

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

DIFE



Jahresbericht
Annual Report
2007–2008



Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft
Member of the Leibniz Association

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



**Jahresbericht
Annual Report
2007–2008**



**Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft
Member of the Leibniz Association**

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:**

Susann-Cathérine Ruprecht
Stephanie Wirth

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; 2. Bild von links oben
Stefan Günther
Innenteil: DIFE; S. 7 Axel Scheidig;
S. 66 Ingeborg van Leeuwen-Bol;
S. 67+68 Ralf Günther; S. 73 HU Berlin



DIfE-Hauptgebäude / DIfE main entrance

DIfE kurzgefasst

Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) hat die Aufgabe, experimentelle und angewandte Forschung auf dem Gebiet Ernährung und Gesundheit zu betreiben. 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 Ernährung und Verpflegungswissenschaft hat.

Mitarbeiter des DIfE übernehmen Lehrverpflichtungen im Studiengang Ernährungswissenschaft 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 Association, 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 Ernährung und Verpflegungswissenschaft*, where nutrition research had started in 1946.

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

Preface

The German Institute of Human Nutrition (DIfE) investigates the associations between nutrition and diseases with a unique combination of experimental, clinical, and epidemiological research. Its work has laid the groundwork for scientifically based nutritional recommendations, and has put DIfE into the position of a national center of competence in nutritional research.

In the past seven years, DIfE further developed its research profile, prioritizing the programs (1) role of nutrition in cancer development and, (2) cause and consequences of the metabolic syndrome. Both research programs are major challenges for modern nutritional medicine. The metabolic syndrome includes visceral obesity, elevated blood pressure, abnormal blood lipids, and a high risk of type 2 diabetes which is one of the most prevalent and costly diseases. Its prevalence is currently rising continuously, and thereby requires a massive research effort to counteract this trend. On July 1 2008, the Leibniz Association established a research center for diabetes and metabolic disease. Participating institutions are DIfE, the German Diabetes Center in Düsseldorf, and the University Hospital of Tübingen. The intense cooperation of these research centers will expedite progress in risk assessment, prevention, and treatment of diabetes.

Nutritional research questions cannot be answered by a single institution, so DIfE has joined forces with other research facilities and with European networks of competence. At a national level, DIfE is involved in the National Genome Research Network and conducts several coordinated projects that are sponsored by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

For the advancement of junior scientists, DIfE established an international postgraduate program where outstanding young researchers complete their doctorate. The topic of this program is "Sensory, endocrine, and metabolic control of food selection".

The Board of Directors wishes to thank all staff members of the Institute for their excellent work. Also, we thank all friends and sponsors in science, politics, and industry for continuous support. With your help we shall continue the successful development of DIfE in the future!

Gemäß seinem Gründungsauftrag untersucht das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krankheitsentstehung in einer für Deutschland einzigartigen Kombination von molekularer, klinischer und epidemiologischer Ernährungsforschung. Durch seine Arbeiten schafft es nicht nur Grundlagen für wissenschaftlich basierte Ernährungsempfehlungen, sondern es hat sich in den 17 Jahren seines Bestehens auch als nationales Kompetenzzentrum auf dem Gebiet der Ernährungsforschung etabliert.

In den letzten sieben Jahren hat das DIfE sein aktuelles Forschungsprofil ausgebildet. Es untersucht vorrangig die Rolle der Ernährung in der Krebsentstehung sowie die Ursachen und Folgen des Metabolischen Syndroms, das durch Übergewicht, Bluthochdruck, einen gestörten Fettstoffwechsel und ein hohes Diabetesrisiko charakterisiert ist. Beide Forschungsschwerpunkte können als wesentliche Herausforderungen der modernen Ernährungsmedizin betrachtet werden. Besonders der Typ-2-Diabetes ist mit rund sechs Millionen Fällen in Deutschland eine der häufigsten Erkrankungen und zählt aus volkswirtschaftlicher Sicht zu den teuersten chronischen Leiden. Da die Zahl der Diabetiker stetig steigt, ist die Wissenschaft mehr denn je gefordert, neue Wege zu finden, diesem Trend entgegenzuwirken. Aus diesem Grund hat die Leibniz-Gemeinschaft am 1. Juli 2008 ein Forschungszentrum für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen gegründet, an dem das DIfE, das Deutsche Diabetes-Zentrum in Düsseldorf und das Universitätsklinikum Tübingen beteiligt sind. Die intensive Kooperation der drei Einrichtungen wird dazu beitragen, schneller Fortschritte in der Vorhersage, Vorbeugung und Therapie der Erkrankung zu erzielen.

Da auch andere Fragestellungen auf dem Gebiet der Ernährungsforschung nicht mehr von einem einzelnen Institut allein bearbeitet werden können, hat das



Prof. Dr. Dr.
Hans-Georg Joost

Dr.
Hartmut Schulz

DIfE seine Aktivitäten mit denen anderer Forschungsinstitute vernetzt. Auf europäischer Ebene hat es sich verschiedenen von der Europäischen Union geförderten Kompetenz-Netzwerken angeschlossen. Auf nationaler Ebene ist es unter anderem Mitglied des nationalen Genomforschungsnetzes. Ebenso ist das DIfE an mehreren vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojekten beteiligt. Diese Projekte zielen darauf ab, den Einfluss von Nahrungskomponenten auf den Stoffwechsel zu untersuchen oder Zusammenhänge zwischen Ernährungsverhalten und Krankheitsentstehung aufzuklären. Die Forschungsergebnisse dieser Studien sollen Wirtschaft und Wissenschaft gleichermaßen zugänglich gemacht werden.

Zur besonderen Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses hat das DIfE ein internationales Leibniz-Graduiertenkolleg etabliert, an dem begabte Jungwissenschaftler ein Promotionsstudium absolvieren. Mit seinem Thema „Sensorische, endokrine und metabolische Kontrolle der Nahrungsauswahl“ bearbeitet das Kolleg eine aktuelle Fragestellung der Ernährungsforschung.

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. Mit Ihrer Unterstützung werden wir das Institut auch in Zukunft erfolgreich weiterentwickeln!

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

Dr. Hartmut Schulz
Administrativer Direktor
(Administrative Director)

Contents

 Vorwort	4	Preface
 Ernährungsforschung am DIfE 2007–2008	6	Nutritional Research at DIfE 2007–2008
Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost		
 Abteilung Molekulare Genetik (MOGE)	10	Department of Molecular Genetics
Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof		
 Abteilung Pharmakologie (PHA)	16	Department of Pharmacology
Leitung: Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost		
 Arbeitsgruppe Physiologie des Energiestoffwechsels (EST)	20	Section – Physiology of Energy Metabolism
Leitung: Prof. Dr. Susanne Klaus		
 Arbeitsgruppe Endokrine Pharmakologie (EPH)	23	Section – Endocrine Pharmacology
Leitung: Prof. Dr. Annette Schürmann		
 Abteilung Klinische Ernährung (KLE)	26	Department of Clinical Nutrition
Leitung: Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer		
 Abteilung Epidemiologie (EPI)	32	Department of Epidemiology
Leitung: Prof. Dr. Heiner Boeing		
 Arbeitsgruppe Biomarker (BMK)	38	Section – Biomarker
Leitung: PD Dr. Tobias Pischon		
 Abteilung Ernährungstoxikologie (ETOX)	40	Department of Nutritional Toxicology
Leitung: Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt		
 Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie (GAMI)	46	Department of Gastrointestinal Microbiology
Leitung: Prof. Dr. Michael Blaut		
 Nachwuchsgruppe Mikrobiota-Wirt-Interaktion (MWI)	52	Junior Research Group Microbiota–Host–Interaction
Leitung: Dr. Gunnar Loh		
 Abteilung Biochemie der Mikronährstoffe (BIM)	54	Department Biochemistry of Micronutrients
Leitung: Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé		
 Ernährungsberatungszentrum (EBZ)	60	Nutritional Counseling Center
Leitung: Dr. Christiana Gerbracht		
 Max-Rubner-Laboratorium (MRL)	61	Max Rubner Laboratory
Leitung: Dr. Reinhart Kluge		
 Ehrungen, Forschungspreise und Dissertationen	62	Honors, Awards and Dissertations
 Veranstaltungen	63	Lectures and Conferences
 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit 2007–2008	67	Press and Public Relations 2007–2008
 Gäste und Begegnungen	72	Guests and Meetings
 Mitarbeiter 2007–2008	74	Staff 2007–2008
 Organigramm (deutsche Version)	76	Organization Chart (German version)
 Organe des DIfE	77	Boards of DIfE
 Organigramm (englische Version)	78	Organization Chart (English version)
 Anfahrt	79	How to get to DIfE
Kontakt	80	Contact

Nutritional Research at DIfE 2007–2008

Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost

Nutritional research should focus on two general goals: to provide insights into the function of nutrients and other food components through basic research, and to contribute to the understanding and prevention of nutrition-associated diseases through human studies. These goals can only be reached by a joint effort of basic scientists, epidemiologists, and clinicians, all in accordance with the founding concept of the DIfE.

Nutritional research at DIfE targets two priority areas, i.e.,

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

thereby concentrating on the two most prevalent nutrition-linked disease complexes.

The metabolic syndrome is a combination of symptoms including obesity, hypertension, insulin resistance, and dyslipoproteinemia. Although the syndrome has a genetic basis, it is triggered by the positive energy balance prevalent in countries with a “western lifestyle”. Incidence and severity of the syndrome as well as its main consequence, type 2 diabetes, are increasing dramatically in all western countries. This trend can also be observed in the Potsdam EPIC Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) carried out by DIfE's Department of Epidemiology (EPI). In order to reverse this trend, or at least to stop it, a basic knowledge of the mechanisms underlying syndrome development as well as effective strategies for prevention and treatment of obesity and diabetes are required.

Significant progress in elucidating the genetic basis of the metabolic syndrome has been made with the aid of mouse models in the Department of Pharmacology (PHA), where genes responsible for overweight and/or diabetes have been localized and identified. Researchers of PHA found a natural mutation in the *Tbc1d1* gene that keeps mice lean and also protects against diabetes, despite a high-fat diet (Fig. 1 and 2). The gene codes for an enzyme involved in regulation of energy metabolism in muscle. In the absence of the enzyme, the muscles use

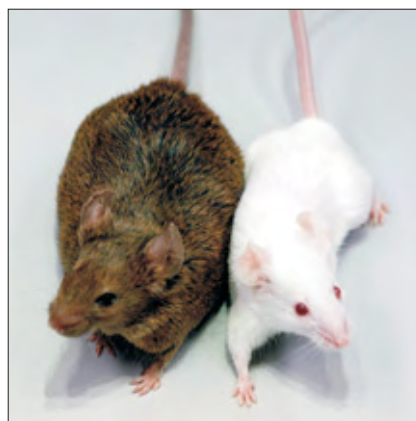
Ernährungsforschung sollte sich an zwei allgemeinen Zielen orientieren: als Grundlagenforschung sollte sie Erkenntnisse zur Funktion von Nährstoffen und Nahrungsinhaltsstoffen liefern, als angewandte Wissenschaft sollte sie zum Verständnis und zur Prävention ernährungsbedingter Erkrankungen beitragen.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

Die 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 aus Adipositas (Fettsucht), Hypertonie (Bluthochdruck), Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörung. 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.



1 Die New Zealand obese-Maus (l.) entwickelt unter einer fettreichen Diät eine Adipositas (Fettsucht). Die Maus des Swiss Jim Lambert-Stamms (r.) bleibt wegen einer Mutation im *Tbc1d1*-Gen bei gleicher Ernährungsweise schlank.

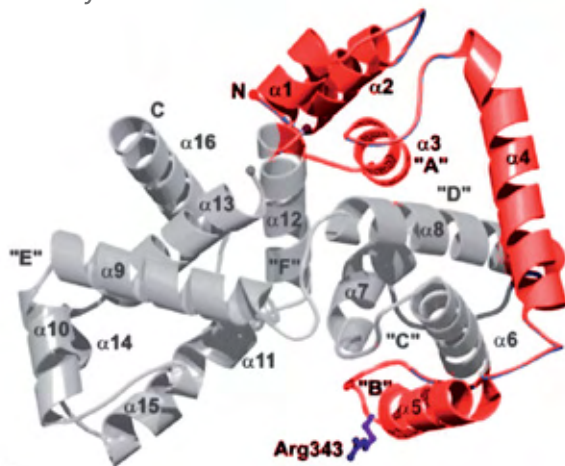
Der Typ-2-Diabetes zählt derzeit zu den häufigsten und teuersten chronischen Erkrankungen. Nach Auswertung der CoDiM (*Costs of Diabetes Mellitus*)-Studie beliefen sich die direkten Kosten für diabetische Patienten im Jahr 2001 in der Bundesrepublik Deutschland auf 30,6 Milliarden Euro. Dies entspricht einem Anteil von 14,2 Prozent an den nationalen Gesundheitsausgaben. 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. Um diesen Trend umzukehren oder wenigstens anzuhalten, sind grundlegende Erkenntnisse zu den Entstehungsmechanismen des Metabolischen Syndroms erforderlich, die es ermöglichen, wirksamere Strategien zur Prävention und Behandlung der Adipositas und des Diabetes zu entwickeln.

Wichtige Fortschritte in der Aufklärung der genetischen Ursachen des Metabolischen Syndroms machte die Abteilung Pharmakologie (PHA) mit Hilfe von Mausmodellen. Sie lokalisierte und identifizierte Gene, die für Übergewicht und/oder Diabetes verantwortlich sind. So konnten Wissenschaftler der Abteilung zeigen, dass eine natürliche Mutation des *Tbc1d1*-Gens Mäuse trotz einer fettreichen Kost schlank bleiben lässt und zudem vor Diabetes schützt (Abb. 1 und 2). Das Gen enthält den Bauplan für ein Enzym, das an der Regulation des Energiestoffwechsels im Muskel beteiligt ist. Fehlt das Enzym, nutzen die Muskeln verstärkt Fett und weniger Glucose als Energiequelle. Diese Substratnutzung ist energetisch ineffektiv, so dass weniger Energie als Fett gespeichert werden kann. Das Risiko für Übergewicht und damit auch für Diabetes sinkt. Da auch beim Menschen das betreffende Gen mit Übergewicht und Diabetes in Verbindung gebracht werden kann, geben die Studienergebnisse nicht nur einen tiefen Einblick in die Funktionsweise des Enzyms, sondern schaffen auch eine Basis für die Entwicklung neuer Therapie- und Präventionsansätze.

Um die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Genen und Diabetes aufzuklären, nutzen DIfE-Wissenschaftler auch klinische und epidemiologische Studien. So fand die Abteilung Klinische Ernährung (KLE) Hinweise auf Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Fettzufuhr, Genvarianten des Fettsäure-Bindungspro-

1 The New Zealand obese mouse (l.) gains weight rapidly under a high-fat diet. Despite a very high fat diet, the mice of the Swiss Jim Lambert strain (r.) stay lean, due to a mutation in the *Tbc1d1* gene.

Three-dimensional structure of a GAP domain (Gyp1p), which is homologous to that conferring the activity of Tbc1d1.



Urheberrecht: Axel Scheidig

Die Mutation im *Tbc1d1*-Gen führt zu einem verstümmelten Protein ohne GAP-Domäne.

teins der Leber (L-FABP) und dem menschlichen Zuckerstoffwechsel. Ebenso identifizierte die Abteilung im Rahmen der MeSyBePo-(Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam)-Studie eine Mutation in der Steuerregion des Proteinkinase C- β -Gens, die zu einer verminderten Insulinempfindlichkeit führt. Träger der Mutation benötigen mehr Insulin, um Zucker in ihre Zellen aufzunehmen, ein Umstand, der die Entstehung eines Typ-2-Diabetes begünstigt. Basierend auf den Daten der Potsdamer EPIC-Studie konnte die Abteilung Epidemiologie (EPI) zudem zeigen, dass eine Variation im Erbgut (*TCF7L2*-Gen) darüber bestimmen kann, ob ein Mensch im Hinblick auf das Diabetesrisiko von Vollkornprodukten profitiert oder nicht. 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.

Neben genetischen Risikofaktoren sucht das DiFE auch nach Biomarkern, die Erkrankungsrisiken präziser vorhersagen lassen, welche mit dem Metabolischen Syndrom im Zusammenhang stehen. In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen konnte das DiFE Fetuin-A, einen in der Leber produzierten und ins Blut abgegebenen Eiweißstoff, als Biomarker identifizieren. Hohe Fetuin-A-Blutwerte sind unabhängig von Lebensstilfaktoren und Körpermaßen mit einem erhöhten Typ-2-Diabetes- sowie Schlaganfall- und Herzinfarktrisiko assoziiert.

Das DiFE hat überdies die Daten der Potsdamer EPIC-Studie genutzt, um

einen Test zu entwickeln, mit dem sich das individuelle Typ-2-Diabetes-Risiko sehr genau bestimmen lässt (Deutscher Diabetes-Risiko-Test). Der Test ist seit 2007 als interaktiver Online-Test und seit 2008 auch als Fragebogen im Internet verfügbar (www.dife.de). Er wird bereits von Krankenkassen sowie Hausärzten verwendet. Eine flächendeckende Verbreitung und Anwendung des Tests könnte unter Umständen dazu beitragen, die Erkrankungs- und Mortalitätsrate zu senken, da er dabei helfen kann, Risikopersonen rechtzeitig zu identifizieren. Wird das Diabetes-Risiko früh genug erkannt, kann ein Ausbrechen der Krankheit durch geeignete Präventionsmaßnahmen verzögert oder gar verhindert werden.

Abdominelles Übergewicht ist zweifelsfrei mit einem erhöhten Diabetes-Risiko verbunden. Ob es aber auch mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einhergeht, war nach den Ergebnissen früherer Studien strittig. Dies veranlasste Wissenschaftler der Abteilung Epidemiologie (EPI), die Daten der europaweiten EPIC-Studie zu dieser Fragestellung auszuwerten – insbesondere unter Berücksichtigung des Taillen- und Hüftumfangs. Da die Studie die größte zurzeit verfügbare Datenbasis bietet, erlaubt sie sehr sichere Schlussfolgerungen. Die Auswertung der Daten belegt nun, dass nicht nur das Körpergewicht, sondern auch die Fettverteilung für das Sterblichkeitsrisiko von Bedeutung ist. Starkes Übergewicht und ein großer Taillenumfang sind bei Menschen um die Fünfzig mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Aber auch

A mutation in *Tbc1d1* results in a truncated protein lacking a GAP domain.

more fat and less glucose as energy source. Since this use of nutrients is energetically less efficient, the body stores less fat as a result. This lowers the risk for obesity and consequently also for diabetes. Since this gene could also be linked to obesity and diabetes in humans, these findings provide not only a deep insight into mechanisms of gene function but also a basis for developing new approaches for prevention and treatment.

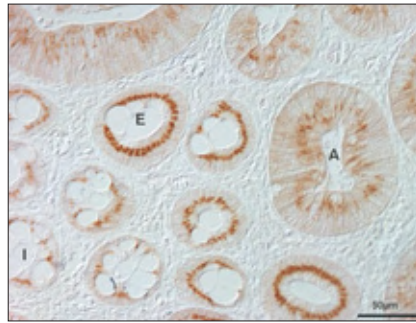
DiFE researchers also make use of clinical and epidemiological studies in order to clarify the interactions between diet, genes, and diabetes. For example, the Department of Clinical Nutrition (KLE) found indications of a relation between higher fat intake, gene variants of the liver fatty acid-binding protein (L-FABP), and sugar metabolism in humans. The department also identified a mutation in the regulatory region of the protein kinase C (β) gene that lowers insulin sensitivity. Using data of the Potsdam EPIC Study, researchers of EPI were able to show that a variant of the *TCF7L2* gene determines whether whole-grain consumption by an individual is beneficial with regard to diabetes risk. We have thus begun to shed light on the complex genetic basis of type 2 diabetes and overweight, which quite likely involves a large number of different gene variants.

In addition to genetic risk factors, DiFE is also in search of biomarkers that allow a more precise risk prediction of diseases associated with the metabolic syndrome. In cooperation with the Tübingen University Hospital, DiFE was able to identify fetuin-A as a biomarker for type 2 diabetes, stroke, and myocardial infarction.

The Institute has also used the data of the Potsdam EPIC Study to develop a test (German Diabetes Risk Score) to determine an individual's risk of type 2 diabetes. The test, available online since 2007 as an interactive test and since 2008 as a questionnaire (www.dife.de), is being used by health insurance companies and general practitioners. The nationwide distribution and use of the test would perhaps help to lower the disease and death rate.

Abdominal overweight undoubtedly is linked to an increased diabetes risk, but it is disputed whether it is also asso-

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



B Erhöhte Expression der Glutathionperoxidase-2 in humanen Darmtumoren (Braunfärbung). Ihre Expression ist niedrig in „normalen“ Zellen (I, unauffälliges Gebiet); sie ist hochreguliert in frühen Stadien der Tumorgenese (E); und sie wird in fortgeschrittenem Stadium aus den charakteristischen Strukturen freigesetzt (A).

ciated with a higher mortality risk. This prompted researchers of EPI to analyze the data of the EPIC Study on this point – especially with regard to waist and hip measurements. The data of this study is the largest database available at present, so it allows for very reliable conclusions to be drawn. Data reveals that mortality risk is affected by not only body weight but also body-fat distribution. Severe overweight and a large waist are linked to a high mortality risk in people around the age of 50, but also normal-weight individuals with a low body mass index but large waist size have a higher risk of untimely death.

Most of society knows what a healthy diet involves, but ironically this knowledge has had little effect on the actual daily diet. Therefore, our research focuses on the mechanisms that cause a preference for certain foods, e. g., the molecular mechanisms of taste recognition. The Department of Molecular Genetics (MOGE) has identified and characterized receptor proteins for different taste qualities. The Department has already been able to find receptor variants that are associated with various taste perceptions. They also found evidence for a model of bitter taste perception, which had been disputed up to now. According to this model, humans are capable of differentiating among various bitter flavors, but how this affects dietary behavior has not yet been sufficiently investigated.

Numerous epidemiological data support the assumption that diet plays an important role in cancer development. DIfE has contributed to these findings by participating in the EPIC Study. Results of the study show that not only a low-fiber diet but also a diet rich in red meat and meat products are linked to a higher incidence of colon cancer. Study data also show that fruit and vegetable consumption lowers the risk for cancer of the lung and of the upper gastrointestinal tract. Not only certain types of foods but also overweight are important risk factors for various forms of cancer.

normalgewichtige Menschen mit einem niedrigen BMI, aber großem Taillenumfang, haben nach den Studienergebnissen ein erhöhtes Risiko, vorzeitig zu sterben.

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 der Geschmackserkennung 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. Ebenso fand sie Belege für ein bislang umstrittenes Erklärungsmodell der Bittergeschmackswahrnehmung. Nach diesem Modell sind Menschen dazu in der Lage, geschmacklich zwischen verschiedenen Bitterstoffen zu differenzieren. Die Auswirkungen dieser Zusammenhänge auf das Ernährungsverhalten sind aber bislang nicht ausreichend erforscht.

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

dass eine ballaststoffarme Ernährung ebenso wie eine Ernährung mit viel rotem Fleisch und Fleischprodukten mit einem häufigeren Auftreten von Dickdarmkrebs assoziiert ist. Ebenso weisen die Studiendaten auf eine risikosenkende Wirkung des Obst- und Gemüseverzehrs hin, zumindest im Hinblick auf Krebserkrankungen des oberen Verdauungstrakts und der Lunge. Neben einzelnen Lebensmittelgruppen ist insbesondere Übergewicht ein wesentlicher Risikofaktor für verschiedene Krebsformen. So haben stark übergewichtige Frauen und Männer ein erhöhtes Darmkrebsrisiko. Übergewichtige Frauen erkranken zudem häufiger an Nieren- oder Brustkrebs.

Da sich die kausalen Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebsentstehung mit Hilfe epidemiologischer Studien allein nicht erfassen lassen, nutzt das DIfE biochemische, molekular- und mikrobiologische Methoden sowie zelluläre Testsysteme und Tiermodelle, um die ernährungsassoziierten Ursachen der Krebsentstehung zu erforschen.

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 krebszerzeugenden Stoffe sowohl inaktivieren als auch erst aktivieren. Die Abteilung Ernährungstoxikologie (ETOX) hat Zellsysteme entwickelt, mit denen 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 spielen eine Rolle für die Umwandlung der Fremdstoffe in toxische, mutagene und möglicherweise krebsereizende Stoffe. Gemeinsam konnten die Abteilungen Gastrointestinale Mikrobiologie (GAMI) und Ernährungstoxikologie (ETOX) 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 (GAMI) Hinweise darauf, dass die intestinale

Mikrobiota (Darmflora) für die Aktivierung von Lignan eine Rolle spielt. Diese konnten zumindest im Tierexperiment das Wachstum von Tumoren in der Brustdrüse eindämmen. Ob und welche Rolle diese Prozesse für die Entstehung bzw. für die Vermeidung von Krebserkrankungen spielen, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen.

Seit langem wird diskutiert, ob 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 ein Selenoprotein (Glutathionperoxidase 2) identifizieren, das verstärkt in humanen Darmtumoren exprimiert wird (Abb. 3) und das durch Bestandteile von Kreuzferengewächsen wie Kohl und Senf induziert werden kann. Zudem hat die Abteilung in Zusammenarbeit mit den Abteilungen Ernährungstoxikologie (ETOX) und Gastrointestinale Mikrobiologie (GAMI) ein Mausmodell etabliert, mit dem die Zusammenhänge zwischen Entzündungsprozessen und Darmkrebsentstehung untersucht werden können.

Since the causality between diet and cancer cannot be determined solely with the aid of epidemiological studies, biochemical, molecular, and microbiological methods are used at DIfE as well to examine the links between nutrition and cancer development.

As is the case with the metabolic syndrome, cancer also develops through a combination of genetic and extrinsic factors. Reactive chemical substances – natural or synthetic – can cause changes in the DNA that at the worst result in uncontrolled cell growth. The metabolism of these xenobiotics in the body plays a key role, in which cancerogenic substances can be initially activated or inactivated. The Department of Nutritional Toxicology (ETOX) has developed cell systems to quantify *in vivo* the effect of xenobiotics on DNA. They are also examining the human variants of xenobiotic-metabolizing enzymes with respect to risk for different types of cancer. Gastrointestinal bacteria also are involved in converting xenobiotics into toxic, mutagenic, or possibly cancerogenic substances. In a joint project, the Department of Gastrointestinal Microbiology (GAMI) and ETOX revealed that intestinal bacteria convert arbutin, which is found in a number of foods, into the mutagen hydroquinone, which can cause cancer in animal models. In addition, GAMI found evidence that the intestinal microbiota are involved in activation of lignans. In animal models, lignans were shown to inhibit development of mammary-gland cancer.

There has been a long discussion whether micronutrients can help prevent cancer. The Department Biochemistry of Micronutrients (BIM) has studied the role of selenium in cancer development. Department researchers have identified a selenoprotein (glutathione peroxidase 2) that is upregulated in human colon tumors (Fig. 3) and can be induced by compounds found in cruciferous vegetables (cabbage). The department, together with ETOX and GAMI, has established a mouse model with which the connection between inflammatory processes and colon cancer development can be investigated.

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Behrens, M., Foerster, S., Staehler, F., Raguse, J.-D., Meyerhof, W.: Gustatory expression pattern of the human TAS2R bitter receptor gene family reveals a heterogeneous population of bitter responsive taste receptor cells. *J. Neurosci.* 27, 12630–12640 (2007).

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).

Chadt, A., Leicht, K., Deshmukh, A., Jiang, L.Q., Scherneck, S., Bernhardt, U., Dreja, T., Vogel, H., Schmolz, K., Kluge, R., Zierath, J.R., Hultschig, C., Hoeben, R.C., Schürmann, A., Joost, H.-G., Al-Hasani, H.: *Tbc1d1* mutation in lean mouse strain confers leanless and protects from diet-induced obesity. *Nat. Genet.* 40, 1354–1359 (2008).

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).

Nöthlings, U., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Boeing, H., Schulze, M.B., et al.: A food pattern that is predictive of flavonol intake and risk of pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 88, 1653–1662 (2008).

Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., et al.: General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med.* 359, 2105–2120 (2008).

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).

Stefan, N., Fritsche, A., Weikert, C., Boeing, H., Joost, H.-G., Häring, H.-U., Schulze, M.B.: Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 57, 2762–2767 (2008).

Weikert, M.O., von Loeffelholz, C., Roden, M., Chandramouli, V., Brehm, A., Nowotny, P., Osterhoff, M.A., Isken, F., Spranger, J., Landau, B.R., Pfeiffer, A.F.H., Möhlig, M.: A Thr⁹⁴Ala mutation in human liver fatty acid-binding protein contributes to reduced hepatic glycogenolysis and blunted elevation of plasma glucose levels in lipid-exposed subjects. *Am. J. Physiol./Endocrinol. Metab.* 293, E1078–E1084 (2007).

Weikert, C., Stefan, N., Schulze, M.B., Pischon, T., Berger, K., Joost, H.-G., Häring, H.-U., Boeing, H., Fritsche, A.: Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 118, 2555–2562 (2008).

Department of Molecular Genetics

Head: Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof

Summary The Department of Molecular Genetics investigates the influence of taste on intake behavior and health. In the reporting period we extended our research from sweet and bitter taste to salt taste transduction. We optimized our cell-based receptor assays for the elucidation of structure, function, and regulation of taste receptors as well as the identification of novel taste-active compounds. In view of the contrasting properties of bitter substances, i.e., toxic or healthy, we also examined the cellular basis of the intensely disputed ability of mammals to discriminate among bitter compounds.

Molecular biology of bitter taste receptors

In man, only 25 bitter taste receptors enable the perception of thousands of diverse bitter compounds (Fig. 1), raising the central question of how so few receptors suffice for the detection of so many different bitter substances. In recent years our group has identified numerous cognate bitter compounds for the taste receptors (TAS2Rs), indicating that most of the 25 bitter taste receptors are able to recognize a whole battery of bitter substances.

A good example demonstrating this fact is the receptor hTAS2R46. This receptor was sensitive to 44 of 64 tested substances. Surprisingly, the broad tuning of the hTAS2R46 is not accompanied by a restricted specificity, as TAS2Rs detect their agonists in a stereoselective fashion. These results indicate that the perception of the many bitter compounds is achieved by comparably few broadly tuned receptor molecules.

An important prerequisite for the biochemical or pharmacological characterization of TAS2Rs is their functional expression in mammalian cell lines. Like other chemoreceptors, functional expression of TAS2Rs is difficult to achieve and usually requires the addition of export signal sequences to the

1 Computer model of a bitter taste receptor. Similarities among the peptide sequences of the visual pigment rhodopsin and a human bitter taste receptor were used to build this model. The cubical area contains the part of the receptor that is embedded in the cellular membrane. The seven helical domains anchor the protein tightly in the membrane, whereas the extracellular (top) and intracellular (bottom) loops protrude from the lipid layer.

Zusammenfassung Auf dem Gebiet der Geschmacksforschung sind noch viele Fragen unbeantwortet. Bis heute weiß man beispielsweise nicht, ob der Mensch einzelne Bitterstoffe geschmacklich voneinander unterscheiden kann. Ebenso ist unbekannt, welche biologischen Mechanismen dazu beitragen, dass viele Menschen unserer Gesellschaft oftmals eher die ungesunden Lebensmittel als wohl-schmeckender empfinden. Die Abteilung Molekulare Genetik will zur Klärung solcher Fragen beitragen, indem sie die molekularen Mechanismen der Geschmackswahrnehmung untersucht, die für das Ernährungsverhalten und damit auch für die Gesundheit eine Rolle spielen.

Im Berichtszeitraum hat die Abteilung ihre Forschungsarbeiten erweitert und untersucht nun neben dem Bitter- und Süßgeschmack auch den Salzgeschmack. Darüber hinaus hat sie bereits bestehende, zellbasierte Nachweisverfahren optimiert, mit deren Hilfe sie die Struktur, Funktion und Regulation von Geschmackszellrezeptoren aufklären will und neue geschmacksaktive Substanzen identifizieren kann.

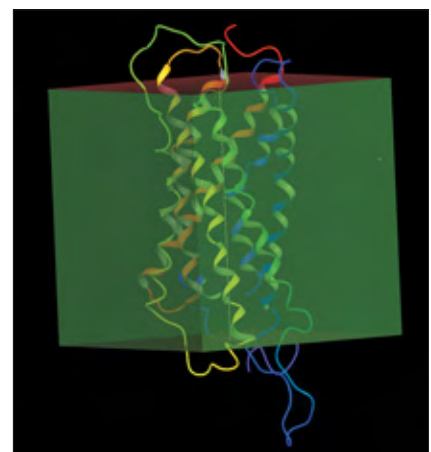
Molekularbiologie von Bittergeschmacksrezeptoren

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

Für die Wahrnehmung tausender unterschiedlicher Bitterstoffe stehen dem Menschen nur 25 Bittergeschmacksrezeptoren zur Verfügung (Abb. 1). Von zentraler Bedeutung ist daher die Frage, wie so wenige Rezeptoren ausreichen können, um so viele verschiedene Bitterstoffe zu erkennen. In den letzten Jahren haben wir mit der Identifizierung zahlreicher Bitterstoffe, die bestimmte Rezeptoren spezifisch aktivieren, eine wichtige Grundlage zur Beantwortung dieser Frage geschaffen. Es zeichnet sich ab, dass jeder einzelne der 25 Bitterrezeptoren die Fähigkeit besitzt, eine ganze Batterie von Bitterstoffen zu erkennen. Ein gutes Beispiel hierfür ist der Rezeptor hTAS2R46. Dieser Rezeptor reagierte auf 44 von 64 getesteten Bittersubstanzen. Erstaunlicherweise ist das breite Aktivatorprofil des hTAS2R46 nicht auf einen Mangel an Spezifität zurückzuführen, wie aus der Stereoselektivität seiner Bitterstofferkennung zu ersehen ist.

Eine wesentliche Grundlage für biochemische oder pharmakologische Unter-

suchungen an Bitterrezeptoren ist ihre funktionelle Expression in Säugerzelllinien. Ähnlich wie bei anderen Chemorezeptoren ist die funktionelle Expression der Geschmackszellrezeptoren schwierig und im Regelfall nur durch das Anfügen von Exportsignalsequenzen an die Rezeptoren zu bewerkstelligen. Dies legt nahe, dass Geschmackszellrezeptoren Faktoren und/oder Mechanismen bereitstellen, die in normalen Säugerzelllinien fehlen. Nachdem wir im letzten Berichtszeitraum derartige Hilfsfaktoren identifizieren konnten, konzentrierten wir uns diesmal auf eine strikt konservierte Aminosäuresequenz im extrazellulären Bereich der 25 hTAS2Rs. Diese Sequenz wird während der Biosynthese von Proteinen durch zelluläre Enzyme erkannt und mit kurzen Zuckerketten versehen (Glykosylierung). Unsere Untersuchungen ergaben, dass Bitterrezeptoren Glykoproteine sind, deren Faltung und Transport zur Zellmembran von der Anheftung der Zuckerreste abhängt. Die experimentelle Unterdrückung der Glykosylierung bewirkte nicht nur eine Ausdünnung der Rezeptoren in der Zellmembran, sondern reduzierte auch ihre Interaktion mit dem Hilfsprotein Calnexin, welches an der Proteinfaltung beteiligt ist. In weiteren Experimenten konnten wir am Beispiel des hTAS2R16 demonstrieren, dass die Glykosylierung dieses Rezeptors nicht für die



1 Computermodell eines Bittergeschmacksrezeptors. Die Ähnlichkeiten in den Polypeptidsequenzen des Sehpigments Rhodopsin und eines menschlichen Bittergeschmacksrezeptors wurden zur Erstellung des Homologiemodells benutzt. Der eingeblendete Kubus umfasst den Teil des Rezeptors, der in der Zellmembran eingebettet ist. Es wird deutlich, wie die 7 helikalen Abschnitte des Rezeptors das Protein in der Membran verankern, während die extrazellulären (nach oben) und intrazellulären Schleifen (nach unten) aus der Lipidschicht herausragen.

unmittelbare Wechselwirkung mit seinem Agonisten Salicin notwendig ist.

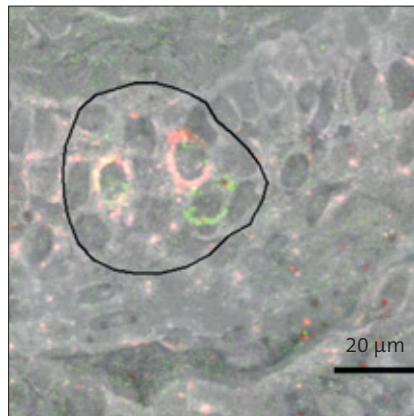
Als die *TAS2R*-Gene im Jahr 2000 entdeckt wurden, konnte man nur für einen Teil dieser Gene eindeutig belegen, dass sie Bitterrezeptoren kodieren. Für die meisten *TAS2Rs* beruhte diese Zuordnung auf Analogieschlüssen. Gleichzeitig häuften sich Berichte über eine Expression der *TAS2R*-Gene außerhalb der Mundhöhle. Das warf die Frage auf, ob tatsächlich alle oder nur ausgewählte *TAS2R*-Gene eine Geschmacksfunktion haben, wofür ihre Expression in Rezeptorzellen der Zunge eine Grundbedingung wäre.

In der Tat fanden wir für alle 25 menschlichen *TAS2R*-Gene mRNAs in den Rezeptorzellen der Geschmackspapillen. Hieraus schließen wir, dass tatsächlich alle eine gustatorische Funktion haben. Darüber hinaus stellten wir aber auch auffällige Unterschiede in der Expressionshäufigkeit und -stärke der verschiedenen Rezeptoren fest. Diese Beobachtung und die Ergebnisse weiterer Experimente ließen uns vermuten, dass Bitterrezeptorzellen in Bezug auf ihre *hTAS2R*-Ausstattung heterogen sind. Offenbar exprimiert jede Bittergeschmacksrezeptorzelle nur einige der 25 *hTAS2R*-Gene, wodurch eine kombinatorische Vielfalt entsteht, die nahe legt, dass sich die Bitterrezeptorzellen auf der Zunge eines Menschen funktionell stark unterscheiden (Abb. 2). Mit dieser Beobachtung liefern wir zum ersten Mal auf molekularer Ebene Belege für ein heftig umstrittenes Erklärungsmodell der Geschmackswahrnehmung. Nach diesem Modell sind Säugetiere in der Lage, Bitterstoffe geschmacklich zu unterscheiden. Es bedarf jedoch weiterer Forschung, um zu zeigen, dass auch die für eine solche Diskriminierung notwendige nervöse Verschaltung der Geschmackszellen mit dem Gehirn vorhanden ist.

Transduktionsmechanismen des Salzgeschmacks

Katja Riedel, Frauke Stähler

Die Fähigkeit, Salz zu schmecken, ermöglicht es, mineralhaltige, insbesondere natriumchloridhaltige Nahrung zu erkennen. Die Aufnahme von Mineralsalzen ist notwendig, um den täglichen ausscheidungsbedingten Verlust auszugleichen und somit den körpereigenen Elektrolythaushalt aufrecht zu erhalten. In Nagetieren sind zwei Mechanismen beschrieben, die an der Salzgeschmackswahr-



2 Expression der Bitterrezeptorgene im menschlichen Geschmacksgewebe. Bittergeschmacksrezeptorzellen exprimieren nur jeweils einen Teil der 25 Bitterrezeptorgene. In den grün gefärbten Zellen ist das Gen des Rezeptors *hTAS2R38* aktiv, in den rot gefärbten Zellen das des *hTAS2R1*. Die gelbe Farbe ergibt sich durch die gleichzeitige Expression beider Gene. Die Aktivität von Bittergeschmacksrezeptor-Genen ist auf die Geschmacksknospen beschränkt (eingekreister Bereich).

nehmung beteiligt sind. Einer wird durch verschiedene Kationen aktiviert und ist sensibel für die Substanz Cetylpyridiniumchlorid, während der andere Natriumionen-spezifisch ist und durch Amilorid blockiert werden kann. Die beiden letztgenannten Eigenschaften führten zu der Vermutung, dass der epitheliale Natriumkanal (ENaC) für den Geschmack von Natriumchlorid verantwortlich ist. Hierbei handelt es sich um einen Proteinkomplex, der sich bei Nagern aus insgesamt vier Untereinheiten, das heißt, zwei α - und je einer β - und γ -Untereinheit zusammensetzt. Beim Menschen kann die so genannte δ -Untereinheit, die es in Ratte und Maus nicht gibt, die α -Untereinheit ersetzen. Die grundlegenden molekularen Mechanismen der menschlichen Salzgeschmackswahrnehmung sind weitestgehend ungeklärt. Anders als der epitheliale Natriumkanal der Ratte oder der Maus reagiert der humane Kanal nur eingeschränkt auf Amilorid. Daher ist es derzeit fraglich, ob der epitheliale Natriumkanal auch an der menschlichen Salzgeschmackswahrnehmung beteiligt ist.

Um zur Klärung dieser Frage beizutragen, führten wir zunächst RT-PCR-Analysen durch. Wir konnten zeigen, dass alle Natriumkanal-Untereinheiten sowohl im nicht-chemosensorischen Zungenepithel, als auch in den Zellen der circumvallaten und fungiformen Geschmackspapillen exprimiert werden. Die α - und β -Untereinheiten wurden gleichsam

2 Expression of bitter taste receptor genes in human taste tissue. Individual bitter taste receptor cells express only a small fraction of the 25 *TAS2R* genes. Cells stained green indicate the presence of mRNA for *hTAS2R38*; cells labeled in red contain *hTAS2R1* mRNA. The yellow color results from co-expression of both genes. The activity of bitter taste receptor genes is restricted to taste buds (circled area).

receptors. To this end we concentrated on a sequence motif strictly conserved in the extracellular loop II of all *TAS2Rs*. In general, such sequences are recognized during the biosynthesis of proteins by cellular enzymes leading to the attachment of short carbohydrate-chains (glycosylation). Bitter taste receptors are indeed glycoproteins and their function crucially depends on the presence of carbohydrate-chains. Suppression of this modification not only reduced the number of receptors associated with the plasma membrane of mammalian cells but also impaired their interaction with the cellular protein calnexin, a protein involved in the proper folding of nascent proteins. Additional experiments with *hTAS2R16* demonstrated that the carbohydrate modification is not required for the activation of the receptor by its agonist salicin but crucial for biosynthesis and membrane targeting of the receptor.

When *TAS2Rs* were discovered in 2000, evidence in support of their role as bitter taste receptors was compelling for only few cases. A growing number of reports on *TAS2R* expression outside the oral cavity reinforced the question whether all or only selected *TAS2Rs* serve a gustatory function for which lingual expression is a prerequisite. We demonstrated the presence of *TAS2R* mRNAs in human taste receptor cells, providing strong evidence for a gustatory role of the entire repertoire of *TAS2Rs*. These experiments also revealed that *TAS2R* genes varied considerably in both their expression frequency and levels. Moreover, it turned out that each bitter taste receptor cell only expresses some of the 25 *hTAS2R* genes. The resulting enormous combinatorial complexity suggests that bitter taste receptor cells form a functionally highly heterogeneous population of cells (Fig. 2). Thus, the cellular logic of bitter taste does not contradict the intensely disputed ability of mammals to discriminate between different bitter compounds! However, it remains to be

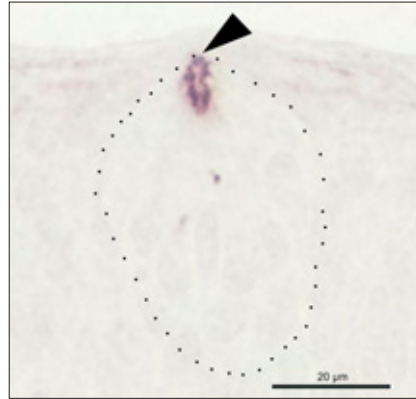
3 Immunohistochemical localization of δ -ENaC in a human circumvallate taste papilla. The dotted line denotes a taste bud; the arrowhead indicates the immunoreactivity present in the taste pore.

determined if the subsequent neuronal processing maintains segregation of bitter taste information.

Mechanisms of salt taste transduction in humans

Salt taste detects foods rich in minerals, especially sodium chloride, and therefore serves the homeostasis of electrolytes. Salt taste is linked to attraction, driving the intake of salts and compensating for the daily loss due to excretion. In rodents, two different mechanisms are involved in salt taste transduction. One is activated by various cations and sensitive to the substance cetylpyridinium chloride, whereas the other is specific for sodium ions and can be blocked by amiloride. These latter properties led to the assumption that the epithelial sodium channel (ENaC), a heteromeric protein showing α_2 -, β -, γ -composition, mediates the sodium-specific part of salt taste. In man, δ -subunits, which do not exist in murine species, can replace the α -polypeptides. The proposed role for ENaC as a murine salt taste receptor was further supported by subsequent work. However, the molecular mechanisms involved in human salt taste transduction remained elusive. In particular, a role for ENaC has been questioned, based on the restricted amiloride-sensitivity of human salt taste perception.

