 Pester, Silvia (ab 01.04.2006, bis
 30.06.2006)
 Pfeiffer, Andreas, Prof. Dr.
 Pivovarova, Olga, Master of Biology
 Kuhlow, Doreen, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden am 28.02.2005)
 Richter, Susann
 Richter, Susanne, Dipl.-
 Lebensmittelchem.
 (ausgeschieden am 31.10.2006)
 Ristow, Michael, PD Dr.
 (ausgeschieden am 14.02.2005)
 Rudovich, Natalia, Dr.
 (ausgeschieden am 31.03.2006)
 Schüler, Rita, Dipl.-Troph.
 Schlüter, Stefanie
 (ausgeschieden am 30.06.2005)
 Schulz, Tim Julius, Dipl.-Biochem.
 (ausgeschieden am 28.02.2005)
 Simon, Kristin
 (ausgeschieden am 31.08.2006)
 Spranger, Joachim, PD Dr.
 Sprengel, Katrin
 Treu, Katja (ab 01.06.2005)
 von Kraack, Wiltraut
 (ausgeschieden am 30.06.2005)
 Wagner, Andreas
 Wegewitz, Uta, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Weickert, Martin, Dr.
 Ziegenhorn, Andrea
 Zimmermann, Sindy, Dipl.-Troph.
 (ausgeschieden am 31.12.2005)

**Nachwuchsgruppe Ballaststoffe
und Metabolisches Syndrom
(aufgelöst zum 31.03.2006)****Junior Research Group: Dietary
Fiber and the Metabolic Syndrome
(dissolved to the 31.03.2006)**

García, Ada, Dr.
 (ausgeschieden am 31.12.2005)
 Gründel, Sindy, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (bis 31.03.2006)
 Hanisch, Christiana, Dipl.-
 Oecotroph. (bis 31.03.2006)
 Höhne, Antje, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden am 31.10.2005)
 Koebnick, Corinna, Dr.
 (ausgeschieden am 31.03.2006)
 Lorse, Martina (bis 28.02.2005)
 Machowetz, Anja, Dr.
 (bis 31.05.2006)

Nicolai, Karin, Dipl.-Ing. agr.
 (ausgeschieden am 31.05.2005)
 Pester, Silvia (bis 31.03.2006)
 Reimann, Manja, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden am 31.12.2005)
 Schröder, Renate (bis 31.12.2005)
 Schultz, Stefanie (bis 30.09.2005)
 Steiniger, Jochen, Dr.
 (ausgeschieden am 30.04.2005)
 Treu, Katja (bis 31.05.2005)
 Vulprecht, Dagmar (bis 30.04.2005)
 Wagner, Karen, Dr. (bis 28.02.2006)

Abteilung Epidemiologie**Department of Epidemiology**

Behling, Kay
 Bergmann, Manuela, Dr.
 Bernigau, Wolfgang
 Boeing, Heiner, Prof. Dr.
 Burghardt, Xandra, Dipl.-Sozialpäd.
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Cordero Gonzáles, Zorabel, Master
 of Nutrition
 Dahm, Stefan, Dr.
 Drogan, Dagmar, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Fallisch, Sabine
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Ficht, Wilfried
 (ausgeschieden am 31.12.2005)
 Fisher, Eva, Dr.
 Fleischhauer, Wolfgang, Mediziner
 Hahn, Andreas, Dr.
 (ausgeschieden am 28.02.2005)
 Harttig, Ulrich, Dr.
 Heidemann, Christin, Dr.
 (ausgeschieden am 31.10.2006)
 Heinrich, Christine
 (ausgeschieden am 31.03.2006)
 Hoffmann, Kurt, Dr.
 Klipstein-Grobusch, Kerstin, Dr.
 (ausgeschieden am 31.08.2005)
 Kohlsdorf, Ellen
 Kröger, Janine, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Kühn, Kathrein
 Lahmann, Petra, Dr.
 (ausgeschieden am 31.08.2005)
 Nimptsch, Katharina,
 Dipl.-Oecotroph.
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Nöthlings, Ute, Dr.
 Piechot, Herbert, Dipl.-Dokumentar
 Pischon, Tobias, Dr.
 Polychronidou, Elektra
 (ausgeschieden am 31.01.2005)
 Ray, Jennifer, Dipl.-Ghl.
 Schienkiewitz, Anja,
 Dipl.-Oecotroph.
 Schulz, Mandy, Dr.
 (ausgeschieden am 31.10.2006)
 Schulze, Matthias, Dr.
 Vulprecht, Dagmar (ab 01.05.2005)
 Weeske, Gabriele
 Weikert, Cornelia, Dr.
 Yildirim, Mine, Bachelor of Science