To elucidate the role of ENaC in human salt taste perception, we first showed that the mRNAs for all ENaC subunits are present in circumvallate and fungiform papillae. We next demonstrated the presence of ENaC-subunits in lingual cells. α - and β -ENaC immunoreactivity was seen in intracellular compartments, whereas the δ -ENaC antiserum stained all taste pores (Fig. 3). The specific localization of the δ -subunit in taste pores supports a function of ENaC in taste transduction, as tastants contact the receptor cells only in this region. The distribution of ENaC subunits in different subcellular

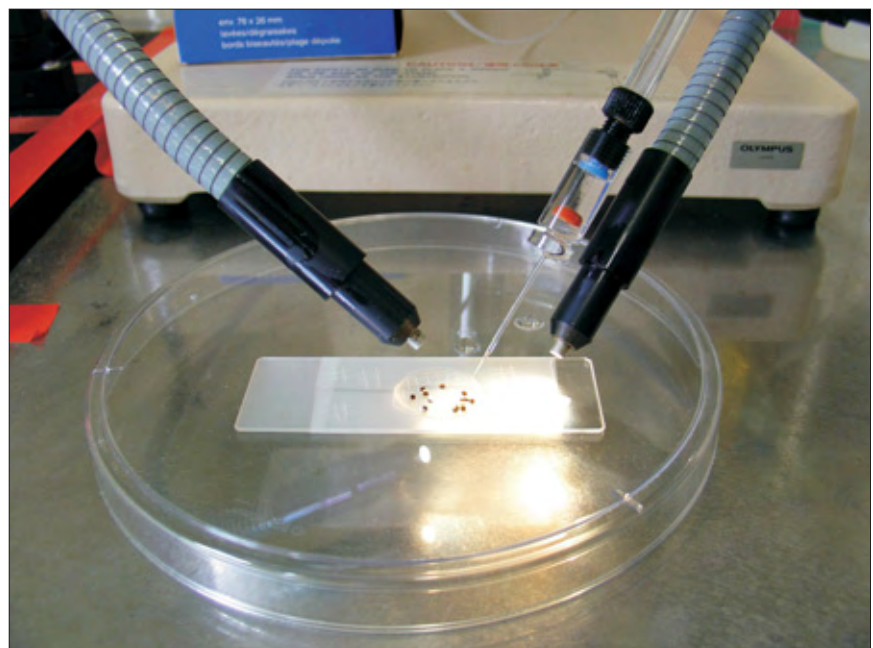


3 Immunohistochemischer Nachweis von der δ -Untereinheit des epithelialen Natriumkanals in einer menschlichen circumvallaten Geschmackspapille. Die gepunktete Linie markiert eine Geschmacksknospe, der Pfeilkopf markiert die Immunreaktivität in der Geschmackspore.

stärker exprimiert als die γ -Untereinheit und diese wiederum sehr viel stärker als die δ -Untereinheit. Zudem konnten wir mit Hilfe von spezifischen Antisera alle vier verschiedenen Untereinheiten in circumvallaten Geschmackspapillen nachweisen und, mit Ausnahme der α -Untereinheit, auch in fungiformen Geschmackspapillen detektieren. Die für die α -, β - und γ -Untereinheiten spezifischen Seren markierten das Zellinnere der Geschmackszellen, während das für die δ -Untereinheit-spezifische Antiserum ausschließlich den Porus der Geschmacksknospen anfärbte (Abb. 3). Die Anfärbung des Geschmacksporus

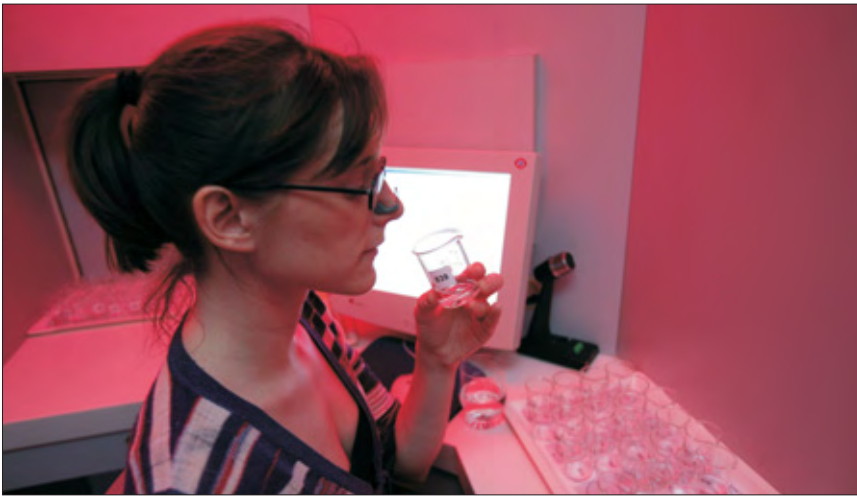
deutet auf eine wichtige Rolle der δ -Untereinheit bei der Geschmackswahrnehmung hin, da nur im Porus Geschmacksstoffe mit den Geschmackszellen interagieren können. Eine gustatorische Rolle der δ -Untereinheit könnte auch die eingeschränkte Amiloridempfindlichkeit der menschlichen Salzgeschmackswahrnehmung erklären, denn verglichen mit der α -Untereinheit wird die δ -Untereinheit erst durch sehr hohe Amiloridkonzentrationen gehemmt. Die unterschiedliche Lokalisation der Untereinheiten und die von uns festgestellten Intensitätsunterschiede der Immunreaktivität werfen allerdings zurzeit nicht zu beantwortende Fragen hinsichtlich der Zusammensetzung der Kanal-Untereinheiten im Zungengewebe auf.

Darüber hinaus untersuchten wir den Einfluss des epithelialen Natriumkanals auf die Geschmackswahrnehmung mit Hilfe sensorischer Tests, die wir mit funktionellen Analysen in Frosch-Oozyten kombinierten (Abb. 4). Dabei gingen wir von folgender Hypothese aus: Sofern der epitheliale Natriumkanal zum Salzgeschmack beiträgt, müssten Substanzen, welche den Salzgeschmack von Testlösungen verstärken, im Oozyten-Experiment ebenfalls die Natriumkanal-abhängigen Membranströme vergrößern. Wir beobachteten, dass die Substanzen Arginin, Lysin, Arginyl-Arginin und Cholinchlorid die Salzgeschmackswahrnehmung der Testpersonen (Abb. 5) konzentrationsabhängig verstärkte, wohingegen Glutamin keinen Effekt zeigte. In Über-



4 Injektion von cRNA in Frosch-Oozyten zur Untersuchung des epithelialen Natriumkanals.

4 Injection of cRNA into frog oocytes to study ENaC.



5 Ernährungswissenschaftlerin Natacha Roudnitzky nimmt am Sensoriktest teil.

einstimmung mit den Befunden aus der sensorischen Untersuchung verstärkten die Testsubstanzen, mit Ausnahme von Glutamin, die Amilorid-empfindlichen Natriumströme der Oozyten, die nach vorhergehender mRNA-Injektion den humanen epithelialen Natriumkanal produzierten.

Zusammengefasst sprechen unsere Ergebnisse für eine Rolle des epithelialen Natriumkanals bei der Geschmackswahrnehmung. Einzelne Beobachtungen wären auch kompatibel mit einer Rolle beim Salzgeschmack und lassen weitere Arbeiten zur Bestimmung der genauen Funktion des epithelialen Natriumkanals aussichtsreich erscheinen.

Struktur und Funktion des Süßrezeptors

Bernd Buße, Frauke Stähler, Marcel Winnig

Die Fähigkeit, Süßes zu schmecken, hilft dabei, kohlenhydratreiche Nahrungsquellen zu erkennen. Säugetiere besitzen offenbar nur einen einzigen Rezeptor, mit dem sie die zahlreichen natürlich vorkommenden und synthetischen Süßstoffe wahrnehmen können. Alle experimentell überprüften süßen Substanzen waren in der Lage, diesen „Süßrezeptor“ in zellbasierten Testverfahren zu aktivieren. Diese erstaunliche Fähigkeit wirft die Frage nach dem Aktivierungsmechanismus des Rezeptors auf. Die Aufklärung dieses Mechanismus wäre von großer Bedeutung, denn sie würde eine neue Basis schaffen, um den Geschmack synthetischer Süßstoffe zu optimieren.

Der Süßrezeptor ist ein Heterodimer, das aus den Untereinheiten TAS1R2 und TAS1R3 aufgebaut ist. Die Untereinheiten

gehören zu den heptahelikalen Rezeptoren der Klasse C, die große, nach außen gerichtete Proteinanteile (Ektodomänen) aufweisen. Beide Untereinheiten besitzen die Fähigkeit, Bindungsstellen für Süßstoffe auszubilden. Ihre Ektodomänen enthalten Venusfliegenfallen-Motive, mit denen der Süßrezeptor orthosterische Bindungstaschen für Mono- und Disaccharide ausbildet. Außerdem weist der Süßrezeptor weitere Bindungsstellen auf. So wird das süße Protein Brazzein durch eine cysteinreiche Region der Untereinheit TAS1R3 gebunden, welche die Ektodomäne mit dem heptahelikalen Bereich verbindet. Bemerkenswert ist eine allosterische Bindungsstelle im heptahelikalen Bereich der TAS1R3-Untereinheit für den Süßinhibitor *lactisole*. Diese Bindungsstelle überlappt mit der Bindungsstelle für den Süßstoff Cyclamat.

Durch eine aufwendige Mutationsanalyse, gepaart mit einer Computermodellierung, haben wir die Bindungstasche für Neohesperidin-Dihydrochalcon (NHDC) aufgeklärt. NHDC ist ein kalorienarmer Süßstoff, der einige unvorteilhafte sensorische Eigenschaften aufweist. Wenigstens 16 Aminosäurereste in den heptahelikalen Segmenten II – VII sowie ein Rest in der 2. extrazellulären Schleife beeinflussen die Aktivierung des Rezeptors durch NHDC und interagieren mit chemischen Gruppen des NHDC (Abb. 3). Einige dieser Reste sind ebenfalls an der Bindung des Inhibitors *lactisole* sowie des Süßstoffs Cyclamat beteiligt. In Übereinstimmung damit inhibiert *lactisole* die Rezeptoraktivierung durch Cyclamat und NHDC kompetitiv. Die Aktivierung durch Aspartam, das in der Ektodomäne der TAS1R2-Untereinheit bindet, wurde hingegen allosterisch inhibiert. Unsere

5 Nutritionist Natacha Roudnitzky participates in a sensory test.

compartments and the differences in signal intensities of ENaC-like immunoreactivity raises questions about the quaternary structure of lingual ENaC that cannot be answered yet.

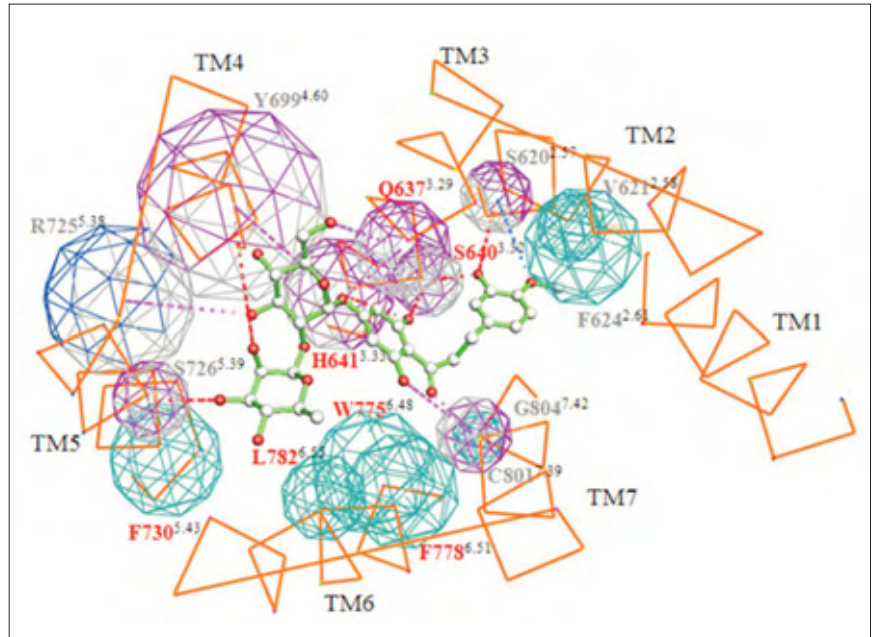
We further investigated the role of ENaC in taste transduction by combining functional expression analyses in frog oocytes with human sensory studies (Fig. 4 and 5). We reasoned that if ENaC is involved in salt taste transduction, chemicals that increase the saltiness of test solutions would also increase sodium currents in oocytes expressing human ENaC. Indeed, we found several substances that fulfilled these criteria.

All in all, our results suggest a role for ENaC in taste. Some of the observations are also compatible with a function of ENaC in salt taste transduction, justifying further work in this direction.

Structure and function of the sweet taste receptor

Sweet taste is thought to guide recognition of carbohydrate-rich foods. Since a single receptor appears to be responsible for detection of the numerous sweet tasting molecules, it is a superior target for the development of improved synthetic sweet taste compounds or modulators. So far, all tested sweeteners demonstrated their ability to activate the sweet receptor in cell-based assays. This impressive property raises questions about the nature of the receptor's activation mechanisms. It turned out that the sweet receptor is a heterodimer composed of the subunits TAS1R2 and TAS1R3, heptahelical receptors with large amino-terminal ectodomains. Both subunits display the ability to form binding pockets for agonists. Their ectodomains contain venus flytrap motifs that form orthosteric binding pockets for mono- and disaccharides. The receptor also has additional binding sites. For instance, the binding site for the sweet tasting protein brazzein lies in the cysteine-rich region connecting the ectodomain with the heptahelical region of TAS1R3. Most noteworthy is, however, an allosteric binding site for the sweet inhibitor *lactisole* in the heptahelical region of TAS1R3. This site overlaps

6 Top view on a model of the binding pocket for NHDC in the heptahelical region of TAS1R3 with docked NHDC. Amino acids that influence receptor activation are presented as spheres. Their sizes correspond to the size of the amino acid side chains. The colors represent their physicochemical properties with hydrophobic amino acids shown in turquoise, hydrogen donors/acceptors in violet, and positively charged hydrogen donors in blue. Hydrogen bonds are indicated as broken lines. Their colors, from blue over violet to red, correspond to increasing binding energies. Carbon atoms of NHDC are drawn in white, oxygen atoms in red. The helical transmembrane segments of the polypeptide chain are represented by orange zig-zag lines. Loops have been omitted; the transmembrane segments are directly linked. Amino acid positions in red emerged from the first mutations, serving as anchors for building the model. The amino acid positions shown in gray, predicted in the model to influence receptor activation by NHDC, have been experimentally verified.



6 Ansicht eines Modells der NHDC Bindungstasche im heptahelicalen Bereich der TAS1R3-Untereinheit des Süßrezeptors mit angedocktem Aktivator. Aminosäuren, welche die Rezeptoraktivierung beeinflussen, sind als Kugeln dargestellt, wobei ihre Größe der der Aminosäureseitenketten entspricht. Ihre Farbe entspricht den physikochemischen Eigenschaften der Aminosäuren; hydrophobe Aminosäuren, türkis; Wasserstoffdonatoren/-akzeptoren, violett; positiv geladene Wasserstoffdonatoren, blau. Wasserstoffbrücken sind als unterbrochene Linien dargestellt. Die Farbgebung von blau über violett nach rot entspricht einer Zunahme an Bindungsenergie. Kohlenstoffatome des NHDC sind weiß, Sauerstoffatome rot eingezeichnet. Die helicalen Bereiche der Transmembransegmente sind als orange Zick-Zack-Linien erkennbar. Extra- und intrazelluläre Schleifen wurden weggelassen; die Transmembransegmente sind direkt miteinander verbunden. Rot dargestellte Positionen ergaben sich aus den anfangs mutierten Aminosäuren und dienen als Verankerungspunkte zur Modellierung. Grau eingetragene Reste wurden durch das Modell als Bindungspartner vorhergesagt und experimentell verifiziert.

with the binding sites for the activator cyclamate.

We determined the binding site for neohesperidin dihydrochalcone (NHDC) through a large-scale mutational analysis in combination with computer modeling. NHDC is a low calorie sweetener with some adverse sensory properties. The binding pocket comprises at least 16 amino acid residues of the heptahelical segments II – VII and one residue in the extracellular loop II (Fig. 6). Some of these residues also form binding pockets for the sweet inhibitor lactisole and the sweet compound cyclamate. In accordance with these findings, lactisole inhibits competitively receptor activation by cyclamate and NHDC. In marked contrast, lactisole allosterically inhibited activation of the sweet receptor by aspartame, a sweetener known to bind to a site in the ectodomain of TAS1R2. Our observations support the extensive versatility of the binding properties of the sweet receptor and facilitate approaches towards the design of optimized novel sweeteners.

Beobachtungen unterstreichen die ausgeprägte Vielfalt des Bindungsverhaltens des Süßrezeptors und erleichtern es, Ansätze zum Design optimierter Süßgeschmacksmodulatoren zu finden.

Technische Mitarbeiter/innen

Elke Chudoba
Stefanie Demgensky
Robert Kuhnert
Horst Maischack
Ulrike Redel
Sebastian Rose
Ellen Schöley-Pohl
Renate Schröder
Stefanie Schultz

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/original publications

Behrens, M., Foerster, S., Staehler, F., Raguse, J.-D., Meyerhof, W.: Gustatory expression pattern of the human TAS2R bitter receptor gene family reveals a heterogeneous population of bitter responsive taste receptor cells. *J. Neurosci.* 27, 12630–12640 (2007).

Brockhoff A., Behrens M., Massarotti, A., Appendino G., Meyerhof, W.: Broad tuning of the human bitter taste receptor hTAS2R46 to various sesquiterpene lactones, clerodane and labdane diterpenes, strychnine, and denatonium. *J. Agric. Food Chem.* 55, 6236–6243 (2007).

Carlo, A.-S., Meyerhof, W., Williams, L.M.: Early developmental expression of leptin receptor gene and [¹²⁵I]Leptin binding in the rat forebrain. *J. Chem. Neuroanat.* 33, 155–163 (2007).

Carlo, A.S., Pyrski, M., Loudes, C., Faivre-Baumann, A., Epelbaum, J., Williams, L.M., Meyerhof, W.: Leptin sensitivity in the developing rat hypothalamus. *Endocrinology* 148, 6073–6082 (2007).

Hennigs J.K., Burhenne, N., Stähler, F., Winnig, M., Walter, B., Meyerhof, W., Schmale, H.: Sweet taste receptor interacting protein CIB1 is a general inhibitor of InsP₃-dependent Ca²⁺-release *in vivo*. *J. Neurochem.* 106, 2249–2262 (2008).

Reichling, C., Meyerhof, W., Behrens, M.: Functions of human bitter taste receptors depend on N-glycosylation. *J. Neurochem.* 106, 1138–1148 (2008).

Roosterman, D., Kreuzer, O.J., Brune, N., Cottrell, G.S., Bunnett, N.W., Meyerhof, W., Steinhoff, M.: Agonist-induced endocytosis of rat somatostatin receptor 1. *Endocrinology* 148, 1050–1058 (2007).

Schmiedeberg, K., Shirokova, E., Weber, H.-P., Schilling, B., Meyerhof, W., Krautwurst, D.: Structural determinants of odorant recognition by the human olfactory receptors OR1A1 and OR1R2. *J. Struct. Biol.* 159, 400–412 (2007).

Shirokova, E., Raguse, J.D., Meyerhof, W., Krautwurst, D.: The human vomeronasal type-1 receptor family – detection of volatiles and cAMP signaling in HeLa/Olf cells. *FASEB J.* 22, 1416–1425 (2008).

Stähler, F., Riedel, K., Demgensky, S., Neumann, K., Dunkel, A., Täubert, A., Raab, B., Behrens, M., Raguse, J.D., Hofmann, T., Meyerhof, W.: A role of the epithelial sodium channel in human salt taste transduction? *Chem. Percept.* 1, 78–90 (2008).

Stepanyan, Z., Kocharyan A., Behrens, M., Koebnick, C., Pyrski, M., Meyerhof W.: Somatostatin, a negative-regulator of central leptin action in the rat hypothalamus. *J. Neurochem.* 100, 468–478 (2007).

Winnig, M., Bufer, B., Kratochwil, N.A., Slack, J.P., Meyerhof, W.: The binding site for neohesperidin dihydrochalcone at the human sweet taste receptor. *BMC Struct. Biol.* 7:66 (2007).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Meyerhof, W.: Sour taste cells functionally identified! *J. Physiol.* 586, 2819 (2008).

Stahler, F., Behrens, M., Bufer, B., Meyerhof, W.: The molecular basis of peripheral taste transduction. *Agro FOOD industry hi-tech* 18, 61–63 (2007).

Buchbeiträge/Book Articles

Max, M., Meyerhof, W.: Taste receptors. In: Basbaum, A.I. et al. (eds.) *The Senses: A Comprehensive Reference*. Vol. 4: Taste and Olfaction. Elsevier, Amsterdam, 197–217 (2008).

Drittmittelprojekte External Funding

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

Bioassay-unterstützte Identifizierung von Salzgeschmacksverstärkern zur Entwicklung kochsalzärmer Lebensmittel
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2006 – 30.06.2009

Internationales Leibniz-Graduiertenkolleg: Sensorische, endokrine und metabolische Kontrolle der Nahrungsauswahl
Finanzierung: WGL Pakt für Innovation und Forschung
Laufzeit: 01.01.2007 – 31.12.2009

Deorphanization of bitter taste receptors that modulate the bitter response in humans
Finanzierung: Givaudan Flavors Corporation, USA
Laufzeit: 01.09.2003 – 31.08.2010

Cloning, expressing and deorphanizing olfactory receptors and study of their ligand selectivity and specificity
Finanzierung: Givaudan Flavors Corporation, USA
Laufzeit: 01.05.2004 – 30.04.2008

Mechanisms of sweet receptor activation by new Symrise-compounds
Finanzierung: Symrise GmbH & Co. KG
Laufzeit: 01.01.2008 – 31.12.2009

Entwicklung von Computermodellen als Ausgangspunkt für die molekulare Analyse menschlicher Bitterrezeptoren der hTAS2R-Genfamilie
Finanzierung: Stiftung, Institut Danone für Ernährung e.V.
Laufzeit: 01.03.2007 – 31.12.2008

Which taste receptors are triggered by Quest taste molecules?
Finanzierung: Quest International, Niederlande
Laufzeit: 01.10.2006 – 31.03.2007

Department of Pharmacology

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

Summary: Obesity (morbid overweight) is the most important symptom of the metabolic syndrome, which also comprises insulin resistance, dyslipoproteinemia (abnormal concentrations of plasma lipoproteins), and hypertension (high blood pressure). In the absence of obesity, other symptoms of the metabolic syndrome and its secondary complications such as type 2 diabetes are rare. Obesity is caused by the interaction of life-style factors with a genetic predisposition. The aim of the department is to elucidate the pathogenesis of obesity and its complications, with particular emphasis on the role of nutrition, on genetic factors, and their interaction.

Identification of susceptibility genes for obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes in a mouse model

The polygenic predisposition (numerous variant genes) of obesity and diabetes is characterized by a complex interaction of different gene variants with each other and with exogenic factors (such as a fat-enriched diet). So far, only a small fraction of the genetic basis of obesity has been identified in human studies (genome-wide association studies or linkage studies). Therefore, the group employs a polygenic mouse model of the metabolic syndrome, the New-Zealand obese (NZO) mouse, in order to identify novel adipogenic and diabetogenic gene variants. Thereby, we intend to identify basic pathogenetic mechanisms that are also relevant in the human disease.

Strategy for the identification and dissection of chromosomal regions associated with obesity and diabetes – We have previously generated outcross populations of the NZO mouse with other mouse strains (SJL, NZB, and C57BL/6). The individuals of these populations carry mixed genomes; phenotypic and genotypic characterization (linkage analysis) resulted in the identification of several chromosomal fragments (quantitative trait loci, QTL) which are associated with the traits of the syndrome (e.g., fat mass and blood glucose). In order to further narrow down the critical region of the QTL and to ultimately identify the gene variants responsible for the phenotype, we employed parallel strategies: (1) Haplotype mapping identified polymorphic and non-polymorphic regions, allowing elimination of large non-polymorphic parts of the QTL. (2) The gen-

Zusammenfassung Adipositas (krankhaftes Übergewicht) ist die wichtigste Komponente des Metabolischen Syndroms, das zudem durch Insulinresistenz, Fettstoffwechselstörung und Bluthochdruck gekennzeichnet ist. Ohne Adipositas treten die anderen Symptome des Metabolischen Syndroms sowie seine Folgekomplikationen, zu denen auch der Typ-2-Diabetes zählt, nur selten auf. Ihre Ursachen sind erbliche Veranlagung und Lebensstil, die miteinander in Wechselwirkung stehen. Ziel der Abteilung ist es, die Pathogenese (Krankheitsentstehung) der Adipositas und ihrer Komplikationen aufzuklären und den Einfluss der Ernährung auf die Entstehung des Metabolischen Syndroms unter Berücksichtigung genetischer Faktoren zu untersuchen.

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

Hadi Al-Hasani, Jana Buchmann, Alexandra Chadt, Tanja Dreja, Reinhart Kluge, Katja Leicht, Stephan Scherneck, Katja Schmolz, Annette Schürmann, Heike Vogel

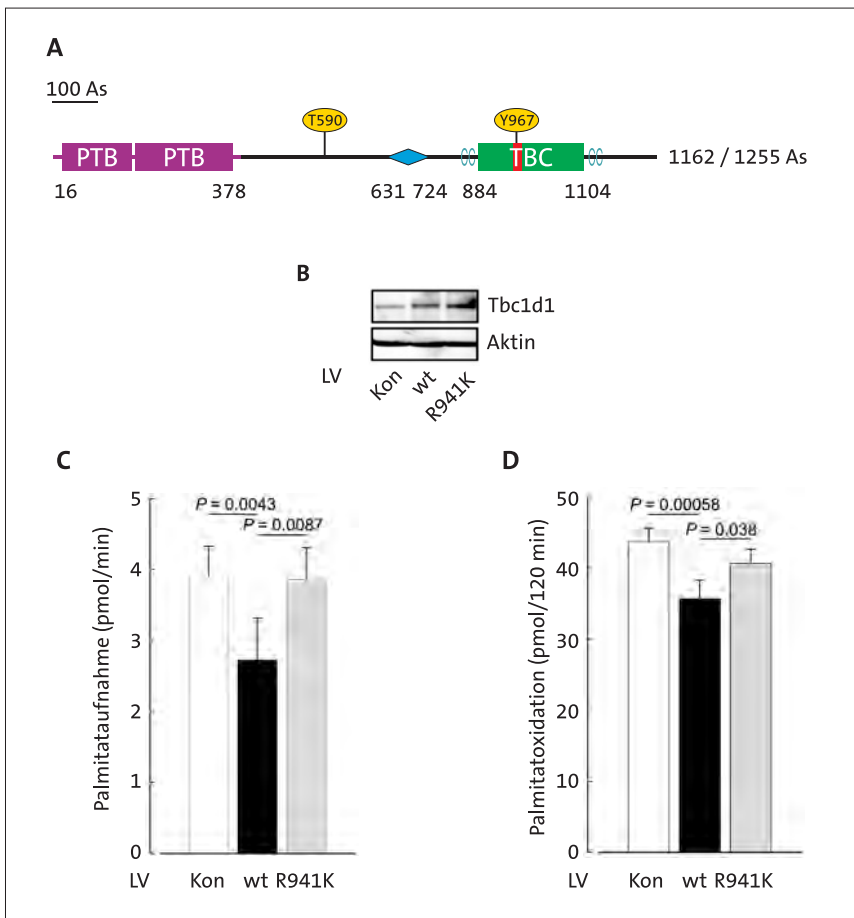
Adipositas und Diabetes basieren auf einer polygenen Veranlagung, das heißt, mehrere Genvarianten spielen für die Krankheitsentstehung eine Rolle. Diese Veranlagung ist durch das komplexe Interagieren der einzelnen Genvarianten miteinander und durch die Wechselwirkung der Genvarianten mit äußeren Faktoren charakterisiert. Zu diesen Faktoren zählt insbesondere eine fettreiche Ernährung. Bisher haben Wissenschaftler mittels Untersuchungen am Menschen (genomweite Assoziationsstudien, genomweite Kopplungsanalysen) nur wenige Genvarianten identifizieren können, die zur Pathogenese der Adipositas und des Diabetes beitragen. Die Gruppe nutzt daher ein gut definiertes, polygenes Mausmodell für das Metabolische Syndrom, die *New-Zealand obese* (NZO)-Maus, um Adipositas- und Diabetesgene zu identifizieren, und die Ergebnisse dann auf den Menschen zu übertragen.

Strategie zur Identifikation und Eingrenzung der mit Adipositas und Diabetes assoziierten chromosomalen Abschnitte – In Vorarbeiten führten wir genomweite Analysen von Auskreuzungspopulationen der NZO-Maus mit drei anderen schlanken Mausstämmen durch. Die Individuen dieser Populationen tragen vollständig gemischte Genome; die phänotypische und genotypische Charakte-

risierung (*Linkage-Analyse*) führte zur Identifizierung zahlreicher chromosomaler Segmente (*quantitative trait loci*, QTL), die mit dem jeweiligen Phänotyp (*trait*, z.B. Körperfett oder Blutzucker) assoziiert sind und jeweils 200-750 Gene umfassen. Um die QTL weiter einzugrenzen und um die für den Phänotyp verantwortlichen Gene zu identifizieren, verfolgten wir mehrere parallele Strategien: (1) Eine Haplotypen-Kartierung ermöglichte es, bei den zu vergleichenden Stämmen größere, nicht-polymorphe Bereiche innerhalb der QTL auszuschließen. (2) Die Generierung von Mauslinien, welche Fragmente eines QTL tragen (sog. rekombinant kongene Linien), erfolgte, um kritische Bereiche einzugrenzen. So konnten wir z.B. den Adipositas-QTL *Nob3* auf Chromosom 1 mit 750 Genen auf einen Bereich mit 60 Genen reduzieren. (3) Schließlich führten wir Genexpressionsanalysen unter anderem mit Hilfe QTL-spezifischer cDNA-Arrays durch, um ausgehend von differentiellen Expressionen Adipositasgene aufzuspüren.

Identifizierung von Genen/Genvarianten, die für Adipositas verantwortlich sind: Tbc1d1, Abcg1, NmUr2 – Die Kombination der oben beschriebenen Ansätze führte zur Identifizierung eines Adipositas-Suppressors (*Tbc1d1*) im QTL für fettinduzierte Adipositas (*Nob1*; LOD score 7.9) auf Chromosom 5, der von der schlanken, fettresistenten *Swiss-Jim-Lambert* (SJL)-Maus stammt. Die Variante weist eine Deletion von 7 Basenpaaren auf und produziert deshalb ein verkürztes, inaktives Protein (*loss-of-function*-Mutation). Das Gen kodiert ein GTPase-aktivierendes Protein (GAP) und ist somit ein Schalter der intrazellulären Signaltransduktion. *Tbc1d1* wird überwiegend im Skelettmuskel exprimiert. Wurde die *Tbc1d1*-Expression in Muskelzellen mittels RNA-Interferenz gehemmt, war die Aufnahme und Oxidation von Fettsäuren erhöht, während die Überexpression von *Tbc1d1* gegenteilige Effekte zur Folge hatte (Abb. 1). Eine rekombinant kongene Linie, die kein intaktes *Tbc1d1* besitzt, zeigte einen erniedrigten respiratorischen Quotienten, sowie erhöhte Fettsäure- und niedrige Glucoseaufnahme-raten im Muskel. Diese Ergebnisse belegen, dass die Fettverbrennung im Muskel eine wesentliche Rolle in der Kontrolle der Energiebilanz und der Fettspeicherung spielt.

Die Projektion von – in anderen Tiermodellen identifizierten – Kandidatengenen auf die QTL-Karte der NZO-Maus deckte mehrere Kandidaten auf, deren



1 Eine Mutation im *Tbc1d1*-Gen führt zur vermehrten Fettsäureoxidation im Muskel. (A) Sekundärstruktur des Proteins. Die Mutation im SJL-Mausstamm führt zum Abbruch des Proteins bei Tyrosin-967. Die Überexpression (B) von Wildtyp-Tbc1d1 (wt), nicht aber einer inaktiven Mutante (R941K), in kultivierten Muskelzellen, vermindert die Fettsäureaufnahme (C) und die Fettsäureoxidation (D). LV, lentiviral-vermittelte Überexpression; PTB, Phosphotyrosin-Bindungsdomäne; TBC, tre-2/USP6, BUB2, cdc16 domain; Kon, Kontrolle.

Einfluss wir im Hinblick auf die Regulation des Körpergewichts überprüfen. So spielt der Cholesterintransporter ABCG1 eine bisher unbekannt Rolle für die Adipositasentwicklung: Schalteten wir sein Gen in der Maus aus (*knockout*-Maus), so war diese resistent gegenüber einer fettreichen Diät und wies unter der genannten Diät im Vergleich zu Kontrollmäusen eine verbesserte Glucosetoleranz auf. Sie hatte zudem eine erhöhte Körpertemperatur, eine gesteigerte körperliche Aktivität und einen erhöhten Energieumsatz, also Parameter, die zu einem reduzierten Körpergewicht beitragen. Wir identifizierten außerdem eine Variante in dem Neuromedin-U-Rezeptor 2 (NmUR2), der im Hypothalamus nach Bindung des Neuropeptids Neuromedin-U ein Sättigungssignal auslöst. Die NZO-Maus exprimiert eine Variante mit verminderter Aktivität, NmUR2^{V190M/1202M}, die zur Hyperphagie der NZO-Maus beiträgt.

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

Hella Jürgens, Oliver Kluth, Farshad Mirhashemi, Susanne Neschen, Annette Schürmann

Epidemiologische, am Menschen erhobene Daten zeigen, dass das Typ-2-Diabetes-Risiko durch die Makronährstoffe Fett und Kohlenhydrate modifiziert werden kann. Um die Mechanismen dieser Beziehung aufzuklären, 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 kohlenhydratfreien, sehr fettreichen Diät (CFD, 20 % Protein, 68 % Fett). Dabei untersuchten wir die Gewichtsentwicklung, die Insulinsensitivität und die Glucosehomöostase der Tiere. NZO-Mäuse nahmen mit der kohlenhydratfreien Diät am stärksten an Gewicht und Fettmasse zu, aber entwickelten im Gegensatz zu den

1 A mutation in *Tbc1d1* results in increased fatty acid oxidation in muscle. (A) Secondary structure of the protein. A mutation in the SJL strain results in truncation at tyrosine 967. Overexpression (B) of *Tbc1d1* wild type, but not of an inactive mutant (R941K), in cultured muscle cells decreases fatty acid uptake (C) and fatty acid oxidation (D). LV, lentiviral-mediated overexpression; PTB, phosphotyrosine binding domain; TBC, tre-2/USP6, BUB2, cdc16 domain; Kon, control

eration of mouse lines carrying fragments of a QTL on a lean background (recombinant congenic lines) allowed the identification of small critical regions of the QTL. (3) Finally, gene expression studies, e.g., with QTL-specific cDNA arrays were performed in order to identify the responsible gene variants based on differential expressions.

Identification of genes/gene variants responsible for obesity. Tbc1d1, Abcg1, NmUR2 – The combination of approaches listed above lead to the identification of an obesity suppressor (*Tbc1d1*) in a SJL-derived QTL for high-fat diet induced obesity (*Nob1*, LOD score 7.9) on chromosome 5. The variant carries a 7-bp deletion which resulted in truncation of the protein (loss-of-function mutation). The gene encodes a GTPase activating protein (GAP) and is therefore a switch of the intracellular signal transduction. *Tbc1d1* is predominantly expressed in skeletal muscle. The si-RNA mediated inhibition of *Tbc1d1* expression in muscle cells increases fatty acid uptake and oxidation, whereas overexpression of *Tbc1d1* had opposite effects. A recombinant congenic line carrying a defective *Tbc1d1* exhibited a reduced respiratory quotient, increased fatty acid uptake, and reduced glucose transport rates in muscle. These results demonstrate that the ratio of fat versus glucose oxidation in muscle plays an important role in the control of energy balance and lipid storage (Fig. 1).

By sequencing of candidate genes identified in other animal models and located in the QTL of the NZO mouse, we identified two additional variants involved in regulation of the body weight: The cholesterol transporter ABCG1 plays a so far unknown role in the development of obesity: Deletion of its gene in mice resulted in a mutant that was resistant to high-fat diet. The knockout mouse exhibited an elevated body temperature, increased locomotor activity, and increased energy expendi-

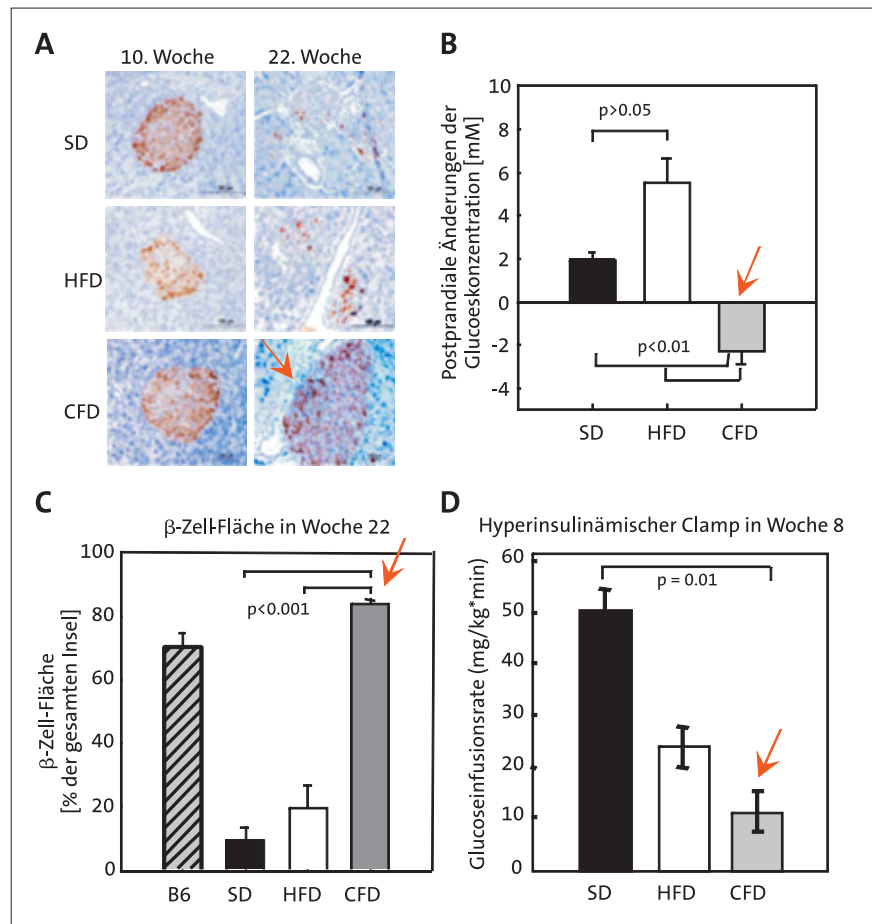
2 Degeneration of β -cells depends on the presence of dietary carbohydrates.

(A) Immunohistochemical detection of insulin in Langerhans' islets of NZO mice fed different diets, after 10 and 22 weeks. (B) Postprandial changes in blood glucose concentration of 8-week-old NZO mice. (C) Relative β -cell area in pancreases of C57BL/6 (B6) and NZO mice kept on different diets, after 22 weeks. (D) Glucose infusion rates of 8-week-old NZO mice in a hyperinsulinemic euglycemic clamp. SD, standard diet: 19 % protein, 4 % fat, 51 % carbohydrates; HFD, high-fat diet: 17 % protein, 15 % fat, 47 % carbohydrates; CFD, carbohydrate-free diet: 20 % protein, 68 % fat. Red arrows: abnormalities in CFD-fed mice.

ture, parameters contributing to reduced body weight. In addition, we identified a variant in the neuromedin U receptor 2 (NmUR2) which mediates satiety after binding of the neuropeptide neuromedin U in the hypothalamus. The NZO mouse carries a variant which contributes to hyperphagia of the strain.

Role of carbohydrates in the development of type 2 diabetes

Data from human cohort studies have shown that the risk of type 2 diabetes is modified by macronutrients. In order to analyze the mechanism of these associations, NZO mice were fed a standard diet (19 % protein, 4 % fat, 51 % carbohydrates), a high-fat, carbohydrate-containing diet (17 % protein, 15 % fat, 47 % carbohydrates) or a carbohydrate-free, fat-enriched diet (20 % protein, 68 % fat). Body weight development, insulin sensitivity, and glucose homeostasis were determined. NZO mice that were fed the carbohydrate-free diet exhibited the highest increase in body weight. However, in contrast to the groups that received carbohydrates, they did not develop diabetes with β -cell failure. Mice receiving carbohydrates became hyperglycemic (blood glucose concentration > 16 mmol/l) due to a degeneration of β -cells. Immunohistochemical studies demonstrated that the β -cells contained reduced levels of insulin, the glucose transporter GLUT2, and the transcription factor MafA. Under carbohydrate restriction, NZO mice remained normoglycemic in spite of an aggravated insulin resistance (Fig. 2). These results suggest that dietary carbohydrates, presumably through postprandial blood glucose excursions, play an essential role in the degeneration of insulin producing β -cells.



2 Kohlenhydrate spielen eine entscheidende Rolle im Versagen der β -Zellen.

(A) Immunohistochemischer Nachweis von Insulin in Langerhans-Inseln von NZO-Mäusen, die mit unterschiedlichen Diäten gefüttert wurden. (B) Veränderungen der postprandialen Blutglucosekonzentration acht Wochen alter NZO-Mäuse. (C) Relative β -Zell-Fläche in Pankreata von C57BL/6- (B6) und NZO-Mäusen, nach Fütterung unterschiedlicher Diäten. (D) Glucoseinfusionsraten acht Wochen alter NZO-Mäuse gemessen in einem hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp. SD, 19 % Protein, 4 % Fett, 51 % Kohlenhydrate; HFD, 17 % Protein, 15 % Fett, 47 % Kohlenhydrate; CFD, 20 % Protein, 68 % Fett. Rote Pfeile kennzeichnen Auffälligkeiten der mit CFD gefütterten Versuchstiere.

anderen Gruppen keinen Diabetes, der mit einem Absterben der β -Zellen verbunden war (Abb. 2). Erhielten die Tiere Kohlenhydrate in ihrer Diät, wurden sie aufgrund einer Degeneration der β -Zellen hyperglykämisch (Blutglucosekonzentration > 16 mmol/l). Immunhistologische Untersuchungen hatten gezeigt, dass die β -Zellen nicht nur deutlich weniger Insulin enthielten, sondern auch geringe Level des Glucosetransporters GLUT2 und des Transkriptionsfaktors MafA exprimierten. Unter der kohlenhydratfreien Diät blieben die NZO-Mäuse trotz extremer Insulinresistenz (Abb. 2) während des gesamten Beobachtungszeitraums normoglykämisch.

Die Ergebnisse zeigen, dass Kohlenhydrate, und damit vermutlich die Höhe der Blutzuckerauslenkungen, eine entscheidende Rolle im Versagen und in der Degeneration Insulin-produzierender β -Zellen spielen.

Technische Mitarbeiterinnen

Nicole Boche
 Carolin Borchert
 Peggy Großmann
 Anne Karasinsky
 Monika Niehaus
 Carola Plau
 Michaela Rath
 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).

Chadt, A., Leicht, K., Deshmukh, A., Jiang, L.Q., Scherneck, S., Bernhardt, U., Dreja, T., Vogel, H., Schmolz, K., Kluge, R., Zierath, J.R., Hultschig, C., Hoeben, R.C., Schürmann, A., Joost, H.-G., Al-Hasani, H.: Tbc1d1 mutation in lean mouse strain confers leanless and protects from diet-induced obesity. *Nat. Genet.* 40, 1354–1359 (2008).

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).

Neschen, S., Katterle, Y., Richter, J., Augustin, R., Scherneck, S., Mirhashemi, F., Schürmann, A., Joost, H.-G., Klaus, S.: Uncoupling protein 1 expression in murine skeletal muscle increases AMPK activation, glucose turnover, and insulin sensitivity in vivo. *Physiol. Genomics* 33, 333–340 (2008).

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., Diéguez, C.: Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 148, 21–26 (2007).

Nogueiras, R., Wiedmer, P., Perez-Tilve, D., Veyrat-Durebex, C., Keogh, J.M., Sutton, G.M., Pfluger, P.T., Castaneda, T.R., Neschen, S., Hofmann, S.M., Howles, P.N., Morgan, D.A., Benoit, S.C., Szanto, I., Schrott, B., Schürmann, A., Joost, H.-G., Hammond, C., Hui, D.Y., Woods, S.C., Rahmouni, K., Butler, A.A., Farooqi, I.S., O'Rahilly, S., Rohner-Jeanrenaud, F., Tschöp, M.H.: The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J. Clin. Invest.* 117, 3475–3488 (2007).

Schmidt, C., Gonzaludo, N.P., Strunk, S., Dahm, S., Schuchhardt, J., Kleinjung, F., Wuschke, S., Joost, H.-G., Al-Hasani, H.: A meta-analysis of QTL for diabetes-related traits in rodents. *Physiol. Genomics* 34, 42–53 (2008).

Schmolz, K., Pyrski, M., Bufo, B., Vogel, H., Nogueiras, R., Scherneck, S., Nestler, M., Zahn, C., Rüschenhoff, F., Tschöp, M., Meyerhof, W., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Role of neuromedin-U in the central control of feeding behavior: a variant of the neuromedin-U receptor 2 contributes to hyperphagia in the New-Zealand obese mouse. *Obes. Metab.* 3, 28–37 (2007).

Schulze, M.B., Al-Hasani, H., Boeing, H., Fisher, E., Döring, F., Joost, H.-G.: Variation in the HHEX-IDE gene region predisposes to type 2 diabetes in the prospective, population-based EPIC-Potsdam cohort. *Diabetologia* 50, 2405–2407 (2007).

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. Obes.* 31, 829–841 (2007).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Joost, H.-G., Gibney, M.J., Cashman, K.D., Görman, U., Hesketh, J.E., Mueller, M., van Ommen, B., Williams, C.M., Mathers, J.C.: Personalized nutrition: status and perspectives. *Br. J. Nutr.* 98, 26–31 (2007).

Joost, H.-G., Tschöp, M.H.: NO to obesity: does nitric oxide regulate fat oxidation and insulin sensitivity? *Endocrinology* 148, 4545–4547 (2007).

Joost, H.-G.: Pathogenesis, risk assessment and prevention type 2 diabetes mellitus. *Obes. Facts* 1, 128–137 (2008).

Drittmittelprojekte External Funding

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

NGFN-plus: Molekulare Mechanismen der Adipositas: Identifizierung von Genen, die zur polygenen Adipositas der Maus beitragen
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.06.2008 – 31.05.2011

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 – 31.05.2008

BioProfile Nutrigenomik: Verbundvorhaben: PhysioSim – ein In-silico-Krankheitsmodell zur Diagnose von Adipositas-induziertem Typ-2-Diabetes
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.03.2005 – 31.08.2007

EUGENE2: European network of functional genomics of type 2 diabetes
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.11.2004 – 31.10.2008

Internationales Leibniz-Graduiertenkolleg: Sensorische, endokrine und metabolische Kontrolle der Nahrungsauswahl
Finanzierung: WGL Pakt für Innovation und Forschung
Laufzeit: 01.01.2007 – 31.12.2009

Section – Physiology of Energy Metabolism

Head: Prof. Dr. Susanne Klaus

Skeletal muscle energy metabolism: influence on obesity and substrate metabolism

Nearly 40 % of body weight consists of skeletal muscle, which is an important determinant of resting energy expenditure. Therefore, increasing skeletal muscle and thus total energy expenditure would be an interesting approach in obesity therapy. One possibility is to partially uncouple the skeletal-muscle mitochondrial respiratory chain, therefore decreasing energy efficiency and increasing loss of energy as heat.

In order to evaluate long-term metabolic consequences of such an approach, we are investigating transgenic mice (HSA-mUCP1 mice) that express the mitochondrial uncoupling protein (UCP1) in skeletal muscle. These mice are smaller than their wild-type littermates; they show an increased activity-related energy expenditure and decreased lean body mass and a lower body fat content. Investigations using euglycemic hyper-insulinemic clamps demonstrated an increased insulin sensitivity *in vivo* and increased glucose uptake in muscle and adipose tissue in transgenic mice. Further biochemical and molecular characterization points to a crosstalk between muscle and adipose tissue. Apparently, mitochondrial uncoupling in muscle results in an increased lipogenesis and lipolysis in white adipose tissue, i.e., an energy-dissipating futile cycle. The molecular mechanisms responsible are not clear yet. Interestingly, HSA-mUCP1 mice are not generally protected from the development of obesity. When fed a diet high in carbohydrates and fat they display a substantial increase in body fat but unchanged insulin sensitivity, i.e., a dissociation of obesity and insulin resistance. In ongoing experiments we are now investigating the long-term outcome of muscle mitochondrial uncoupling in order to determine in the mouse model if this could lead to an increased life expectancy and amelio-

1 Insulin sensitivity of HSA-mUCP1 transgenic mice and littermate controls fed different macronutrient diets. Independent of the diet, HSA-mUCP1 mice showed a higher insulin sensitivity (right, blood glucose levels after injection of 0.75 U/kg insulin) and lower blood insulin levels in the fed state (left). HCLF: high-carbohydrate/low-fat diet; HCHF: high-carbohydrate/high-fat diet; LCHF: low-carbohydrate/high-fat diet.

Energiestoffwechsel des Muskels: Einfluss auf Adipositas und Substratstoffwechsel

Jana Hof, Anne-Kathrin Hoffmann, Melanie Kahle, Yvonne Katterle, Susanne Keipert, Susanne Neschen

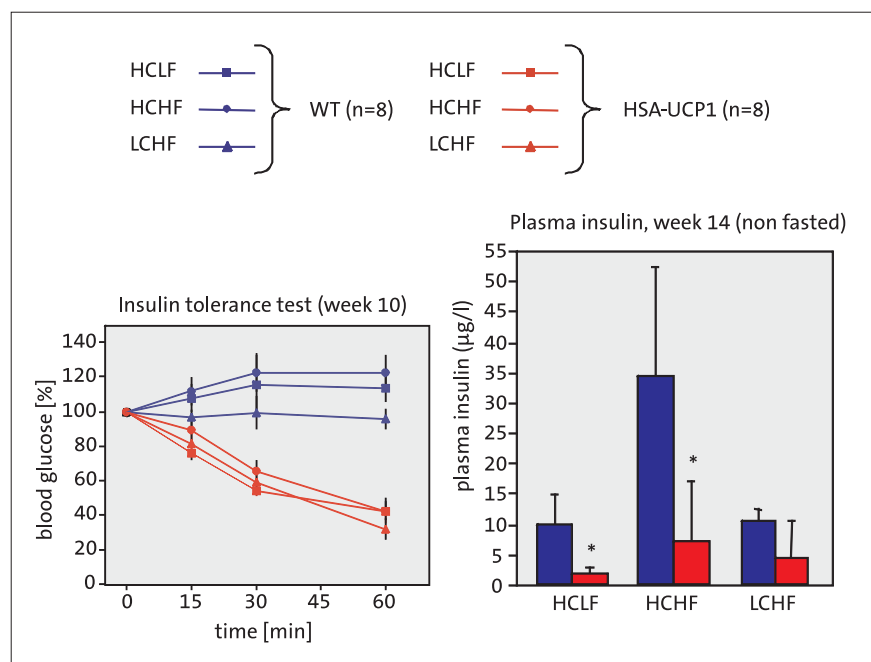
Die Skelettmuskulatur macht etwa 40 % des Körpergewichts aus und ist damit eine wichtige Determinante des Grundumsatzes. Ein interessanter Ansatz in der Adipositas-therapie wäre demnach, die Muskelthermogenese zu erhöhen und damit den gesamten Energieumsatz zu steigern. Eine theoretische Möglichkeit besteht darin, die mitochondriale Atmungskette in der Muskulatur teilweise zu entkoppeln, um so die Energieeffizienz zu verringern. Überschüssige Energie würde dann als Wärme freigesetzt.

Um die langfristigen metabolischen Auswirkungen eines solchen Ansatzes aufzuklären, untersuchen wir an transgenen Mäusen (HSA-mUCP1-Mäuse), wie sich eine erhöhte Entkopplung der Muskelmitochondrien auf den Energie- und Substratstoffwechsel auswirkt.

Die HSA-mUCP1-Mäuse exprimieren gezielt das Entkopplerprotein UCP1 in der Skelettmuskulatur. Ihr Energieumsatz ist bei körperlicher Aktivität erhöht. Ebenso sind sie kleiner als ihre Wildtyp-Geschwister, denn sie haben sowohl eine geringere fettfreie Körpermasse als auch

einen geringeren Körperfettanteil. Untersuchungen des Glucosestoffwechsels mittels euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamps zeigten bei den transgenen Mäusen eine erhöhte *In-vivo*-Insulinsensitivität und eine gesteigerte Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe. Weitergehende biochemische und molekulare Charakterisierungen deuten auf einen *Cross-talk* zwischen Muskel- und Fettgewebe hin. Offensichtlich bewirkt die mitochondriale Entkopplung der Muskulatur im weißen Fettgewebe sowohl eine erhöhte Lipogenese als auch eine erhöhte Lipolyse und damit verbunden, einen Energie-verbrauchenden „futile cycle“. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind dabei noch unklar.

Interessanterweise sind die HSA-mUCP1-Mäuse auch nicht generell vor der Entwicklung einer Diät-induzierten Adipositas geschützt. Erhielten sie eine sehr fett- und kohlenhydrathaltige Diät, nahm ihre Körperfettmasse stark zu. Ihre Insulinsensitivität änderte sich dagegen nicht (Abb. 1). Dies weist darauf hin, dass zwischen der Adipositas und der Insulinresistenz der Tiere kein Zusammenhang besteht. In weiterführenden Studien untersuchen wir nun die langfristigen Auswirkungen der mitochondrialen Entkopplung des Skelettmuskels. Dabei wollen wir am Mausmodell aufklären, ob dies



1 Insulinsensitivität von transgenen HSA-mUCP1-Mäusen und Kontrollen nach Fütterung verschiedener Makronährstoffdiäten. Unabhängig von der Diät wiesen HSA-mUCP1-Mäuse nach der Futteraufnahme eine größere Insulinsensitivität auf (rechts, Blutglucosewerte nach Injektion von 0,75 U/kg Insulin) und hatten niedrigere Insulinspiegel (links). HCLF: Diät mit hohem Kohlenhydratanteil und geringem Fettanteil; HCHF: Diät mit hohem Kohlenhydratanteil und hohem Fettanteil; LCHF: Diät mit geringem Kohlenhydratanteil und hohem Fettanteil



Christine Fleißner bereitet Proben für eine Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)-Untersuchung vor.

die Lebenserwartung der Tiere steigern kann sowie dabei hilft, einer altersbedingten Insulinresistenz entgegenzuwirken.

Einfluss von Nahrungsinhaltsstoffen und der gastrointestinalen Mikrobiota auf den Energiestoffwechsel

Annett Brachmann, Christine Fleißner, Maika Friedrich, Kristina Lossow, Anne Noatsch, Klaus-Jürgen Petzke, Christiane Sporbert

In weiteren Projekten untersuchen wir die Auswirkungen von Nahrungsinhaltsstoffen auf den Energie- und Substratstoffwechsel. Für diese Projekte haben wir Methoden basierend auf stabilisotopen markierten Substraten entwickelt, um den Substratstoffwechsel *in vivo* an Versuchstieren, aber auch beim Menschen, zu charakterisieren.

Im Tierversuch verwenden wir beispielsweise Maisöl, das natürlicherweise mit ^{13}C angereichert ist, um die Inkorporation exogener Fettsäuren in verschiedene Gewebe zu untersuchen. Die gleiche Technik setzen wir auch in Humanstudien ein, um die Beziehungen von Fett- und Proteinstoffwechsel zu analysieren.

Da Diäten mit einem hohen Proteingehalt derzeit in der Adipositas therapie kontrovers diskutiert werden, untersuchen wir, wie sich der Verzehr von Mahlzeiten mit unterschiedlichem Proteingehalt auf die Fettoxidation auswirkt. In einem ersten Versuch erhielten Proban-

den zwei verschiedene fettreiche Mahlzeiten, wobei die eine einen niedrigen (4 % der Energieaufnahme), die andere einen adäquaten Proteinanteil (11 % der Energieaufnahme) aufwies. Wir konnten zeigen, dass die proteinarme Kost die postprandiale Gesamtfettoxidation nicht beeinflusste. Dagegen führte sie aber zu einer erhöhten Oxidation der mit der Mahlzeit aufgenommenen Fette.

Zudem untersuchen wir am Mausmodell die kurz- und langfristigen Auswirkungen von Diäten mit verschiedenem Proteingehalt und unterschiedlicher Aminosäurezusammensetzung auf den Energiestoffwechsel und die Glucosehomöostase. Dabei fokussieren wir besonders auf die Rolle von Leucin, einer essentiellen Aminosäure.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie untersuchen wir an einem Mausmodell der nahrungsinduzierten Adipositas den Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf den Energiestoffwechsel. Unsere bisherigen an keimfreien und konventionellen Mäusen gewonnenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Darmbesiedlung in Abhängigkeit von der verfütterten Diät generell erhebliche Einflüsse auf die Entwicklung von Adipositas hat.

Technische Mitarbeiterinnen

Petra Albrecht
Karin Schaller
Antje Sylvester

Christine Fleißner preparing samples for real-time PCR test

ration of age- and diet-related development of insulin resistance.

Effects of nutrients and gastrointestinal microbiota on energy metabolism

Furthermore, we investigate the effects of nutrients on energy and substrate metabolism. For these projects we have developed methods based on substrates labeled with stable isotopes in order to analyze substrate metabolism *in vivo* in animals but also in humans. We could show that the use of corn oil, which is naturally enriched in ^{13}C , makes it possible to investigate the incorporation of exogenous fatty acids into different organs in animal experiments. In a study with human volunteers, we found that a meal low in protein leads to increased oxidation of exogenous fatty acids but no changes in total fat oxidation compared to a meal with adequate protein content. Because diets with high protein content are currently being discussed for obesity therapy, we are now investigating the short- and long-term metabolic effects of diets with different protein and amino acid contents.

In a collaborative project with the Department of Gastrointestinal Microbiology, we are investigating the role of intestinal microbiota on energy metabolism in mouse models of diet-induced obesity. So far, our results indicate that the intestinal microbiota has a considerable but differential effect on development of obesity, depending on the diet composition.

Drittmittelprojekte

External Funding

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

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.03.2007 – 28.02.2012

Protein- und Aminosäureanteil im Futter – Einfluss auf die Regulation der Energiehomöostase sowie Expression relevanter Gene bei Mäusen

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.07.2007 – 30.06.2009

Stabilisotopenhäufigkeiten (¹³C, ¹⁵N) in Proteinen und Aminosäuren der Haare vom Menschen – Kontrollierte Studie zum Nachweis der Nutzbarkeit als Biomarker der Proteinernährung

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.02.2006 – 31.12.2008

Fett induzierte, transiente Hyperphagie: Untersuchung der potentiellen Mechanismen am Mausmodell

Finanzierung: Institut Danone für Ernährung e.V.

Laufzeit: 01.03.2007 – 31.12.2008

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

Finanzierung: DSM Nutritional Products AG, Schweiz

Laufzeit: 10.05.2006 – 31.03.2007

Ausgewählte Publikationen

Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Bosy-Westphal, A., Müller, M.J., Boschmann, M., Klaus, S., Kreymann, G., Lührmann, P.M., Neuhäuser-Berthold, M., Noack, R., Pirke, K.M., Platte, P., Selberg, O., Steiniger, J.: Grade of adiposity affects the impact of fat mass on resting energy expenditure in women. *Br. J. Nutr.* 101, 474–477 (2009).

Jürgens, H.S., Neschen, S., Ortman, 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).

Katterle, Y., Keipert, S., Hof, J., Klaus, S.: Dissociation of obesity and insulin resistance in transgenic mice with skeletal muscle expression of uncoupling protein 1. *Physiol. Genomics* 32, 352–359 (2008).

Neschen, S., Katterle, Y., Richter, J., Augustin, R., Scherneck, S., Mirhashemi, F., Schürmann, A., Joost, H.-G., Klaus, S.: Uncoupling protein 1 expression in murine skeletal muscle increases AMPK activation, glucose turnover, and insulin sensitivity in vivo. *Physiol. Genomics* 33, 333–340 (2008).

Petzke, K.J., Klaus, S.: Reduced postprandial energy expenditure and increased exogenous fat oxidation in young women after ingestion of test meals with a low protein content. *Nutr. Metab.* 5–25 (2008).

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).

Transport von Nährstoffen: Molekulare Grundlagen und Regulation

Hadi Al-Hasani, Robert Augustin, Ulrike Bernhardt, Nicole Buttstädt, Alexandra Chadt, Verena Gawlik, Miriam Richter, Stefan Schmidt

Alle Nahrungsmittel lassen sich in die drei Hauptkomponenten Kohlenhydrate, Fette und Proteine unterteilen. Dabei stellen Kohlenhydrate die effektivste Energiequelle dar. Sie werden im Verdauungssystem enzymatisch zu Glucose und weiteren Monosacchariden wie Galactose und Fructose abgebaut und über die Darmschleimhaut ins Blut aufgenommen. Zucker sind in Wasser und im Blut

gut löslich, können aber die Lipiddoppelschicht der Zellen nicht passieren. Dafür gibt es Transporter, die Monosaccharide entweder aktiv als Natrium-abhängige Glucosetransporter (SGLT = *sodium dependent glucose transporters*) oder passiv über eine erleichterte Diffusion durch GLUT-Proteine in die Zellen bringen.

Die Familie der GLUT-Proteine zählt 14 Mitglieder, die sich in ihrer Gewebsverteilung und zum Teil auch in ihren Substratspezifitäten unterscheiden. Da Glucose auch als Sensormolekül fungiert und an der Regulation der Nahrungsaufnahme und Energiebilanz beteiligt zu sein scheint, sind zwei Mitglieder der

Section – Endocrine Pharmacology

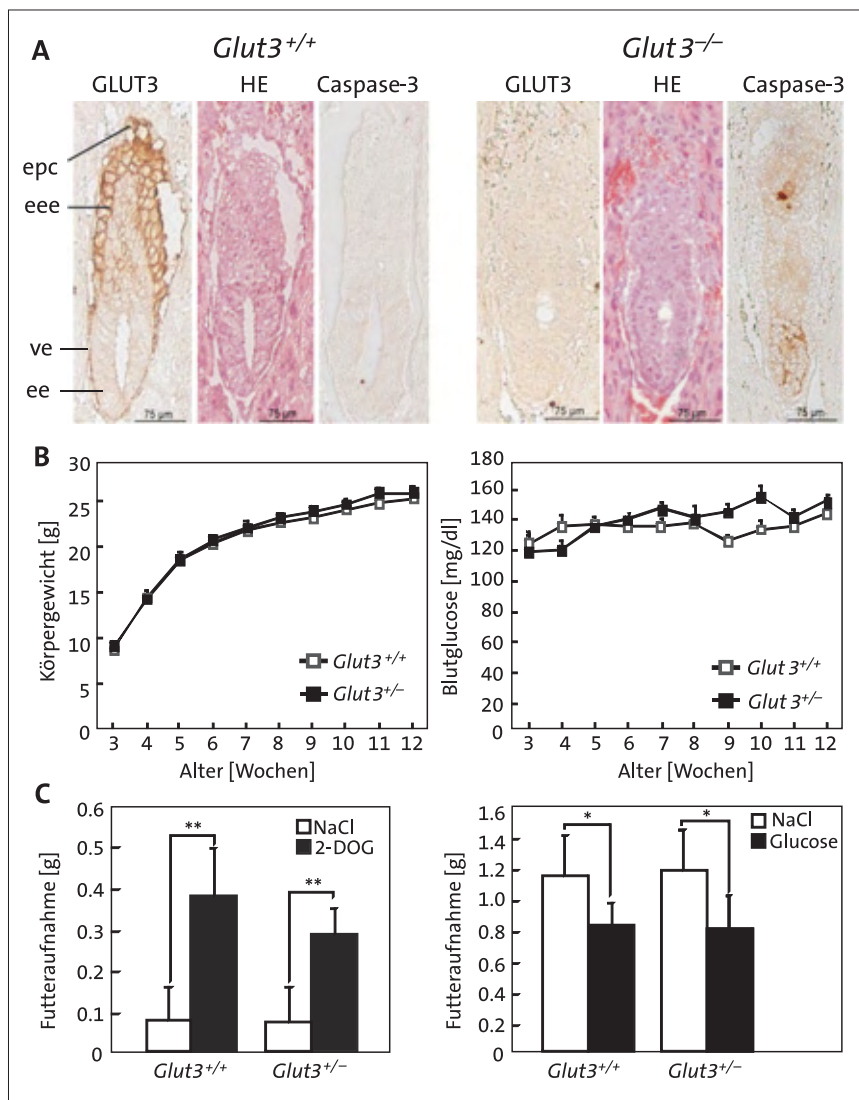
Head: Prof. Dr. Annette Schürmann

Transport of nutrients: molecular basis and regulation

Among the three main nutrients carbohydrates, fat, and proteins, carbohydrates are the most effective source of energy. They are enzymatically cleaved to the monosaccharides glucose, galactose, and fructose within the small intestine, and are subsequently transported from the intestinal mucosa into the blood. Sugars are soluble in water and blood but cannot penetrate through the lipid bilayer of cells. Transport of monosaccharides is mediated by two different transport systems, the active transport via sodium-dependent glucose transporters (SGLT) and the facilitative transport via glucose transporter (GLUT) proteins.

The family of GLUT-proteins consists of 14 members which differ in their tissue distribution and also in their substrate specificity. Since monitoring of glucose levels by a neuronal sensing mechanism appears to be involved in the regulation of food intake and energy balance, we currently focus on two members of the GLUT family, GLUT3 and GLUT8. In order to analyze their function in glucose-sensitive neurons, we deleted their genes and characterized the phenotype of the knock-out mice.

GLUT3, a high-affinity glucose transporter, is expressed in brain, testis and the developing embryo. Deletion of the GLUT3 encoding gene resulted in embryonic lethality. Blastocysts developed normally, were implanted into the uterus, but died at embryonic day 6.5 (Fig. 1A). Heterozygous mice showed a 50% reduction of GLUT3 without alterations in body weight, glucose and insulin levels. In addition, food intake as monitored after intracerebroventricular administration of glucose or deoxyglucose



1 (A) Die Deletion des Glucosetransporters GLUT3 resultiert in einer embryonalen Letalität aufgrund von Apoptosen im embryonalen Ektoderm. Histologische Untersuchungen 6,5 Tage alter Embryonen zeigen GLUT3 im extraembryonalen Ektoderm (eee) und viszeralem Ektoderm (ve). *Glut3*^{-/-}-Embryonen weisen im embryonalen Ektoderm (ee) Caspase-3 positive, also apoptotische Zellen auf. **(B)** Heterozygote *Glut3*^{+/-}-Mäuse unterscheiden sich nicht in ihrem Körpergewicht oder ihren Blutglucosekonzentrationen von ihren Wildtypgeschwistern. **(C)** Eine 50%ige Reduzierung der GLUT3-Expression (*Glut3*^{+/-}) beeinträchtigt auch nach intrazerebroventrikulärer Injektion von Desoxyglucose (DOG) oder Glucose nicht die Nahrungsaufnahme. (epc, epiplazentarer Konus; HE, Hämatoxylin/Eosin)

1 (A) Deletion of the glucose transporter GLUT3 results in embryonic lethality due to apoptosis of cells in the embryonic ectoderm (ee). Histological examination of 6.5-day-old embryos revealed GLUT3 in the visceral ectoderm (ve) and extraembryonic ectoderm (eee). The latter is the site of caspase-3 positive (apoptotic) cells in *Glut3*^{-/-} embryos. **(B)** Heterozygous *Glut3*^{+/-} mice did not differ from wild-type littermates with regard to body weight [g] and blood glucose concentrations. Horizontal axis, age in weeks **(C)** A 50% reduction in GLUT3 expression (*Glut3*^{+/-}) did not alter feeding behavior (food intake, [g]) after intracerebroventricular injection of deoxyglucose (DOG) or glucose. (epc, epiplazentarer Konus; HE, hematoxylin/eosin).

2 Loading samples for a genomic DNA analysis onto an acrylamide gel.

cose was not affected in *Glut3^{+/-}* mice (Fig. 1). Electroencephalographic recordings provided evidence for an enhanced cerebrocortical activity, but systemic behavior, activity, learning, and memory was unaltered. Therefore, a 50 % expression of GLUT3 appeared sufficient to maintain the neuronal glucose supply.

GLUT8 transports glucose with high affinity and is expressed in spermatides and spermatozoa as well as in different regions of the brain (hippocampus, cortex, hypothalamus). The *GLUT8* knockout mouse appears healthy, shows normal growth, and does not differ in body weight or blood glucose levels from its wild-type littermates. Behavioral tests revealed an increased locomotor activity of *Glut8^{-/-}* mice. This hyperactivity was confirmed by monitoring locomotor activity in the home cage and voluntary activity in a running wheel. In addition, mice showed a trend towards increased anxiety, which might be a consequence of dysfunctions in neuronal glucose metabolism. Analysis of the offspring distribution of heterozygous matings indicated a lower number of *Glut8* knockout progeny as a result of reduced ATP levels, mitochondrial membrane potential, and motility of *Glut8* knockout spermatozoa.

The aim of our further studies is to delete glucose transporters specifically in glucose-sensitive neurons and to analyze their role in the central regulation of food intake and energy balance.



2 Beladung eines Acrylamidgels zur Analyse genomischer DNS.

GLUT-Familie, GLUT3 und GLUT8 Bestandteil unserer Forschungsarbeiten. Um ihre Funktion in Glucose-sensitiven Neuronen zu prüfen, schalteten wir ihre Gene in der Maus aus und untersuchten die Phänotypen der *knockout*-Mäuse.

GLUT3 ist ein hochaffiner Glucose-transporter, der im Gehirn, Hoden und während der Embryonalentwicklung exprimiert wird. Seine Deletion führt zu embryonaler Letalität. Die Blastozysten werden zwar in den Uterus implantiert, sterben aber ab dem embryonalen Tag 6,5 ab (Abb. 1). Heterozygote Tiere weisen eine etwa 50%ige Reduktion von GLUT3 auf, unterscheiden sich jedoch nicht in ihrem Körpergewicht oder den Glucose- und Insulinspiegeln von Kontrolltieren (Abb. 2). Auch die intrazerebroventrikuläre Injektion von Glucose oder Desoxyglucose hatte kein anderes Fressverhalten der Tiere zur Folge (Abb. 3). EEG-Messungen zeigten zwar eine leichte aber signifikante Erhöhung der zerebrokortikalen Aktivität, das Verhalten, die Lernfähigkeit oder die Aktivität waren jedoch unverändert. Damit scheint eine 50%ige Expression von GLUT3 für die Aufrechterhaltung der neuronalen Glucoseversorgung auszureichen.

GLUT8 transportiert Glucose mit hoher Affinität und wird in Spermatiden und Spermatozoen, aber auch in verschiedenen Bereichen des Gehirns (Hippocampus, Cortex, Hypothalamus) exprimiert. Die *GLUT8-knockout*-Mäuse erschienen gesund, zeigten normales Wachstum und unterschieden sich nicht in ihrem Körper-

gewicht oder den Blutglucosekonzentrationen von ihren Wildtypgeschwistern. Dagegen lieferten Verhaltenstests Hinweise auf eine gesteigerte körperliche Aktivität der *knockout*-Tiere, ein Befund, der sowohl bei der Aktivitätsbestimmung im Käfig als auch im Laufrad bestätigt wurde. Auch ein tendenziell gesteigertes Angstverhalten in Abwesenheit von GLUT8 konnten wir beobachten. Dies ist vermutlich durch Dysfunktionen im neuronalen Glucosemetabolismus zu erklären. Die Verpaarung heterozygoter Mäuse brachte etwas weniger *knockout*-Tiere hervor als erwartet, was wir auf niedrigere ATP-Spiegel, ein reduziertes mitochondriales Membranpotential und eine geringere Motilität der Spermien zurückführen konnten.

Ziel weiterer Arbeiten ist es, durch das spezifische Ausschalten der Glucose-transporter in Glucose-sensitiven Neuronen ihre Rolle in der zentralen Regulation der Nahrungsaufnahme und der Energiebilanz zu analysieren.

Technische Mitarbeiterinnen

Brigitte Rischke
Andrea Teichmann

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Gawlik, V., Schmidt, S., Scheepers, A., Wennemuth, G., Augustin, R., Aumüller, G., Moser, M., Al-Hasani, H., Kluge, R., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Targeted disruption of Slc2a8 (GLUT8) reduces motility and mitochondrial potential of spermatozoa. *Mol. Membr. Biol.* 25, 224–235 (2008).

Schmidt, S., Gawlik, V., Hölter, S.M., Augustin, R., Scheepers, A., Behrens, M., Wurst, W., Gailus-Durner, V., Fuchs, H., de Angelis M.H., Kluge, R., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Deletion of glucose transporter GLUT8 in mice increases locomotor activity. *Behav. Genet.* 38, 396–406 (2008).

Schmidt, S., Hommel, A., Gawlik, V., Augustin, R., Junicke, N., Florian, S., Richter, M., Walther, D., Montag, D., Joost, H.G., Schürmann, A.: Essential role of glucose transporter GLUT3 for post-implantation embryonic development. *J. Endocrinol.* 200, 23–33 (2009).

Schmidt, S., Richter, M., Montag, D., Sartorius, T., Gawlik, V., Hennige, A.M., Scherneck, S., Himmelbauer, H., Lutz, S.Z., Augustin, R., Kluge, R., Ruth, P., Joost, H.-G., Schürmann, A.: Neuronal functions, feeding behavior and energy balance in Slc2a3^{+/-} mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295, E1084–E1094 (2008).

Zahn, C., Jaschke, A., Weiske, J., Hommel, A., Hesse, D., Augustin, R., Lu, L., Hong, W., Florian, S., Scheepers, A., Joost, H.-G., Huber, O., Schürmann, A.: ADP-ribosylation factor-like GTPase ARFRP1 is required for trans-Golgi to plasma membrane trafficking of E-cadherin. *J. Biol. Chem.* 283, 27179–27188 (2008).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Schmidt, S., Joost, H.-G., Schürmann, A.: GLUT8, the enigmatic intracellular hexose transporter. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* (Epub ahead of print) (2009).

Schürmann, A.: Insight into the “odd” hexose transporters GLUT3, GLUT5, and GLUT7. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295, E225–226 (2008).

Buchbeiträge/Book Articles

Schürmann, A.: Glucose transporters: Their abnormalities and significance in type 2 diabetes and cancer. In: Masur, K., Thévenod, F., Zänker, K.S. (eds.) *Diabetes and Cancer. Epidemiological evidence and molecular links.* (Front. Diabetes; 19), Basel, Karger, 71–83 (2008).

Drittmittelprojekte External Funding

Hormonal regulation of energy metabolism, body weight and growth (Graduiertenkolleg GRK1208/1)
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.10.2005 – 30.04.2010

GTPase ARF-related protein 1 (ARFRP1) in der Regulation von Adhäsionsvorgängen während der Differenzierung und Organogenese
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.04.2005 – 30.06.2008

PREPOBEDIA: Novel PREP1-dependent transcriptional networks in the control of insulin sensitivity
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2008 – 31.12.2011

SysProt: System-wide analysis and modeling of protein modification
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2007 – 31.12.2009

Department of Clinical Nutrition

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

Summary An unfavorable diet, overweight, and the aging process can cause changes in diet-dependent regulatory mechanisms as well as hormonal and cytokine responses, causing a sharp rise in blood glucose and lipid levels. This in turn affects metabolic and vascular functions, paving the way for several diseases.

Our goal is to investigate the interrelations between diet, the metabolic syndrome, the aging process, and type 2 diabetes. Furthermore, we have developed and tested preventive strategies against nutrition-associated diseases. In addition, we are studying how certain foods affect human metabolism, taking individual characteristics and genetic background into consideration. Based on our **MESY BEPO-Study (MEtabolic SYndrome BErlin POtsdam)** with more than 2,600 participants, intervention studies have focused for 5 years on the following themes:

- **Nutritional strategies**, i.e., which specific diet can help stabilize body weight, and how certain foods affect metabolism.
- **Hormones and metabolism**, i.e., the role of different hormones in insulin sensitivity and inflammatory processes in the body.
- **Nutrigenomics and nutrigenetics**, i.e., the search for gene variants and expression patterns as indicators of individual differences in metabolic processes.

Nutritional strategies

Diogenes Study:

At DiE we examined 104 of the 700 subjects recruited European-wide for the Diogenes-(Diet, Obesity and Genes) Study. After an 8-week period in which participants had to lose 11-13 kg body weight on a low-calorie diet, an intervention period followed under one of these randomly assigned diets:

- high-protein diet with a low glycemic index,

Improved insulin sensitivity after weight reduction. (A) Weight reduction is linked to reduced waist size in both men and women (right column: men/women and waist/weight reduction, resp.). Serum glucose (B) and insulin (C) values of one proband before (●)/after (○) waist reduction (0 min: same glucose intake). Reduction had no effect on the serum glucose course (B), but after weight reduction, less insulin was required (C) to allow the same glucose uptake by cells

Zusammenfassung Die Nahrungsaufnahme selbst, aber auch bereits sich vorzustellen, zu essen, lösen schnelle Hormon- und Stoffwechselantworten im Verdauungstrakt und im Gehirn aus. Dabei verändern eine ungünstige Ernährung, Übergewicht und Alterungsprozesse die nahrungsabhängigen Regulationsmechanismen sowie Hormon- und Zytokinantworten, wodurch sich Zucker- und Fettwerte im Blut stark erhöhen. Dies wiederum beeinträchtigt die Stoffwechsel- und Gefäßfunktionen und ist der Wegbereiter für Leber-, Nerven- und Nierenschäden sowie Herzinfarkt und Schlaganfall.

Unser Ziel ist es, die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Metabolischem Syndrom, Alterungsprozessen und Typ-2-Diabetes zu erforschen. Aufbauend auf unseren Erkenntnissen, entwickeln und testen wir Strategien, die ernährungsbedingten Krankheiten vorbeugen sollen. Zudem untersuchen wir, wie bestimmte Nahrungsmittel den menschlichen Stoffwechsel beeinflussen, wobei wir auch individuelle Eigenschaften und Informationen über die Erbanlagen berücksichtigen. Basierend auf unserer **MESY BEPO-Studie (MEtabolisches SYndrom BErlin POtsdam)**, an der über 2.600 Personen aus dem Berliner und Potsdamer Raum teilnehmen, führen wir Interventionsstudien durch, die sich seit 5 Jahren mit folgenden Themen befassen:

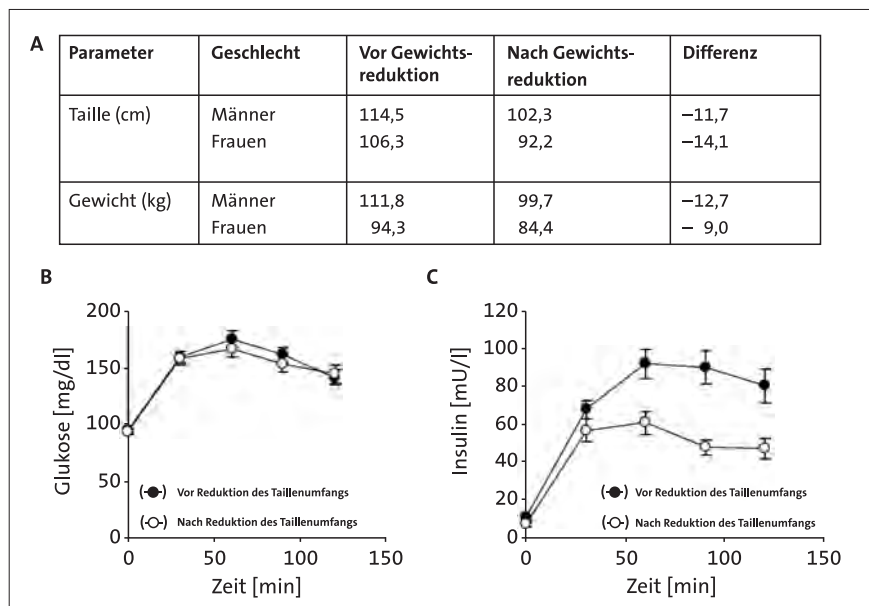
- **Ernährungsstrategien** – In diesem Zusammenhang untersuchen wir, ob ein hoher Proteinkonsum, ein erhöhter Verzehr von Lebensmitteln mit niedrigem glykämischen Index und eine hohe Aufnahme von Ballaststoffen dabei helfen können, das Körpergewicht zu stabilisieren. Ebenso gehen wir der Frage nach, wie einzelne Nahrungsmittel auf den Stoffwechsel wirken.
- **Hormone und Stoffwechsel** – In diesen Studien untersuchen wir die Bedeutung von verschiedenen Hormonen für die Insulinsensitivität und Entzündungsvorgänge im Körper.
- **Nutrigenomik** – Im Rahmen dieser Studien suchen wir nach Genvarianten, die individuelle Unterschiede in den Abläufen von Stoffwechselprozessen anzeigen.

Ernährungsstrategien

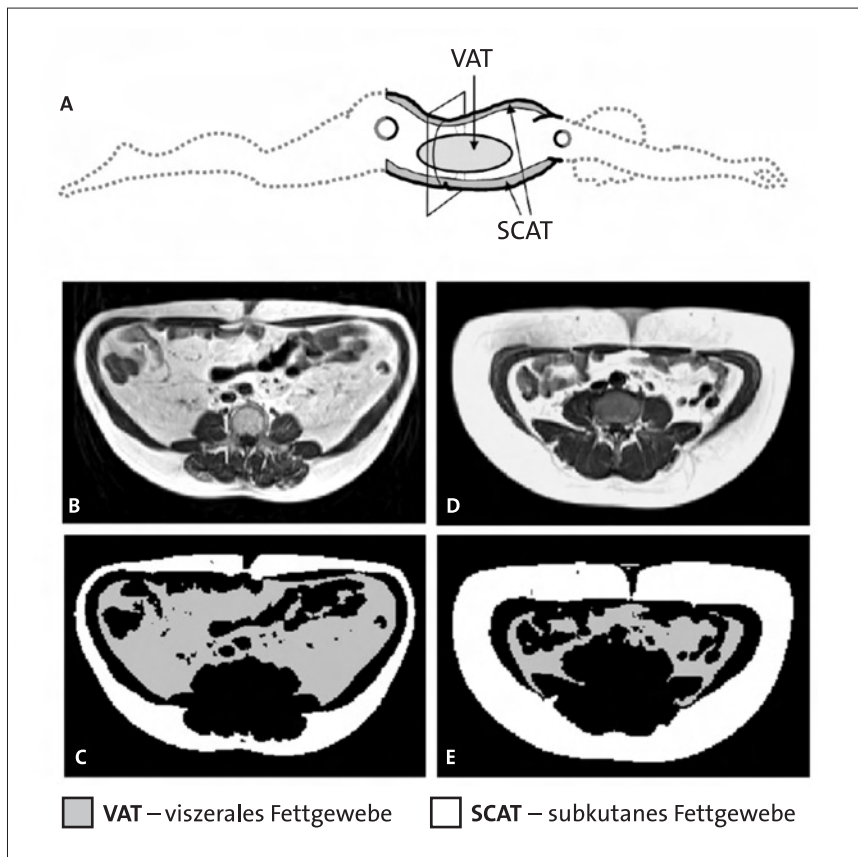
Thomas Bobbert, Özlem Gögebakan, Daniela Hoffmann, Silke Hornemann, Angela Kohl, Friederike Müller, Martin Osterhoff, Olga Pivovarova, Natalia Rudovich, Stephanie Sucher, Martin Weickert

Diogenes-Studie:

Am DiE untersuchten wir 104 der 700 europaweit rekrutierten Teilnehmer der Diogenes-(Diet Obesity and Genes)-Studie. Zu Beginn der Studie mussten die Teilnehmer innerhalb von acht Wochen 11 bis



Verbesserung der Insulinsensitivität nach Gewichtsreduktion (A) Eine Gewichtsreduktion ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer Reduktion des Taillenumfangs verbunden. Blutzucker (Glukose)- (B) und Insulinwerte (C) eines Studienteilnehmers vor und nach einer Reduktion des Taillenumfangs. Während sich der Verlauf der Blutzuckerkurve nicht ändert, zeigt ein Vergleich der Insulinspiegelkurven, dass nach der Gewichtsreduktion weniger Insulin ausgeschüttet wurde, um die gleiche Menge Zucker in die Zellen aufzunehmen. Die Insulinsensitivität der Körperzellen hat sich damit verbessert.



■ Im Rahmen der ProFiMet-Studie werden Studienteilnehmer in Zusammenarbeit mit dem Ernst von Bergmann Klinikum in Potsdam auch mit Hilfe von Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) untersucht, um die Körperfettverteilung zu bestimmen. Aus den MRT-Bildern (B–E) geht hervor, dass Menschen trotz eines in etwa gleich großen Taillenumfangs unterschiedliche Mengen an viszeralem Fettgewebe (Fettgewebe um die Eingeweide) besitzen können. Im Gegensatz zum subkutanen (unter der Haut liegendem) Fettgewebe produziert das viszerale Fettgewebe Botenstoffe, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder das Entstehen eines Typ-2-Diabetes begünstigen können. (A) Position der Querschnitte (MRT-Bilder) in der Körperachse; (B/C) Mensch mit viel viszeralem Fettgewebe im Vergleich zu einem Mensch (D/E) mit wenig viszeralem aber viel subkutanem Fettgewebe.

13 kg Gewicht mit einer Niedrig-Kaloriendiät abnehmen. Im folgenden Interventionsteil der Studie mussten sie dann eine von fünf vorgegebenen Diäten einhalten, die per Zufallsprinzip ausgewählt wurden. Zur Auswahl standen:

- eine Kost mit erhöhtem Eiweißanteil und niedrigem glykämischen Index,
- eine Kost mit erhöhtem Eiweißanteil und hohem glykämischen Index,
- eine Kost mit normalem Eiweißanteil und niedrigem glykämischen Index,
- eine Kost mit normalem Eiweißanteil und hohem glykämischen Index.

Bei der fünften Diät handelte es sich um eine „Kontroll-Diät“, die sich an den bestehenden Ernährungsempfehlungen orientierte.

Die Frage war, welche Rolle der glykämische Index, der Proteingehalt oder beide Faktoren dabei spielen, das verringerte Körpergewicht nach einer Reduktionsdiät zu halten. Zudem untersuchten

wir in der Studie auch den Einfluss der Gene und zahlreicher anderer Parameter einschließlich verschiedener Hormonspiegel. Die Studie befindet sich noch in der Auswertung. Vorläufige Daten der „Supermarkt“-Zentren in Holland und Dänemark zeigten, dass die Probanden, die sich proteinreicher ernährten, weniger an Gewicht zunahmten als die Studienteilnehmer, die eine Diät mit normalem Eiweißanteil erhielten.

Protein, fibre, metabolic syndrome- (ProFiMet)-Studie:

In dieser prospektiven, randomisierten, einfachblinden Studie untersuchen wir den Einfluss einer protein- und/oder faserreichen Nahrung auf den Leberfettgehalt, auf die Genexpression im Fettgewebe, auf die Insulinresistenz und auf die Signalwege im Fettgewebe und in der Muskulatur (Abb. 1). An der Studie nehmen 100 Probanden teil.

■ MRT at Ernst von Bergmann Hospital in Potsdam to determine visceral fat. MRT scans (B–C/D–E) of 2 probands with similar waist size but differing amount of visceral fat, which produces mediators promoting cardiovascular disease and diabetes, unlike subcutaneous fat.

- high-protein diet with a high glycemic index,
- medium-protein diet with a low glycemic index,
- medium-protein diet with a high glycemic index,
- control diet based on recommendations for a healthy diet.

The question was which dietary factors play a role in sustaining weight loss: glycemic index, protein content, or both. The role of genetic factors and other parameters, including various hormone levels, were also investigated. Study results are still under evaluation but preliminary data from subgroups show that participants on the high-protein diet regained less weight than those on a medium-protein diet.

Protein, fibre, metabolic syndrome (ProFiMet) Study:

In this study with 100 probands, we analyzed the effects of a protein- and/or fiber-rich diet on fat content of the liver, gene expression in adipose tissue, insulin resistance, and regulatory pathways in adipose and muscle tissue (Fig. 1).

Acarbose Study:

Earlier studies show that acarbose lowers the incidence of high blood pressure and heart attack. In order to identify the hormonal regulatory mechanisms responsible for this, we analyzed the hormone levels of participants, e.g., adiponectin and interleukin-6 levels (Fig. 1), and were able to identify an endocrine axis linking intestine and heart. At present we are researching the relation between this axis and diet, and whether foods with a low glycemic index are as beneficial as acarbose.

Beta-D-glucan Study:

Yeast cells and some plants produce (1,3)(1,6)-beta-D-glucan, which as a supplement possibly inhibits a non-specific inflammation linked to obesity. In human subjects with a daily dose of 3 x 0.5 g, we observed a distinct increase in levels of blood interleukin-10 and the corresponding mRNA in adipose tissue. Interleukin suppresses the immune response of the “primitive”

immune system and reduces cytokine production in macrophages.