Abteilung Ernährungstoxikologie**Department of Nutritional Toxicology**

Baasanjav, Chimgee, Dipl.-Biol.
 Bakhiya, Nadiya, Dr.
 Batke, Monika, Dipl.-
 Lebensmittelchem.
 Bauer-Marinovic, Morana, Dr.
 Braune, Sabine
 Brüning, Silke
 Dobbarnack, Gisela, Dipl.-Biol.
 Donath, Claudia, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Engst, Wolfram, Dr.
 Florian, Simone, Dr.
 Glatt, Hans-Rudolf, Prof. Dr.
 Gumz, Christine
 Katschak, Andrea
 Knuth, Brigitte
 Kollock, Ronny, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Meinl, Walter, Dr.
 Meyer, Elisabeth
 Osterloh-Quiroz, Mandy, Dr.
 (ausgeschieden am 14.07.2006)
 Schneider, Heiko, Dr.
 (ausgeschieden am 28.02.2006)
 Scholtyssek, Martina
 Schwenk, Jutta
 Solloch, Stephan,
 Dipl.-Lebensmittelchem.
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Sommer, Yasmin, Dr.
 Wend, Korinna, Dipl.-Ern.-Wiss.

Abteilung Gastrointestinale**Mikrobiologie****Department of Gastrointestinal Microbiology**

Alpert, Carl-Alfred, Dr.
 Becker, Natalie, Dipl.-
 Lebensmittelchem.
 Blaut, Michael, Prof. Dr.
 Braune, Annett, Dr.
 Brodziak, Frances, Dipl.-Biol.
 Clavel, Thomas, Dr.
 (ausgeschieden am 31.05.2006)
 Dongowski, Gerhard, Dr.
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Drzikova, Barbora, Dr.
 (ausgeschieden am 30.06.2005)
 Gruhl, Bärbel
 Gühler, Anke
 Hanisch, Christiana, Dipl.-Oecotroph.
 (ab 01.04.06, ausgeschieden am
 31.08.2006)
 Hanske, Laura, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Henderson, Gemma, Dipl.-
 Mikrobiol. (Bachelor of Science)
 Kutschera, Maren, Dipl.-Troph.
 Loh, Gunnar, Dr.
 Maischack, Horst (bis 31.03.2005)
 Matthies, Anastasia, Dipl.-Biochem.
 Mohan, Ruchika, Dr. (ausgeschieden
 am 30.04.2006)

Müller, Susanne, Dr.
 (ausgeschieden am 21.08.2005)
 Namsolleck, Pawel, Dipl.-
 Meeresbiol.
 (ausgeschieden am 31.12.2005)
 Reichardt, Nicole, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Richter, Karin
 (ausgeschieden am 30.09.2005)
 Sauer, Patrick, Dipl.-Biochem.
 Schindler, Regine
 Schmidt, Sabine
 Thiel, Ralph, Dipl.-Biol.
 (ausgeschieden am 15.07.2005)
 Urbich, Marion
 Zimmermann, Sabine

Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe**Department Biochemistry of Micronutrients**

Aust, Gerlinde
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Banning, Antje, Dr.
 Bittner, Jörg-Uwe
 Böl, Gaby-Fleur, PD Dr.
 (ausgeschieden am 31.03.2006)
 Brigelius-Flohé, Regina, Prof. Dr.
 Bumke-Vogt, Christiane, Dr.
 (ausgeschieden am 30.06.2005)
 Deubel, Stefanie
 Jurrmann, Nadine, Dr.
 (ausgeschieden am 31.05.2006)
 Kipp, Anna, Dipl.-Oecotroph.
 Klein, Christian, Dr.
 Kluth, Dirk, Dr.
 (ausgeschieden am 01.11.2006)
 Krohn, Elvira
 Nell, Sandra, Dipl.-Biol.
 Schindler, Regine
 Zhou, Zewen, Dr.
 (ausgeschieden am 28.02.2005)