Hormones and metabolism

Human studies with GIP:

In response to dietary glucose and fat, the glucose-dependent, insulinotropic peptide (GIP) is released early into the upper small intestine. This hormone stimulates insulin secretion from beta cells and has an unknown effect on adipose tissue. We observed the close association of GIP receptor (GIPR) levels in human adipose tissue with blood insulin and lipid levels and waist circumference. So we examined gene regulation in adipose tissues of probands who had received a GIP infusion at the beginning of the study. We carried out genetic analyses with gene arrays and found genes that are regulated by GIP. Surprisingly, both the mRNA concentration and the serum concentration of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) increase. MCP-1 is an important hormone that mediates the migration of inflammatory cells into adipose tissues. Up to now, it was only known that extremely overweight individuals have high serum MCP-1 levels. It is new, however, that inflammation of adipose tissue also can be directly influenced by nutrient uptake via intestinal hormones.

Animal studies with GIPR-knockout (GIPR^{-/-}) mice:

Female mice are prone to overweight after ovary removal, similar to women in the menopause. However, GIPR^{-/-} mice do not develop overweight following ovary removal because they eat less. We therefore analyzed the hormones in mouse hypothalamus and found lower mRNA levels of neuropeptide Y (NPY). NPY is one of the strongest appetite stimulants in the brain. Our results could be of interest for the problem of postmenopausal weight gain, since it points to the intake of foods causing a diminished release of GIP, thus counteracting weight gain.

CCK Study:

Cholecystokinin (CCK) is a gut hormone that increases after nutrient uptake. It has an influence on gastric emptying, glucose metabolism, and satiety. We investigated whether

Acarbose-Studie:

Acarbose senkt den glykämischen Index von aufgenommener Nahrung, indem es ein Darmenzym hemmt, das Stärke und Mehrfachzucker in Glukose spaltet. Auf diese Weise können Typ-2-Diabetiker durch die Einnahme von Acarbose ihren postprandialen Blutzuckeranstieg und die damit verbundene Insulinfreisetzung vermindern. Wie frühere Studien belegen, reduziert Acarbose auch das Auftreten von Bluthochdruck und Herzinfarkten. Um zu untersuchen, welche hormonellen Regulationsmechanismen hierfür eine Rolle spielen, analysierten wir die Hormonspiegel der Studienteilnehmer, zum Beispiel die Adiponectin- und Interleukin-6-Spiegel (Abb. 13). Tatsächlich konnten wir einen unerwarteten Hormonmechanismus identifizieren, eine so genannte „Darm–Herz–Achse“. Derzeit untersuchen wir, welcher Zusammenhang zwischen dieser Achse und der Ernährungsweise besteht und ob Lebensmittel, die einen niedrigen glykämischen Index haben, ebenso günstig wirken wie Acarbose.

Beta-D-Glucan-Studie:

Hefezellen und manche Pflanzen erzeugen (1,3)(1,6)-Beta-D-Glucan, das als Nahrungsergänzungsmittel eine mit einer Adipositas einhergehende, unspezifische Entzündung hemmen könnte. In einer prospektiven, placebokontrollierten, randomisierten Humanstudie beobachteten wir nach einer täglichen Gabe von 3 x 0,5 Gramm (1,3)(1,6)-Beta-D-Glucan einen deutlichen Anstieg von Interleukin-10 im Blut wie auch seiner mRNA im Fettge-

webe. Interleukin-10 bremst die Immunantwort des „primitiven“ Immunsystems und reduziert die Produktion entzündlicher Zytokine aus Makrophagen.

Hormone und Stoffwechsel

Christiane Bumke-Vogt, Özlem Gögebakan, Frank Isken, Matthias Möhlig, Natalia Rudovich, Joachim Spranger, Martin Weickert

GIP-Humanstudien:

Der Verzehr zucker- und fetthaltiger Nahrung führt bereits sehr früh zu einer Ausschüttung des Glukoseabhängigen Insulinotropen Peptids (GIP) im oberen Dünndarm. Das Hormon steigert einerseits die Insulinfreisetzung aus Beta-Zellen, andererseits wirkt es auch auf das Fettgewebe, wo seine Rolle unbekannt ist. Wir beobachteten, dass die GIP-Rezeptor-(GIPR)-Spiegel im menschlichen Fettgewebe in einem engen Zusammenhang mit dem Insulinspiegel, den Blutfettwerten und dem Bauchumfang stehen. Wir untersuchten deshalb die Genregulation im Fettgewebe von Studienteilnehmern, die zu Untersuchungsbeginn eine GIP-Infusion erhielten. Für die genetische Untersuchung verwendeten wir Gen-Arrays. So fanden wir Gene, die durch GIP reguliert werden. Erstaunlicherweise stiegen sowohl die mRNA-Konzentration als auch der Blutspiegel des Chemokins *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) an. MCP-1 ist ein wichtiges Hormon, das Entzündungszellen ins Fettgewebe lockt. Bislang war lediglich bekannt, dass besonders Übergewichtige über hohe MCP-1-Spiegel verfügen. Neu



Ein Studienteilnehmer wird für eine Stoffwechseluntersuchung vorbereitet.

ist, dass auch die Nahrungsaufnahme direkt die Fettgewebsentzündung durch Darmhormone beeinflussen kann.

GIP-Tierstudien an GIPR-Knockout- (GIPR^{-/-})-Mäusen:

Mäuse-Weibchen neigen nach einer Eierstockentfernung, ähnlich wie Frauen in der Menopause, zu Übergewicht. Dagegen entwickelten *GIPR^{-/-}*-Mäuse nach einer Eierstockentfernung in unseren Untersuchungen kein Übergewicht, da sie weniger fraßen. Wir untersuchten deshalb die appetitregulierenden Hormone im Hypothalamus der Mäuse und fanden niedrigere mRNA-Konzentrationen des Neuropeptids Y (NPY) als bei den Kontrolltieren. NPY ist einer der stärksten appetitanregenden Stimuli im Gehirn. Unser Ergebnis könnte für das Problem der postmenopausalen Gewichtszunahme interessant sein, denn es weist darauf hin, dass der Verzehr von Nahrungsmitteln, die zu einer geringeren GIP-Freisetzung führen, einer Gewichtszunahme entgegenwirken könnte.

CCK-Studie:

Cholezystokinin (CCK) ist ein Darmhormon, das nach der Nahrungsaufnahme ansteigt und die Magenentleerung, den Zuckerstoffwechsel und die Sättigung beeinflusst. Wir untersuchten, ob Insulin und Fette dieses Hormon steuern können. Insulin löste einen 5-fachen CCK-Anstieg aus, der durch eine Fettinfusion gehemmt wurde. Die genaue Analyse zeigte, dass Fettsäuren das CCK steuern und der insulinbedingte Anstieg durch ein Absinken der Fettsäurekonzentration im Blut hervorgerufen wird.

Untersuchung zur GH-IGF-Insulin-Achse:

Das Wachstumshormon (GH) steuert direkt das Körperwachstum, die Zunahme der Muskelmasse und den Fettstoffwechsel. Zudem wirkt es indirekt über den *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) sowie über die Insulinausschüttung auf den Zucker-, Fett- und Proteinstoffwechsel. Das GH führt zu einer gesteigerten IGF-1-Freisetzung, die wiederum eine gesteigerte Insulinsensitivität bewirkt. Gleichzeitig ist das GH ein Gegenspieler des Insulins, das die Zuckerproduktion in der Leber und die Fettfreisetzung steigert. In unserer Studie haben wir die Regulation dieses Systems durch Infusion von Insulin und Zucker sowie durch orale Gabe von Glukose bei Menschen mit normaler oder gesteigerter Insulinresistenz untersucht. Insulin und Zucker regulieren akut, über einen Zeitraum von 120 min, die GH-

Ausschüttung sowie die Freisetzung der IGF-Bindeproteine 1, 2 und 4, wodurch sie das verfügbare bioaktive IGF-1 steuern. Insbesondere das IGF-Bindeprotein-2, das genetisch mit dem Diabetesrisiko verbunden ist, spielt hierbei eine bisher unbekannte Rolle.

Nutrigenomik

Doreen Kuhlow, Christian von Loeffelholz, Matthias Möhlig, Martin Osterhoff, Michael Ristow, Rita Schüler, Joachim Spranger, Martin Weickert

Die Nutrigenomik ist eine relativ neue Wissenschaft, die die Zusammenhänge zwischen der Ernährung, den Genen und dem Entstehen von Krankheiten untersucht. Um zur Aufklärung dieser Zusammenhänge beizutragen, überprüfen wir einzelne Genvarianten, von denen wir annehmen, dass sie den Stoffwechsel verändern können:

L-FABP-Studie:

Der Fett- und der Zuckerstoffwechsel sind eng miteinander verbunden. Ein Anstieg der Blutfette steigert beispielsweise die Zuckerproduktion der Leber, was sich wiederum ungünstig auf das Körpergewicht und das Diabetesrisiko auswirken kann. Das Fettsäurebindungsprotein der Leber (L-FABP) ist dabei ein Schlüsselfaktor des Fettstoffwechsels in der Leber. Seit längerem ist bekannt, dass verschiedene Varianten des menschlichen L-FABP-Gens existieren. Zudem lassen Tierstudien vermuten, dass genetische Veränderungen zu Funktionsstörungen des L-FABP führen können, die sich auf den Zuckerstoffwechsel auswirken.

Wir analysierten daher zunächst das Erbgut einer Probandengruppe von 1.491 Personen im Hinblick auf genetische Unterschiede, wobei sich die Gruppe aus Teilnehmern der MESY-BEPO-Studie zusammensetzte. Innerhalb der Probandengruppe waren nur zwei der bekannten Genvarianten nachzuweisen. Die erste Variante des L-FABP-Gens kodiert für ein Protein, das an Position 94 den Eiweißbaustein Threonin besitzt. Die zweite Proteinvariante enthält an dieser Stelle den Eiweißbaustein Alanin. Tatsächlich hatten Probanden, die homozygot für die Alanin-Genvariante waren, einen signifikant niedrigeren *Body Mass Index* (BMI; Unterschied etwa 1 BMI Einheit). Um die Auswirkungen des Aminosäureaustausches auf den menschlichen Stoffwechsel zu untersuchen, infundierten wir zudem ausgewählten Teilnehmern Fette und

insulin and fat would regulate this hormone. Insulin caused a 5-fold increase in the CCK level, an effect that was inhibited by a fat infusion. Our analysis showed that fatty acids regulate CCK and the increase caused by insulin was due to a lowering of the fatty acid level in the blood.

GH-IGF-insulin axis:

The growth hormone (GH) regulates body growth directly, increase in muscle mass, and fat metabolism. In addition, it has an indirect influence on glucose, fat, and protein metabolism via the insulin-like growth factor (IGF-1) and the release of insulin. GH causes an enhanced release of IGF-1, leading in turn to a higher insulin sensitivity. GH is also an antagonist of insulin. We researched the regulation of this system in probands by giving infusions of insulin and glucose or glucose orally. Insulin and glucose regulate acutely, within 120 minutes, the release of GH and the IGF binding proteins 1, 2, and 4 by regulating the amount of available bioactive IGF-1. Especially the role of the IGF-binding protein 2 is not yet known in this connection.

Nutrigenomics

L-FABP Study:

A rise in blood lipid levels boosts glucose production in the liver, which in turn is unfavorable for body weight and diabetes risk. The liver fatty-acid-binding protein (L-FABP) is a key factor in liver fat metabolism. It has been known for a long time that there are different variants of the human L-FABP gene. Animal studies have indicated that a genetic change can lead to an impaired function of L-FABP, thus having an effect on glucose metabolism.

First we analyzed the genetic makeup within a group of 1,491 probands (MESY-BEPO participants). Only two of the known gene variants could be found. The first variant codes for a protein with the amino acid threonine in position 94; in the second variant, alanine is in that position. Homozygous probands for the alanine variant had a significantly lower BMI. To test the effect of this amino acid exchange on human metabolism, selected individuals were given a fat infusion, then glucose production in their livers was determined. Homozygous carriers of the alanine variant released much less glucose from the

4 Associated changes in plasma glucose concentrations at baseline (–150 to –10 min) and during lipid/heparin infusion under somatostatin-insulin-glucagon clamp conditions (0 to +320 min). Values are means SE for 9 age-, sex-, and BMI-matched alanine (●) carriers and threonine subjects (○) in each group. *** $p = 0.0001$.

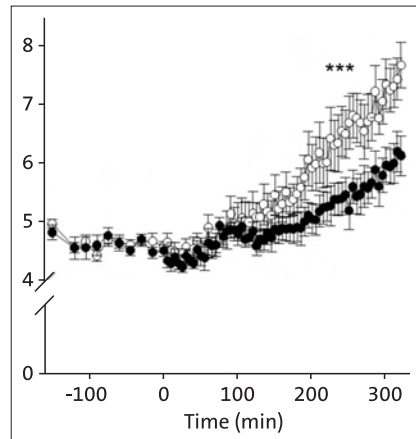
liver and blood glucose levels in this group did not increase as much as in carriers of the threonine variant (Fig. 4). Therefore, carriers of the alanine variant on a fat-rich diet could have an advantage in relation to risk of diabetes.

PKC β Study:

The protein kinase C beta (PKC β) inhibits the insulin production in the beta cells of the pancreas and enhances the effect of insulin in skeletal muscles. We therefore looked for variants of this gene that affect human insulin metabolism. Two mutations were discovered in the regulatory region (promoter) of the PKC β gene, which in cell cultures led to distinct differences in mRNA synthesis. Both variants also had an influence on PKC β expression in human blood cells. A detailed analysis of the MESY-BEPO cohort revealed that individuals with the so-called “-546-” promoter region variant are less sensitive to insulin, so they require more insulin for metabolism of glucose.

Frataxin Study:

A deficiency of the mitochondrial protein frataxin in pancreatic cells is most likely linked to the development of diabetes. In order to investigate the metabolic function of this protein in detail and to develop a model for this mitochondrial subfunction, we worked with mice in which this gene has been turned off. When these knockout mice had a low-energy, balanced diet, there was no visible metabolic disorder. On a very high-energy diet the mice had an aberrant fat metabolism, a high serum cholesterol level, overweight, and a deficient insulin secretion. This shows that when the metabolic activity of mitochondria is slightly lowered, a predisposition for overweight, diabetes mellitus, and a disturbed fat metabolism is the result. This can however be counteracted by a healthy diet.



4 Bei homozygoten Trägern der Alanin-Variante (●) stieg nach der Fettinfusion der Blutzuckerspiegel nicht so stark an wie bei den Trägern der Threonin-Variante (○). Die Basiswerte der Blutzuckerspiegel wurden im Zeitraum von –150 bis –10 min gemessen. Die Gruppen umfassten jeweils 9 Personen, die sich in Alter, Geschlecht und BMI entsprachen. *** $p = 0,0001$

bestimmten anschließend die Zuckerproduktion in ihrer Leber. Homozygote Träger der Alanin-Variante setzten nach der Fettinfusion viel weniger Zucker in ihrer Leber frei. Zudem stieg der Blutzuckerspiegel bei dieser Gruppe nicht so stark an wie bei den Trägern der Threonin-Variante (Abb. 4). Damit könnten die Träger der Alanin-Variante bei einer fettreichen Ernährung im Hinblick auf das Diabetesrisiko im Vorteil sein.

PKC β -Studie:

Die Proteinkinase C-beta (PKC β) ist Teil der Signalverarbeitungsketten in Zellen und wird durch Zuckeranstiege aktiviert. Seit längerer Zeit ist bekannt, dass dieses Enzym die Insulinproduktion in den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse hemmt und die Insulinwirkung in der Skelettmuskulatur fördert. Wir suchten daher nach Varianten des PKC β -Gens, die sich auf den menschlichen Insulinstoffwechsel auswirken. Wir fanden zwei Mutationen in der Steuerregion (Promotorregion) des PKC β -Gens, die im Zellkulturrexperiment zu großen Unterschieden in der mRNA-Synthese führten. Beide Varianten beeinflussten auch die PKC β -Expression in menschlichen Blutzellen und sind demnach auch bei Menschen wirksam. Die genaue Analyse in der MESY-BEPO-Kohorte zeigte, dass Menschen mit der

so genannten „-546“-Promotorregion-variante der PKC β weniger sensitiv auf Insulin reagieren, so dass sie mehr Insulin für den Zuckerstoffwechsel benötigen.

Frataxin-Studie:

Frataxin ist ein Protein, das in der inneren Membran von Mitochondrien lokalisiert ist. Mitochondrien sind Zellorganelle, welche die Zellen und damit den Körper mit unmittelbar verfügbarer Energie versorgen. Seit längerem ist bekannt, dass eine gestörte Frataxinbildung sich negativ auf den mitochondrialen Energiestoffwechsel auswirkt. Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass ein Frataxinmangel in den Zellen der Bauchspeicheldrüse offenbar in einem Zusammenhang mit der Entstehung des Typ-2-Diabetes steht.

Um die Stoffwechselfunktion dieses Proteins genauer zu untersuchen und um ein Modellsystem für eine mitochondriale Unterfunktion zu erzeugen, schalteten wir in einer Labormaus gezielt das Gen für Frataxin ab.

Erhielten diese Frataxin-Knockout-Mäuse eine energiearme, ausgewogene Kost, konnten wir keine Stoffwechselstörungen feststellen. Bekamen die Tiere jedoch sehr energiereiches Futter, entsprechend einer so genannten „Western“-Diät mit viel Zucker und Fett, löste diese Ernährungsform Fettstoffwechselstörungen, erhöhte Cholesterinspiegel, Übergewicht sowie eine gestörte Insulinsekretion aus. Dies zeigt, dass eine geringgradig verminderte Aktivität des mitochondrialen Stoffwechsels eine Prädisposition für Übergewicht, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen darstellt, welche durch eine gesunde Ernährung ausgeglichen werden kann.

Technische Mitarbeiter/innen

Brigitte Böhm
Melanie Hannemann
Anja Henkel
Daniela Hoffmann
Birgit Horchler
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., Möhlig, M., Weickert, M.O., Perschel, F.H., Purschwitz, J., Spranger, J., Strasburger, C.J., Schöfl, C., Pfeiffer, A.F.H.: Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1254–1262 (2008).
- Fischer, A., Fisher, E., Möhlig, M., Schulze, M., Hoffmann, K., Weickert, M.O., Schueler, R., Osterhoff, M., Pfeiffer, A.F.H., Boeing, H., Spranger, J.: KCNJ11 E23K affects diabetes risk and is associated with the disposition index: Results of two independent German cohorts. *Diabetes Care* 31, 87–89 (2008).
- Henze, A., Frey, S.K., Raila, J., Tepel, M., Scholze, A., Pfeiffer, A.F.H., Weickert, M.O., Spranger, J., Schweigert, F.J.: Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels. *Diabetes* 57, 3323–3326 (2008).
- Isken, F., Pfeiffer, A.F.H., Nogueiras, R., Osterhoff, M.A., Ristow, M., Thorens, B., Tschöp, M.H., Weickert, M.O.: Deficiency of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor prevents ovariectomy-induced obesity in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295, E350–E355 (2008).
- Mai, K., Bobbert, T., Reinecke, F., Andres, J., Maser-Gluth, C., Wudy, S.A., Möhlig, M., Weickert, M.O., Hartmann, M.F., Schulte, H.M., Diederich, S., Pfeiffer, A.F.H., Spranger, J.: Intravenous lipid and heparin infusion-induced elevation in free fatty acids and triglycerides modifies circulating androgen levels in women: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 3900–3906 (2008).
- Osterhoff, M.A., Heuer, S., Pfeiffer, M., Tasic, J., Kaiser, S., Isken, F., Spranger, J., Weickert, M.O., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H.: Identification of a functional protein kinase C beta promoter polymorphism in humans related to insulin-resistance. *Mol. Genet. Metab.* 93, 210–215 (2008).
- Pfluger, P.T., Kampe, J., Castaneda, T.R., Vahl, T., D'Alessio, D.A., Kruthaupt, T., Benoit, S.C., Cuntz, U., Rochlitz, H.J., Moehlig, M., Pfeiffer, A.F.H., Koebnick, C., Weickert, M.O., Spranger, J., Tschöp, M.H.: Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY₃₋₃₆. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 583–588 (2007).
- Pivovarova, O., Nikiforova, V.J., Pfeiffer, A.F.H., Rudovich, N.: The influence of genetic variations in *HHEX* gene on insulin metabolism in the German MESYBEPO cohort. *Diabetes Metab. Res. Rev.* Publikation 25, 156–162 (2009).
- Pomplun, D., Voigt, A., Schulz, T.J., Thierbach, R., Pfeiffer, A.F.H., Ristow, M.: Reduced expression of mitochondrial frataxin in mice exacerbates diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 6377–6381 (2007).
- Raila, J., Henze, A., Spranger, J., Möhlig, M., Pfeiffer, A.F.H., Schweigert, F.J.: Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetes patients. *Kidney Int.* 72, 505–511 (2007).
- Rudovich, N., Kaiser, S., Engeli, S., Osterhoff, M., Gögebakan, Ö., Bluher, M., Pfeiffer, A.F.H.: GIP receptor mRNA expression in different fat tissue depots in postmenopausal non-diabetic women. *Regul. Pept.* 142, 138–145 (2007).
- Weickert, M.O., von Loeffelholz, C., Roden, M., Chandramouli, V., Brehm, A., Nowotny, P., Osterhoff, M.A., Isken, F., Spranger, J., Landau, B.R., Pfeiffer, A.F.H., Möhlig, M.: A Thr⁹⁴Ala mutation in human liver fatty acid-binding protein contributes to reduced hepatic glycogenolysis and blunted elevation of plasma glucose levels in lipid-exposed subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 293, E1078–E1084 (2007).
- Weickert, M.O., Möhlig, M., Spranger, J., Schöfl, C., Loeffelholz, C.V., Riepl, R.L., Otto, B., Pfeiffer, A.F.H.: Effects of euglycemic hyperinsulinemia and lipid infusion on circulating cholecystokinin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2328–2333 (2008).
- Wolever, T.M.S., Brand-Miller, J.C., Abernethy, J., Astrup, A., Atkinson, F., Axelsen, M., Björck, I., Brighenti, F., Brown, R., Brynes, A., Casiraghi, M.C., Cazaubiel, M., Dahlqvist, L., Delport, E., Denyer, G.S., Erba, D., Frost, G., Granfeldt, Y., Hampton, S., Hart, V.A., Hätönen, K.A., Henry, C.J., Hertzler, S., Hull, S., Jerling, J., Johnston, K.L., Lightowler, H., Mann, N., Morgan, L., Panlasigui, L.N., Pelkman, C., Perry, T., Pfeiffer, A.F.H. et al.: Measuring the glycemic index of foods: interlaboratory study. *Am. J. Clin. Nutr.* 87, 247S–257S (2008).

Übersichtsarbeiten/Reviews

- Weickert, M.O., Pfeiffer, A.F.: Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J. Nutr.* 138, 439–442 (2008).

Drittmittelprojekte External Funding

- Nahrungsabhängige Modulation der Genexpression des Fettgewebes durch Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) und Adipositasrisiko: Nutrigenomik des GIP
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.09.2006 – 31.12.2008
- PROFIMET - Wirkung von Proteinen und Ballaststoffen auf Parameter des Metabolischen Syndroms
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.08.2007 – 31.07.2010
- Komplexe Kohlenhydrate und menschlicher Metabolismus
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.08.2006 – 31.07.2009
- BioProfile-Verbundvorhaben: Identifizierung von gesundheitsfördernden Naturstoffen für die Prävention von Krebs und Metabolischem Syndrom
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.07.2006 – 30.06.2008
- 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 – 31.05.2008
- IMAGE (Public Health): Development and implementation of an European guideline and training standards for diabetes prevention
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.04.2007 – 31.03.2010
- DiOGenes: Diet, Obesity and Genes
Finanzierung: EU
Laufzeit: 01.01.2005 – 31.12.2009
- COMEDI – Comparative efficacy of 3 strategies to prevent the metabolic syndrome, type 2 diabetes and their vascular consequences in real life
Finanzierung: Nationales Aktionsforum Diabetes Mellitus
Laufzeit: 01.10.2006 – 30.09.2007
- Maintenance of pancreatic beta-cell mass by conditional knock-in of mitochondrial frataxin into diabetes-prone mice
Finanzierung: European foundation for the study of diabetes
Laufzeit: 01.01.2007 – 30.06.2009
- Mechanismen der Acarbosewirkung auf den Stoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko
Finanzierung: Bayer Vital GmbH, Deutschland
Laufzeit: 01.01.2004 – 31.12.2007

Department of Epidemiology

Head: Prof. Dr. Heiner Boeing

Summary Lifestyle, nutrition, and genetic factors affect disease incidence (morbidity) and death rate (mortality) of a society. It is important to both society and individuals to know the probability of such events in relation to lifestyle, nutrition, and genetic susceptibility.

Our main research objective is to identify risk factors for chronic disease and early death as well as disease and death probabilities in relation to various risk-factor constellations. The research is focused to quantitatively assess the role of nutrition and nutritional factors in morbidity and mortality. Our results, together with those of other studies, contribute to a conclusive basis that is used for the development of promising preventive programs. At the same time, the data of all study results could be used to derive individual lifestyle and diet recommendations.

In addition, disease prediction models based on individual risk profiles and risk estimates have become increasingly important. To maximize the accuracy of such prediction models, it is important to develop new statistical methods of analysis that take into account the complexity of nutritional data. These include multivariate methods that identify patterns in nutritional data then include these in risk analyses.

Large-scale prospective data, as provided by the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC Study) and the Potsdam EPIC Study, are required to estimate disease probabilities and to derive prediction models. The Potsdam EPIC Study, a prospective cohort study with 27,548 participants, represents together with the Heidelberg-based study the German contribution to the European EPIC Study with over 519,000 study participants.

Methodology of nutritional epidemiology

Progress in the statistical methods used in epidemiological studies has led to a refinement of dietary data collection. This was especially important for food frequency questionnaires, which may provide biased estimates. On the other hand, the intensified use of 24-hour recalls apparently is more suitable for obtaining quantitative dietary data

Zusammenfassung Sowohl der Lebensstil, die Ernährung als auch die Gene beeinflussen die Erkrankungshäufigkeit (Morbidität) sowie die Sterblichkeitsrate (Mortalität) in einer Gesellschaft. Die Wahrscheinlichkeiten zu kennen, mit der diese Ereignisse in Abhängigkeit vom Lebensstil, von der Ernährung und dem genetischen Hintergrund auftreten, liefert sowohl für die Gesellschaft als auch für das Individuum wichtige Informationen.

Die Risikofaktoren für chronische Erkrankungen und einen frühzeitigen Tod zu ermitteln sowie Erkrankungs- und Todeswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlicher Risikofaktorkonstellation zu berechnen, sind wichtige Gegenstände unserer Forschungsarbeit. Sie ist darauf ausgerichtet, die Bedeutung der Ernährung sowie der ernährungsassoziierten Faktoren für die Morbidität und Mortalität quantitativ zu bestimmen. Die von uns gewonnenen Ergebnisse tragen zusammen mit anderen Studienergebnissen dazu bei, eine aussagekräftige Datenbasis für die Entwicklung aussichtsreicher Präventionsprogramme zu schaffen. Gleichzeitig soll die Datenbasis dazu dienen, individuelle Lebensstil- und Ernährungsempfehlungen abzuleiten.

Ebenso gewinnen Prädiktionsmodelle an Wichtigkeit, die Erkrankungswahrscheinlichkeiten bestimmen und auf individuellen Risikoprofilen und Risikoschätzungen aus Studien basieren. Für die Gültigkeit solcher Prädiktionsmodelle wird es wichtig sein, nach neuen statistischen Analysemethoden zu suchen, die

die Komplexität der Ernährungsdaten berücksichtigen. Dazu gehören multivariate Methoden, die die Ernährungsdaten zunächst zu Mustern ordnen, die dann Eingang in die Risikoanalysen finden.

Um die Erkrankungswahrscheinlichkeiten zu bestimmen und um Prädiktionsmodelle ableiten zu können, sind umfassende prospektive Daten erforderlich, die uns durch die *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC-Studie) und die EPIC-Potsdam-Studie zur Verfügung stehen. Die EPIC-Potsdam-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie mit 27.548 Studienteilnehmern. Zusammen mit der EPIC-Heidelberg-Studie ist sie der deutsche Beitrag zur europäischen EPIC-Studie mit über 519.000 Studienteilnehmern.

Methodische Grundlagen der Ernährungsepidemiologie

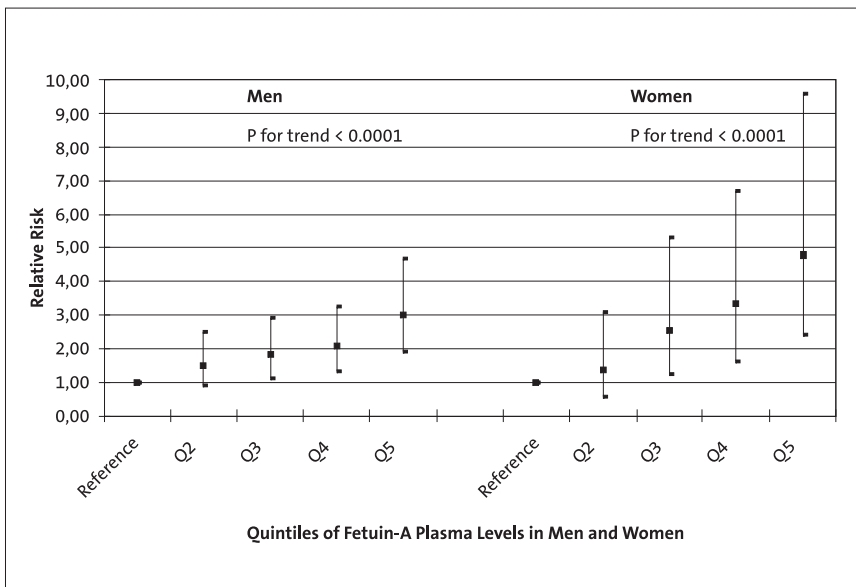
Dagmar Drogan, Ulrich Harttig, Kurt Hoffmann (*), Anne-Katrin Illner, Sven Knüppel, Ute Nöthlings, Jennifer Ray, Anne von Rüsten, Karen Wagner

Die in epidemiologischen Studien eingesetzten statistischen Methoden haben sich weiterentwickelt und zu einem Umbruch bei der Ernährungserfassung geführt. Dies betrifft insbesondere den Häufigkeitsfragebogen, der sich teilweise als fehleranfällig erwiesen hat. Dagegen scheint sich die Ernährung von Studienteilnehmern durch einen verstärkten Einsatz von 24-Stunden-Erinnerungspro-



1 Kathrein Kühn bei der Auswertung eines Ernährungsfragebogens.

1 Kathrein Kühn evaluating a food frequency questionnaire.



2 Multivariabel adjustierte relative Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen (einschließlich Herzinfarkt und ischämischer Schlaganfall) bezogen auf steigende Fetuin-A-Werte (Quintilen) unter Berücksichtigung des Geschlechts.

Die relativen Risiken sind adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Taillenumfang, Grad der Bildung, körperliche Aktivität, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Bluthochdruck, Diabetes, Gesamtcholesterin, HDL-Wert und log transformiertes hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*).

tokollen besser erfassen zu lassen. In unserer Abteilung haben wir ein statistisches Verfahren entwickelt, mit dem man die 24-Stunden-Erinnerungsprotokolldaten in Verbindung mit Häufigkeitsangaben nutzen kann. Das so genannte *Multiple Source Method*-Verfahren wurde im Rahmen des EU-Projektes EFCOVAL (*European Food Consumption Validation*) entwickelt und soll als statistisches Analysepaket in Bevölkerungsstudien Anwendung finden. Weiterhin kommt dieses Verfahren in Frage, um in prospektiven Studien die Nahrungsaufnahme von Individuen einzuschätzen. Die Pilotstudien dazu finden im Rahmen des von unserer Abteilung koordinierten EU-Projektes IDAMES (*Innovative Dietary Assessment Methods for Epidemiology and Public Health*) in fünf europäischen Zentren statt.

Eine verstärkte Erhebung von Ernährungsdaten erfordert ein neues Vorgehen im Vergleich zur bisherigen Praxis, bei der Fragebogen postalisch verschickt und 24-Stunden-Erinnerungsprotokolle per Interview erfasst wurden. Daher entwickeln wir derzeit aus den bisherigen Instrumenten Erfassungsinstrumente zum Selbstausfüllen im Internet. Die Verfügbarkeit von webbasierten Ernährungserhebungsinstrumenten und anderen Fragebogen wird eine völlig neue Dimension der Datenerhebung für Kohortenstudien eröffnen.

Krebserkrankungen

Manuela Bergmann, Ute Nöthlings, Tobias Pischon, Madlen Schütze, Annika Steffen, Steffen Weikert

Die an der EPIC-Studie beteiligten Wissenschaftler gehen bevorzugt Fragestellungen nach, die mit Krebserkrankungen verbunden sind. Dabei koordiniert unser Team die in der EPIC-Studie durchgeführten Arbeiten zu Nierenkrebs und zu Krebserkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts. Zudem untersuchen wir die Zusammenhänge zwischen Krebs und dem Lebensmittelverzehr, bestimmten Ernährungsmustern, dem Alkoholkonsum sowie anthropometrischen Parametern. Diese Untersuchungen sind eingebettet in die Gesamtauswertung der EPIC-Daten.

Wir beteiligen uns darüber hinaus auch an den Arbeiten der anderen EPIC-Zentren, indem wir Daten, Projektideen, Analysestrategien, Datenanalysen und Dateninterpretationen beisteuern. Ferner kooperieren wir mit anderen Kohortenstudien.

Eine Zusammenfassung unseres Wissensstands über die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebs haben wir der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für die Erstellung des Ernährungsberichts 2008 zur Verfügung gestellt.

Hinsichtlich Krebserkrankungen konnten wir zeigen, dass für das Risiko nicht nur das Gewicht an sich eine Rolle spielt, son-

2 Multivariable adjusted relative risks of CVD (including myocardial infarction and ischemic stroke) by quintiles of fetuin-A according to sex.

Relative risks are adjusted for age, sex, BMI, waist circumference, education, physical activity, smoking, alcohol intake, prevalent hypertension, prevalent diabetes, total cholesterol, HDL, and log transformed hs-CRP (high sensitivity C-reactive protein).

from study participants. Our department has developed a statistical technique that uses a combination of data from 24-hour recalls and food frequency questionnaires. The multiple-source technique developed within the EU project EFCOVAL (*European Food Consumption Validation*) is provided as statistical analysis package for representative population studies. This technique can also be used in prospective studies to estimate dietary intake of individuals. The corresponding pilot studies, within the EU project IDAMES (*Innovative Dietary Assessment Methods for Epidemiology and Public Health*) coordinated by our department, are being carried out in five European study centers.

In comparison to previous studies involving mailed questionnaires and 24-hour recall interviews, the intensified collection of dietary data in human studies requires an innovative approach. We are therefore developing web-based data collection methods for self-completion. The availability of web-based instruments assessing nutrition and other lifestyle factors will open up a completely new dimension in data collection for cohort studies.

Cancer

The EPIC Study is preferably used to pursue research questions relating to cancer. Within the EPIC Study, our group coordinates research into renal and upper digestive tract cancer. We also study the relation between food consumption, food patterns, alcohol consumption, as well as anthropometric parameters and cancer. In addition, we contribute to the work of other EPIC centers by providing data, ideas for projects, analysis strategies, analyses of data, and data interpretation. We are also involved in pooling projects with other cohort studies.

We provided a current summary of evidence on the relation between

B Relative risks (95% CI) of myocardial infarction and ischemic stroke by quintiles of fetuin-A among men and women in the EPIC-Potsdam Study.

*Adjusted for age, sex, BMI, waist circumference, education, physical activity, smoking, alcohol intake, prevalent hypertension, prevalent diabetes.

** hs-CRP was log-transformed.

nutrition and cancer for the 2008 Nutritional Report of the *Deutsche Gesellschaft für Ernährung* (DGE; German Nutrition Society).

With regard to alcohol consumption, we demonstrated that women have a higher risk than men for cancer of the upper digestive tract with the same amount of lifelong alcohol.

At present we are in the process of developing a study to identify biomarkers for cancer of the colon, the upper gastrointestinal tract, and the kidney. The data from this study will be combined with data from genome-wide studies carried out by the Imperial College in London and the IARC (International Agency on Research of Cancer) in Lyon.

Cardiovascular Disease

Our research on cardiovascular disease centers around investigation of new risk factors, especially biomarkers and genetic factors, which indicate a higher risk of myocardial infarction (heart attack) and stroke. In cooperation with the Department of Internal Medicine IV of the Tübingen University Hospital, we examined for the first time the significance of the biomarker fetuin-A in the occurrence of myocardial infarction and stroke. Fetuin-A is a protein produced in the liver and secreted into the blood stream. According to our data, high fetuin-A levels are predictive for both myocardial infarction as well as ischemic stroke, independent of other classical risk factors. For example, individuals with a high fetuin-A level in the blood (5th quintile), compared to those with a lower value (1st quintile), had a 3.3 times higher risk of myocardial infarction and a 3.8 times higher risk of stroke (Fig. 2 and 3).

Furthermore, we also looked into the relation between serum levels of resistin, a recently discovered adipokine, and the occurrence of myocardial infarction and ischemic stroke. It is interesting to note that resistin was

Zusammenhang zwischen Fetuin-A-Werten und dem relativen Risiko (RR) für kardiovaskuläre Erkrankungen. Association between fetuin-A levels and the relative risk (RR) for cardiovascular diseases.

Quintilen eingeteilt nach Fetuin-A-Werten

Quintiles of fetuin-A

	1	2	3	4	5	P Trend	RR 1 SD
Fetuin-A (µg/ml), Bereich Fetuin-A (µg/ml), range	14–183	184–213	214–240	241–270	271–442		
Fetuin-A (µg/ml), Mittelwert Fetuin-A (µg/ml), median	162	200	226	255	296		
Kardiovaskuläre Erkrankungen, Fälle Cardiovascular diseases, cases	38	66	90	89	112		
Relatives Risiko (95% CI) Relative risk (95% CI)							
Adjustiert für Geschlecht und Alter Sex- and age-adjusted	1	1,70 (1,14–2,54)	2,34 (1,60–3,41)	2,39 (1,64–3,48)	3,58 (2,48–5,18)	<0,0001	1,56 (1,41–1,73)
Multivariabel adjustiert* Multivariable adjusted *	1	1,56 (1,04–2,32)	2,20 (1,51–3,21)	2,23 (1,53–3,24)	3,12 (2,15–4,52)	<0,0001	1,50 (1,35–1,66)
Weitere Adjustierung für Gesamt-, HDL-Cholesterin und hs-CRP ** Further adjustment for total cholesterol, HDL-cholesterol, and hs-CRP **	1	1,57 (1,05–2,35)	2,11 (1,44–3,08)	2,26 (1,55–3,27)	3,21 (2,22–4,62)	<0,0001	1,51 (1,36–1,68)

B Relative Risiken (95% CI) für kardiovaskuläre Erkrankungen (einschließlich Herzinfarkt und ischämischer Schlaganfall) bezogen auf Fetuin-A-Werte bei Männern und Frauen, Ergebnisse der Potsdamer EPIC-Studie.

*Adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Taillenumfang, Grad der Bildung, körperliche Aktivität, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Bluthochdruck, Diabetes. ** hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*) wurde log transformiert.

den insbesondere die Fettverteilung. Beispielsweise ist der Taillenumfang, nicht aber der BMI, mit dem Risiko für fortgeschrittenen Prostatakrebs assoziiert.

Hinsichtlich des Alkoholkonsums zeigten wir, dass das Erkrankungsrisiko für Krebs im oberen Verdauungstrakt pro Gramm konsumierten Alkohol bei Frauen höher ist als bei Männern und dass die Risikobeziehung auch für eine lebenslange Aufnahme gilt.

Derzeit entwickeln wir Studien, mit deren Hilfe wir Biomarker für Kolonkrebs, Krebserkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts und Nierenkrebs identifizieren wollen. Die Daten aus den Biomarkerstudien werden wir mit den Daten aus den vom Imperial College in London und dem IARC (*International Agency on Research of Cancer*) in Lyon durchgeführten Genomstudien verbinden.

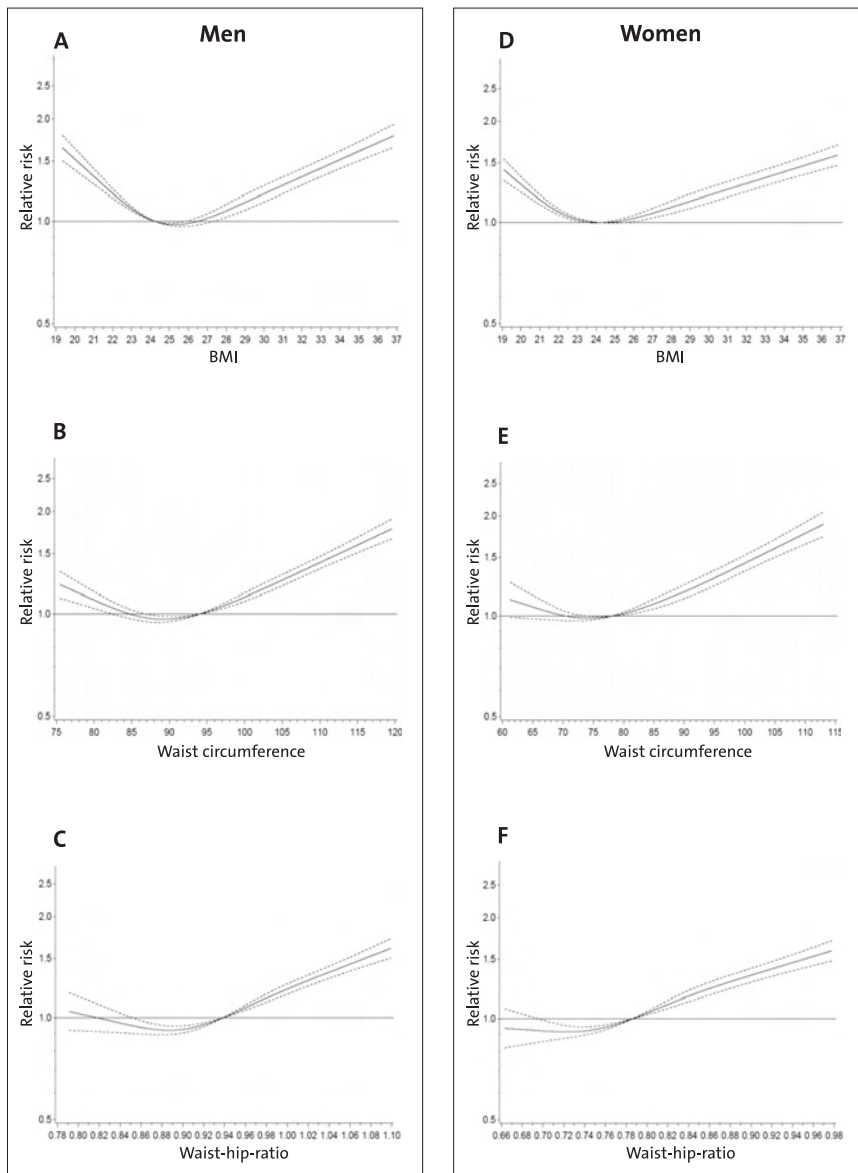
Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Dagmar Drogan, Christin Heidemann, Tobias Pischon, Cornelia Weikert

Im Mittelpunkt unserer Forschung zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht die Untersuchung neuer Risikofaktoren, insbesondere von Biomarkern und genetischen

Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall anzeigen. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Tübingen untersuchten wir erstmals die Bedeutung des Biomarkers Fetuin-A für das Auftreten von Myokardinfarkt und Schlaganfall. Fetuin-A ist ein in der Leber synthetisiertes Protein, das ins Blut abgegeben wird. Nach unseren Ergebnissen sind hohe Fetuin-A-Spiegel sowohl für das Auftreten eines Myokardinfarktes als auch für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalles unabhängig von klassischen Risikofaktoren prädiktiv. So hatten beispielsweise Personen mit einem sehr hohen Fetuin-A-Blutwert (5. Quintil) im Vergleich zu Personen mit einem niedrigen Wert (1. Quintil) ein 3,3-fach erhöhtes Herzinfarkt- beziehungsweise ein 3,8-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko (Abb. 2 und 3).

Weiterhin untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen Blutspiegeln von Resistin, einem vor kurzem entdeckten Adipokine, und dem Auftreten von Herzinfarkt und ischämischen Schlaganfällen. Interessanterweise war Resistin in unserer Studie mit dem Herzinfarkt-risiko, nicht aber mit dem Schlaganfall-risiko, assoziiert.



4 Multivariat adjustiertes relatives Sterblichkeitsrisiko bei Männern (Graphik **A**, **B** und **C**) und Frauen (Graphik **D**, **E** und **F**) in Abhängigkeit von BMI (Graphik **A** und **D**), Taillenumfang (Graphik **B** und **E**) und Taillen-Hüftumfang-Quotienten (Graphik **C** und **F**), Daten der EPIC-Studie. Die durchgezogenen Linien zeigen das relative Risiko und die gestrichelten Linien die 95%-Konfidenzintervalle an. Der Referenzwert für den BMI ist der Median der Referenzgruppe (23,5 bis <25,0). Die Referenzwerte für den Taillenumfang und den Taillen-Hüftumfang-Quotienten sind die geschlechtsspezifischen Medianwerte dieser Variablen. Im Regressionsmodell wurde Alter als zugrunde liegende Zeitvariable verwendet und stratifiziert nach Studienzentrum und Alter zur Zeit der Rekrutierung. Zusätzlich adjustiert wurde für Raucherstatus, Bildungsstand, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und Körpergröße.

Im Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz führten wir umfassende Analysen durch, um die Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und dem Risiko für eine Herzinsuffizienz aufzuklären. Dabei beobachteten wir zum Beispiel, dass nicht der Fett-, wohl aber der Fleischkonsum mit dem Herzinsuffizienzrisiko assoziiert ist.

Typ-2-Diabetes und Adipositas

Brian Buijsse, Eva Fisher, Christin Heidemann, Janine Kröger, Ute Noethlings, Tobias Pischon, Anja Schienkiewitz, Matthias Schulze, Annika Steffen

Basierend auf den Daten der Potsdamer EPIC-Studie haben wir ein Modell zur Vorhersage des Typ-2-Diabetes-Risikos entwickelt, den Deutschen Diabetes-Risiko-Test. Die Anwendung des Tests

4 Multivariable adjusted relative risk of death in men (Panels **A**, **B** and **C**) and women (Panels **D**, **E** and **F**) according to BMI (Panels **A** and **D**), waist circumference (Panels **B** and **E**) and waist-hip-ratio (Panels **C** and **F**) in EPIC.

Solid lines indicate relative risks and dashed lines indicate 95%-confidence intervals derived from restricted cubic spline regression with knots placed at the 5th, 25th, 75th, and 95th percentile of the sex-specific distribution of each anthropometric variable. The reference point for BMI is the midpoint of the reference group (23.5 to <25.0) from categorical analysis. The reference points for waist circumference and waist-hip-ratio are the sex-specific medians of these variables. The graphic displays are truncated at the 1st and 99th percentiles. Age was used as the underlying time variable in the regression models with stratification by center and age at recruitment and additional adjustment for smoking, education, alcohol consumption, physical activity, and height.

linked to the risk of myocardial infarction but not to stroke.

Within the research network of heart failure, we analyzed in detail the relation between nutritional factors and risk of heart failure and found, for example, that meat but not fat consumption is associated with risk.

Type 2 diabetes and obesity

Based on Potsdam EPIC Study data, we developed a model to predict risk of type 2 diabetes, the German Diabetes Risk Score. This test requires neither a medical examination nor a blood analysis; instead, there are questions on simple parameters such as age, waist circumference, and eating habits. The test is available since 2007 as an interactive online test and as a questionnaire since 2008 (www.dife.de).

We also checked if inclusion of genetic data in the German Diabetes Risk Score would make the test more precise. Our group was able to confirm previously described effects of known gene variants associated with type 2 diabetes, but found that the inclusion of genetic data did not substantially improve the test.

However, the results of the diabetes-risk gene analyses could be vital for individuals. One example is the finding that only homozygotic carriers of a certain *TCF7L2* gene variant profit from fiber intake via whole-grain products.

Similar analyses of other disease risks are being planned, especially in the European project INTERACT (interaction of genetic and lifestyle factors on incidence of type 2 diabetes), which is based on data of 12,000 recently diagnosed cases of type 2 diabetes within the EPIC cohort.

In addition to genetic risk factors, we also study biomarkers in cooperation with the Tübingen University Hospital and were able to show that the markers gamma-glutamyl transferase, alanin transaminase, and fetuin-A are linked to a higher risk for type 2 diabetes, independent of lifestyle factors and body measurements.

Next to type 2 diabetes, obesity is at present in all countries with a "western" lifestyle the most important disease whose development involves both nutritional as well as genetic factors. We therefore investigated the causes for obesity and overweight together with other researchers within two European projects: DIOGENES (Diabetes Obesity and Genes) and PANACEA (Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating out of home in relation to Anthropometry). Up to now, a high consumption of fruits and vegetables was shown to lower the risk of weight gain, especially in individuals who had stopped smoking. On the other hand, it was observed that alcohol consumption promotes the development of overweight. Our analysis of the Potsdam data revealed that beer is responsible in part for weight gain but not for a "beer belly".

The results of earlier studies on whether abdominal fat is linked to a higher mortality risk were controversial. This prompted us to analyze the data of the EPIC Study on this question, especially with regard to waist and hip circumferences (Fig. 4). Since this study offers the largest database presently available, it allows quite reliable conclusions on the relation between body weight and mortality risk, so that our results made a substantial contribution to the present knowledge. We were able to show that not only body weight but also fat distribution plays a role in mortality risk. According to our findings, also individuals with a low BMI (body mass index) but large waist circumference have a higher risk of early death.

erfordert weder eine ärztliche Untersuchung noch die Analyse von Blutproben, da lediglich einfache Parameter wie Alter, Taillenumfang, Ernährungsgewohnheiten usw. abgefragt werden. Der Test ist seit 2007 als interaktiver Online-Test und seit 2008 auch als Fragebogen im Internet verfügbar (www.dife.de).

Zudem prüften wir, ob sich der Deutsche Diabetes-Risiko-Test durch das Einbeziehen genetischer Daten präzisieren lässt. Wir konnten zwar die in anderen Studien beschriebenen Effekte der bislang bekannten, mit dem Typ-2-Diabetes assoziierten Genvarianten bestätigen, dennoch stellten wir fest, dass eine zusätzliche, auf genetischen Daten basierende Risikobestimmung den Test nicht wesentlich verbessern würde.

Für den Einzelnen könnten sich jedoch die Ergebnisse der Diabetes-Risikogen-Analysen als wichtig erweisen. Ein Beispiel ist die Erkenntnis, dass nur homozygote Träger einer bestimmten Variante des *TCF7L2*-Gens von einer Ballaststoffaufnahme aus Vollkornprodukten profitieren. Solche auch auf andere Erkrankungsrisiken ausgerichteten Analysen sind insbesondere im europäischen Projekt INTERACT (*an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes*) geplant, das auf Daten von 12.000 Neuerkrankungen in der EPIC-Kohorte zurückgreift.

Zusätzlich zu den genetischen Risikofaktoren untersuchen wir auch Biomarker. In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen konnten wir zeigen, dass die Marker Gamma-Glutamyl-Transferase, Alanin-Transaminase und Fetuin-A unabhängig von Lebensstilfaktoren und Körpermaßen mit einem erhöhten Typ-2-Diabetes-Risiko assoziiert sind.

Neben dem Typ-2-Diabetes zählt in allen Ländern mit „westlichem“ Lebensstil die Adipositas (Fettsucht) zu den zurzeit wichtigsten Erkrankungen, an deren Entstehung sowohl ernährungsbedingte als auch genetische Faktoren beteiligt sein können. Daher untersuchen wir zusammen mit anderen europäischen Wissenschaftlern die Ursachen für Adipositas und Übergewicht im Rahmen zweier europäischer Projekte: DIOGENES

(*Diabetes Obesity and Genes*) und PANACEA (*Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating out of home in relation to Anthropometry*). Bisher konnte nachgewiesen werden, dass der Verzehr von viel Obst und Gemüse das Risiko einer Gewichtszunahme verringert, insbesondere dann, wenn mit dem Rauchen aufgehört wurde. Dagegen begünstigt der Alkoholkonsum die Entstehung von Übergewicht. An den Potsdamer Daten konnten wir zeigen, dass Bier trinken mit einem Teil der Gewichtszunahme assoziiert ist, nicht aber den Bierbauch hervorruft.

Ob das abdominelle Übergewicht mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht, war nach den Ergebnissen früherer Studien umstritten. Dies veranlasste uns, die Daten der europaweiten EPIC-Studie zu dieser Fragestellung auszuwerten, insbesondere unter Berücksichtigung des Taillen- und Hüftumfangs (Abb. 4). Da die Studie die größte zurzeit verfügbare Datenbasis bietet, erlaubt sie sehr sichere Schlussfolgerungen zum Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Sterblichkeitsrisiko, so dass wir mit unseren Ergebnissen zu einem wesentlichen Erkenntnisgewinn beitragen konnten. Wir konnten belegen, dass neben dem Körpergewicht auch die Fettverteilung für das Sterblichkeitsrisiko von Bedeutung ist. Starkes Übergewicht und ein großer Taillenumfang sind bei Menschen um die Fünfzig mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Aber auch Menschen mit einem niedrigen BMI, aber großem Taillenumfang, haben nach unseren Ergebnissen ein erhöhtes Risiko, frühzeitig zu sterben.

Technische Mitarbeiter/innen

Kay Behling
Wolfgang Bernigau
Birgit Czullay
Wolfgang Fleischhauer
Christine Heinrich
Ellen Kohlsdorf
Kathrein Kühn
Herbert Piechot
Dagmar Vulprecht

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

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).

Ford, E.S., Schulze, M.B., Bergmann, M.M., Thamer, C., Joost, H.-G., Boeing, H.: Liver enzymes and incident diabetes: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes Care* 31, 1138–1143 (2008).

Nöthlings, U., Hoffmann, K., Bergmann, M.M., Boeing, H.: Fitting portion sizes in a self-administered food frequency questionnaire. *J. Nutr.* 137, 2781–2786 (2007).

Nöthlings, U., Schulze, M.B., Weikert, C., Boeing, H. et al.: Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *J. Nutr.* 138, 775–781 (2008).

Nöthlings, U., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Boeing, H., Schulze, M.B., Bueno-de-Mesquita, H.B., Michaud, D.S., Roddam, A., Rohrmann, S., Tjønneland, A., Clavel-Chapelon, F., Trichopolou, A., Sieri, S., Rodriguez, L., Ye, W., Jenab, M., Kolonel, L.N.: A food pattern that is predictive of flavonol intake and risk of pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 88, 1653–1662 (2008).

Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B. et al.: General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med.* 359, 2105–2120 (2008).

Pischon, T., Boeing, H., Weikert, S. et al.: Body size and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17, 3252–3261 (2008).

Schulze, M.B., Schulz, M., Heidemann, C., Schienkiewitz, A., Hoffmann, K., Boeing, H.: Carbohydrate intake and incidence of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br. J. Nutr.* 99, 1107–1116 (2008).

Stefan, N., Fritsche, A., Weikert, C., Boeing, H., Joost, H.-G., Häring, H.-U., Schulze, M.B.: Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 57, 2762–2767 (2008).

Weikert, S., Boeing, H., Pischon, T., Weikert, C. et al.: Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 167, 438–446 (2008).

Weikert, C., Dierkes, J., Hoffmann, K., Berger, K., Drogan, D., Klipstein-Grobusch, K., Spranger, J., Möhlig, M., Luley, C., Boeing, H.: B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German Cohort. *Stroke* 38, 2912–2918 (2007).

Weikert, C., Stefan, N., Schulze, M.B., Pischon, T., Berger, K., Joost, H.-G., Häring, H.-U., Boeing, H., Fritsche, A.: Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 118, 2555–2562 (2008).

Weikert, C., Westphahl, S., Berger, K., Dierkes, J., Möhlig, M., Spranger, J., Rimm, E.B., Willich, S.N., Boeing, H., Pischon, T.: Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2647–2653 (2008).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Bergmann, M.M., Görman, U., Mathers, J.C.: Bioethical considerations for human nutrigenomics. *Annu. Rev. Nutr.* 28, 447–467 (2008).

Pischon, T., Nöthlings, U., Boeing, H.: Obesity and cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 67, 128–145 (2008).

Drittmittelprojekte External Funding

NGFN-plus: Molekulare Mechanismen der Adipositas: Gen-Validierung in epidemiologischen Kohorten und Fall-Kontrollstudien

Finanzierung: BMBF

Laufzeit: 01.06.2008 – 31.05.2011

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 – 31.05.2008

Lifestyle risk factors, medication, blood pressure and plasma glucose concentration as predictors of cardiovascular mortality in individuals with diabetes

Finanzierung: European Foundation for the Study of Diabetes

Laufzeit: 01.05.2008 – 30.04.2011

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

EPIC – European Prospective Investigation into Cancer, Chronic Diseases, Nutrition and Lifestyle

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.12.2005 – 30.11.2009

IDAMES (Public Health): Innovation on Dietary and Activity assessment Methods for epidemiological Studies and Public Health

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.04.2007 – 30.06.2009

DiOGenes: Diet, Obesity and Genes

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.01.2005 – 31.12.2009

PANACEA (Public Health): Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of smoking, Eating out of home and obesity

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.01.2007 – 31.12.2009

EFCOVAL (European Food Consumption Validation): Statistical methods in food consumption studies

Finanzierung: EU

Laufzeit: 01.10.2006 – 30.09.2009

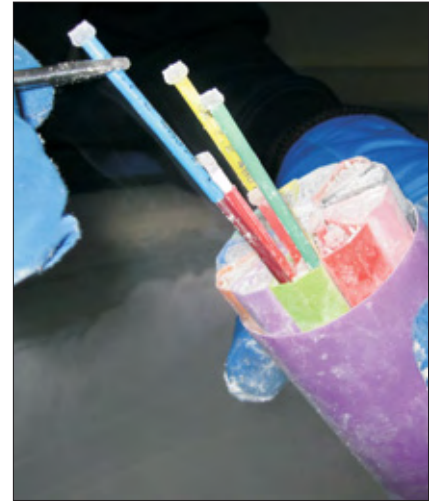
Section — Biomarker

Head: PD Dr. Tobias Pischon

Obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and cancer are among the major diet-related chronic diseases. Obesity has become not only a disease in its own right but it is also a risk factor for diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. Results from the EPIC-Potsdam study as well as from other cohort studies indicate that obesity as such, as well as the distribution of body fat, are major determinants of chronic disease risk and early death. These study results also indicate that certain dietary and lifestyle factors may enhance the development of diabetes and cancer, independent of body weight. Data of the EPIC study reveal, for example, that persons who consume few whole-grain products have a higher diabetes risk or that those who consume high amounts of red meat have a higher risk of colon cancer. However, the underlying pathogenic mechanisms are not completely understood nor are the biologically active substances clearly identified. Further, genetic factors and their interaction with nutrition may substantially contribute to the development of chronic diseases.

The Biomarker Working Group was established in the summer of 2008 and is concerned with nutritionally and metabolically relevant biomarkers and genetic variants related to disease risk. Its major focus is on the relation of obesity, diet and lifestyle factors with risk of type-2-diabetes, cardiovascular diseases and cancer. The results of the group will help clarify the underlying mechanisms for these associations and also may improve the identification of individuals at risk for disease.

Adipositas, Typ-2-Diabetes mellitus, sowie Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen gehören zu den wichtigsten ernährungsabhängigen Erkrankungen in Ländern mit einem westlichen Lebensstil. Dabei ist die Adipositas nicht nur als eigenständige Erkrankung zu betrachten, sondern ist wie Übergewicht auch ein Risikofaktor für Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs. Wie Ergebnisse der EPIC-Studie (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) und anderer Kohortenstudien zeigen, spielt neben der Adipositas an sich die Körperfettverteilung eine wesentliche Rolle für das Risiko chronisch zu erkranken und vorzeitig zu sterben. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse dieser Studien darauf hin, dass bestimmte Ernährungs-komponenten, aber auch der Lebensstil unabhängig vom Körpergewicht die Entstehung von Typ-2-Diabetes und bestimmten Krebserkrankungen begünstigen können. Daten der EPIC-Studie zeigen beispielsweise, dass ein geringer Konsum von Vollkornprodukten mit einem erhöhten Typ-2-Diabetesrisiko verbunden ist, oder dass Personen, die viel rotes Fleisch essen, ein höheres Darmkrebsrisiko besitzen. Trotzdem sind die zugrunde liegenden pathogenen Mechanismen nicht ausreichend geklärt sowie die biologisch aktiven Substanzen meist unbekannt, die für solche Risikobeziehungen verantwortlich sind. Darüber hinaus spielen genetische Faktoren und deren Interaktion mit der Ernährung in der Entstehung chronischer Erkrankungen eine wichtige Rolle.



2 Probenröhrchen, die die Blutproben enthalten.

Die Arbeitsgruppe Biomarker wurde im Sommer 2008 etabliert. Sie untersucht vorrangig ernährungs- und stoffwechselrelevante Biomarker sowie genetische Polymorphismen hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungsrisiken. Dabei konzentriert sie sich besonders auf die Zusammenhänge zwischen Adipositas, Ernährung und Lebensstilfaktoren und dem Risiko für Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe sollen einerseits dabei helfen, die zugrunde liegenden pathogenen Mechanismen aufzuklären und andererseits dazu beitragen, Personen mit einem Erkrankungsrisiko leichter zu identifizieren.



1 Die Blutproben der EPIC-Studienteilnehmer werden in Stickstofftanks gelagert. Sie werden zur Analyse von Biomarkern verwendet.

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

2 Tubes containing blood samples.

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Fisher, E., Schulze, M.B., Stefan, N., Häring, H.U., Döring, F., Joost, H.G., Al-Hasani, H., Boeing, H., Pischon, T.: Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels. *Obesity* 17, 330–334 (2009).

Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., Overvad, K., van der Schouw, Y.T., Spencer, E., Moons, K.G., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Jensen, M.K., Stegger, J., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.C., Chajes, V., Linseisen, J., Kaaks, R., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Bamia, C., Sieri, S., Palli, D., Tumino, R., Vineis, P., Panico, S., Peeters, P.H., May, A.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F.J., Hallmans, G., Weinehall, L., Manjer, J., Hedblad, B., Lund, E., Agudo, A., Arriola, L., Barricarte, A., Navarro, C., Martinez, C., Quiros, J.R., Key, T., Bingham, S., Khaw, K.T., Boffetta, P., Jenab, M., Ferrari, P., Riboli, E.: General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med.* 359, 2105–2120 (2008).

Pischon, T., Hu, F.B., Rexrode, K.M., Girman, C.J., Manson, J.E., Rimm, E.B.: Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis* 197, 392–399 (2008).

Pischon, T., Möhlig, M., Hoffmann, K., Spranger, J., Weikert, C., Willich, S.N., Pfeiffer, A.F., Boeing, H.: Comparison of rel-

ative and attributable risk of myocardial infarction and stroke according to C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Eur. J. Epidemiol.* 22, 429–438 (2007).

Pischon, T., Pai, J.K., Manson, J.E., Hu, F.B., Rexrode, K.M., Hunter, D., Rimm, E.B.: Single nucleotide polymorphisms at the adiponectin locus and risk of coronary heart disease in men and women. *Obesity* 15, 2051–2060 (2007).

Weikert, C., Westphal, S., Berger, K., Dierkes, J., Möhlig, M., Spranger, J., Rimm, E.B., Willich, S.N., Boeing, H., Pischon, T.: Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2647–2653 (2008).

Weikert, C., Westphal, S., Luley, C., Willich, S.N., Boeing, H., Pischon, T.: Within-subject variation of plasma resistin levels over a 1-year period. *Clin. Chem. Lab. Med.* 45, 899–902 (2007).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Pischon, T., Nöthlings, U., Boeing, H.: Obesity and cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 67, 128–145 (2008).

Pischon, T., Schulz, M., Boeing, H.: Primärprävention maligner Tumoren durch die Ernährung: Epidemiologische Evidenz. *Aktuel. Ernaehr. Med.* 32, 31–40 (2007).

Drittmittelprojekte External Funding

Die Rolle von Resistin in der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Finanzierung: Deutsche Stiftung für Herzforschung
Laufzeit: 01.01.2006 – 31.12.2007

Department of Nutritional Toxicology

Head: Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt

Summary Most foods contain substantial levels of natural and anthropogenic *non-nutritive* components (*xenobiotics*). We are interested in the beneficial and adverse effects of xenobiotics in relation to *nutrition and tumorigenesis*. Carcinogens are difficult to detect from observations in humans, since years or decades elapse between initial exposure and tumor manifestation; moreover, deliberate exposure of humans to potential carcinogens is unacceptable. Therefore, toxicology relies on *animal and cell culture models*.

Hundreds of chemicals are known to induce hepatic, pulmonary, or renal tumors in rats or mice. In contrast, few compounds have been detected that induce in animals colorectal carcinomas, a type of cancer quite common in humans with a western life-style. Most carcinogens are mutagenic but usually require metabolic activation, so we are looking into the role of biotransformation systems in colon tumor development and, together with the Department of Gastrointestinal Microbiology, whether intestinal bacteria are involved in mutagen/carcinogen activation. Biotransformation enzymes of the human intestinal mucosa, e.g., the sulfotransferases (SULT), are also of interest. In contrast, rat SULT are strongly concentrated in the liver, where they mediate the terminal activation of many liver carcinogens.

A goal of this department is to develop and use cell culture and animal models to clarify human intestinal biotransformation mechanisms, especially of natural xenobiotics in prepared or unprepared foods. High amounts of some xenobiotics are found in foods, but few have been tested for long-term effects. Producers often are not legally required to test traditional foods for toxin safety, so we aim to close this loophole by altering ingredients or processing of food products.

Xenobiotic-metabolizing enzymes in the intestinal tract

In collaboration with the departments Gastrointestinal Microbiology and Biochemistry of Micronutrients, we determined the levels of 20 xenobiotic-metabolizing enzymes in the intestinal

1 Expression of SULT1A1 protein (brown) in human colon mucosa. Magnification: lymphoid follicle with capillary.

Zusammenfassung Die meisten Lebensmittel enthalten beträchtliche Mengen an nicht-nutritiven Bestandteilen, wobei die niedermolekularen Substanzen als *Fremdstoffe* bezeichnet werden, auch wenn sie natürlichen Ursprungs sind. Wir interessieren uns für günstige und ungünstige Fremdstoffwirkungen im Rahmen der Thematik *Ernährung und Krebsentstehung*. Krebs erzeugende Substanzen sind im Menschen nur schwer zu erfassen, da zwischen der ersten Exposition und der Tumormanifestation viele Jahre oder gar Jahrzehnte vergehen; zudem verbietet sich eine gezielte Belastung mit potentiellen Kanzerogenen. Die Toxikologie ist deshalb auf *Tier- und Zellkulturmodelle* angewiesen.

Man kennt hunderte von Substanzen, die in der Leber, Niere oder Lunge von Ratten oder Mäusen Tumoren induzieren. Dagegen sind nur vereinzelte Substanzen bekannt, die in Tierversuchen kolorektale Karzinome (Dickdarmkrebs) erzeugen – eine Krebsform, die in Ländern mit westlichem Lebensstil sehr häufig ist. Die meisten Kanzerogene wirken in ihren Zielgeweben erbgutverändernd (mutagen); diese Wirkung tritt in der Regel erst nach einer metabolischen Aktivierung auf. Deshalb erforschen wir Biotransformationssysteme, die für die Entstehung von Darmtumoren wichtig sein könnten. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie untersuchen wir, welche Rolle Darmbakterien bei der Aktivierung von Mutagenen/Kanzerogenen spielen. Überdies interessieren uns charakteristische Biotransformationenzyme der Darmmukosa (Darmschleimhaut). Im menschlichen Darm sind beispielsweise die Sulfotransferasen (SULT) Teil des Biotransformationssystems. In der Ratte sind die SULT dagegen stark auf die Leber konzentriert. Dort sind sie für die terminale Aktivierung von vielen Leberkanzerogenen verantwortlich.

Ein Ziel der Abteilung ist es, Zellkultur- und Tiermodelle zu entwickeln und zu nutzen, die charakteristische Biotransformationsmechanismen des menschlichen Darms berücksichtigen. Besonders interessiert uns die Biotransformation und Wirkung von natürlichen nicht-nutritiven Inhaltsstoffen aus unverarbeiteten, aber auch traditionell zubereiteten Lebensmitteln. Viele dieser Stoffe nehmen wir in großen Mengen auf. Trotzdem sind sie kaum auf mögliche Spätwirkungen untersucht, da den Produzenten wegen der traditionellen Nutzung dieser Lebensmittel eine Sicherheitsprüfung nicht vorgeschrieben werden kann. Wir wollen

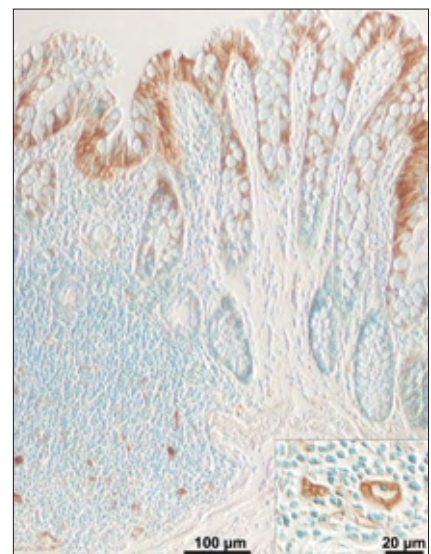
derartige Lücken schließen, so dass Produkte gegebenenfalls durch eine Änderung der verwendeten Pflanzensorten und durch veränderte Zubereitungsweisen weiter verbessert werden können.

Fremdstoffmetabolisierende Enzyme im Intestinaltrakt

Simone Florian, Walter Meisl

In Zusammenarbeit mit den Abteilungen Gastrointestinale Mikrobiologie und Biochemie der Mikronährstoffe untersuchen wir die Expression von 20 fremdstoffmetabolisierenden Enzymen in der Darmmukosa von keimfreien Ratten im Vergleich zu Ratten mit normaler Mikrobiota (Darmflora). Im Dünndarm – der von Bakterien wenig besiedelt ist – war kein Einfluss zu beobachten. Jedoch stellten wir fest, dass die meisten Enzyme in der Kolonmukosa von keimfreien Tieren stärker exprimiert wurden. Dies könnte durch eine erhöhte Belastung mit enzyminduzierenden Fremdstoffen bedingt sein, da deren Elimination durch Bakterien entfällt. In dieser Studie bestätigte sich zudem unsere frühere Beobachtung, dass in der Ratte Sulfotransferasen (SULT) sehr stark in der Leber, aber nur in äußerst geringen Mengen im Darm exprimiert werden.

In einer weiteren Studie untersuchten wir die Expression der SULT in verschiedenen Abschnitten und Zellen des humanen gastrointestinalen Traktes. Mehrere Formen zeigten eine besonders hohe Expression in Endothelzellen von Gefäßen (Abb. 1) und in den Enterozyten, die



1 Expression von SULT1A1-Protein (braun) in der Kolonmukosa (Darmschleimhaut) des Menschen. Vergrößert: Lymphfollikel mit Kapillare.

direkt an der luminalen Oberfläche lokalisiert sind. Dies lässt vermuten, dass SULT als biochemische Barriere für Fremdstoffe genutzt werden. Die humane intestinale Zelllinie Caco-2 lässt sich in Kultur differenzieren; mit zunehmender Differenzierung nahmen die Zahl der exprimierten SULT-Formen und die Höhe der Expression stark zu. In voll differenzierten Zellen ließen sich acht der 13 humanen SULT-Formen nachweisen, weit mehr als in der Leber (fünf Formen).

In Zusammenarbeit mit der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie zeigten wir, dass spezifische Darmbakterienarten *in vitro* nahrungsrelevante Mutagene aktivieren können. Zum Beispiel aktiviert *Bacteroides distasonis* Arbutin, das in Birnenschale enthalten ist. *Eubacterium ramulus* aktiviert 1-Hydroxymethylpyren, einen Metaboliten eines kanzerogenen Kohlenwasserstoffs, der in Zigarettenrauch und verschiedenen Lebensmitteln vorkommt. Das Bakterium *Eubacterium limnosum* aktiviert Neoglucobrassicin, das in Kohl und Raps enthalten ist. Wir wollen nun klären, ob die mutagenen Metaboliten Zielzellen im Wirt schädigen können.

Humanisierte Testsysteme für toxikologische Untersuchungen

Nadiya Bakhiya, Monika Batke, Morana Bauer-Marinovic, Gisela Dobbernack, Claudia Donath, Wolfram Engst, Simone Florian, Walter Meinl, Carolin Müller, Nicole Schade, Katrin Seyfarth, Korinna Wend

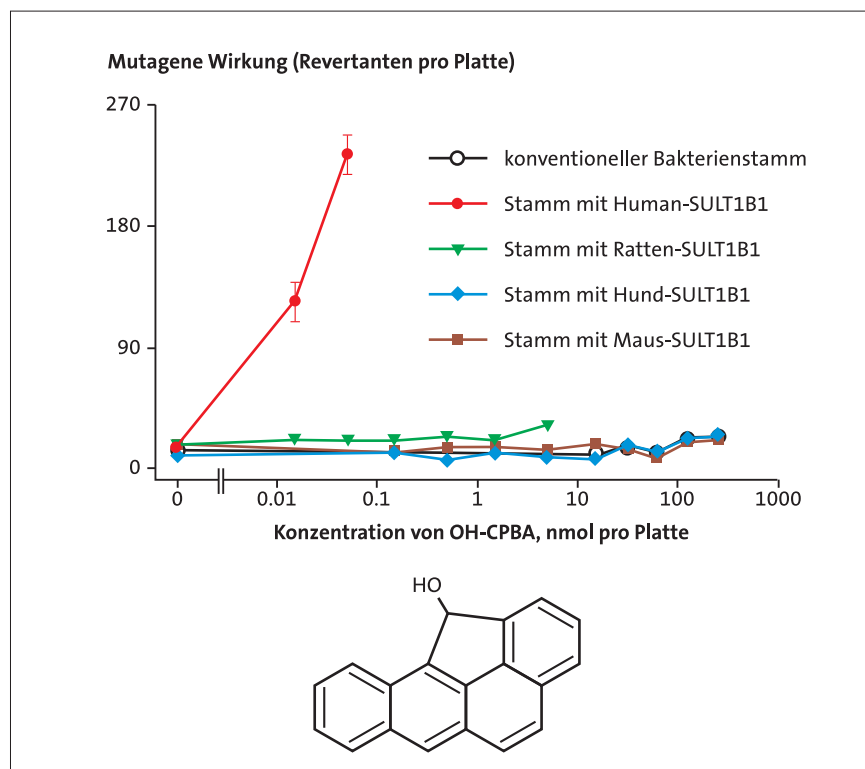
Mutagenese ist ein zentraler Wirkmechanismus von Kanzerogenen. Kanzerogene aus der Umwelt und aus Lebensmitteln müssen, um mutagen zu wirken, durch *fremdstoffmetabolisierende Enzyme* zu reaktiven Molekülen aktiviert werden, die kovalent an die DNA binden. Die Reaktionsprodukte heißen *DNA-Addukte*. 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 eine große Zahl von Cytochromen P450, Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen, Epoxidhydrasen, Sulfo-, Acetyl- und Glutathiontransferasen wie auch Trans-

mucosa of conventional and germ-free rats. Whereas no effects were observed in small bowel (sparsely colonized by microbiota), most enzyme levels were elevated in the colon mucosa of germ-free animals – possibly due to enhanced exposure to enzyme-inducing xenobiotics otherwise eliminated by bacteria. We also reconfirmed that SULT expression in rats is very high in liver but very low in intestine, in contrast to humans.

In a study on expression of SULT in various sections/cells of the human intestinal tract, levels of several forms were particularly high in differentiated enterocytes lining the intestinal lumen and in endothelial cells of capillaries (Fig. 1), suggesting that SULT serve as a biochemical barrier for xenobiotics. Increased differentiation of cultured human intestinal cells Caco-2 is linked to the number of SULT forms and their expression levels: 8 of 13 human SULT forms were found in fully differentiated cells.

Humanized test systems for toxicological investigations

For mutagenesis, a chief mechanism of carcinogens, environmental and foodborne carcinogens require activation by *xenobiotic-metabolizing enzymes* to reactive intermediates that covalently bind to DNA, thereby forming *DNA adducts*. The levels and characteristics of these enzymes vary extremely between species and tissues and are affected by 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. Using a large number of cytochromes P450, alcohol and aldehyde dehydrogenases, epoxide hydrolases, sulfo-, acetyl- and glutathione transferases as well as transmembrane transporters expressed in target cells *in vitro* as models, we detected many genotoxic carcinogens missed in conventional tests. Moreover, we observed major differences in bioactivation between humans and laboratory animals.



2 Bioaktivierung von 11-Hydroxycyclopenta[ppr]benz[a]anthracen (OH-CPBA) zu einem Mutagen durch eine humane intestinale Sulfotransferase, die direkt in den Testbakterien exprimiert wurde. Orthologe Enzyme aus Versuchstieren zeigten keine oder nur eine minimale Aktivierung dieser Substanz. OH-CPBA ist ein primärer Metabolit von zwei in der Umwelt vorkommenden Polyzyklen, Cyclopenta[ppr]benz[a]anthracen und 11-Oxocyclopenta[ppr]benz[a]anthracen.

2 Activation of OH-CPBA to a potent mutagen by a human intestinal SULT expressed in a bacterial tester strain, but not by orthologous enzymes from laboratory animals.

B DNA adduct formation in tissues of wild-type mice (blue) and mice expressing human SULT1A1/2 (red) by PhIP (8 h after an oral dosage of 90 mg/kg body weight). Means \pm SE of 4–8 animals; Leber/liver; Lunge/lung; Niere/kidney; Milz/spleen * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

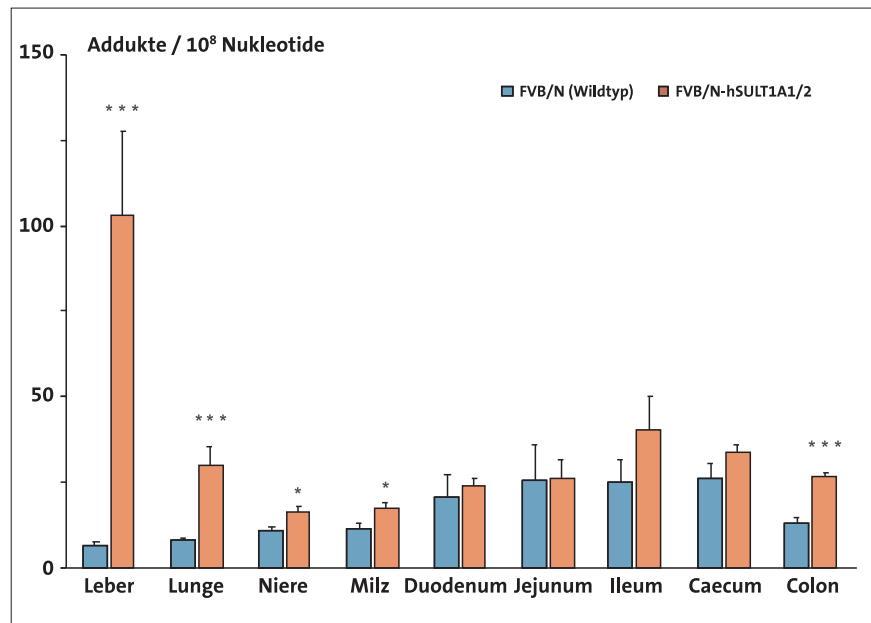
An impressive example is shown in Fig. 2. Polycyclic aromatic hydrocarbons, e.g., cyclopenta[*pqr*]benz[*a*]anthracene, and oxidized derivatives are common in the environment (exhaust/cigarette fumes). 11-Hydroxycyclopenta[*pqr*]benz[*a*]anthracene is a potent mutagen in bacteria expressing human intestinal SULT1B1. The corresponding rat enzyme, primarily expressed in liver, produced a 2,500-fold lower activation, whereas murine and canine SULT1B1 even lacked this activity totally.

Such observations led us to construct knockout and humanized mice for several SULT (in cooperation with H. Himmelbauer, Berlin): Sult1a1 and Sult1d1 knockout mice as well as mice lines expressing human SULT1A1, 1A2, and 1B1 enzymes. The expressed enzymes exhibit both human substrate specificity and human-like tissue distribution. These mice have been used in initial toxicological studies with PhIP, a heterocyclic amine formed in fried meat and one of the few compounds inducing colon tumors in animals. PhIP formed higher levels of DNA adducts in all mouse tissues harboring the human SULT1A1/2 gene cluster than in wild-type mice (Fig. 3).

This transgenic model is used to study cellular and subcellular localization of the heterologous protein by immunohistochemistry. For example, SULT1A1/2 was expressed in kidney proximal tubules and distal tubules of the outer medulla but not in glomeruli, distal tubules of the cortex, and collecting ducts (Fig. 4). High SULT1A1/2 levels in nuclei of kidney, gut and liver were surprising, where formation of reactive metabolites in the immediate vicinity of DNA could exert a particularly strong genotoxic effect.

Furan derivatives

Heating of foods causes inactivation of beneficial or adverse chemicals and formation of many new xenobiotics (pyrolysis products). We are presently studying furfuryl alcohol and 5-hydroxymethylfurfural (HMF), whose average daily intake exceeds that of (heat-



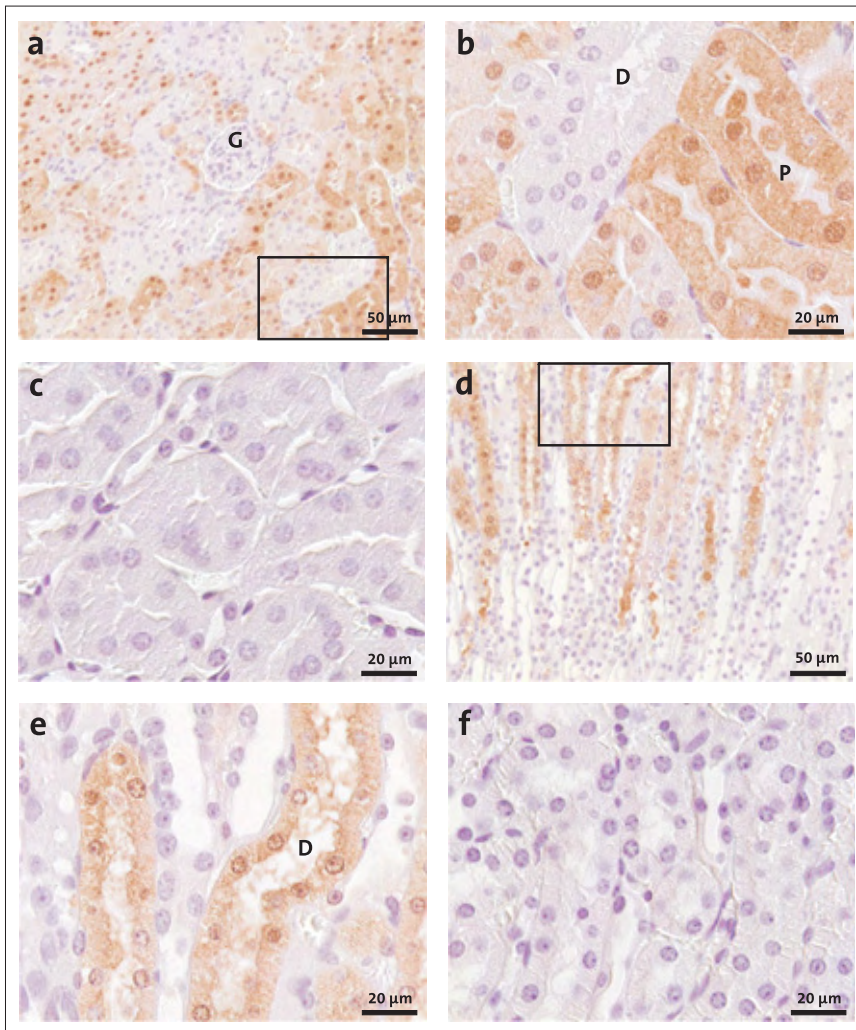
B Bildung von DNA-Addukten in verschiedenen Geweben von Wildtyp-Mäusen (blau) und in Mäusen mit Expression der humanen SULT1A1/2 (rot) durch das heterozyklische Amin PhIP (8 h nach oraler Gabe von 90 mg/kg Körpergewicht). PhIP wird vor allem in erhitztem Fleisch und Fisch gebildet. Mittelwerte \pm SE von 4–8 Tieren. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

membrantransportern in kultivierten Zellen exprimiert. Mit diesen neuen Modellen war es möglich, zahlreiche genotoxische kanzerogene Substanzen zu erfassen, die mit traditionellen *In-vitro*-Verfahren unentdeckt blieben. Zudem konnten wir große Unterschiede zwischen menschlichen Enzymen und Enzymen von Standardlabortieren hinsichtlich der Aktivierung verschiedener Substanzen nachweisen. Ein prägnantes Beispiel ist in Abb. 2 gezeigt. Methylen-überbrückte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, wie das Cyclopenta[*pqr*]benz[*a*]anthracen, und oxidierte Derivate sind in der Umwelt weit verbreitet, zum Beispiel in Abgasen und Zigarettenrauch. 11-Hydroxycyclopenta[*pqr*]benz[*a*]anthracen erwies sich in Bakterien als stark mutagen, sofern sie die humane SULT1B1 exprimierten. Dieses Enzym kommt vor allem im Darm vor. Das entsprechende Rattenenzym zeigte eine 2.500-fach geringere Aktivierung, abgesehen davon, dass es im Darm nur schwach exprimiert wird. Alle weiteren untersuchten Enzyme, einschließlich der SULT1B1 der Maus und des Hundes, bewirkten überhaupt keine Aktivierung dieser Substanz.

Solche Beobachtungen veranlassten uns, für einige SULT 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 Moleku-

lare Genetik, Berlin). Zurzeit verfügen wir über mehrere Mauslinien, die humane SULT-Gene (1A1, 1A2 und 1B1) besitzen, und über *knockout*-Mäuse, denen die endogene Sult1a1 oder Sult1d1 fehlt. Diese Mausmodelle haben wir bereits in ersten toxikologischen Untersuchungen eingesetzt. 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridin, besser bekannt unter der Abkürzung PhIP, ist ein kanzerogenes heterozyklisches Amin, das beim Braten von Fleisch entsteht. Es bildete in allen Geweben der transgenen Mäuse, die die humanen SULT1A1/2 exprimierten, mehr DNA-Addukte als in Geweben von Wildtyp-Mäusen (Abb. 3).

Die transgenen Modelle waren auch gut geeignet, um immunhistochemisch die zelluläre und subzelluläre Verteilung des jeweilig heterolog exprimierten Enzymproteins zu untersuchen, da sich mit der parentalen Mauslinie die Spezifität der Signale überprüfen lässt. Beispielsweise werden die SULT1A1/2 in der Niere in den proximalen Tubuli der Nierenrinde und in den distalen Tubuli des äußeren Nierenmarks exprimiert, jedoch nicht in den Glomeruli, den distalen Tubuli der Nierenrinde und den Sammelrohren (Abb. 4). Dabei ist die starke SULT-Expression sowohl in den Kernen der Nieren- als auch der Leberzellen auffällig. Die Bildung reaktiver Metaboliten im Kern, also in unmittelbarer Nachbarschaft zur DNA, könnte zu einer besonders starken DNA-Schädigung führen.



4 Lokalisation von SULT1A1/2-Protein (braun) in der Niere von Mäusen mit humanem *SULT1A1/2*-Gencluster. **a/d** Nierenrinde bzw. äußeres Nierenmark einer transgenen Maus; **b/e** Vergrößerung der markierten Ausschnitte aus a und d; **c/f** entsprechende Schnitte aus einem Wildtyp-Tier als Negativkontrolle; D, distaler Tubulus; G, Glomerulus; P, proximaler Tubulus.