Max-Rubner-Laboratorium**Max Rubner Laboratory**

Gericke, Damaris
 Grüner, Ines
 Güldenpenning, Siegfried
 Hase, Birgit
 Kluge, Reinhart, Dr.
 Köllner, Katrin
 König, Svetlana
 Krause, Janet
 Kröner, Janina
 Lehmann, Ute
 Plaue, Carola
 Schulz, Roger
 Siedentopf, Alexandra
 Steinmeyer, Elvira
 Taszarski, Marlies
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Taugner, Felicitas, Dr.
 (ausgeschieden am 30.06.2006)

Thom, Elke
 Thomas, Irmgard
 (ausgeschieden am 30.06.2005)
 Weinert, Kerstin

Ernährungsberatungszentrum Nutritional Counseling Center

Gerbracht, Christiana, Dr.
 Hofmann, Christine

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit Press and Public Relations

Backes, Gunda, Dr.
 (ausgeschieden am 31.05.2005)
 Hildebrandt, Karen,
 Dipl.-Oecotroph.
 (ausgeschieden am 30.09.2005)
 Müller, Corinna, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden am 30.09.2006)
 Olias, Gisela, Dr.
 Ruprecht, Susann-Cathérine,
 Dipl.-Ern.-Wiss.

Bibliothek**Library**

Heidmann, Regine
 Kollhof, Dagmar

Informationstechnik**Information Technology**

Fähnrich, Thomas
 (ausgeschieden am 24.07.2005)
 Kozerke, Wolfgang, Dr.
 Lux, Wolfgang
 Munzke, Michael
 Taubert, Dieter
 Tragsdorf, Tobias (ab 11.06.2005,
 ausgeschieden am 30.09.2005)

Personal- und Sozialwesen**Personnel and Social Services**

Goetzmann, Thekla
 Ozierenski, Bärbel
 Schmidt, Korinna
 Zimmermann, Karin

Haushalts- und Rechnungswesen Budget and Accountancy

Döring, Ann-Cathrin
 Draeger, Angelika
 Findeisen, Karin
 (ausgeschieden am 31.07.2005)
 Jenchen, Sebastian (ab 15.06.2006)
 Krüger, Anja
 Liebe, Erika
 Liebner, Henry
 Wilke, Michaela

Technik/Betrieb**Technical Services**

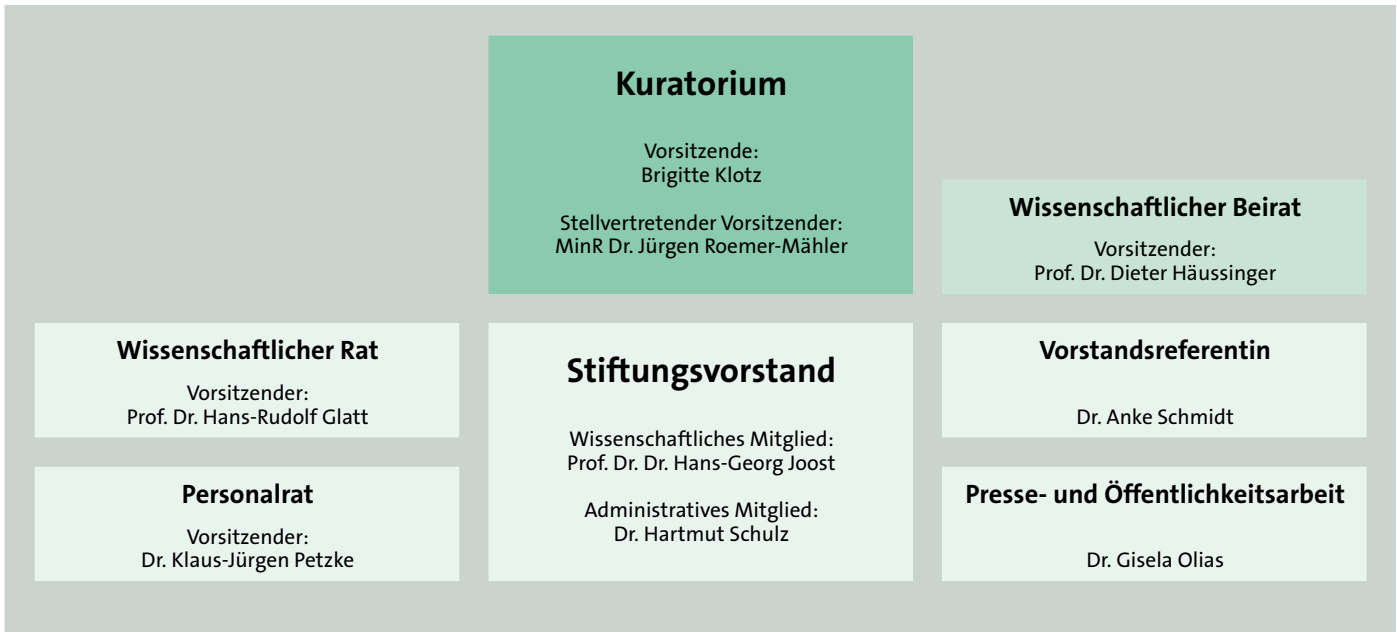
Backers, Hans-Günter
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Bünsch, Mario
 George, Reinhard
 Glindemann, Jürgen
 (ausgeschieden am 31.07.2006)
 Götsch, Horst
 (ausgeschieden am 31.03.2005)
 Kirchner, Reiner
 Liefeld, Mario
 Luckmann, Andreas
 Retusch, Michael
 Roeder, Ralph-Thomas
 Rudolph, Mario
 Witzmann, Olaf
 Wuthe, Ralf

Allgemeine Dienste/Beschaffung**General Services/Procurement**

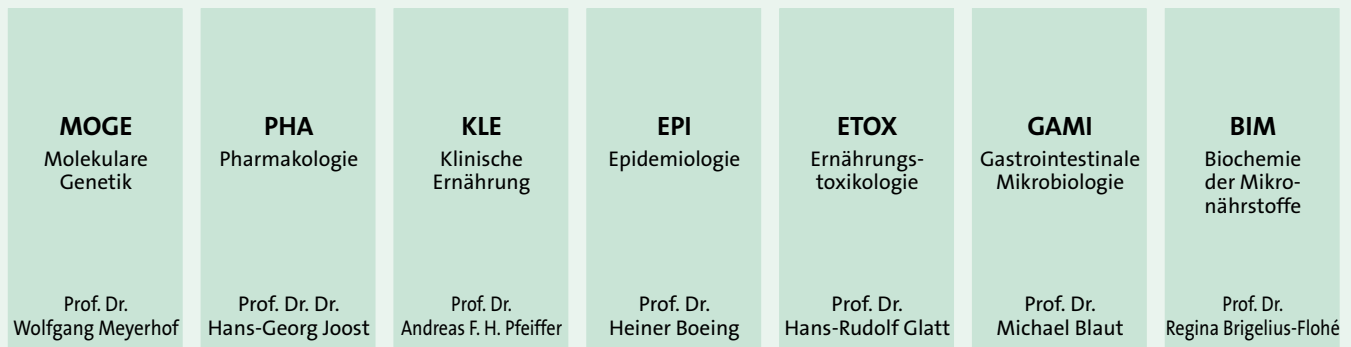
Gräser, Marina
 Heinrich, Helge
 Hirsch, Friedhelm
 Krause, Marion
 Liebe, Edith
 (ausgeschieden am 31.08.2006)
 Liebner, Henry
 (ausgeschieden am 15.08.2006)
 Osché, Elke
 Pester, Silvia (ab 01.07.2006)
 Schöttle, Doreen (ab 14.06.2005,
 ausgeschieden am 14.09.2005)

Auszubildende**Apprentices**

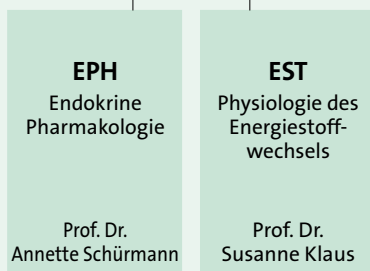
Börnert, Marie
 Frenzel, Sarah
 Großmann, Kathleen
 Großmann, Peggy (bis 13.06.2006)
 Jenchen, Sebastian (bis 14.06.2006)
 Kumm, Ulrike
 (ausgeschieden am 14.03.2006)
 Schöttle, Doreen (bis 13.06.2005)
 Stüber, Linda
 Tragsdorf, Tobias (bis 10.06.2005)
 Woitkowiak, David