Furan-Derivate

Ronny Kollock, Bernhard Monien

Das Erhitzen von Lebensmitteln induziert unzählige chemische Reaktionen, in denen günstige oder schädliche Wirkstoffe inaktiviert werden können und viele neue Fremdstoffe (Pyrolyseprodukte) entstehen. Zurzeit befassen wir uns mit Furfurylalkohol und 5-Hydroxymethylfurfural (HMF), deren durchschnittliche tägliche Aufnahme aus Nahrungsmitteln jene von Acrylamid, einem anderen Pyrolyseprodukt, um den Faktor 1.000 übersteigt. Beide Furanderivate haben in Langzeitstudien moderate tumorinduzierende Wirkungen gezeigt, waren aber im Standard-*In-vitro*-Genotoxizitätstest negativ. Dagegen wirkten sie in Zellen mutagen, in denen wir murine SULT exprimiert hatten, wobei die muta-

gene Wirkung in Zellen, die die humane SULT exprimierten, sogar noch deutlich stärker war. Wir konnten zudem in der Maus – auch in der Wildtyp-Maus – *in vivo* direkt die Umwandlung von HMF in das entsprechende, reaktive und kurzlebige Sulfo-Konjugat, 5-Sulfoxymethylfurfural, nachweisen. Ausgeschieden wird HMF allerdings in Form freier und konjugierter Carbonsäuren. Wir haben die humanen Enzyme, die diese Biotransformation katalysieren, identifiziert und ihre kinetischen Parameter bestimmt. Für eine verwandte Substanz, 1-Hydroxymethylpyren, hatten wir in der Ratte eine 200-fache Zunahme der DNA-Schädigung gefunden, nachdem wir die detoxifizierenden Stoffwechselwege durch Ethanol oder Arzneimittel gehemmt hatten. Wir werden nun prüfen, ob solche Potenzierungen sich auch für Furanderivate

4 Localization of SULT1A1/2 protein (brown) in kidney of mice harboring the human *SULT1A1/2* gene cluster. **a/d** cortex and outer medulla, respectively, from a transgenic mouse; **b/e** magnification of the areas marked in a and d; **c/f** corresponding sections from a wild-type mouse as negative control; D, distal tubule; G, glomerulus; P, proximal tubule.

induced) acrylamide by a factor of 1,000. Both furan derivatives are inactive in standard *in vitro* genotoxicity tests but have shown some long-term carcinogenic activity in animal models. They are clearly mutagenic in mammalian cells engineered for expression of SULT. Furthermore, HMF is converted in mice to the corresponding reactive, short-lived sulfo conjugate but excreted as free and conjugated carboxylic acids. We identified the enzymes mediating this biotransformation and determined their kinetic properties. Having observed a 200-fold increase in DNA damage induced by a similar compound, 1-hydroxymethylpyrene, upon inhibition of detoxifying pathways by ethanol and drugs, we will check for similar interactions with furan derivatives. We want to contribute to a better understanding of pyrolysis-product transformation in order to identify and estimate the risks involved in intake of commonly consumed items such as bread or coffee.

Genotoxicants from vegetables of the cabbage family

Various phytochemicals (e.g., cycasin, aristolochic acids, pyrrolizidines, ptaquilosides) have substantial carcinogenic activities. Cycasin and its derivatives (e.g., azoxymethane and 1,2-dimethylhydrazine) are the strongest colon carcinogens known and most often used in experimental studies. We recently detected the formation of characteristic DNA adducts in buccal mucosa and lymphocytes in volunteers after consumption of raw broccoli or cabbage. Rats fed raw broccoli showed characteristic adducts in all tissues investigated (gut, liver, lung, and kidney). In collaboration with R. Iori (Bologna), who isolated various secondary metabolites from *Brassica* plants, we identified the adduct-inducing constituent as neoglucobrassicin, a glucosinolate converted by myrosinase to electrophilically reactive metabolites in damaged plants. In contrast to

other glucosinolates, which are primarily converted to cytotoxic products by myrosinase, neoglucobrassicin was strongly mutagenic in bacterial test systems in the presence of myrosinase. In mammalian cells, it was a strong inducer of sister chromatid exchange. Expression of human SULT1A1 substantially enhanced the genotoxicity of neoglucobrassicin in both models. Mass-spectrometric analyses demonstrated that the DNA adducts formed in rat tissues after consumption of broccoli are identical to those formed in a simple *in vitro* model comprising neoglucobrassicin, myrosinase, and DNA or deoxyguanosine. Neoglucobrassicin is commercially not available. We have begun to purify it from *Brassica* plants in quantities sufficient for animal studies.

Glucosinolates are reputed to be protective against cancer, and it is known that they induce enzymes which detoxify reactive intermediates. A collaboration partner, S. Knasmüller (Vienna), observed in a human intervention study that consumption of Brussels sprouts diminishes the sensitivity of lymphocytes to genetic damage produced by PhIP. We found that this effect is due to down-regulation of SULT1A1, an enzyme that is key to the activation of PhIP and neoglucobrassicin. This is the first observation showing that *Brassica* constituents not only induce protective enzymes but also reduce levels of toxifying phase-2 enzymes. We interpret these metabolic changes as an adaptation protecting against potentially harmful compounds from these food plants. We would like to know if potentially beneficial and adverse effects of *Brassica* vegetables are attributed to different phytochemicals, and under which conditions. The selection of appropriate varieties, growth conditions, and preparation modes may lead to products more beneficial to health.

beobachten lassen. Durch unsere Untersuchungen wollen wir dazu beitragen, die Biotransformation von Pyrolyse-Produkten besser zu verstehen, um Risiken aufzudecken und zu bewerten, die mit dem Verzehr verschiedener wichtiger Lebensmittel wie Brot, aber auch mit dem Konsum von Kaffee verbunden sein könnten.

Gentoxische Inhaltsstoffe aus Kohlrarten

Chimgee Baasanjav, Wolfram Engst,
Bernhard Monien

Ein hoher Obst- und Gemüsekonsum wird in epidemiologischen Studien in der Regel mit verminderten oder unveränderten Krebsrisiken assoziiert, aber kaum mit erhöhten Risiken. Jedoch ist auch allgemein bekannt, dass viele Pflanzen akut giftige Stoffe enthalten. Für einige pflanzliche Inhaltsstoffe ist eine kanzerogene Wirkung gut belegt. So sind Cycasin und davon abgeleitete Substanzen (z. B. Azoxymethan und 1,2-Dimethylhydrazin) die stärksten und am häufigsten verwendeten Kolon-Kanzerogene in der experimentellen Forschung.

Kürzlich entdeckten wir, dass der Verzehr von rohem Broccoli und Weißkohlsalat beim Menschen zur Bildung charakteristischer DNA-Addukte in der Mundschleimhaut und in Lymphozyten führt. In Versuchstieren ließen sich nach Füttern von Broccoli DNA-Addukte auch in Darm, Leber, Lunge und Niere nachweisen. In Zusammenarbeit mit R. Iori (Bologna), der uns isolierte Naturstoffe aus Kohlrarten zur Verfügung stellte, identifizierten wir die verantwortliche Substanz. Es handelt sich um Neoglucobrassicin. Es gehört zu den Glucosinolaten, einer Klasse von natürlichen Pestiziden. Bei einer Schädigung der Pflanze werden sie durch ein pflanzeigenes Enzym, die Myrosinase, zu reaktiven Metaboliten umgesetzt. Im Gegensatz zu vielen anderen Glucosinolaten, die nach Aktivierung vor allem zytotoxisch wirken, erwies sich Neoglucobrassicin in Gegenwart von Myrosinase in bakteriellen Modellsystemen als stark mutagen. Auch in Säugerzellen war es stark gentoxisch, wobei in beiden

Modellen die Gentoxizität durch eine Expression der humanen SULT1A1 erheblich verstärkt wurde. Unsere massenspektrometrischen Analysen belegen, dass die DNA-Addukte, die wir in den mit Broccoli gefütterten Versuchstieren fanden, tatsächlich durch Metaboliten des Neoglucobrassicins verursacht wurden. Neoglucobrassicin ist nicht kommerziell erhältlich. Wir reinigen es daher zurzeit selbst aus Kohlrarten auf, um über ausreichende Mengen für tierexperimentelle Studien zu verfügen.

Dessen ungeachtet stehen Glucosinate im Ruf, vor Krebs schützen zu können. Klar belegt ist eine Induktion von Enzymen, die reaktive Metaboliten inaktivieren. Unser Kooperationspartner, S. Knasmüller (Wien), fand in einer humanen Interventionsstudie heraus, dass eine Rosenkohldiät die Empfindlichkeit von Lymphozyten für gentoxische Schäden vermindert, die durch das heterozyklische Amin PhIP ausgelöst werden. Wir konnten den Effekt auf eine Herunterregulation der SULT1A1 zurückführen, ein Enzym, das sowohl an der Aktivierung von PhIP als auch der Aktivierung von Neoglucobrassicin beteiligt ist. Wir interpretieren deshalb diese nach dem Kohlverzehr festgestellten metabolischen Veränderungen als eine Anpassung zum Schutz vor potentiell gefährlichen Inhaltsstoffen dieser Pflanzen. Unser Ziel ist es, herauszufinden, ob sich die möglicherweise günstigen, aber auch schädlichen Wirkungen des Kohlverzehrs auf unterschiedliche Kohlinhaltsstoffe zurückführen lassen. Ließen sich solche Stoffe identifizieren, könnten Lebensmittelprodukte durch züchterische Veränderungen der verwendeten Pflanzensorten und veränderte Zubereitungsarten weiter verbessert werden.

Technische Mitarbeiterinnen

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

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Bakhiya, N., Batke, M., Laake, J., Monien, B.H., Frank, H., Seidel, A., Engst, W., Glatt, H.: Directing role of organic anion transporters in the excretion of mercapturic acids of alkylated polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metab. Dispos.* 35, 1824-1831 (2007).

Geyer, J., Döring, B., Meerkamp, K., Ugele, B., Bakhiya, N., Fernandes, C.F., Godoy, J.R., Glatt, H., Petzinger, E.: Cloning and functional characterization of human sodium-dependent organic anion transporter (SLC10A6). *J. Biol. Chem.* 282, 19728-19741 (2007).

Glatt, H., Rost, K., Frank, H., Seidel, A., Kollock, R.: Detoxification of promutagenic aldehydes derived from methylpyrenes by human aldehyde dehydrogenases ALDH2 and ALDH3A1. *Arch. Biochem. Biophys.* 477, 196-205 (2008).

Hoelzl, C., Glatt, H., Meinl, W., Sontag, G., Haidinger, G., Kundi, M., Simic, T., Chakraborty, A., Bichler, J., Ferk, F., Angelis, K., Nersesyan, A., Knasmüller, S.: Consumption of Brussels sprouts protects peripheral human lymphocytes against 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and oxidative DNA damage: results of a controlled human intervention trial. *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 330-341 (2008).

Kollock, R., Frank, H., Seidel, A., Meinl, W., Glatt, H.: Oxidation of alcohols and reduction of aldehydes derived from methyl- and dimethylpyrenes by cDNA-expressed human alcohol dehydrogenases. *Toxicology* 245, 65-75 (2008).

Kollock, R., Meinl, W., Schneider, H., Batke, M., Frank, H., Seidel, A., Glatt, H.: Efficient oxidation of promutagenic hydroxymethylpyrenes by cDNA-expressed human alcohol dehydrogenase ADH2 and its inhibition by various agents. *Biochem. Pharmacol.* 75, 527-537 (2008).

Liu, Y., Glatt, H.: Mutagenicity of *N*-nitrosodiethanolamine in a V79-derived cell line expressing two human biotransformation enzymes. *Mutat. Res./Fund. Mol. Mech. Mutagen.* 643, 64-69 (2008).

Meinl, W., Donath, C., Schneider, H., Sommer, Y., Glatt, H.: SULT1C3, an orphan sequence of the human genome, encodes an enzyme activating various promutagens. *Food Chem. Toxicol.* 46, 1249-1256 (2008).

Meinl, W., Ebert, B., Glatt, H., Lampen, A.: Sulfotransferase forms expressed in human intestinal Caco-2 and TC7 cells at varying stages of differentiation and role in benzo[a]pyrene metabolism. *Drug Metab. Dispos.* 36, 276-283 (2008).

Meinl, W., Sczesny, S., Brigelius-Flohé, R., Blaut, M., Glatt, H.: Impact of gut microbiota on intestinal and hepatic levels of phase-2 xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Drug Metab. Dispos.* (Epub ahead of print) (2009).

Monien, B.H., Müller, C., Engst, W., Frank, H., Seidel, A., Glatt, H.: Time course of hepatic 1-methylpyrene DNA adducts in rats determined by isotope dilution LC-MS/MS and ³²P-postlabeling. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 2017-2025 (2008).

Teubner, W., Meinl, W., Florian, S., Kretzschmar, M., Glatt, H.: Identification and localization of soluble sulfotransferases in the human gastrointestinal tract. *Biochem. J.* 404, 207-215 (2007).

Wincent, E., Amini, N., Luecke, S., Glatt, H., Bergman, J., Crescenzi, C., Rannug, A., Rannug, U.: The suggested physiologic aryl hydrocarbon receptor activator and cytochrome P4501 substrate 6-formylindolo[3,2-b]carbazole is present in humans. *J. Biol. Chem.* 284, 2690-2696 (2009).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Glatt, H.: Sulfotransferases. In: Schwab, M. (ed.) *Encyclopedia of Cancer*, 2nd Edition. Springer Publishing Company, Heidelberg (Germany), 2857-2861 (2008).

Glatt, H.: Xenobiotic metabolism, a target for nutritional chemoprevention of cancer? In: Knasmüller, S., DeMarini, D.M., Johnson, I., Gerhäuser, C. (eds.) *Chemoprevention of Cancer and DNA Damage by Dietary Factors*. Wiley-VCH, Weinheim, 93-108 (2009).

Buchbeiträge/Book Articles

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

Drittmittelprojekte External Funding

Bioprofil Nutrigenomik: Untersuchung von Algenextrakten auf protektive Wirkung gegen mutagene und kanzerogene Wirkungen von Lebensmittel-Inhaltsstoffen in humanisierten *In-vitro*- und *In-vivo*-Modellsystemen
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.01.2007 – 30.04.2009

HEATOX: Genotoxicity of the Maillard product 5-hydroxymethylfurfural (im Verbundprojekt: Health risk from heat-treated foods and food products)
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: Philip Morris External Research Program
Laufzeit: 01.06.2003 – 31.01.2007

Humanization of xenobiotic-metabolizing enzymes in the mouse: new models for studying DNA adduct formation and tumor induction by carcinogens from tobacco smoke
Finanzierung: Philip Morris External Research Program
Laufzeit: 01.01.2008 – 31.12.2010

Modulation von intestinalen Sulfotransferasen
Finanzierung: Schering AG
Laufzeit: 01.11.2006 – 30.04.2007

Neoglucobrassicin, ein stark mutagener Naturstoff aus *Brassica*-Arten: Entwicklung von Belastungsbiomarkern zur Anwendung in Tiermodellen und im Menschen
Finanzierung: Institut Danone für Ernährung
Laufzeit: 01.03.2008 – 31.12.2009

DNA-Addukte in Caco-2 Zellen in Abhängigkeit vom Transmembrantransporter-Status
Finanzierung: Bundesinstitut für Risikobewertung
Laufzeit: 01.01.2008 – 31.06.2009

Department of Gastrointestinal Microbiology

Head: Prof. Dr. Michael Blaut

Summary The bacteria resident in the human intestinal tract influence a number of host functions such as gastrointestinal metabolism, epithelial cell growth, and immunity. In the colon, they convert non-digestible food components to a variety of fermentation products including short chain fatty acids that 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 onset and exacerbation of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. The factors controlling the microbial community in the human intestine and the molecular basis of host-microbe interactions in the gut 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 bacterial conversion of dietary isoflavones and investigated how the intestinal environment affects bacterial protein expression in order to characterize the molecular basis underlying bacteria-host interactions. In a cooperative project with clinicians we explored whether the oral administration of bacterial preparations to preterm low birthweight infants reduces the colonization of the neonate's intestinal tract by pathogenic bacteria and thereby supports the infants' healthy development.

Bioactivation of isoflavones by intestinal bacteria

Dietary isoflavones are claimed to exert protective effects against hormone-dependent and age-related diseases such as cancer, osteoporosis, and cardiovascular diseases. Based on their structural similarity to endogenous estrogens, isoflavones may bind to estrogen receptors and exert agonistic or antagonistic effects. Isoflavones also show hormone-independent anti-oxidative, anti-proliferative, and enzyme-inhibitory properties. Soy is a rich source of the isoflavones daidzein and genistein. Owing to their proposed health-promoting effects, a growing number of food supplements containing these so-called phytoestrogens has become available.

Zusammenfassung Die Bakteriengemeinschaft im menschlichen Magen- und Darmtrakt (Gastrointestinaltrakt) beeinflusst eine Reihe von Wirtsfunktionen wie den gastrointestinalen Stoffwechsel, das Wachstum der Darmschleimhaut und das Immunsystem. Ihre vielfältigen katalytischen Fähigkeiten ermöglichen es den Darmbakterien, ein breites Spektrum von Nahrungsinhaltsstoffen umzusetzen, die im Dünndarm nicht verdaut werden. Viele der hierbei gebildeten Fermentationsprodukte wie kurzkettige Fettsäuren sind für den Wirt von Nutzen. Allerdings können intestinale Bakterien in einigen Fällen auch zur Krankheitsentstehung beitragen. So sind bakterielle Antigene und aus Nahrungskomponenten gebildete Transformationsprodukte mit der Entstehung von entzündlichen Darmkrankungen und Darmkrebs in Verbindung gebracht worden. Die Faktoren, die die mikrobielle Lebensgemeinschaft im Darm kontrollieren, und die molekulare Basis der Wechselwirkungen zwischen den Darmbakterien und dem Wirt sind 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 untersuchten wir, wie Darmbakterien Isoflavone umsetzen und welche Spezies daran beteiligt sind. Um aufzuklären, welche molekularen Mechanismen für die Effekte der Darmmikrobiota auf den Wirt verantwortlich sind, gingen wir der Frage nach, wie das Darmmilieu die bakterielle Genexpression beeinflusst. Für diese Untersuchung verwendeten wir ein gnotobiotisches Mausmodell. Bei diesem handelt es sich um ursprünglich keimfreie Tiere, die im vorliegenden Fall gezielt mit nur einem bekannten Bakterienstamm besiedelt wurden. Daneben untersuchten wir in Kooperation mit einer Kinderklinik, ob die orale Gabe von Bifidobakterien bei untergewichtigen Frühgeborenen das Auftreten von krankmachenden Bakterien vermindert und damit eine gesunde Entwicklung der Säuglinge fördert.

Bioaktivierung von Isoflavonen durch intestinale Bakterien

Annett Braune, Anastasia Matthies

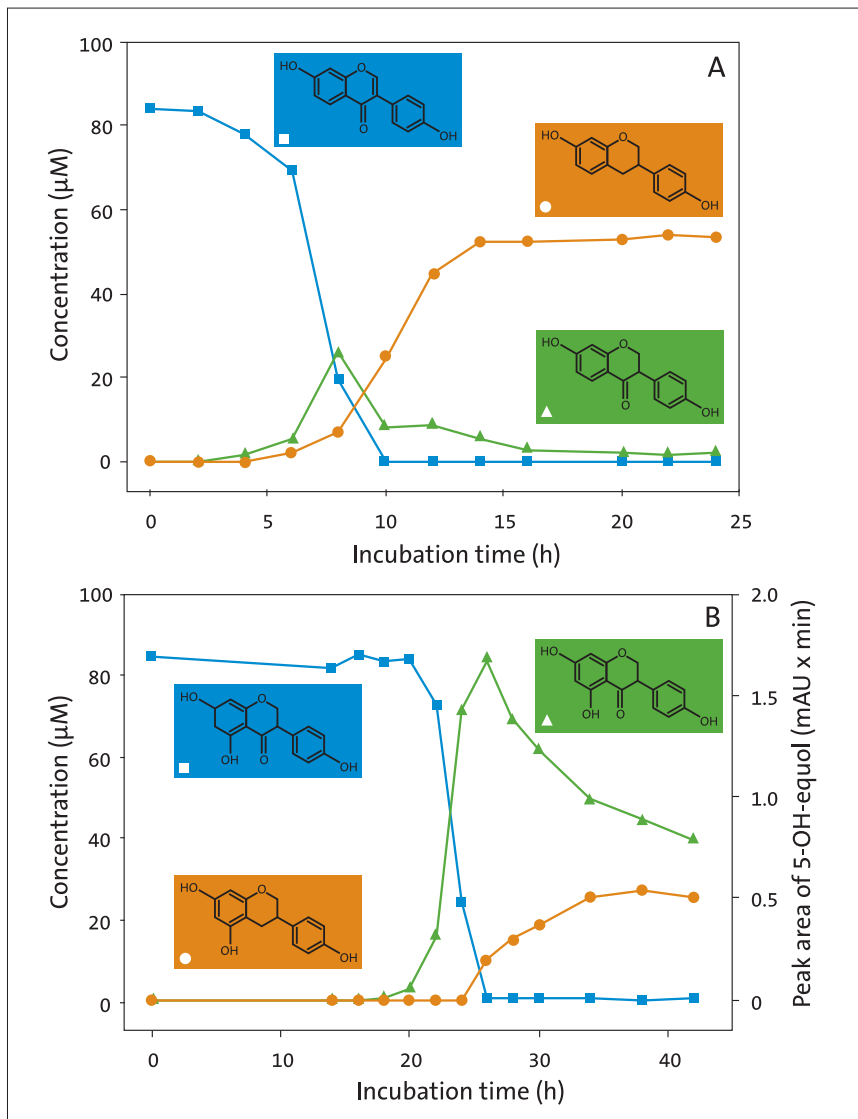
Isoflavone in der Nahrung sollen protektive Effekte gegen hormonabhängige und

altersbedingte Krankheiten wie Krebs, Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit körpereigenen Östrogenen binden viele Isoflavone an Östrogenrezeptoren und üben dadurch sowohl agonistische als auch antagonistische Effekte aus. Isoflavone besitzen jedoch auch antioxidative und enzyminhibitorische Eigenschaften, die hormonunabhängig sind. Soja enthält die Isoflavone Daidzein und Genistein in hohen Konzentrationen. Aufgrund der postulierten gesundheitsförderlichen Effekte gibt es ein wachsendes Angebot an Nahrungsergänzungsmitteln, die diese so genannten Phytoöstrogene enthalten.

Darmbakterien beeinflussen die biologische Aktivität von Isoflavonen. Dies bedeutet, dass die bakteriell gebildeten Metabolite sich von den ursprünglich aufgenommenen Substanzen erheblich unterscheiden können. So wird Daidzein durch Darmbakterien zu Equol oder O-Demethylangolensin umgewandelt, welche eine höhere Affinität zum Östrogenrezeptor aufweisen als Daidzein selbst. Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota könnten erklären, warum etwa 70 % der Bevölkerung O-Demethylangolensin bildet, während 30 % Equol produziert.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass equolbildende Bakterien im Darm nur in geringer Konzentration vorkommen (10^3 – 10^5 Bakterien/g Fäzes). Um mehr über diese Bakterien zu erfahren, reichernten wir Equolbildner aus einer Stuhlprobe an und isolierten schließlich den Stamm HE8, ein strikt anaerobes, Gram-positives, stäbchenförmiges Bakterium. Die Gensequenz der 16S ribosomalen RNA offenbarte, dass es sich bei dem Isolat um eine neue Spezies handelt, die zu den *Coriobacteriaceae* gehört. Der Stamm HE8 setzte Daidzein zu Equol und Genistein zu 5-Hydroxyequol um, wobei Dihydrodaidzein bzw. Dihydrogenistein als Intermediate auftraten (Abb. 1). Während die Equolbildung aus Daidzein schon früher beschrieben wurde, ist die von uns beobachtete Bildung von 5-Hydroxyequol aus Genistein ein neuer Befund. Wir gehen davon aus, dass 5-Hydroxyequol ähnlich wie Daidzein, Genistein und Equol hauptsächlich am Östrogenrezeptor β bindet.

Der Stamm HE8 setzte die Isoflavone während seiner exponentiellen Wachstumsphase um. In der stationären Phase hing die Umsetzung von Daidzein und Genistein von der Präinkubation mit diesen beiden Isoflavonen ab. Dies deutet darauf hin, dass die beteiligten Enzyme



1 Zeitlicher Verlauf der Umsetzung von (A) Daidzein (■) über Dihydrodaidzein (▲) zu Equol (●) und (B) Genistein (■) über Dihydrogenistein (▲) zu 5-Hydroxyequol (●) durch den Stamm HE8.

zunächst durch die Isoflavone induziert werden müssen. Daidzein induzierte nicht nur seine eigene Umsetzung sondern auch die von Genistein und umgekehrt, was vermuten lässt, dass die beiden Isoflavone durch dieselben Enzyme transformiert werden.

Wirkung von oral verabreichten Bifidobakterien auf Frühgeborene

Ruchika Mohan

Zu früh geborene, untergewichtige, unreife Säuglinge sind anfällig gegenüber gastrointestinalen Infektionen, die zu nekrotisierender Kolitis und Sepsis führen können. Da Frühgeborene die ersten Lebensstage zumeist auf der Intensivstation verbringen, weist ihr Gastrointestinaltrakt häufig ein ungünstiges bakterielles

Besiedlungsmuster auf, das durch niedrige Konzentrationen an Bifidobakterien und Laktobazillen gekennzeichnet ist. Daher gingen wir der Frage nach, ob die orale Gabe von Bifidobakterien und Laktobazillen die Ansiedlung von pathogenen Bakterien vermindern und das Gedeihen der Frühgeborenen unterstützen kann.

In Zusammenarbeit mit der Ernst von Bergmann-Klinik in Potsdam untersuchten wir in einer doppelt blind, placebokontrolliert und randomisiert durchgeführten Studie, ob die orale Gabe von *Bifidobacterium lactis* Bb12 (Abb. 1) ($1,6 - 4,8 \times 10^9$ Zellen pro Applikation) bei Frühgeborenen (Abb. 2) einen günstigen Effekt auf die Gewichtszunahme, das fäkale Calprotectin, das fäkale Immunglobulin A (IgA) sowie die bakterielle Besiedlung und Fermentation im Darm hat. Die Studie schloss 69 Frühgeborene ein, die vor der

1 Time course of conversion of (A) daidzein (■) via dihydrodaidzein (▲) to equol (●) and (B) genistein (■) via dihydrogenistein (▲) to 5-hydroxy-equol (●) by strain HE8. Since a standard reference compound was not available, values of 5-hydroxy-equol are given as peak areas referring to the y-axis on the right.

Biotransformation of isoflavones by intestinal bacteria is an important factor in regulating their biological activity because the metabolites formed may differ from those of the parent compound. For example, intestinal bacteria convert daidzein to equol or *O*-desmethylangolensin, which have a higher affinity to the estrogen receptor than daidzein. Approximately 70 % of human individuals produce *O*-desmethylangolensin, whereas only 30 % produce equol. This variation in microbial daidzein transformation has been explained by differences in the gut microbiota composition. However, knowledge about the bacteria catalyzing this transformation is scarce and their numerical importance is unknown.

We found that equol-producing bacteria are a numerically small population (10^3 - 10^5 bacteria/g feces). To collect more information on these bacteria we enriched and subsequently isolated the equol-forming bacterial strain HE8, a strictly anaerobic, rod-shaped, Gram-positive bacterium. The 16S rRNA gene sequence indicated that the isolate represents a new species within the *Coriobacteriaceae*. Strain HE8 converted daidzein to equol and genistein to 5-hydroxy-equol, with dihydrodaidzein and dihydrogenistein, respectively, being formed as intermediates (Fig. 1). While equol formation from daidzein has been reported previously, the production of 5-hydroxy-equol, which is expected to preferentially bind to the estrogen receptor β , is a new observation.

The conversion of the isoflavones by strain HE8 occurred during the exponential growth phase. In the stationary growth phase, the conversion of daidzein and genistein depended on the pre-incubation with these isoflavones, indicating the necessity for enzyme induction. Daidzein not only induced its own conversion but also that of genistein and vice versa, suggesting that identical enzymes catalyze the conversion of the two isoflavones. Intestinal bacteria may also contribute to the

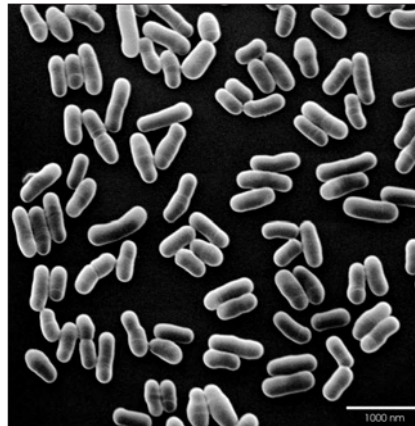
2 Scanning electron micrograph of *Bifidobacterium lactis* Bb12.

bioactivation of genistein by converting it to 5-hydroxy-equol.

Effect of orally applied bifidobacteria on preterm infants

Low birthweight premature infants delivered by caesarian section are prone to gastrointestinal infections, which may lead to septicemia or necrotizing enterocolitis. Since preterm infants are in intensive care the first days of life, they often develop an abnormal pattern of bowel colonization, which is characterized by low concentrations of bifidobacteria and lactobacilli. The oral administration of lactobacilli or bifidobacteria to preterm infants has been proposed to increase the mucosal barrier against pathogens and to support their healthy development.

In cooperation with clinicians we investigated in a double-blind, placebo-controlled, randomized study whether the oral application of *Bifidobacterium lactis* Bb12 (Fig. 2) ($1.6 - 4.8 \times 10^9$) to preterm infants (Fig. 3) has a beneficial effect on weight gain, fecal calprotectin, fecal IgA, and patterns of bowel colonization and gut fermentation. The trial included 69 preterm infants born before 37 gestation weeks. Only antibiotic-treated infants who received *B. lactis* Bb12 gained more body weight than those receiving placebo (Table 4). The fecal pH was significantly lower in the Bb12 than in the placebo group, which is in accordance with 42 % and 38 % higher fecal concentrations of acetate and lactate in the Bb12 than in the placebo group, respectively. Fecal calprotectin, a non-invasive marker for inflammation, was 23 % lower in the Bb12 group than in the placebo group. Fecal IgA, which plays a central role in local immunity and is an important component of the intestinal barrier against infections, was 44 % higher in the Bb12 group than the placebo group. As expected, bifidobacterial numbers were considerably higher in the group supplemented with *B. lactis* Bb12 than in the placebo group. The infants in the Bb12 group also had more than tenfold lower viable counts of *Enterobacteriaceae* and clostridia than those in the placebo group (Table 4).



2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Bifidobacterium lactis* Bb12.

37. Schwangerschaftswoche geboren worden waren. Nur solche Kinder, die gleichzeitig mit Antibiotika behandelt wurden, reagierten auf die Gabe von *B. lactis* Bb12 mit einer im Vergleich zur Placebo-Gruppe stärkeren Gewichtszunahme (Tab. 4). Der fäkale pH-Wert war in der *B. lactis* Bb12-Gruppe generell niedriger als in der Placebo-Gruppe, was mit den um 42 % bzw. 38 % höheren fäkalen Essigsäure- bzw. Milchsäure-Konzentrationen in der *B. lactis* Bb12-Gruppe in

Einklang steht. Das fäkale Calprotectin, bei dem es sich um einen Entzündungsmarker handelt, war in der *B. lactis* Bb12-Gruppe um 23 % niedriger als in der Placebo-Gruppe. Umgekehrt war das fäkale IgA in der Bb12-Gruppe um 44 % höher als in der Placebo-Gruppe. Das fäkale IgA spielt eine zentrale Rolle für die lokale Immunität und stellt eine wichtige Komponente der intestinalen Barriere gegen Infektionen dar. Erwartungsgemäß war die Bifidobakterien-Konzentration in den Stuhlproben der mit *B. lactis* Bb12 supplementierten Gruppe um 3,4 Zehnerpotenzen höher als in der Kontrollgruppe. Die Säuglinge in der *B. lactis* Bb12-Gruppe wiesen darüber hinaus mehr als 10-fach niedrigere Lebendzellzahlen von *Enterobacteriaceae* und Clostridien auf als die in der Placebo-Gruppe (Tab. 4). Dies ist ein erwünschter Effekt, da einige Angehörige dieser beiden Gruppen enteropathogen sind. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Gabe von *B. lactis* Bb12 eine gesunde Entwicklung von Frühgeborenen unterstützen kann.

4 Einfluss der oralen Gabe von *Bifidobacterium lactis* Bb12 auf klinische und mikrobiologische Parameter bei Frühgeborenen. Die Kinder wurden anhand von Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geschlecht, Nabelschnurblut-pH und ihrem klinischen Zustand randomisiert. n.s.: nicht signifikant

	Alle zu früh geborenen Kinder All preterm infants	
	<i>B. lactis</i> Bb12	Placebo
Gewicht nach 3 Wochen (g) <i>Weight after 3 weeks</i>	1882 ± 53 p = n.s.	1836 ± 76
Fäkales Calprotectin (mg/kg) <i>Fecal calprotectin</i>	269.77 ± 26.70 p = 0.041	350.75 ± 31.19
Fäkales IgA (mg/kg) <i>Fecal IgA</i>	4.39 ± 0.49 p = 0.021	2.47 ± 0.59
Fäkale Milchsäure-Konzentration (µmol/g) <i>Fecal lactate</i>	11.42 ± 1.36 p = 0.011	7.06 ± 1.14
Fäkale Essigsäure-Konzentration (µmol/g) <i>Fecal acetate</i>	33.49 ± 2.06 p < 0.001	19.32 ± 1.52
Fäkaler pH-Wert <i>Fecal pH</i>	5.67 ± 0.09 p < 0.001	6.38 ± 0.10
Bifidobakterien * <i>Bifidobacteria</i>	8.17 ± 0.53 p < 0.001	4.82 ± 0.50
<i>Enterobacteriaceae</i> ** <i>Enterobacteriaceae</i>	7.80 ± 0.33 p = 0.015	9.02 ± 0.35
Clostridien ** <i>Clostridia</i>	4.88 ± 0.29 p = 0.014	5.99 ± 0.31

* Zellzahl/g Stuhlprobe (Feuchtgewicht); log₁₀ (No of cells/g wet weight of feces; log₁₀)

** Colony Forming Unit (cfu)/g Stuhlprobe (Feuchtgewicht); log₁₀ (cfu/g wet weight of feces; log₁₀)



3 Frühchen im Brutkasten auf der Intensivstation des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Ernst von Bergmann, Potsdam.

Anpassung von Darmbakterien an Wirtsfaktoren

Carl Alpert, Gunnar Loh, Jacqueline Scheel

Zwischen dem Menschen und seiner intestinalen Mikrobiota besteht ein komplexes Beziehungsgeflecht. Die Einflüsse der Darmmikrobiota auf den Wirt wurden und werden ausgiebig untersucht. Der Antwort von Darmbakterien auf Wirtsfaktoren wurde dagegen bislang wenig Beachtung geschenkt, obwohl sich diese Antwort auf den Wirt auswirken kann. Um den Einfluss von Wirtsfaktoren auf Darmbakterien zu untersuchen, nutzten wir eine mit *Escherichia coli* monoassoziierte

Maus als vereinfachtes Modell der Bakterien-Wirts-Interaktion (gnotobiotisches Mausmodell). Die bakterielle Antwort auf die Bedingungen im Verdauungstrakt untersuchten wir, indem wir mit Hilfe verschiedener Methoden das bakterielle Proteom analysierten. Dabei nutzten wir die Methodik der zweidimensionalen Gelelektrophorese, um die Bakterienproteine aus dem Gastrointestinaltrakt zu trennen, und anschließend die Methode der Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektroskopie, um diese zu identifizieren.

Unter *In-vitro*-Bedingungen unterliegt die bakterielle Substratnutzung einer

3 Preemie in incubator of intensive-care unit, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, Ernst von Bergmann Hospital, Potsdam

This is a desirable effect because some members of these groups are enteropathogens. These data indicate that the supplementation with *B. lactis* Bb12 may help to support a healthy development of preterm infants.

Bacterial response to host factors

There is an intricate relationship between the human host and its intestinal microbiota. The effects of the gut microbiota on the host have been studied extensively. In contrast, the microbial response to host factors has hardly been considered although this response may have implications for the host. To study the impact of host factors on gut microbes, we created a simplified model of host–bacteria interaction by associating germfree mice with commensal *Escherichia coli*. We analyzed the bacterial response to the conditions in the digestive system by a proteomics-based approach using two-dimensional gel electrophoresis followed by electrospray ionization-tandem mass spectrometry to identify proteins of bacteria recovered from the gastrointestinal tract.

In contrast to *in vitro* conditions, where a stringent regulation of substrate utilization is observed, our protein expression data indicate the simultaneous use by *E. coli* of a wide range of substrates in the mouse intestinal tract. For example, the tartronate semialdehyde reductase, an enzyme of the D-galactarate/D-glucarate pathway, is 58-fold up-regulated *in vivo* compared to *in vitro* (Fig. 3). Galactarate occurs in various fruits and, as a constituent of the animal feed, is available in the cecum. Another example of *E. coli*'s adjustment to *in vivo* conditions is the induction of the 2-ketogluconate reductase (16-fold up), which reduces ketogluconate, a product of incomplete glucose oxidation, to gluconate. The lat-

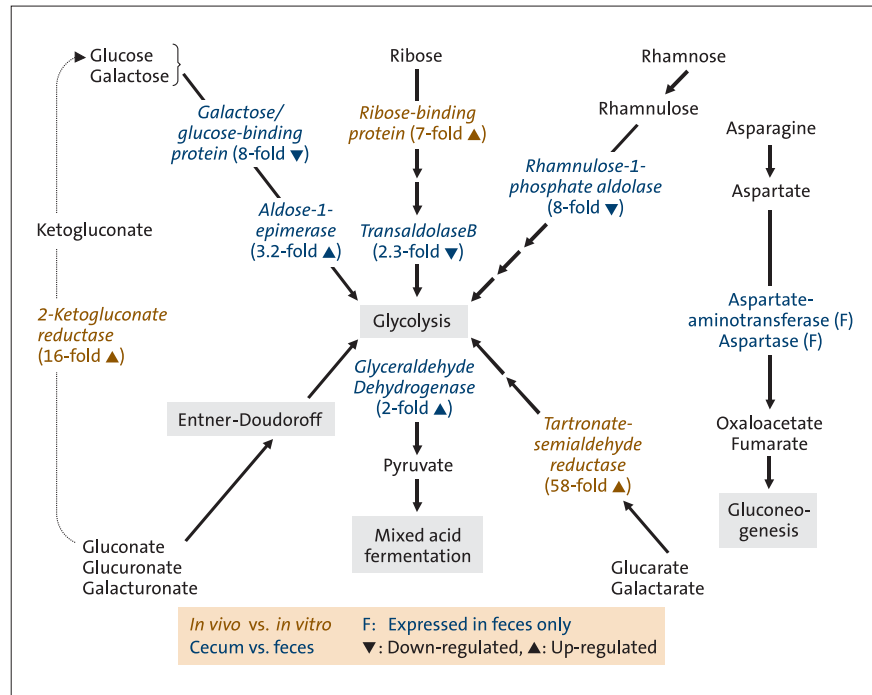
4 Effect of orally applied *Bifidobacterium lactis* Bb12 on clinical and microbiological parameters in preterm infants. Infants were randomized as to birth weight, pregnancy week at birth, sex, umbilical-cord blood pH, and clinical condition.

Antibiotika behandelte Kinder <i>Antibiotic-treated infants</i>		Kinder ohne Antibiotika-Behandlung <i>Infants without antibiotic treatment</i>	
<i>B. lactis</i> Bb12	Placebo	<i>B. lactis</i> Bb12	Placebo
1574 ± 65 p < 0.001	1375 ± 74	1900 ± 78 p = n.s.	1941 ± 79
289.73 ± 46.77 p = n.s.	325.83 ± 56.98	250.61 ± 29.93 p = 0.007	378.44 ± 38.42
3.26 ± 0.84 p = n.s.	2.56 ± 0.90	5.91 ± 1.46 p = 0.018	2.37 ± 0.82
10.81 ± 2.42 p = n.s.	6.98 ± 2.28	12.05 ± 1.75 p = 0.009	7.14 ± 1.07
33.88 ± 3.96 p < 0.001	17.82 ± 2.50	33.18 ± 2.78 p < 0.001	20.94 ± 1.81
5.67 ± 0.10 p < 0.001	6.39 ± 0.13	5.68 ± 0.09 p < 0.001	6.35 ± 0.11
8.65 ± 0.83 p = 0.006	5.11 ± 0.92	7.69 ± 0.56 p < 0.001	4.52 ± 0.46
7.83 ± 0.67 p = 0.074	9.62 ± 0.71	7.76 ± 0.49 p = n.s.	8.43 ± 0.38
5.39 ± 0.60 p = n.s.	6.05 ± 0.63	4.38 ± 0.43 p = 0.007	5.92 ± 0.34

5 Proteins expressed differently by *E. coli* in response to the gut environment and their role in the bacterial metabolism

ter is subsequently fed into the Entner-Doudoroff pathway and thereby salvaged for bacterial energy production.

We also observed differences in the protein expression pattern between fecal and cecal *E. coli*, the former being representative of the distal colon. The higher expression of aldose-1-epimerase (3.2-fold) and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (2-fold) in cecal *E. coli* compared to fecal *E. coli* (Fig. 5) suggests a better supply of galactose in the cecum than in the distal colon. The higher expression of transaldolase B (2.3-fold) and rhamnulose-1-phosphate aldolase (8-fold) by fecal *E. coli* compared to cecal *E. coli* indicates the increased utilization of ribose and/or rhamnulose in the colon compared with the cecum. Moreover, *E. coli* expresses an isoform of the high-affinity D-glucose/D-galactose binding protein more strongly in feces than in cecal contents (7.6-fold), which indicates an increased need for high-efficiency uptake systems to recover substrates, including glucose and galactose whose concentrations decrease along the intestinal tract. *E. coli* expresses aspartate-aminotransferase and aspartase in the feces but not in the cecum. These enzymes facilitate the gluconeogenic use of aspartate or asparagine for anabolic needs. Our results demonstrate *E. coli*'s ability to adapt to the conditions prevailing in the various sections of the intestinal tract.



5 Im Verdauungstrakt durch *E. coli* differenziell exprimierte Proteine und ihre Rolle im bakteriellen Stoffwechsel.

strikten Regulation. Im Gegensatz hierzu deuten unsere Proteinexpressionsanalysen an, dass *E. coli* im Darm der Maus ein breites Spektrum unterschiedlicher Substrate gleichzeitig nutzt. So wird z.B. die Tartronat-Semialdehyd-Reduktase, ein Enzym des D-Galactarat/D-Glucarar-Weges, *in vivo* 58-fach stärker exprimiert als *in vitro* (Abb. 5). Galactarat kommt in verschiedenen Früchten vor und ist als Bestandteil des Mäusefutters im Caecum verfügbar. Ein weiteres Beispiel für die Fähigkeit von *E. coli*, sich an den Intestinaltrakt anzupassen, stellt die unter *In-vivo*-Bedingungen 16-fach erhöhte Expression der 2-Ketogluconat-Reduktase dar. Diese reduziert Ketogluconat, ein Produkt der unvollständigen Glucoseoxidation, zu Gluconat. Letzteres wird in den Entner-Doudoroff-Weg eingeschleust, wo es für die bakterielle Energiegewinnung genutzt wird.

Weitere Unterschiede in der Proteinexpression beobachteten wir zwischen *E. coli*-Zellen, die wir aus dem Caecum isolierten und *E. coli*-Zellen, die aus den Fäzes der selben Maus stammten. Dabei repräsentieren die Fäzes die Bedingungen im distalen Kolon. Im Vergleich zu den Bakterien in den Fäzes exprimierten die Bakterien im Caecum größere Mengen der Enzyme Aldose-1-Epimerase (3,2-fach) und Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (2-fach) (Abb. 5). Dies deutet darauf hin, dass die Bakterien im Caecum besser mit Galactose versorgt sind als im

distalen Kolon. Eine verstärkte Expression der beiden Enzyme Transaldolase B (2,3-fach) und Rhamnulose-1-Phosphat-Aldolase (8-fach) lässt darauf schließen, dass die *E. coli*-Bakterien im Kolon verglichen mit den caecalen Mikroorganismen verstärkt Ribose bzw. Rhamnulose nutzen. Weiterhin exprimiert *E. coli* eine Isoform des hoch affinen D-Glucose/D-Galactose-Bindeproteins. Diese ist in den Fäzes 7,6-fach höher konzentriert als in den Caecumgehalten – ein Hinweis auf einen erhöhten Bedarf der fäkalen Bakterien an hoch effizienten Transportsystemen, welche die Aufnahme von Substraten wie Glucose und Galactose ermöglichen, denn die Konzentration der beiden Zucker nimmt entlang des Intestinaltraktes ab. Zudem exprimierte *E. coli* die Aspartat-Aminotransferase und die Aspartase. Diese Enzyme ermöglichen die Nutzung von Aspartat oder Asparagin für die Gluconeogenese.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse die Fähigkeit von *E. coli*, sich an die unterschiedlichen Bedingungen in den einzelnen Abschnitten des Verdauungstraktes anzupassen.

Technische Mitarbeiterinnen:

Bärbel Gruhl
Anke Gühler
Sabine Schmidt
Marion Urbich

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Alpert, C., Sczesny, S., Gruhl, B., Blaut, M.: Long-term stability of the human gut microbiota in two different rat strains. *Curr. Issues Mol. Biol.* 10, 17–24 (2008).

Blaut, M., Clavel, T.: Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J. Nutr.* 137, 751S–755S (2007).

Clavel, T., Lippman, 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).

Funk, C., Braune, A., Grabber, J.H., Steinhart, H., Bunzel, M.: Moderate ferulate and diferulate levels do not impede maize cell wall degradation by human intestinal microbiota. *J. Agric. Food Chem.* 55, 2418–2423 (2007).

Gniechwitz, D., Brueckel, B., Reichardt, N., Blaut, M., Steinhart, H., Bunzel, M.: Coffee dietary fiber contents and structural characteristics as influenced by coffee type and technological and brewing procedures. *J. Agric. Food Chem.* 55, 11027–11034 (2007).