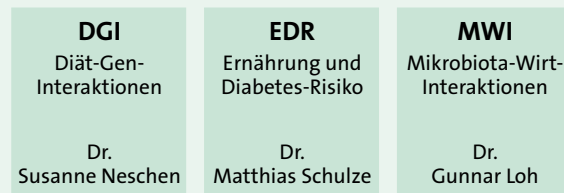
Forschende Abteilungen



Arbeitsgruppen



Nachwuchsgruppen



Zentrale Einrichtungen und Administration



Kuratorium
Advisory Board

Vorsitzende
Chairperson

Frau Brigitte Klotz, Potsdam

Stellvertr. Vorsitzender

Assistant Chairperson

MinR Dr. Jürgen Roemer-Mähler, Bonn

Mitglieder

Members

Prof. Dr. Rudi Balling, Braunschweig
Prof. Dr. Gudrun Brockmann, Berlin
Prof. Dr. Dieter Häussinger, Düsseldorf
Prof. Dr. Martin Paul, Berlin
Dr. Astrid Potz, Bonn
Prof. Dr. Walter Rosenthal, Berlin
Prof. Dr. Frieder Scheller, Potsdam
Prof. Dr. Otmar D. Wiestler, Heidelberg

Wissenschaftlicher Beirat
Scientific Advisory Board

Vorsitzender
Chairperson

Prof. Dr. Dieter Häussinger, Düsseldorf

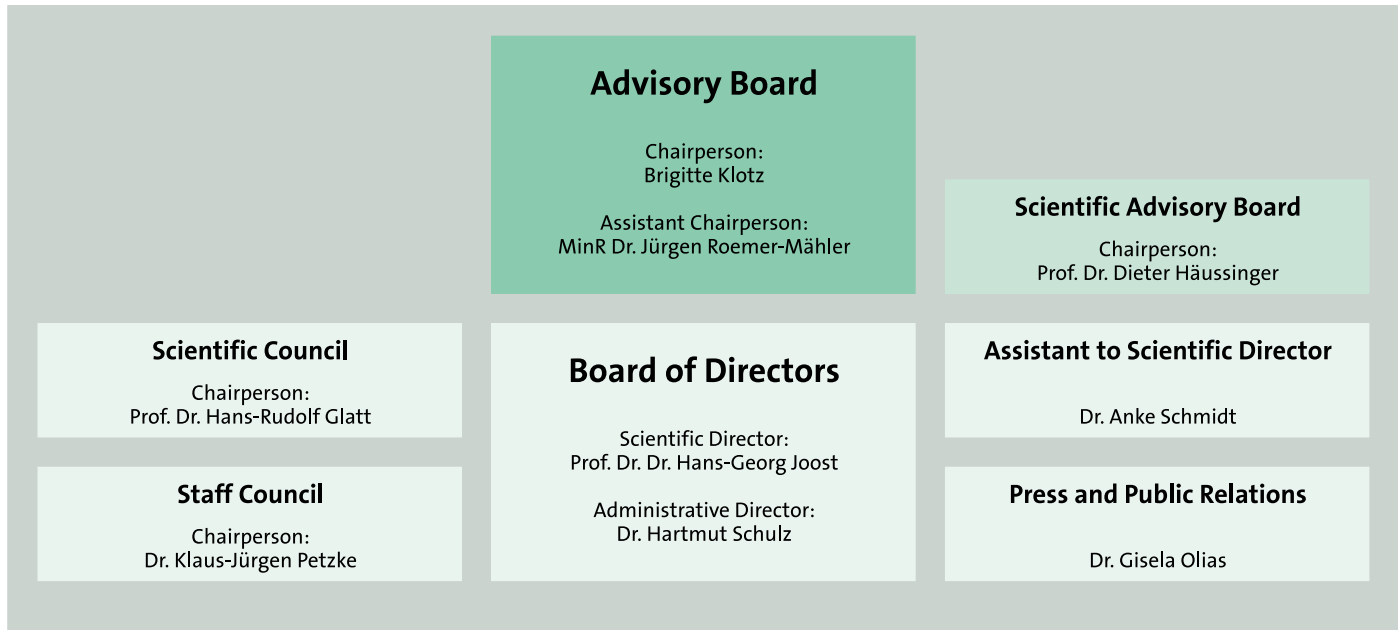
Mitglieder

Members

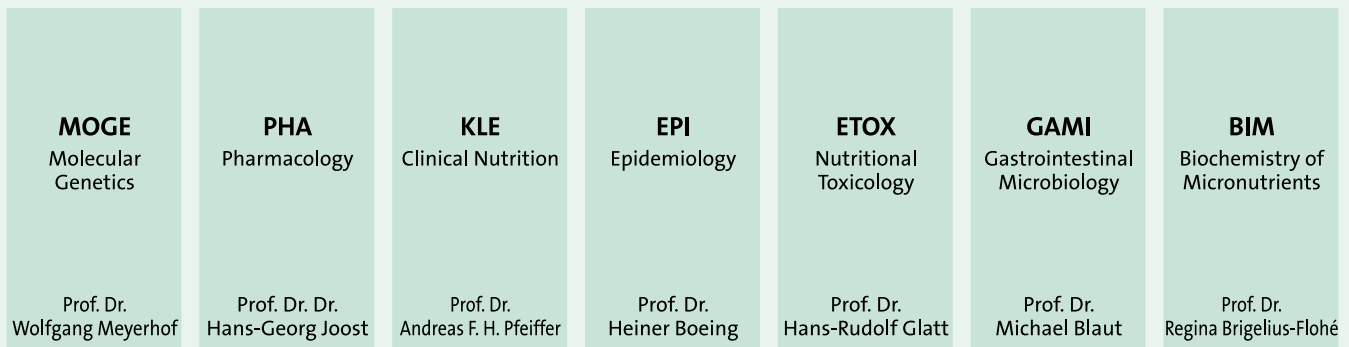
Prof. Dr. Rudi Balling, Braunschweig
Prof. Dr. Katja Becker, Giessen
Prof. Dr. Gudrun Brockmann, Berlin
Prof. Dr. Thomas Gudermann, Marburg
Prof. Dr. Hans-Ulrich Häring, Tübingen
Prof. Dr. Peter Morgan,
Aberdeen/Grossbritannien
Prof. Dr. Walter Rosenthal, Berlin
Prof. Dr. Thorkild Sørensen,
Copenhagen/Dänemark
Prof. Dr. Otmar D. Wiestler, Heidelberg