Gniechwitz, D., Reichardt, N., Blaut, M., Steinhart, H., Bunzel, M.: Dietary fiber from coffee beverage: degradation by human fecal microbiota. *J. Agric. Food Chem.* 55, 6989–6996 (2007).

Gniechwitz, D., Reichardt, N., Meiss, E., Ralph, J., Steinhart, H., Blaut, M., Bunzel, M.: Characterization and fermentability of an ethanol soluble high molecular weight coffee fraction. *J. Agric. Food Chem.* 56, 5960–5969 (2008).

Heimesaat, M.M., Fischer, A., Jahn, H.K., Niebergall, J., Freudenberg, M., Blaut, M., Liesenfeld, O., Schumann, R.R., Göbel, U.B., Bereswill, S.: Exacerbation of murine ileitis by Toll-like receptor 4 mediated sensing of lipopolysaccharide from commensal *Escherichia coli*. *Gut* 56, 941–948 (2007).

Heimesaat, M.M., Fischer, A., Siegmund, B., Kupz, A., Niebergall, J., Fuchs, D., Jahn, H.K., Freudenberg, M., Loddenkemper, C., Batra, A., Lehr, H.A., Liesenfeld, O., Blaut, M., Göbel, U.B., Schumann, R.R., Bereswill, S.: Shift towards pro-inflammatory intestinal bacteria aggravates acute murine colitis via Toll-like receptors 2 and 4. *PLoS ONE* 2, e662 (2007).

Hrdina, J., Banning, A., Kipp, A., Loh, G., Blaut, M., Brigelius-Flohé, R.: The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J. Nutr. Biochem.*, (Epub ahead of print) (2008).

Loh, G., Brodziak, F., Blaut, M.: The Toll-like receptors TLR2 and TLR4 do not affect the intestinal microbiota composition in mice. *Environ. Microbiol.* 10, 709–715 (2008).

Matthies, A., Clavel, T., Gütschow, M., Engst, W., Haller, D., Blaut, M., Braune, A.: Conversion of daidzein and genistein by an anaerobic bacterium newly isolated from mouse intestine. *Appl. Environ. Microbiol.* 74, 4847–4852 (2008).

Mohan, R., Koebnick, C., Schildt, J., Mueller, M., Radke, M., Blaut, M.: Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in preterm infants. *Pediatr. Res.* 64, 418–422 (2008).

Namsolleck, P., Mohan, R., Koebnick, C., Blaut, M.: Centrifugation of bacterial cells on slide surface improves the spatial distribution, cell recovery and reduces the time of enumeration for fluorescence *in situ* hybridization. *J. Microsc.* 227, 8–14 (2007).

Reichardt, N., Gniechwitz, D., Steinhart, H., Bunzel, M., Blaut, M.: Characterization of high molecular weight coffee fractions and their fermentation by human intestinal microbiota. *Mol. Nutr. Food Res.* 53, 287–299 (2008).

Drittmittelprojekte External Funding

Impact of intestinal bacteria on the anatomy and physiology of the intestinal tract in the PRM/Alf mouse model
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.12.2008 – 30.11.2011

Anpassungsmechanismen kommensaler Darmbakterien an Ernährungs- und Wirtsfaktoren im Intestinaltrakt
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.08.2008 – 31.07.2011

The role of human gut bacteria in bioactivation of polyphenolic isoflavones and pyranoanthocyanins
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.09.2006 – 31.08.2009

Die Rolle wirtsspezifischer Faktoren bei der Entwicklung einer tierindividuellen intestinalen Mikrobiota bei Monogastriden
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.09.2005 – 31.08.2008

Analyse definierter intestinaler Mikroflora und ihrer Interaktionen mit der Mukosa gnotobiotischer Mäuse in Abhängigkeit der TLR/NOD-Genfamilie
Finanzierung: DFG
Laufzeit: 01.07.2003 – 30.06.2007

Procyanidine – Vom besseren Verständnis der Wirkung zur Entwicklung funktioneller Lebensmittel, TP: Interaktionen von Procyanidinen und Darmbakterien des Menschen
Finanzierung: BMBF
Laufzeit: 01.08.2006 – 31.07.2009

Untersuchung der mikrobiellen Abbaubarkeit höhermolekularer Kaffeemelanoide
Finanzierung: Forschungskreis der Ernährungsindustrie e.V.
Laufzeit: 01.10.2004 – 28.02.2007

Analysis of gut microbiota in healthy newborn infants fed with infant formulas containing synbiotics (fecal samples collected in Poland)
Finanzierung: Nestec Ltd. (Nestlé), Schweiz
Laufzeit: 01.12.2007 – 30.11.2010

Microbiological investigation of breast milk samples
Finanzierung: Nestec Ltd. (Nestlé), Schweiz
Laufzeit: 01.04.2007 – 31.12.2008

Junior Research Group Microbiota-Host-Interaction

Head: Dr. Gunnar Loh

The Junior Research Group Microbiota-Host-Interaction, established in 2006, investigates the impact of intestinal bacteria on chronic gut inflammation. We also aim to identify host-specific factors responsible for development of individual intestinal microbiota composition.

Host-specific microbiota

We hypothesized that the Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 influence gut microbiota composition. These receptors recognize components of Gram-positive or -negative bacteria and the innate immune system may respond by excluding these bacteria from the gut. After association of germ-free TLR2/4 double knockout and respective wild-type mice with intestinal microbiota of a conventional mouse, the microbiota composition of the animals did not differ. In contrast, ex-germ-free mice from various inbred strains differed in bacterial colonization after association with identical microbiota, indicating that genetic factors other than TLR2/4 may govern bacterial colonization of the gut. To identify such factors, we are examining gene and protein expression in gut epithelium of mice with different bacterial colonization patterns.

Chronic gut inflammation

Impaired host-microbe interactions contribute to onset of chronic colitis but underlying mechanisms have not yet been elucidated. In a mouse model for chronic colitis we observed a reduced gut microbiota diversity accompanied by much higher *Escherichia coli* cell numbers in the inflamed gut (Fig. 1). We identified one single *E. coli* strain representing the total *E. coli* population with a high number of virulence genes in its genome. This strain is highly adapted to the murine intestine. We are exploring the impact of the virulence genes on gut colonization and inflammation.

1 Onset of gut inflammation in 8-week-old IL-10 knockout mice was accompanied by a high rise in intestinal *E. coli* numbers compared to wild-type mice. ***: significant differences at level $p \leq 0.001$ (Student's t-test)

2 *In vitro* culture of *E. coli* isolated from colitic mice (Gram staining).

Die Nachwuchsgruppe Mikrobiota-Wirt-Interaktionen wurde im Juli 2006 etabliert. Sie untersucht die Rolle von Darmbakterien bei der Entstehung und Verhütung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Darüber hinaus sucht sie nach Wirtsfaktoren, die einen entscheidenden Einfluss auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ausüben.

Entwicklung einer individuellen intestinalen Mikrobiota

Frances Brodziak

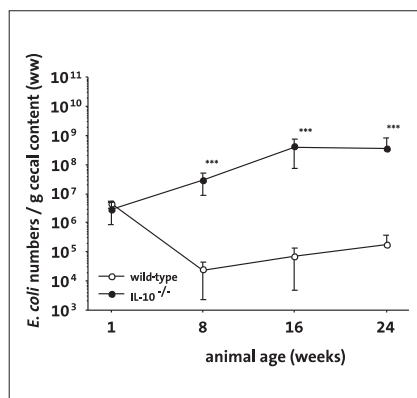
Wirtsspezifische Faktoren tragen dazu bei, dass die intestinale Mikrobiota des Menschen individuell zusammengesetzt ist. Daher vermuteten wir, dass bestimmte Komponenten des Immunsystems, die Toll like-Rezeptoren TLR2 und TLR4, für die Zusammensetzung der Mikrobiota eine wichtige Rolle spielen. Diese Rezeptoren erkennen Bestandteile Gram-positiver (TLR2) bzw. Gram-negativer Bakterien (TLR4) und lösen daraufhin eine Antwort des angeborenen Immun-

systems aus. Immunreaktionen könnten dazu führen, dass sich die erkannten Bakterien nicht dauerhaft im Darm ansiedeln. Nach der Assoziation keimfreier, TLR2/4-defizienter Mäuse mit der intestinalen Mikrobiota einer einzelnen konventionellen Maus konnten wir im Vergleich zu entsprechenden Wildtyp-Kontrolltieren jedoch keine Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota feststellen. Dagegen stellten wir bei Tieren verschiedener Inzuchtstämme unterschiedliche Besiedlungsmuster fest. Wir schließen daraus, dass andere Wirtsfaktoren als TLR2 und TLR4 einen Einfluss auf die mikrobielle Besiedlung des Darms ausüben. Um solche Faktoren zu identifizieren, untersuchen wir gegenwärtig die Gen- und Proteinexpression in der Darmwand von Mäusen mit unterschiedlicher bakterieller Besiedlung.

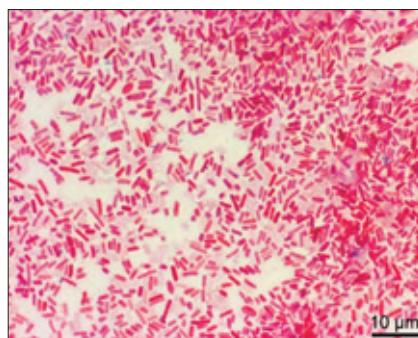
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Steffen Wohlgemuth

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind mit einem hohen Leidensdruck verbunden und erhöhen zudem das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Gestörte Interaktionen zwischen dem Immunsystem des Wirtes und der intestinalen Mikrobiota tragen zur Entstehung der CED bei, die dabei beteiligten Mechanismen sind jedoch nicht ausreichend geklärt. In einem Mausmodell für chronische Colitis (Interleukin-10-defiziente Mäuse, *IL-10*^{-/-}) beobachteten wir im Vergleich zu den gesunden Kontrolltieren des Wildtyps eine stark reduzierte Diversität der intestinalen Mikrobiota. Die reduzierte Diversität war mit einer deutlichen Zellzahlerhöhung von *Escherichia coli* verbunden (Abb. 1). Dabei repräsentierte ein einzelner *E. coli*-Stamm, welcher mit einer großen Zahl an Virulenzgenen ausgestattet ist, die gesamte *E. coli*-Population. Durch Assoziation keimfreier Tiere mit verschiedenen *E. coli*-Stämmen wiesen wir nach, dass dieser Stamm besonders gut an den Darm adaptiert ist. Gegenwärtig untersuchen wir die Rolle der nachgewiesenen Virulenzgene bei der Kolonisierung des Darms und vor allem bei der Entstehung von chronischen Darmentzündungen.



1 Das Auftreten einer Darmentzündung bei IL-10-defizienten Mäusen ist ab der achten Lebenswoche im Vergleich zu gesunden Tieren (*wild-type*) von einer deutlichen Zunahme der Zellzahlen intestinaler *E. coli* begleitet. ***: Unterschiede sind auf dem Niveau $p \leq 0,001$ signifikant (Student's t-test)



2 *E. coli*-*In-vitro*-Kultur, isoliert aus Mäusen mit chronischer Colitis (Gram-Färbung).

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Alpert, C., Scheel, J., Engst, W., Loh, G., Blaut, M.: Adaptation of protein expression by *Escherichia coli* in the gastrointestinal tract of gnotobiotic mice. *Environ. Microbiol.* (Epub ahead of print) (2008).

Hoermannsperger, G., Clavel, T., Reiff, C., Loh, G., Blaut, M., Kelly, D., Hoffmann, H., Hoelzlwimmer, G., Haller, D.: Probiotic inhibition of IP-10 in intestinal epithelial cells under chronic inflammation. *PLoS ONE*, in press.

Hrdina, J., Banning, A., Kipp, A., Loh, G., Blaut, M., Brigelius-Flohé, R.: The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J. Nutr. Biochem.* (Epub ahead of print) (2008).

Loh, G., Brodziak, F., Blaut, M.: The Toll-like receptors TLR2 and TLR4 do not affect the intestinal microbiota composition in mice. *Environ. Microbiol.* 10, 709–715 (2008).

Wohlgemuth, S., Haller, D., Blaut, M., Loh, G.: Reduced microbial diversity and high numbers of one single *E. coli* strain in the intestine of colitic mice. *Environ. Microbiol.*, in press.

Drittmittelprojekte External Funding

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

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.09.2005 – 31.08.2008

Impact of intestinal bacteria on the anatomy and physiology of the intestinal tract in the PRM/Alf mouse model

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.12.2008 – 30.11.2011

Department Biochemistry of Micronutrients

Head: Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé

Summary A link between inflammation and cancer development is evident from epidemiologic studies and experiments with laboratory animals. Therefore, inhibition of inflammation is now included in cancer prevention. Part of the strategy is to improve endogenous defense systems. These include phase II enzymes that are induced by food components such as glucosinolates from, e.g., mustard/cabbage plants (*Brassicaceae*) (Fig. 1). Induced enzymes comprise glutathione peroxidase 2 (GPx2), an anti-inflammatory selenoprotein on which the department's research focuses.

Low selenium levels are associated with an increased cancer risk, so the contribution of GPx2 to the prevention of cancer in relation to selenium and formation of phase II enzymes is being tested. Preliminary findings with cell and animal models suggest that a beneficial effect of increased GPx2 expression as well as selenium supplementation may depend on the stage of tumor growth.

Apart from selenium, our interest focuses on vitamin E, whose physiological function is still not clear. The identification of vitamin E-regulated transport proteins should help to elucidate the role of vitamin E in cell membranes.

Inflammation and cancer

Molecular mechanisms of protective dietary factors

Selenium is one of few micronutrients for which there is evidence of an anticarcinogenic effect. Selenium may not help prevent all types of cancer and its effects may depend on the cancer stage. Mechanisms underlying an anticarcinogenic function of selenium are only rudimentarily understood. In humans, selenium exerts its physiological function as selenocysteine in the active center of 25 selenoproteins of which often only the gene sequence is known. Therefore, it is hard to predict effects of selenium as long as the function of all selenoproteins is not known.

Five of the by now eight members of the family of glutathione peroxidases are selenoproteins: GPx1 to GPx4 and GPx6, again with in part unknown functions. GPx2, the gastrointestinal form of GPxs, is up-regulated in various

Zusammenfassung Sowohl Bevölkerungsstudien als auch experimentelle Untersuchungen an genetisch veränderten Labormäusen belegen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von chronischen Entzündungen und der Krebsentstehung. Deshalb wird eine Entzündungshemmung in die Krebsprävention mit einbezogen. Zu den Strategien gehört auch, die körpereigenen Abwehrsysteme zu verbessern, zu denen so genannte Phase II Enzyme zählen. Diese können durch bestimmte Nahrungsinhaltsstoffe wie beispielsweise Glucosinolate aus Kreuzblütlern (*Brassicaceae*) (Abb. 1) induziert werden. Zu den induzierten Enzymen gehört auch die Glutathionperoxidase-2 (GPx2), die als Selenoprotein und möglicherweise anti-inflammatorisches Enzym im Mittelpunkt der Untersuchungen unserer Abteilung steht.

Ein niedriger Selenstatus ist mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden. Daher untersuchen wir, inwieweit die GPx2 dazu beiträgt, dass Selen und eine Induktion von Phase II Enzymen eine Krebsentstehung verhindern können. Hierzu verwenden wir sowohl zelluläre Testsysteme als auch Tiermodelle. Wie unsere bisherigen Ergebnisse annehmen lassen, hängt es vom Stadium der Krebsentwicklung ab, ob sich eine GPx2-Erhöhung sowie eine Selen-Supplementierung positiv auswirken können oder nicht.

Neben Selen steht weiterhin Vitamin E im Fokus unseres Interesses, über dessen physiologische Funktion nach wie vor

Unklarheit herrscht. Bei der Suche nach Genen, die durch Vitamin E reguliert werden, haben wir solche identifiziert, die den Bauplan für Membran- und Transportproteine beinhalten. Deshalb soll die Rolle von Vitamin E bei Membranvorgängen vorrangig untersucht werden.

Entzündung und Kanzerogenese Molekulare Mechanismen protektiver Nahrungsinhaltsstoffe

Antje Banning, Eva-Maria Göken, Anna Kipp, Susanne Krehl, Maria Löwinger, Stephanie Schmitmeier

Selen ist einer der wenigen Mikronährstoffe, für die ein antikanzeregner Effekt in einer großen, Placebo-kontrollierten klinischen Studie nachgewiesen wurde. Zudem ist seit langem bekannt, dass ein niedriger Selenstatus die Krebsentstehung begünstigt. Allerdings werden nicht alle Krebsarten in gleicher Weise durch Selen beeinflusst, zudem wurde sogar von krebsfördernden Befunden berichtet. Somit ist eine Selensupplementierung nicht bei allen Krebstypen hilfreich und möglicherweise auch abhängig vom Krebsstadium. Die zugrunde liegenden Mechanismen einer antikanzergen Funktion von Selen sind nur ansatzweise untersucht. Im Menschen übt Selen seine physiologische Wirkung als Selenocystein im aktiven Zentrum von 25 Selenoproteinen aus, von denen oft nur



1 Gefrorener Rosenkohl. Rosenkohl ist eine Gemüsepflanze aus der Familie der Kreuzblütengewächser (*Brassicaceae*).

1 Frozen Brussels sprouts (*Brassicaceae*).

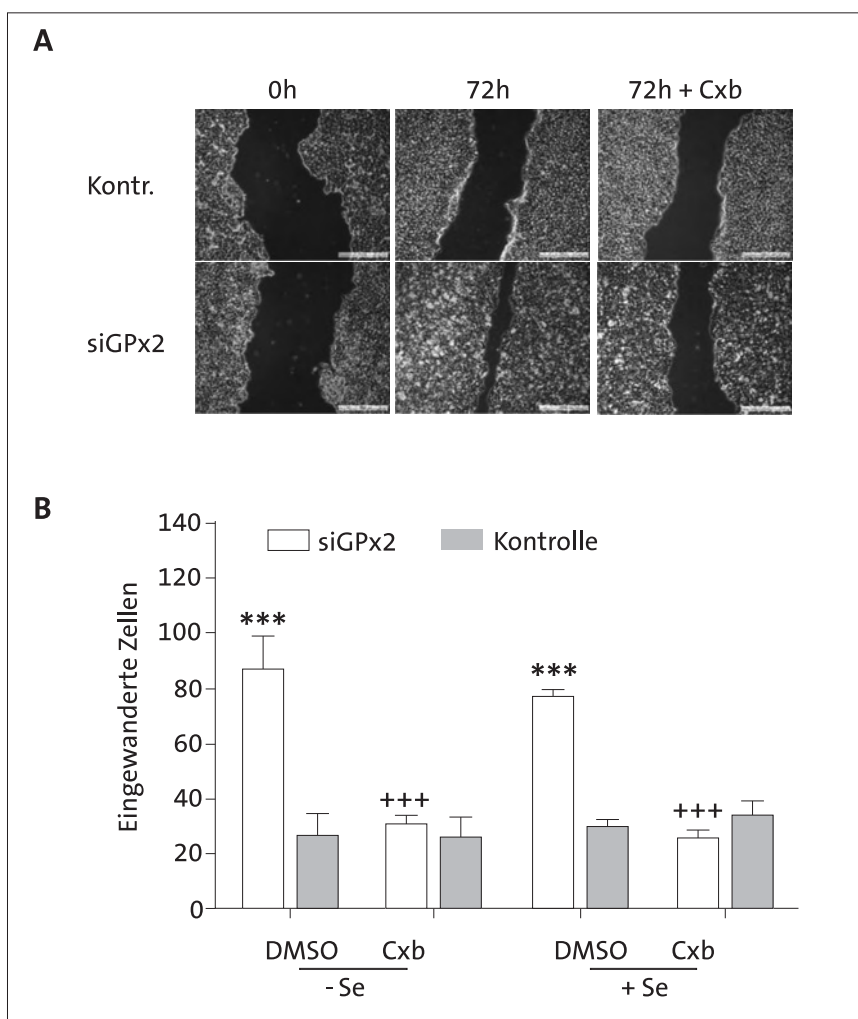
die Gensequenz bekannt ist. Deshalb ist es unmöglich, Seleneffekte vorherzusagen, solange nicht die Funktion aller Selenoproteine aufgeklärt ist.

Fünf der inzwischen acht Mitglieder der Familie der Glutathionperoxidasen (GPx) sind Selenoproteine: GPx1-GPx4 und GPx6. Bislang sind ihre Funktionen nur zum Teil bekannt. Die Expression der GPx2, der gastrointestinalen Form der Glutathionperoxidasen, ist in vielen Krebszellen epithelialen Ursprungs erhöht. Ob dies als Versuch zu verstehen ist,

einer Kanzerogenese entgegen zu wirken oder sie zu unterstützen, ist unklar. Beide Möglichkeiten werden durch einschlägige Befunde unterstützt. Die *gpx2-knockout*-Mäuse sind sensitiver gegenüber UV-induziertem Hautkrebs. Unsere eigenen Untersuchungen identifizierten die GPx2 als Zielgen von Aktivatoren des Transkriptionsfaktors Nrf2. Zu diesen gehören auch die beiden sekundären Pflanzenstoffe Sulforaphan und Curcumin, die Phase II Enzyme induzieren und generell als Krebs-verhindernd einge-

cancer types of epithelial origin. Whether up-regulation is an attempt to counteract or to support tumorigenesis is far from clear. Both hypotheses are supported by circumstantial evidence. The *gpx2* knockdown mice are more susceptible to UV-induced skin cancer development. Our own investigations identified GPx2 as target for activators of the Nrf2 transcription factor such as sulforaphane or curcumin. These compounds induce phase II enzymes and are generally considered to be protective. Both observations point to a protective function of GPx2. In contrast, GPx2 is induced by Δ Np63, a transcription factor needed for cell proliferation, and repressed by a block in the Wnt pathway, which regulates the self-renewal of the intestinal mucosa. Accordingly, GPx2 would appear to support proliferation and therefore could facilitate tumor growth.

To better understand the role of GPx2 in carcinogenesis, its expression was stably knocked down in human adenocarcinoma cells (HT-29) by means of siRNA (siGPx2). In these cells, COX-2 and microsomal prostaglandin E_2 synthase (mPGES) expression was dramatically enhanced, as was the production of pro-inflammatory and pro-carcinogenic PGE_2 . The ability of siGPx2 clones to migrate and invade was significantly higher than that of control cells (Fig. 2). Both events were reversed by celecoxib, a specific COX-2 inhibitor. In contrast, growth of siGPx2 clones in



2 GPx2 hemmt die Cyclooxygenase-2-vermittelte Migration und Invasion von humanen kolorektalen Tumorzellen (HT-29-Zellen).

HT-29-Zellen wurden mit einer unspezifischen siRNA (Kontrolle) oder mit einer GPx2-spezifischen siRNA (siGPx2) stabil transfiziert. **(A)** Migration im Wundheilungs-Test. In den Monolayer von Kontroll- und siGPx2-Zellen wurde mit einer Pipettenspitze eine „Wunde“ gelegt und mit 10 μ M Celecoxib (Cxb)-Lösung inkubiert. DMSO diente als Lösungsmittelkontrolle. In Kontrollzellen war die Wunde nach 72 Stunden zu ca. 50 % geschlossen und nicht durch Celecoxib zu beeinflussen. In siGPx2-Zellen dagegen war die Wunde fast völlig geschlossen, was durch Celecoxib verhindert wurde. Es ist klar zu sehen, dass Zellen ohne GPx2 aber mit hoher COX-2-Expression migrieren können, eine Fähigkeit, die durch eine COX-2-Hemmung wieder aufgehoben wird. **(B)** Zellinvasion im Transwell-Test. Kontroll- und siGPx2-Klone wurden auf Einsätze für 24-well Platten aufgetragen, die mit einer rekonstituierten Basalmembran (Matrigel) beladen waren. Unmittelbar danach wurde DMSO bzw. 10 μ M Celecoxib zugegeben. Die nach 18 Stunden an die untere Oberfläche des Einsatzes gewanderten Zellen wurden mit Kristallviolett angefärbt und unter einem Mikroskop gezählt.

***p < 0.001 vs. Kontrollzellen; +++ p < 0.001 vs. DMSO-Kontrolle

2 Inhibition of COX-2-mediated migration and invasion of human colorectal cancer cells by GPx2.

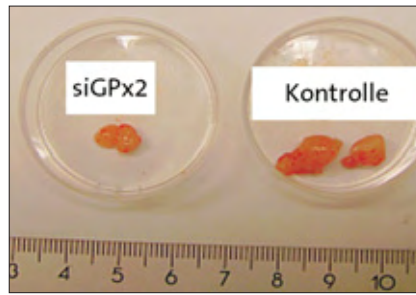
HT-29 cells were stably transfected with an irrelevant siRNA (Kontrolle) or with a GPx2-specific siRNA (siGPx2). **(A)** Migration in a wound healing assay. A wound was set into a monolayer by scraping with a pipette tip. Thereafter, cells were incubated with 10 μ M celecoxib (Cxb). DMSO served as solvent control. After 72h the wound was closed by 50 % in controls but almost completely in siGPx2 cells, which was prevented by celecoxib. Clearly cells without GPx2 and a high expression of COX-2 are able to migrate, a capability that is reversed by COX-2 inhibition. **(B)** Cell invasion in a transwell assay. Control and siGPx2 cells were loaded onto 24-well transwells coated with Matrigel that mimics the extracellular matrix. DMSO or 10 μ M celecoxib, respectively, was added after loading the cells. Cells migrating to the lower surface were stained with crystal violet and counted under a microscope after 18h.

B GPx2 supports tumor growth *in vivo*. Pairs of 1×10^6 control and siGPx2 cells were injected s.c. into the right or left hind leg of nude mice. Tumors derived from siGPx2 cells were consistently smaller than those from control cells on the right.

soft agar and *in vivo* in nude mice (Fig. 4) decreased significantly. At first glance, the faster growth of control cells was surprising but appears to simply reflect the postulated role of GPx2 in the mucosal homeostasis.

GPx2 is preferentially found in the proliferation zone of intestinal crypts, also where the Wnt pathway regulates proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells. The main signal transducer in the Wnt pathway is β -catenin (Fig. 4), which in the nucleus heterodimerizes with the T cell factor (TCF) and activates genes required for proliferation. In most colon carcinoma cells, the Wnt pathway is constitutively active due to mutations in key enzymes of the pathway. Reporter gene analyses revealed a significantly higher activity of the GPx2 promoter in cells with a constitutively active Wnt pathway (Fig. 4). The promoter activity could be stimulated by co-transfection with β -catenin and TCF, even in cells with an intact Wnt pathway. Transfection with dominant-negative TCF inhibited the GPx2 promoter as did transfection of intact APC into cells with a mutated APC. The endogenous GPx2 expression in HT-29 cells was inhibited by transfection with an intact APC under the control of a Zn^{2+} -inducible promoter (Fig. 4). Endogenous GPx2 expression was also stimulated by the Wnt activator wnt3a. Concomitantly, location of β -catenin in the nucleus was enhanced (Fig. 4). Thus, GPx2 is a target for β -catenin and can therefore support the proliferation of cells with a dysregulated Wnt pathway.

The findings make clear how complex the functions of GPx2 and probably other selenoproteins and their inducers might be. A possible preventive effect may depend on the stage of the disease. In the cancer initiation phase, GPx2 may protect cells from oxidative damage. The counteraction of COX-2 expression and the associated decrease in the production of pro-carcinogenic PGE₂ provides an explanation for the anti-inflammatory and, thus, anti-carcinogenic effects of GPx2 in knockout models. In cells having reached a transformed stage, GPx2 can inhibit COX-2-



4 GPx2 fördert das Tumorwachstum *in vivo*. Paare von 1×10^6 Kontroll- und siGPx2-Zellen wurden *sub cutan* in das rechte bzw. linke Hinterbein von Nacktmäusen gespritzt. Nach 3 Wochen wurden die Mäuse getötet, die Tumore entfernt und gewogen. Das Bild zeigt eine von 5 repräsentativen Photographien von Tumoren aus Kontroll- und siGPx2-Zellen, die in derselben Maus gewachsen waren. Tumore, die aus siGPx2-Zellen entstanden, waren immer kleiner als die von Kontrollen.

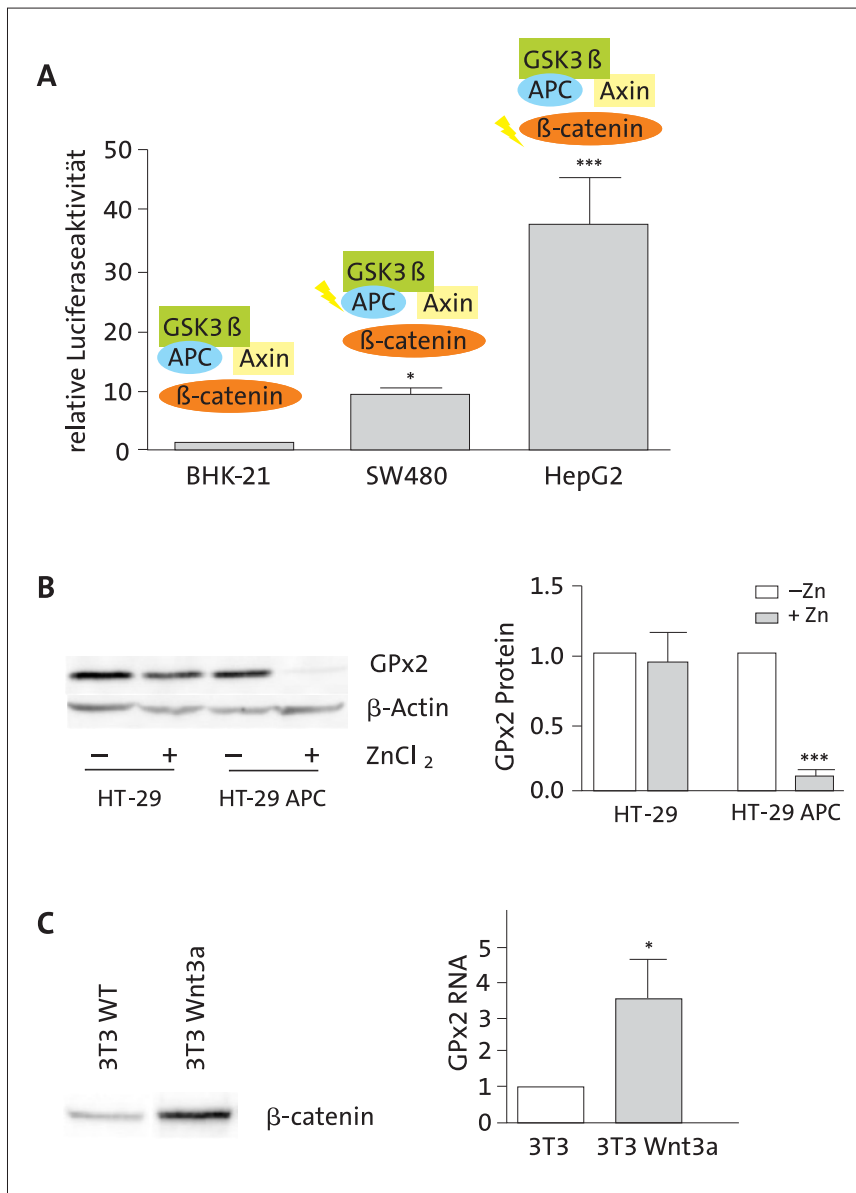
schätzt werden. Beide Beobachtungen sprechen eher für eine Schutzfunktion der GPx2. Andererseits wird GPx2 von $\Delta Np63$, einem für die Zellproliferation nötigen Transkriptionsfaktor, induziert und durch das Ausschalten des für die normale Selbsterneuerung des Darmepithels nötigen Wnt-Pathways reprimiert. Demnach wäre GPx2 eher wachstumsfördernd und könnte ein Tumorwachstum begünstigen.

Um die Funktion der GPx2 in der Kanzerogenese besser zu verstehen, unterdrückten wir in humanen Adenokarzinom-Zellen (HT-29) dauerhaft ihre Expression mit Hilfe von siRNA (siGPx2). In diesen Zellen war die Expression der Cyclooxygenase-2 (COX-2) und der mikrosomalen Prostaglandin E₂ (PGE₂)-Synthase (mPGES) deutlich erhöht, was mit einer dramatischen Steigerung der PGE₂-Produktion verbunden war. siGPx2-Klone wiesen im Vergleich zu Kontrollzellen eine signifikant höhere Migrations- und Invasionsfähigkeit (Abb. 4) auf, die durch den COX-2-Inhibitor Celecoxib rückgängig zu machen war. Überraschenderweise war das Wachstum der siGPx2-Klone im Soft-Agar vermindert, und Tumore aus diesen Zellen waren in Nacktmäusen deutlich kleiner als die von Kontrollzellen (Abb. 4). Dieser Umstand mag mit der postulierten Rolle der GPx2 in der Mukosahomöostase zusammenhängen.

Die GPx2 ist bevorzugt in der Proliferationszone der Darmkrypten zu finden, wo auch der Wnt-Pathway die Proliferation und Differenzierung von intestinalen Epithelzellen reguliert. Der wichtigste Signalvermittler im Wnt-Pathway ist β -Catenin (Abb. 4), das als Heterodimer

mit dem T-Zell-Faktor (TCF) proliferationsfördernde Gene aktiviert. In den meisten Kolonkarzinomzellen ist der Wnt-Pathway aufgrund von Mutationen in Schlüsselgenen konstitutiv aktiv. Reporteranalysen mit dem GPx2-Promotor belegen eine deutlich höhere Aktivität des Promotors in Zellen mit konstitutiv aktivem Wnt-Pathway (Abb. 4), die durch Transfektion mit β -Catenin/TCF selbst in Zellen mit intaktem Wnt-Pathway stimuliert werden konnte. Eine Transfektion mit dominant-negativem TCF hemmte die Promotoraktivität ebenso wie die Transfektion mit dem Wildtyp-Tumorsuppressor *Adenomatous polyposis coli* (APC) in Zellen mit mutiertem APC. Auch die endogene GPx2-Expression in HT-29-Zellen ließ sich durch Transfektion mit Zn^{2+} -induzierbarem APC hemmen (Abb. 4) und durch stabile Überexpression des Wnt-Aktivators Wnt3a stimulieren. Diese war gleichzeitig mit einem Anstieg der β -Catenin-Konzentration im Kern verbunden (Abb. 4). Somit ist die GPx2 ein Zielgen für β -Catenin und könnte die Proliferation einer Zelle mit einem gestörten Wnt-Pathway fördern.

Die Befunde machen klar, wie komplex die Funktionen der GPx2 und wahrscheinlich auch die der anderen Selenoproteine sowie ihrer Induktoren sein können. Ein möglicher präventiver Effekt dürfte vom Tumorstadium abhängen. In der Initiationsphase kann GPx2 Oxidationsschäden verhindern. Die Hemmung der COX-2-Expression und die damit verbundene Hemmung der Synthese von pro-karzinogenem PGE₂, liefert eine Erklärung für die anti-inflammatorische und damit anti-karzinogene Wirkung der GPx2 in *knockout*-Modellen. In bereits transformierten Zellen kann sie die COX-2-vermittelte Migration und Invasion von Zellen und somit eine Metastasierung verhindern. Im etablierten Tumor dagegen dürfte die GPx2 im Einklang mit ihrer physiologischen Funktion das Tumorwachstum unterstützen, ein nicht unbedingt anti-karzinogener Effekt. Wir erwarten, mit Hilfe einer bereits begonnenen Studie am Tiermodell Antworten auf viele dieser Fragen zu bekommen. So soll durch einen Vergleich mit Wildtyp-Mäusen untersucht werden, inwieweit das Fehlen der GPx2 in *gpx2-knockout*-Mäusen die Entzündungs-vermittelte Kanzerogenese beeinflusst und wie sich eine Induktion von Phase II Enzymen durch Sulforaphan in beiden Genotypen auswirkt. Der letzte Ansatz wird auch Auskunft über die Auswirkung einer GPx2-Induktion in Wildtyp-Mäusen geben.



4 GPx2 und der Wnt-Pathway.

Im inaktiven Zustand befindet sich β -Catenin im sogenannten Degradationskomplex aus Axin, dem Tumorsuppressor *Adenomatous polyposis coli* (APC) und der Glycogensynthasekinase 3 β (GSK3 β) (BHK21-Zellen). Phosphorylierung von β -Catenin durch GSK3 β führt zu seinem Abbau über das Proteasom. Im aktivierten Wnt-Pathway wird GSK3 β inaktiviert, β -Catenin wird nicht abgebaut und wandert in den Kern. Mutationen in bestimmten Schlüsselgenen (durch Blitze markiert) verursachen eine konstitutive Aktivierung. Möglich sind Mutationen im APC-Gen (SW480), die zu einem Verlust der β -Catenin-Bindestelle führen, oder eine Deletion der Phosphorylierungsstelle im β -Catenin (HepG2).

(A) GPx2-Promotoraktivität in Zellen mit unterschiedlichem Aktivitätszustand des Wnt-Pathways. BHK21-, SW480- und HepG2-Zellen wurden transient mit einem Luciferasereporter unter Kontrolle des GPx2-Promotors transfiziert. Nach 48 Stunden wurden die Zellen geerntet, die Luciferaseaktivität bestimmt und als relative Aktivität zu derjenigen von BHK21-Zellen ausgedrückt.

(B) Intaktes APC hemmt die endogene Expression von GPx2 in HT-29-Zellen. HT-29-Zellen, in denen das APC Gen mutiert ist, wurden stabil mit intaktem APC unter der Kontrolle eines Zn²⁺-abhängigen Promotors (HT-29 APC) transfiziert und in Gegenwart von 50 nM Selenit 24 Stunden mit und ohne 150 μ M Zn²⁺ inkubiert. Die Expression des intakten APC führte zu einem fast völligen Verlust der GPx2, was zeigt, dass die hohe Expression von GPx2 in HT-29-Kontrollzellen auf der Aktivierung von β -Catenin basiert (links: repräsentativer Western Blot für GPx2, rechts: densitometrische Quantifizierung von 3 Western Blots).

(C) Wnt-Signale erhöhen die endogene Expression von GPx2 und die Konzentration von β -Catenin im Kern von 3T3-Fibroblasten. Stabil mit Wnt3a, einem Aktivator des Wnt-Pathways, transfizierte 3T3-Fibroblasten weisen im Vergleich zu Wildtyp-Zellen eine erhöhte Konzentration von β -Catenin im Kern auf (links: Western Blot von nukleärem β -Catenin). Gleichzeitig ist die RNA der GPx2 deutlich erhöht (rechts: auf β -Aktin normalisierter GPx2-RNA-Gehalt in Relation zum Gehalt in 3T3-Wildtyp-Zellen).

(A) In the silent state, β -catenin is associated in the so-called degradation complex consisting of axin, the tumor suppressor *Adenomatous polyposis coli* (APC), and glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) (BHK21 cells). Upon phosphorylation by GSK3 β β -catenin is degraded via the proteasome. In the active state phosphorylation is prevented and β -catenin translocates into the nucleus. Mutations in key genes cause constitutive activity. Possible mutations (indicated by flashes) are the deletion of the β -catenin binding site in the APC gene (SW480) or of the phosphorylation site in β -catenin (HepG2). Wnt-pathway activity is here demonstrated by means of luciferase reporter gene under the control of the GPx2 promoter. After 48h cells were harvested, luciferase activity was estimated and expressed as relative activity of that measured in BHK21 cells set to 1.

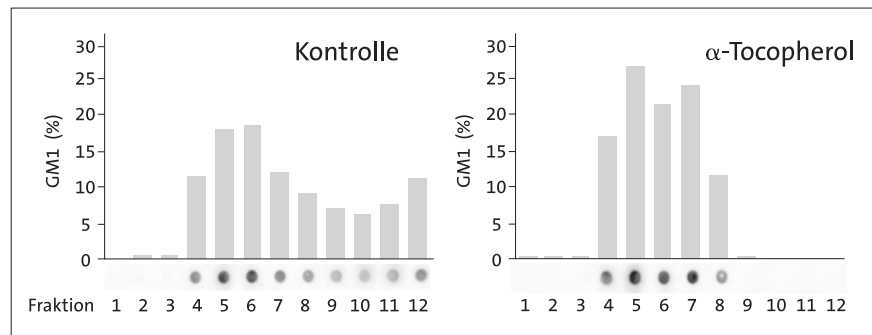
(B) Wild type APC inhibits the endogenous expression of GPx2 in HT-29 cells. HT-29 cells, which harbour a mutated APC gene, were stably transfected with an intact APC gene under the control of a Zn²⁺-dependent promoter. The expression of intact APC led to an almost complete loss of GPx2, indicating that GPx2 expression in HT-29 cells depends on β -catenin activation (left: representative Western blot, right: densitometric quantification of 3 Western blots). (C) Wnt signals enhance the endogenous expression of GPx2 and the concentration of β -catenin in the nucleus of 3T3 fibroblasts. The nuclear content of β -catenin is measured in 3T3 fibroblasts stably transfected with Wnt3a, an activator of the Wnt pathway (left: Western blot of nuclear β -catenin). Simultaneously, the GPx2 RNA is distinctly enhanced (right: β -actin normalized GPx2 RNA level in relation to the level of 3T3 wild type cells, as measured by real time PCR).

mediated cell migration and invasion. In the established tumor, however, GPx2 in accordance with its physiological function might adopt the role of a survival factor for cancer cells. We expect to get answers to many of these questions from the animal study addressing the influence of the selenium status, of GPx2 expression and its possible induction by sulforaphane, as well as the induction of phase II enzymes on inflammation-triggered carcinogenesis in wild type and *gpdx2* knockout mice.

Novel functions of vitamin E

More than 80 years after its discovery by Evans and Bishop, the reason for the essentiality of vitamin E has not been clarified. Vitamin E is the only vitamin for which the molecular mechanism of action remains mostly unknown. Its

5 α -Tocopherol shifts the localisation of the lipid raft marker ganglioside GM1. RBL-2H3 cells were incubated with 100 μ M RRR- α -tocopherol or vehicle control for 24h, solubilized in 1% Triton X-100, and fractionated on a discontinuous sucrose density gradient. Equal volumes were dot blotted on nitrocellulose membrane, GM1 labelled with HRP-conjugated cholera toxin, and visualized by chemiluminescence. The distribution of GM1 is plotted as percentage of total in the gradient. Fractions 4–8 represent lipid rafts.



5 α -Tocopherol verschiebt die Verteilung des *Lipid rafts*-Markers Gangliosid GM1. RBL-2H3-Zellen wurden 24 Stunden mit RRR- α -Tocopherol oder Vehikel-Kontrolle inkubiert, in 1% Triton X-100 solubilisiert und über einen diskontinuierlichen Sucrose Dichtegradienten fraktioniert. Jeweils gleiche Volumina der einzelnen Fraktionen wurden auf eine Nitrozellulosemembran geblottet, GM1 mit HRP-konjugiertem Cholera Toxin markiert und über Chemolumineszenz sichtbar gemacht. Die Verteilung von GM1 ist als Prozent des Gesamtgehaltes angegeben. Fraktionen 4–8 stellen *lipid rafts* dar.

importance as antioxidant *in vivo* is highly disputed since convincing evidence does not exist. Also, the enthusiasm for a gene regulatory function has declined, since a common denominator is lacking that would explain the regulation of the many genes found in micro arrays affected by vitamin E. Especially, a nuclear receptor as that for vitamin A and D has not been detected for vitamin E. Own studies on the gene regulatory function of vitamin E (α -tocopherol) revealed a cluster of genes encoding proteins of the cellular (vesicular) transport. Those enzymes whose activities have been described to be influenced by vitamin E are mainly membrane-bound or have to be recruited to the membrane. Some of them are known to build complexes with other proteins localized in certain membrane domains. As a lipophilic molecule, vitamin E is incorporated into membranes where it influences stability and fluidity. It was therefore investigated whether vitamin E is present in so-called lipid raft domains, or may influence their assembly. Preliminary results show an incorporation of α -tocopherol into these rafts and a redistribution of raft markers by α -tocopherol. These observations were made with RBL-2H3 cells in which we observed a stimulation of degranulation by α -tocopherol. The degranulation has been shown to occur via lipid rafts and to require vesicle-associated membrane protein 2 (Vamp2), synaptosomal-associated protein 23 (SNAP23) and syntaxin4, all members of transport protein families of which some are regulated by α -tocopherol. The mystery of the essentiality of vitamin E still awaits its disclosure.