Organization Chart

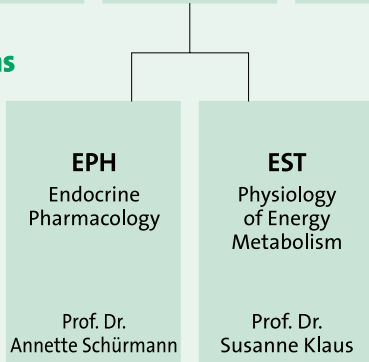
As of June 30, 2007



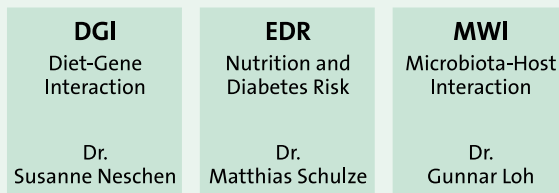
Research Departments



Sections



Junior Research Groups



Central Facilities and Administration





How to get to DfE

by air:

preferably to Berlin-Tegel airport, from there by bus (line X9) to train station "Berlin-Zoologischer Garten" and further by train (direction Belzig or Dessau) to station "Potsdam-Rehbrücke", continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus (line 611, bus stop near the tram platform) to bus stop "Ernährungsinstitut" or on foot in the same direction (about 15 minutes walking time, 1.3 km), **DfE main building (Haus E)** is located on the left

or alternatively from "Berlin-Zoologischer Garten" further by train (direction Brandenburg or Magdeburg) to "Potsdam-Hauptbahnhof", from there by tram (line 91 or 93) in direction "Bahnhof Rehbrücke" out of town to the end of the line, continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus (line 611, bus stop near the tram platform) to bus stop "Ernährungsinstitut" or walk in the same direction (about 15 minutes walking time, 1.3 km)

by train:

to "Potsdam-Hauptbahnhof", from there by tram (line 91 or 93) direction "Bahnhof Rehbrücke" out of town to the end of the line, continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus (line 611, bus stop near the tram platform) to bus stop "Ernährungsinstitut" or on foot in the same direction (about 15 minutes walking time, 1.3 km), **DfE main building (Haus E)** is located on the left

to "Berlin Hauptbahnhof" and further by train (direction Belzig or Dessau) to station "Potsdam-Rehbrücke", continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus (line 611, bus stop near the tram platform) to bus stop "Ernährungsinstitut" or on foot in the same direction (about 15 minutes walking time, 1.3 km)

to "Berlin-Wannsee", from there by train to station "Potsdam-Rehbrücke" (direction Belzig, Beelitz, Jüterbog or Dessau), continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus (line 611, bus stop near the tram platform) to bus stop "Ernährungsinstitut" or on foot in the same direction (about 15 minutes walking time, 1.3 km)

by car:

via Berliner Ring (A 10) to junction "Dreieck Nuthetal", from there in direction Berlin to exit "Saarmund", further on to the right, continue for about 1.2 km and enter Alice-Bloch-Straße on the left to get to DfE premises V (Haus V) or continue for about 2 km to get to **DfE main building (Haus E)** on the right

Sie erreichen das DfE

mit dem Auto:

von Potsdam:

Heinrich-Mann-Allee Richtung Bergholz-Rehbrücke zur Arthur-Scheunert-Allee (Entfernung ab Stadtzentrum ca. 7 km)

von Berlin:

A 115 (AVUS) Richtung Hannover bis Ausfahrt Saarmund, dann Richtung Potsdam, die Zufahrt über Alice-Bloch-Straße zum DfE, Haus V befindet sich nach ca. 1,2 km auf der linken Seite, das **DfE-Hauptgebäude (Haus E)** befindet sich nach ca. 2 km auf der rechten Seite

aus allen anderen Richtungen:

über den Berliner Ring, Abzweig Dreieck Nuthetal, die A 115 (AVUS) Richtung Berlin bis Ausfahrt Saarmund, folgen Sie dann dem Wegweiser Potsdam

mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

von Potsdam:

mit dem Bus 611 ab „Potsdam Hauptbahnhof“ bis Haltestelle „Ernährungsinstitut“ (fährt i.d.R. stündlich), mit den Straßenbahnlinien 91 oder 93 bis Endhaltestelle „Bahnhof-Rehbrücke“, dann weiter mit dem Bus 611 bis Haltestelle „Ernährungsinstitut“ (fährt i.d.R. stündlich) oder zu Fuß ca. 1,3 km auf der Arthur-Scheunert-Allee, das **DfE-Hauptgebäude (Haus E)** befindet sich aus dieser Richtung kommend auf der linken Seite

von Berlin:

mit der Regionalbahn ab Bahnhof „Alexanderplatz“, „Friedrichstraße“, „Berlin Hauptbahnhof“, „Zoologischer Garten“ in Richtung Belzig oder Dessau bis Bahnhof „Potsdam-Rehbrücke“, dann weiter wie von Potsdam

oder mit dem Regionalexpress ab Bahnhof „Alexanderplatz“, „Friedrichstraße“ oder „Zoologischer Garten“ in Richtung Brandenburg oder Magdeburg bis „Potsdam-Hauptbahnhof“, dann weiter mit den Straßenbahnlinien 91 oder 93, weiter wie von Potsdam

oder ab „Wannsee“ mit dem Regionalexpress in Richtung Belzig oder Dessau oder mit der Regionalbahn in Richtung Jüterbog oder Beelitz bis Bahnhof „Potsdam-Rehbrücke“, dann weiter wie von Potsdam

aus allen anderen Richtungen:

mit der Bahn bis Bahnhof „Berlin Wannsee“ oder „Potsdam Stadt“ mit dem Flugzeug bis Berlin-Tegel, -Schönefeld oder-Tempelhof, dann wie oben beschrieben weiter mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder einem Mietwagen/Taxi



www.dife.de