Neue Funktionen von Vitamin E

Ramona Bahtz, Anja Boßecker, Sandra Nell, Ina Ott, Sara Schumann

Auch mehr als 80 Jahre nach seiner Entdeckung durch Evans und Bishop ist der Grund für die Essentialität von Vitamin E nicht geklärt. Somit ist es das einzige Vitamin, dessen molekularer Wirkmechanismus weitgehend unbekannt ist. Seine Bedeutung als Antioxidans *in vivo* ist heftig umstritten, da einschlägige Beweise hierfür fehlen. Auch die Euphorie über eine genregulatorische Funktion hat sich gelegt. Microarray-Analysen weisen zwar darauf hin, dass Vitamin E sehr viele Gene reguliert, ein Mechanismus, über den alle Gene gleichsam reguliert werden können, hat sich jedoch nicht herauskristallisiert. Insbesondere wurde kein nukleärer Rezeptor gefunden, wie er beispielsweise für Vitamin A und D existiert. In eigenen Untersuchungen zur genregulatorischen Funktion von Vitamin E (α -Tocopherol) beobachteten wir, dass Vitamin E eine Vielzahl von Genen reguliert, die für Proteine des zellulären (vesikulären) Transportes kodieren. Andere Untersuchungen belegen einen Einfluss von Vitamin E auf die Aktivität von Membranenzymen oder Enzymen, die an die Membran rekrutiert werden. Von einigen ist bekannt, dass sie mit anderen Proteinen einen Enzymkomplex bilden, der in bestimmten Mikrodomänen lokalisiert

ist. Als lipophiles Vitamin wird Vitamin E in Membranen eingebaut und beeinflusst dort deren Stabilität und Fluidität. Wir haben deshalb untersucht, ob Vitamin E in einer bestimmten Art von Mikrodomänen, so genannten *lipid rafts*, vorhanden ist oder deren Bildung beeinträchtigen kann. Erste Untersuchungen weisen auf einen Einbau von α -Tocopherol in diese *rafts* sowie auf eine durch α -Tocopherol bedingte Umverteilung des *lipid raft*-Markers GM1 hin (Abb. 5). Die Befunde erhielten wir, indem wir RBL-2H3-Zellen (eine Mastzelllinie der Ratte) analysierten, in denen wir bereits eine Erhöhung der Degranulation durch α -Tocopherol beschrieben hatten. Nach den Ergebnissen anderer Studien soll die Degranulation über *lipid rafts* verlaufen und *vesicle-associated membrane protein 2* (Vamp2), *synaptosomal-associated protein 23* (SNAP23) und *Syntaxin 4* erfordern, alles Mitglieder von Transportproteinfamilien, von denen einige durch α -Tocopherol reguliert werden. Ob die Regulation von Membran- und zellulären Transportprozessen die physiologische Funktion von Vitamin E darstellt, bleibt abzuwarten.

Technische Mitarbeiter/innen

Jörg-Uwe Bittner
Stefanie Deubel
Elvira Krohn

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Originalarbeiten/Original Papers

Banning, A., Florian, S., Deubel, S., Thalmann, S., Müller-Schmehl, K., Jacobasch, G., Brigelius-Flohé, R.: GPx2 counteracts PGE2 production by dampening COX-2 and mPGES-1 expression in human colon cancer cells. *Antioxid. Redox. Signal.* 10, 1491–1500 (2008).

Banning, A., Kipp, A., Schmittmeier, S., Löwinger, M., Florian, S., Krehl, S., Thalmann, S., Thierbach, R., Steinberg, P., Brigelius-Flohé, R.: Glutathione peroxidase 2 inhibits cyclooxygenase-2-mediated migration and invasion of HT-29 adenocarcinoma cells but supports their growth as tumors in nude mice. *Cancer Res.* 68, 9746–9753 (2008).

Birringer, M., Kuhlow, D., Pfluger, P.T., Landes, N., Schulz, T.J., Glaubitz, M., Florian, S., Pfeiffer, A., Schuelke, M., Brigelius-Flohé, R., Ristow, M.: Improved glucose metabolism in mice lacking alpha-tocopherol transfer protein. *Eur. J. Nutr.* 46, 397–405 (2007).

González, R., Collado, J.A., Nell, S., Briceño, J., Tamayo, M.J., Fraga, E., Bernardos, A., López-Cillero, P., Pascussi, J.M., Rufián, S., Vilarem, M.J., De la Mata, M., Brigelius-Flohé, R., Maurel, P., Muntané, J.: Cytoprotective properties of alpha-tocopherol are related to gene regulation in cultured D-galactosamine-treated human hepatocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 43, 1439–1452 (2007).

Hrdina, J., Banning, A., Kipp, A., Loh, G., Blaut, M., Brigelius-Flohé, R.: The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J. Nutr. Biochem.*, (Epub ahead of print) (2008).

Kipp, A., Banning, A., Brigelius-Flohé, R.: Activation of the glutathione peroxidase 2 (GPx2) promoter by beta-catenin. *Biol. Chem.* 388, 1027–1033 (2007).

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).

Nell, S., Bahtz, R., Boßecker, A., Kipp, A., Landes, N., Bumke-Vogt, C., Halligan, E., Lunec, J., Brigelius-Flohé, R.: PCR-verified microarray analysis and functional *in vitro* studies indicate a role of alpha-tocopherol in vesicular transport. *Free Radic. Res.* 41, 930–942 (2007).

Übersichtsarbeiten/Reviews

Brigelius-Flohé, R.: Vitamin E: the shrew waiting to be tamed. *Free Radic. Biol. Med.* 46, 543–554 (2009).

Brigelius-Flohé, R.: Selenium compounds and selenoproteins in cancer. *Chem. Biodivers.* 5, 389–395 (2008).

Brigelius-Flohé, R.: Adverse effects of vitamin E by induction of drug metabolism. *Genes Nutr.* 2, 249–256 (2007).

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).

Brigelius-Flohé, R., Banning, A.: Dietary factors in the regulation of selenoprotein biosynthesis. In: Surh, Y.-J., Dong, Z., Cadenas, E., Packer, L. (eds.) *Dietary Modulation of Cell Signaling. (Oxidativ Stress and Disease; 25)*, CRC Press, Boca Raton, FL, 251–272 (2008).

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*. CABI Publishing, 11–20 (2007).

Drittmittelprojekte External Funding

Synergien von Selen und Sulforaphan in der Prävention der Kolonkanzerogenese durch Induktion der gastrointestinalen Glutathionperoxidase

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.07.2007 – 30.06.2010

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

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

Finanzierung: DFG

Laufzeit: 01.08.2004 – 31.12.2007

Nutritional Counseling Center (EBZ)

Head: Dr. Christiana Gerbracht

In the past 20 years, progress and globalization have altered lifestyles. The resulting increase in social mobility is associated with reduced physical activity and modified eating habits. Contradicting information on nutrition and food advertising, as well as the desire for enjoyable and time-saving foods, make it difficult for the consumer to choose foods to meet their personal needs. The resulting misnourishment has led to the steadily increasing incidence of obesity and type 2 diabetes. New concepts of counseling and prevention are required to prevent this.

The aim of the EBZ personnel is to provide practical advice based on new and future-oriented findings of nutritional research. In the last two years, nearly 300 mostly obese individuals have taken advantage of personal consultations. The focus of the four to ten sessions is on the metabolic and personal situation of each individual. Personal counseling by EBZ personnel helps overweight individuals to develop and implement a behavioral modification in relation to nutrition and physical activity. This new strategy aims to strengthen their competence and personal responsibility in order to achieve a long-term improvement in body weight and health. In order to evaluate the efficacy of the weight-management program, a pilot study was begun in 2000 with 109 participants in closed groups. In addition to local counseling, the EBZ has responded to nearly 1500 requests for information by telephone or by mail.

Athletes also in particular need a healthy and performance-enhancing diet. Recent results on the role of nutrition in sports performance were presented on March 16, 2007 at a symposium organized by the EBZ, with participation of distinguished sports physicians, sports nutritionists and 69 high-performance athletes and trainers. Because of demographic developments, the EBZ is also engaged in workplace-health promotion in public authorities and companies (e.g., the Federal Ministry of Economics and Technology). Furthermore the EBZ serves the "aid" public information service (for consumer rights, nutrition, and agriculture), the Brandenburg Ministry of Health (MASGF), and the media in an advisory capacity.

1 March 16, 2007: State Secretary Burkhard Jungkamp, Ministry of Education, Youth and Sports of the State of Brandenburg, opens the symposium "Nutrition and Athletic Performance".

In den letzten 20 Jahren haben Fortschritt und Globalisierung den Lebensstil unserer Gesellschaft entscheidend geprägt. Dieser ist besonders durch eine verminderte körperliche Aktivität und veränderte Ernährungsgewohnheiten charakterisiert. Widersprüchliche Ernährungsinformationen, Werbung sowie der Wunsch nach Genuss und Zeitersparnis machen es dem Verbraucher schwerer, sich entsprechend seines Bedarfs zu ernähren. Als Folge der Fehlernährung nehmen Erkrankungen wie massives Übergewicht (Adipositas) und Typ-2-Diabetes stetig zu. Um diesem Trend zu begegnen, sind neue Konzepte für Ernährungsberatung und Prävention erforderlich, die die veränderten Lebensgewohnheiten berücksichtigen. Die Mitarbeiterinnen des Ernährungsberatungszentrums (EBZ) haben sich daher zum Ziel gesetzt, aktuelle und zukunftsweisende Erkenntnisse der Ernährungsforschung in anwendungsorientierten Beratungen zu vermitteln. Nahezu 300 Personen nutzten in den letzten zwei Jahren das Angebot von individuellen Beratungen, schwerpunktmäßig zu den Themen Übergewicht und dessen Folgeerkrankungen. Im Vordergrund der zur Beratung notwendigen vier bis zehn personenzentrierten Einzelgespräche steht die jeweilige Stoffwechsel- und Lebenssituation des Ratsuchenden. EBZ-Mitarbeiterinnen unterstützen Übergewichtige dabei, ein auf ihre individuellen Bedürfnisse sowie ihren persönlichen Bedarf ausgerichtetes Ernährungs- und Bewegungsverhalten zu entwickeln und langfristig umzusetzen. Ziel ist es, die Handlungskompetenz und die Eigenverantwortung der Betroffenen derart zu fördern, dass sie langfristig ihr Gewichts-

und Gesundheitsmanagement verbessern können. Seit dem Jahr 2000 betreuen die Mitarbeiterinnen in diesem Zusammenhang auch ein Gruppenprogramm (Pilotprojekt) mit 109 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, durch das dieses neue Beratungskonzept bewertet werden soll.

Auch für Sportler ist eine auf die speziellen Bedürfnisse ausgerichtete Ernährung zur Leistungsoptimierung essentiell. Daher lud das EBZ am 16. März 2007 anerkannte Sportmediziner, Ernährungsberater sowie Hochleistungssportler und Trainer der brandenburgischen Olympiazentren zu einem Symposium mit dem Titel „Leistungsoptimierung durch Ernährung“ ein.

Aufgrund der demographischen Entwicklung sind Gesunderhaltung und Leistungsoptimierung auch am Arbeitsplatz ein wichtiges Thema. In diesem Zusammenhang engagierten sich die EBZ-Mitarbeiterinnen mit Vorträgen im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung in Öffentlichen Behörden und Betrieben (beispielsweise dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie). Des Weiteren beantworteten die Mitarbeiterinnen nahezu 1500 telefonische und schriftliche Anfragen zu verschiedenen Ernährungsthemen. Zudem standen sie den Arbeitsgemeinschaften des aid infodienst Verbraucherschutz, Ernährung, Landwirtschaft e.V., dem brandenburgischen Gesundheitsministerium sowie den Medien in beratender Funktion zur Verfügung.

Technische Mitarbeiterin
Christine Hofmann



1 16. März 2007: Staatssekretär Burkhard Jungkamp, Ministerium für Bildung, Jugend und Sport des Landes Brandenburg eröffnet das Symposium „Leistungsoptimierung durch Ernährung“.

Max Rubner Laboratory (MRL)

Head: Dr. Reinhart Kluge

Im Max-Rubner-Laboratorium (MRL) ist die zentrale Tierhaltung des DIfE untergebracht. Entsprechend der wissenschaftlichen Fragestellung des Instituts etablieren und charakterisieren Wissenschaftler hier gemeinsam mit Mitarbeitern des MRL spezielle Maus- und Rattenmodelle, um die Ursachen des Metabolischen Syndroms sowie die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebsentstehung zu untersuchen. Dabei stellt die Zucht von Mausstämmen mit bestimmten genetischen Dispositionen einen besonderen Schwerpunkt dar.

Da die Kapazitäten der Tierhaltung zurzeit voll ausgelastet sind, wird es in den nächsten Jahren notwendig sein, die Anlagen des MRL zu überholen und zu modernisieren. Gleichzeitig soll die Haltingkapazität für Mausmodelle erweitert werden, um den wachsenden Ansprüchen der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen gerecht werden zu können. In diesem Zusammenhang sind bauliche, organisatorische und technische Maßnahmen geplant.

Das MRL-Personal berät alle im MRL tierexperimentell tätigen Wissenschaftler in Fragen der Antragstellung und unterstützt sie bei der Versuchsdurchführung.

Darüber hinaus bilden Mitarbeiter des MRL Biologielaboranten, Tierpfleger und Studenten aus.

Nachstehend genannte Techniken ermöglichen die Umsetzung der wissenschaftlichen Fragestellungen:

Spezielle Techniken im MRL:

- Energie- und Substratumsatzmessungen (indirekte Kalorimetrie) bei verschiedenen Umgebungstemperaturen
- Quantitative Erfassung von Stoffwechselprodukten

- 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 Kernspinresonanz (NMR)
- Transponder- und Minipumpenimplantation, um kontinuierliche Messungen verschiedener Parameter und kontinuierliche Wirkstoffapplikationen zu ermöglichen
- Generierung, Zucht und Haltung gnotobiotischer Ratten und Mäuse
- Zucht von genetisch kontrollierten Mausstämmen
- Herstellung und Pelletierung spezieller Futtermischungen

Technische Mitarbeiter/innen

Ariane Edwards
Damaris Gericke
Ines Grüner
Gerhard Guldenpenning
Birgit Hase
Katrin Köllner
Swetlana König
Janet Krause
Janina Kröner
Ute Lehmann
Jasmin Mattern
Sarah Olléon
Carola Plaue
Stephanie Sartig
Andreas Schnaak
Roger Schulz
Alexandra Siedentopf
Elvira Steinmeyer
Elke Thom
Astrid Wagner-Hopf
Kerstin Weinert

DIfE's central animal-housing facility is located at the Max Rubner Laboratory (MRL). Mouse and rat models designed to answer the research questions of the institute have been established and are being characterized there by researchers and personnel. The main research topics are nutrition associated diseases such as the metabolic syndrome and colon cancer. Special emphasis is given to breeding strains of mice with specific genetic dispositions. The animal-housing facility is presently operating to full capacity, so it will be necessary to refurbish and modernize the MRL within the next few years. At the same time, housing capacity for mouse models will be increased to meet the growing requirements of research groups. In this context, structural, organizational, and technical measures are in the planning.

MRL personnel serves in an advisory role for those researchers who work with animals and assists them with paperwork and experimental procedures.

The staff of MRL also trains biological laboratory technicians, laboratory animal caretakers, and students.

The following techniques have been established for experiments addressing the research questions of DIfE:

Special techniques at MRL:

- Assessment of energy expenditure and metabolic turnover (indirect calorimetry) at different environmental temperatures
- Quantitative determination of metabolic products
- Time course and quantitative assessment of nutrient and water uptake as well as determination of dietary preferences
- Monitoring of body temperature and physical activity
- Body composition analysis of live animals using x-rays (DEXA) and nuclear magnetic resonance (NMR)
- Implantation of transponders and micropumps to allow continuous monitoring of various parameters and continuous application of active substances
- Generation, breeding, and care of gnotobiotic rats and mice
- Breeding of genetically defined strains of mice
- Preparation and pelletization of special feed mixes



Ehrungen und Forschungspreise**Honors and Awards**

Ramona Bahtz (BIM):

Diplompreis für den besten Abschluss des Jahrgangs, Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V., 2007

Antje Banning (BIM):

Preis für die beste Promotion des Jahres 2005/06, Universitätsgesellschaft Potsdam, 2007

Christin Heidemann (EPI):

Förderpreis, Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V., 2007

Angela Hommel (PHA):

Förderpreis, Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V., 2008

Natalia Rudovich (KLE):

Dieter-Klaus-Preis für Hypertonieforschung, Deutsche Hochdruckliga e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2008

Cornelia Weikert (EPI):

Nachwuchspreis, Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e.V., 2007

Marcel Winnig (MOGE):

Publikationspreis, Leibniz-Kolleg Potsdam, 2007
Förderpreis, Institut Danone für Ernährung e.V., 2007

Posterpreise · Poster prizes

Chimgee Baasanjav Gerber (ETOX):

37th Annual meeting of the european environmental mutagen society, Basel, CH, 2007

Alexandra Chadt (PHA):

DifE-Symposium "Genetics and pathophysiology of type 2 diabetes", 2008

Dagmar Drohan (EPI):

44. Wiss. Kongress der DGE, Halle, 2007

Verena Gawlik (PHA):

FASEB Summer research conference glucose transporter biology, Snowmass Village, Colorado, USA, 2007

Marie Hase (PHA):

DifE-Symposium "Genetics and pathophysiology of type 2 diabetes", 2008

Angela Hommel (PHA):

5th NuGOweek, Potsdam, 2008

Stephan Scherneck (PHA):

DifE-Symposium "Genetics and pathophysiology of type 2 diabetes", 2008

Cornelia Weikert (EPI):

44. Wiss. Kongress der DGE, Halle, 2007

Habilitationen · Habilitations

Tobias Pischon (EPI):

Zur Bedeutung Adipositas-assoziiierter Biomarker in der Herz-Kreislauf-Epidemiologie. Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Fakultät, 2008

Matthias Schulze (EPI):

Prävention des Typ-2-Diabetes mellitus durch Ernährung. Friedrich-Schiller-Universität Jena, Biologisch-Pharmazeutische Fakultät, 2008

Berufungen · Appointments

Ute Nöthlings (EPI):

W2-Professur Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Medizinische Fakultät, 2008

Matthias Schulze (EPI):

W2-Professur Public Health Nutrition, Else Kröner-Fresenius Zentrum für Ernährungsmedizin, TU München, 2008

Joachim Spranger (KLE):

W2-Heisenberg-Professur, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Campus Benjamin-Franklin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2008

Dissertationen · Dissertations

Monika Batke (ETOX):

Metabolismus von alkylierten polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen: Einfluss der Struktur auf benzyliche Hydroxylierung und Sulfonierung *in vitro* und Modulation des Metabolismus *in vivo*. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2008

Ulrike Bernhardt (PHA):

Untersuchung zur Rolle von Adapterprotein-Komplexen im Targeting der Glucose-transporter GLUT8 und GLUT4. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2008

Antje Fischer (KLE):

Einfluss genetischer Variationen auf die Entstehung Adipositas-assoziiierter Erkrankungen. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2008

Sindy Gründel (KLE):

Akuteffekte des polyphenolreichen unlöslichen Carobballaststoffes auf Parameter des Metabolischen Syndroms bei gesunden Erwachsenen. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Laura Hanske (GAMI):

Der Einfluss der Darmbakterien des Menschen auf die Bioverfügbarkeit von Flavonoiden. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2008

Gemma Henderson (GAMI):

Development of bacterial food preparations with tumour-prophylactic potential. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2008

Angela Hommel (PHA):

Die Rolle der GTPase ARFRP1 in der Embryonal- und Fettgewebsentwicklung. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Ronny Kollock (ETOX):

Humane Alkoholdehydrogenasen und Aldehyddehydrogenasen: Bedeutung für den Metabolismus von Methylpyrinderivaten und von 5-(Hydroxymethyl)-2-furfural. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Doreen Kuhlow (KLE):

Mitochondriale Dysfunktion aufgrund Frataxinmangels induziert ernährungsabhängig Symptome des Metabolischen Syndroms in der Maus. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2008

Christina Kuhn (MOGE):

Oligomerisierung von TAS2 Bitterrezeptoren. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Paul Thomas Pfluger (BIM):

Der Metabolismus der Tocopherole und Tocotrienole. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Stephan Scherneck (PHA):

Identifizierung eines diabetogenen Allels im Suszeptibilitätslocus Nidd/SJL der Maus. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Anja Schienkiewitz (EPI):

Multimorbidität in der EPIC-Potsdam-Studie. TU Berlin, Fakultät Wirtschaft und Management, 2007

Stefan Schmidt (PHA):

Die Rolle von Glucosetransportern der GLUT-Familie für die Glucosehomöostase und als Glucosensoren. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Uta Elke Wegewitz (KLE):

Genetische und metabolische Regulation von Adiponectin: Resultate von *In vitro*- und humanen *In vivo*-Studien. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Marcel Winnig (MOGE):

Struktur-Wirkungsbeziehungen der Süßgeschmacksrezeptoren des Menschen und der Ratte. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

Claudia Zahn (PHA):

Rolle der GTPase ARFRP1 für die Golgi-Funktion und die Differenzierung epithelialer Zellen des Darms. Universität Potsdam, Math.-Nat. Fakultät, 2007

2007

Rehbrücker Kolloquien

Rehbrücker Lectures

24.01.2007	Renato Iori Consiglio per la Ricerca e la Sperimentazione in Agricoltura (C.R.A.), Bologna, I	Brassica vegetables: a source of glucosinolates and bioactive isothiocyanates for human nutrition. 25 years of activities at CRA-ISCI of Bologna
14.02.2007	Georg Lietz School of Clinical Medical Sciences University of Newcastle, UK	Impact of genotype on biochemical and physiological responsiveness to fish oil and beta-carotene supplementation
28.03.2007	Santos Nigam Charité Universitätsmedizin Berlin	Hypoxilin and insulin secretion
11.04.2007	Michael Schwarz Universität Tübingen	Regulation of gene expression in normal liver and in liver cancer
09.05.2007	Michele Solimena TU Dresden	Regulation of insulin granule turnover in pancreatic beta-cells
30.05.2007	Markus Stoffel ETH Zürich, CH	Forkhead transcription factors and the control of metabolism
01.06.2007	William A. Goddard III California Institute of Technology, Pasadena, USA	Predictions of 3D structures for G-protein coupled receptors validated with mutation and binding studies
13.06.2007	Jean-Paul Vincken Wageningen University & Research Centre, NL	Fractionation and characterization of bioactives from plant materials - phytoestrogens, triterpenoid glycosides, and proanthocyanidins -
22.06.2007	Jörg Strotmann Universität Hohenheim	Olfactory receptors: spatial expression and topographic projection
04.07.2007	Earl S. Ford Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA	An overview of the epidemiology of the metabolic syndrome
10.07.2007	Corinna Rüfer BfEL Karlsruhe	Vergleichende Studie zu Gehalt, Bioverfügbarkeit und antioxidativem Potential von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen in ökologisch und konventionell angebautem Gemüse und Obst
24.10.2007	Fredrik Bäckhed VID Göteborgs Universitet, S	Gut bacteria as regulators of obesity
14.11.2007	Thomas Kietzmann TU Kaiserslautern	Glucokinase: Regulation der Expression durch Sauerstoff und Insulin
21.11.2007	Gerhard Burckhardt Georg-August-Universität Göttingen	Organic anion transporters (OATs): physiology, pathophysiology and pharmacology
11.12.2007	Thierry Pineau INRA, Toulouse, F	Dissecting the roles of PPARalpha as a dietary lipids sensor and as a key regulator of fasting
18.12.2007	Florian v. Groote RWTH Aachen	Die Interaktion zwischen dem Transkriptionsfaktor FoxO1a und der Proteinkinase DYRK1 und ihre Bedeutung bei der Regulation des Glucose-6-Phosphatasegens
19.12.2007	Peter Schirmacher Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	From screening to targeted therapies: a translational approach to liver cancer

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

13.02.2007	Dife-Symposium Prof. Hans-Georg Joost (PHA)	Pathogenese ernährungsbedingter Funktionsstörungen
Feb–Apr 2007	Ärzte-Fortbildung	Kurs Ernährungsmedizin
16.03.2007	Symposium für Sportler, Trainer und Ernährungsberater Dr. Christiana Gerbracht (EBZ)	Leistungsoptimierung durch Ernährung
27.02.– 02.03.2007	8th Wartburg Symposium Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Flavor Chemistry & Biology
31.03.2007	5. Potsdamer Expertengespräch Prof. Andreas F. H. Pfeiffer (KLE)	Diabetes
03.04.2007	2. Projekttreffen BMBF-Förderaktivität Dr. Annett Braune (GAMI)	Funktionelle Ernährungsforschung
25.–26.04.2007	Symposium Prof. Heiner Boeing (EPI)	15 Jahre EPIC-Studie – Bisherige Ergebnisse und Zukunftsperspektiven
13.–17.05.2007	27. Blankenese Conference Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Routes to therapy: from stem cell tailoring to nano knitting
23.07.– 03.08.2007	Summer School Prof. Heiner Boeing (EPI)	Ernährungsepidemiologie



25.–26. April 2007: Symposium „15 Jahre EPIC-Studie – Bisherige Ergebnisse und Zukunftsperspektiven“. PD Dr. Dr. Jakob Linseisen vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg hält einen Vortrag zum Thema „Blutmarker: Eine neue Ära molekular-epidemiologischer Ansätze zum Verständnis chronischer Erkrankungen wie Krebs“.

April 25–26, 2007: At the symposium “The EPIC Study, 15 years on – Results up to now and future perspectives”, PD Dr. Dr. Jakob Linseisen of the German Cancer Research Center in Heidelberg gives a lecture on “Blood Markers – A new era of molecular epidemiological approaches to an understanding of chronic diseases such as cancer”.

2008

Rehbrücker Kolloquien
Rehbrücker Lectures

16.01.2008	Bernhard Watzl BfEL Karlsruhe	Immunomodulatory effects of prebiotics
22.01.2008	Michael Hermanussen Universität Kiel	Nahrungsproteine, Geschmack und BMI
23.01.2008	Peter Bannasch DKFZ Heidelberg	Hepatic neoplasia: morphologic, metabolic and molecular changes mimicking effects of hormones, particularly insulin
06.02.2008	Sander Kersten Wageningen University, NL	Regulation of metabolism by PPARs and angiotensin-like protein 4
16.04.2008	Volker Schusdzjarra TU München	Modern aspects of obesity treatment
23.04.2008	Thomas Henle TU Dresden	Glycation reactions in food and <i>in vivo</i> : Structures and functions, risks and benefits
04.06.2008	Wendy Jefferson National Institute of Environmental Health Sciences, USA	Disruption of the developing female reproduction system by phytoestrogens: genistein as an example
11.06.2008	Clarissa Gerhäuser DKFZ Heidelberg	Cancer chemopreventive potential of apple juice
18.06.2008	Rudolf Zechner Karl Franzens Universität Graz, A	Fat fate: enzymes and coactivators involved in the catabolism of lipid stores
08.07.2008	Timo Kanzleiter Philipps-Universität Marburg	Regulation of substrate metabolism in skeletal muscle by the nuclear orphan receptor Nur77
27.08.2008	Michael Roden DDZ Düsseldorf	Interaction of nutrients with energy metabolism and insulin action
24.09.2008	Charles N. Falany University of Alabama at Birmingham, USA	Steroid sulfotransferases: function, distribution and regulation in normal and pathological states
15.10.2008	Catherine Postic Institut Cochin, Paris, F	ChREBP and liver metabolism
28.10.2008	Kathrin Maedler Universität Bremen	Anti-inflammatory cytokines – a cure for diabetes?
05.11.2008	Helmut K. Seitz Krankenhaus Salem Heidelberg	Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis
17.12.2008	Herrmann Koepsell Julius-Maximilians-Universität Würzburg	Regulation of the Na ⁺ -D-glucose cotransporter SGLT1 in small intestine
19.12.2008	Miklos Peterfy Cedars-Sinai Medical Center, California, USA	Lipase maturation factor 1: a novel player in hyperlipidemia

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

14.–15.02.2008	DfE-Symposium Prof. Annette Schürmann, PD Dr. Hadi Al-Hasani (PHA)	Genetics and pathophysiology of type 2 diabetes
17.–18.03.2008	Prepobedia Kickoff-meeting Prof. Annette Schürmann (PHA)	Novel Prep1- dependent transcriptional networks
10.–11.04.2008	SysProt Project meeting (Midterm-review) PD Dr. Hadi Al-Hasani (PHA)	Hochdurchsatz-Proteom-Analyse
25.–29.05.2008	28. Blankenese Conference Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Sensory signaling and information processing
31.05.2008	Ärzte-Fortbildung Prof. Andreas F. H. Pfeiffer (KLE)	Kurs Ernährungsmedizin Refresher
21.–26.07.2008	15th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT) Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Olfaction and taste
21.07.– 01.08.2008	Summer School Prof. Heiner Boeing (EPI)	Ernährungsepidemiologie
02.–05.09.2008	5th European Nutrigenomics Conference (NuGOweek 2008) Prof. Hans-Georg Joost (PHA)	Nutrigenomics
03.–07.09.2008	XVIII Congress of European Chemoreception Organisation (ECRO) Prof. Wolfgang Meyerhof (MOGE)	Chemoreception
06.-07.10.2008	Workshop Dr. Manuela Bergmann (EPI)	Impact of alcohol consumption on patterns of chronic disease incidence in Europe
21.11.2008	Workshop Dr. Brian Buijssse (EPI)	Dietary patterns in EPIC



2.–5. September 2008: 5th European Nutrigenomics Conference (NuGOweek 2008):

(A) Teilnehmer diskutieren während der Postersession über neueste Ergebnisse aus der Nutrigenomik-Forschung. (Foto: Ingeborg van Leeuwen-Bol)

(B) Dinner im Kongresshotel Potsdam am Templiner See

September 2–5, 2008: 5th European Nutrigenomics Conference (NuGOweek 2008): (A) Participants discussing at the poster session the latest results in nutrigenomic research. (photo: Ingeborg van Leeuwen-Bol), (B) Dinner at the Congress Hotel Potsdam on Lake Templin

Wie kann man den Jo-Jo-Effekt vermeiden? Brauchen Diabetiker spezielle Lebensmittel? Können wir das DfE besuchen? Kann ich den Deutschen Diabetes-Risiko-Test für meine Praxis nutzen? Haben Sie einen Experten zum Thema Bittergeschmack?

Diese und weitere Fragen wurden uns, den Mitarbeiterinnen der Pressestelle, in den letzten zwei Jahren gestellt. Mehr als 2.000 Mal halfen wir Bürgern und Journalisten weiter, vermittelten Interviews und Hintergrundgespräche an DfE-Experten oder beantworteten die Fragen selbst. Zudem luden wir Medienvertreter zu Pressekonferenzen ein und stärkten so die gute Zusammenarbeit mit den Journalisten. Als Resultat konnten wir eine enorme Medienpräsenz erzielen: Das DfE und seine Mitarbeiter waren im Berichtszeitraum gut 240 Mal in Fernseh- und Rundfunkbeiträgen vertreten und wurden rund 3.150 Mal sowohl in nationalen als auch internationalen Zeitungs-, Internet- und Zeitschriftenartikeln zitiert. Eine Auswahl der Medienpräsenz ist auf den Seiten 68 und 69 wiedergegeben.

Darüber hinaus präsentierten wir die Forschungsarbeit des DfE erfolgreich auf zahlreichen Veranstaltungen, beispielsweise auf dem von „Wissenschaft im Dialog“ organisierten Wissenschaftssommer in Essen (2007) und Leipzig (2008). Dies war nicht zuletzt durch das große Engagement vieler Kolleginnen und Kollegen möglich, bei denen wir uns an dieser Stelle ganz herzlich bedanken möchten.



2008: Doktorandin Maren Kutschera bei Film-aufnahmen des rbb für die Sendung OZON in der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie (GAMI).

2008: Doctoral student Maren Kutschera during rbb-TV film takes, Dept. of Gastrointestinal Microbiology, for the program OZON.

Im Dialog mit der Öffentlichkeit – Höhepunkte

2007



25. April: Hintergrundgespräch für Journalisten anlässlich des Symposiums „15 Jahre EPIC-Studie – Bisherige Ergebnisse und Zukunftsperspektiven“ mit leitenden Wissenschaftlern der EPIC-Studie (v.l.: Prof. Rudolf Kaaks, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; Prof. Heiner Boeing, DfE; Prof. Elio Riboli, Imperial College London; Moderation: Prof. Hans-Georg Joost, wissenschaftlicher Direktor des DfE).



9.–13. Juni: Wissenschaftssommer in Essen. Monika Lammersmann (l.) erklärt einer Besucherin das Ernährungsmythen-Quiz (Monika Lammersmann, Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht).



12. Juni: Parlamentarischer Abend der Leibniz-Gemeinschaft in Berlin. Dr. Christiana Gerbracht (Foto) und Dr. Gisela Olias stellen den Deutschen Diabetes-Risiko-Test vor (Foto: Ralf Günther).

Press and Public Relations 2007–2008

How can I avoid the yoyo-effect? Do diabetics need special foods? Can we visit DfE? Can I as a doctor use the German Diabetes Risk Score for my patients? Do you have an expert on the subject “bitter taste”?

These are some of the questions that we of Press and Public Relations have heard in the past two years. We helped journalists and members of the public on more than 2,000 occasions by arranging interviews and in-depth talks with DfE experts, or we answered the questions ourselves. In addition, we increased our cooperation with the media by inviting their representatives to press conferences. As a result, we have a very strong media presence: within the reporting period, DfE and its staff were on radio or TV over 240 times and were cited nearly 3,150 times in national and international newspaper, magazine, and web articles. A few examples of our media presence are on pages 68 and 69. We also successfully presented DfE’s research work at numerous events. Foremost, we wish to sincerely thank the many colleagues whose dedication made this possible.

In dialog with the public – highlights

2007

April 25: In-depth discussion for journalists at the symposium “The EPIC Study, 15 years on – Results up to now and future perspectives”, with leading EPIC Study researchers (left to right: Prof. Rudolf Kaaks, German Cancer Research Center, Heidelberg; Prof. Heiner Boeing, DfE; Prof. Elio Riboli, Imperial College London; moderator: Prof. Hans-Georg Joost, Scientific Director of DfE).

June 9–13: “Science Summer” in Essen. Monika Lammersmann (l.) explaining a quiz on “nutritional myths” to a visitor.

June 12: Parliamentary Evening of the Leibniz Gemeinschaft in Berlin. Dr. Christiana Gerbracht (photo) presenting the German Diabetes Risk Score (photo: Ralf Günther).

September 14: Open House 2007: Unveiling of a permanent exhibit honoring Oskar Picht, inventor of the 1st Braille typewriter (left to right: Prof. Hans-Georg Joost, Dr. Hartmut Schulz, Gerhard Ling, mayor of Nuthetal, and Heinz Bremer, board member, *Sozialwerk* Potsdam).

November 25: Sunday lecture by Prof. Wolfgang Meyerhof, part of the lecture series “*Potsdamer Köpfe*” in Potsdam’s Old Town Hall. His theme: “Why water sometimes tastes sweet and other aspects of the world of taste”.

2008

February 8: Dr. Gisela Olias and Birgit Große present information on smell/taste research at “Science Day”, Wolkenberg Secondary School, Michendorf.

February 14: Press conference at the symposium *Genetics and pathophysiology of type 2 diabetes* (2nd from left: Prof. Burkhard Göke, Munich University Hospital (Großhadern); 3rd from left: Prof. Hans-Ulrich Häring, Tübingen University Hospital; 4th from left: Prof. Hannelore Daniel, Munich Technical University (Weihenstephan); 5th from left: Prof. Hans-Georg Joost, DIfE Scientific Director; moderator: Dr. Gisela Olias).

March 13: Prof. Johanna Wanka (l.), Brandenburg Minister of Science, Research, and Cultural Affairs, visits DIfE’s stand on the 1st Campus School Day, Potsdam University in Golm. (Birgit Große, Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht).

May 6: (A) Parliamentary Evening of the Leibniz Association, Natural History Museum, Berlin. (B) Dr. Gisela Olias (l.) and Natacha Roudnitzky (c.) explain what taste has to do with biodiversity (photos: Ralf Günther).



14. September: Tag der offenen Tür 2007: Feierliche Enthüllung der Dauerausstellung zum Gedenken an Oskar Picht, Erfinder der ersten Schreibmaschine für Blindenschrift (v. l.: Prof. Hans-Georg Joost, Dr. Hartmut Schulz, Gerhard Ling, Bürgermeister der Gemeinde Nuthetal, und Heinz Bremer, Vorstandsmitglied des Sozialwerks Potsdam e.V.).



25. November: Sonntagsvorlesung von Prof. Wolfgang Meyerhof im Rahmen der Vorlesungsreihe „Potsdamer Köpfe“ im Potsdamer Alten Rathaus. Sein Thema: „Warum Wasser manchmal süß schmeckt und andere Aspekte aus der Welt des Geschmacks“.

2008

8. Februar: Dr. Gisela Olias und Birgit Große besuchen Schüler des Wolkenberg-Gymnasiums in Michendorf am Tag der Wissenschaften und vermitteln Wissenswertes aus der Welt der Geruchs- und Geschmacksforschung.



14. Februar: Pressekonferenz im Rahmen des Symposiums *Genetics and pathophysiology of type 2 diabetes*; Moderation: Dr. Gisela Olias (2. v. l.: Prof. Burkhard Göke, Universitätsklinikum München [Großhadern]; 3. v. l.: Prof. Hans-Ulrich Häring, Universitätsklinikum Tübingen; 4. v. l.: Prof. Hannelore Daniel, TU München [Weihenstephan]; 5. v. l.: Prof. Hans-Georg Joost, wissenschaftlicher Direktor des DIfE).



13. März: Prof. Johanna Wanka (l.), Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg, besucht den DIfE-Stand beim ersten Schülercampus Brandenburg auf dem Potsdamer Universitätskomplex in Golm (Birgit Große, Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht).



6. Mai: (A) Parlamentarischer Abend der Leibniz-Gemeinschaft im Naturkundemuseum Berlin. (B) Dr. Gisela Olias (l.) und Natacha Roudnitzky (m.) erklären, was Geschmack mit Biodiversität zu tun hat (Fotos: Ralf Günther).



21. Mai: Mehr als 120 Schüler testen auf dem vom „Malteser Treffpunkt Freizeit“ und der Landeshauptstadt Potsdam (Gesundheits-, Schul- und Jugendamt) organisierten Schülergesundheitstag ihr Wissen zum Thema: „Trinkst du auch eine Tüte Gummibärchen am Tag?“ (Birgit Große (l.), Susann-C. Ruprecht).



14. Juni: Mehr als 300 Besucher lernen bei der Langen Nacht der Wissenschaften im Leibnizinstitut für Molekulare Pharmakologie in Berlin-Buch die bittere Seite des Süßstoffs Saccharin kennen (Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht [l.]).

28. Juni – 2. Juli: Wissenschaftssommer in Leipzig; Thema: Mathematik in der Ernährungsforschung (Birgit Große, Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht).



8.–10. und 14.–17. Juli: Das DIfE zu Gast im Exploratorium: Antje Pohlmann (l.) demonstriert, wie viele Zuckerwürfel

in 100 g Gummibärchen enthalten sind. Interessierte Kinder und Erwachsene erfahren in interaktiven Workshops viel Wissenswertes zu den Themen „Geschmack“ und „Energiegleichgewicht des Körpers“ (Dr. Gisela Olias, Antje Pohlmann, Susann-C. Ruprecht).



25. September: Tag der offenen Tür 2008: Am Stand des Ernährungsberatungszentrums zeigen Matthias Clemens (l.) und Stephanie Selig (l. h.) sehr anschaulich, dass eine gesunde Ernährung nicht teuer sein muss. Rund 400 Schüler sowie interessierte Bürger besuchen das DIfE.



11. Oktober: Im Rahmen der Veranstaltung „Zukunftslabor-Interkultureller Dialog in Brandenburg“ stellen Birgit Große (l.), Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht und Anne-Marie Sommer auf dem Wissenschaftsmarkt in Potsdam Daten der EPIC-Studie vor.

19. November: Parlamentarischer Abend der Landesvereinigung außeruniversitärer Forschung in Brandenburg (LAUF) im Landtag Brandenburg. Das DIfE präsentiert den Deutschen Diabetes-Risiko-Test und das Ernährungsmythen-Quiz (Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht).

May 21: Over 120 students at Health Day, organized by *Malteser Treffpunkt Freizeit* and the city of Potsdam (health, school, youth dept.), wanted to know “Do you drink a bag of gummy bears a day?” (Birgit Große, Susann-C. Ruprecht).

June 14: Over 300 visitors taste the bitter side of artificial sweetener saccharin, Long Night of Science, Leibniz Institute of Molecular Pharmacology (FMP) in Berlin-Buch (Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht [l.]).

June 28–July 2: Science Summer in Leipzig. Theme: mathematics in nutritional research (Birgit Große, Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht).

July 8–10 and 14–17: DIfE is a guest at the “Exploratorium”: Antje Pohlmann (l.) demonstrates how many sugar cubes are in gummy bears. Interested children and adults learn about “Taste” and “Energy balance of the body” in interactive workshops (Dr. Gisela Olias, Antje Pohlmann, Susann-C. Ruprecht).

September 25: Open House 2008: At the Nutritional Counseling Center stand, Matthias Clemens (l.) and Stephanie Selig (l. h.) demonstrate why a healthy diet needn't be expensive. Nearly 400 school students and members of the public take advantage of the interesting lectures offered.

October 11: At the event “Laboratory of the future – intercultural dialog in Brandenburg”, data of the EPIC Study are presented by Birgit Große (l.), Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht, and Anne-Marie Sommer at the “Science Market” in Potsdam.

November 19: Parliamentary Evening of the State Association of Non-University Research (LAUF), Brandenburg State Parliament. DIfE presents the German Diabetes Risk Score and the “Nutritional Myths” quiz (Dr. Gisela Olias, Susann-C. Ruprecht).

Das DiE im Hörfunk und TV 2007–2008

(Auswahl)

70

Medium	Titel und Thema der Sendung	Verantwortlicher
ZDF	heute – in Deutschland: Gen-Mutation gegen Fettleibigkeit	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
WDR 5	Leonardo: Diabetes-Test im Internet	Dr. Matthias Schulze
HR	Alles Wissen: Wie gesund ist Fruchtzucker?	Prof. Dr. Annette Schürmann
NDR-Info	LOGO: Duftstoffe und Pheromonrezeptoren	Dr. Dietmar Krautwurst
VOX	Wissenshunger: Wie funktioniert „Schmecken“?	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof, Dr. Gisela Olias
rbb Inforadio	Wissenswertes: Fett ist nicht gleich Fett	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Deutsche Welle	Fit und Gesund: Diäten / In Good Shape: Diets	Prof. Dr. Susanne Klaus
Bayern 2	IQ – Wissenschaft und Forschung: Nutrigenomik – Maßgeschneidertes Essen fürs Individuum	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
ZDF	drehscheibe Deutschland: Würze des Lebens – Wie viel Salz braucht der Mensch?	Dr. Gisela Olias
Antenne Brandenburg	Panorama: Gehirn und Fettstoffwechsel	Prof. Dr. Annette Schürmann
3sat	Wissen aktuell: Wahrhaft nahrhaft	Prof. Dr. Michael Blaut
NDR	Visite: Depression – Schlankheitspille vom Markt genommen	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Premiere	in vivo – das Magazin der Deutschen Krebshilfe: EPIC-Studie: Ernährung und Krebs	Prof. Dr. Heiner Boeing, PD Dr. Tobias Pischon
NDR	Visite: Tierisch gut – Wann ist Fleisch gesund?	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Susann-C. Ruprecht
SWR 1	Der Vormittag: Rosenkohl entgiftet den Körper	Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt
SAT 1	SAT 1 News: Fasten	Prof. Dr. Susanne Klaus
rbb Kulturradio	Hörerstreit: Vor- und Nachteile vegetarischer Ernährung: Wie viel Fleisch gehört auf den Teller?	Susann-C. Ruprecht
ARD	Generation XXL – Die jungen Dicken	Prof. Dr. Annette Schürmann, Angela Kohl
N24	Nachrichten: Nationale Verzehrsstudie	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
RTL	Stern TV: Fast Food gegen Bio	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer, PD Dr. Joachim Spranger
Radio Multi-Kulti	Frühstück – Alles für den Tag: Stress und Zeitnot machen dick	Prof. Dr. Susanne Klaus
Deutschlandradio Kultur	Zeitfragen: Prävention	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
rbb	QUIVIVE: Vitamine: Zu viel des Guten?	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
WDR	Quintessenz: Lebensmittel länger frisch	Dr. Christiana Gerbracht
MDR	Hauptsache Gesund: Ernährung – Die großen Irrtümer	Prof. Dr. Heiner Boeing, Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Power Radio	Potsdam Journal: Mutation im Tbc1d1-Gen schützt vor Übergewicht und Diabetes	PD Dr. Hadi Al-Hasani
WDR	nano: Bitterstoffe	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
HHS HealthBeat (USA)	Prudent diet, longer life	Dr. Christin Heidemann
rbb	Kluge Köpfe: Biokult und Gen-Hysterie: Keine Ahnung, aber überzeugt!	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
BR	Faszination Wissen: Darmbakterien	Prof. Dr. Michael Blaut
MDR 1	Radiomarkt: Dick oder dünn – Das Gehirn entscheidet mit	Prof. Dr. Annette Schürmann
SWR 2	Impuls: Sugar baby love – Eine neue Studie über die tödliche Völlerei	Prof. Dr. Heiner Boeing, PD Dr. Tobias Pischon
SAT 1	Akte 07/ 23: Neue Diät – Trennkost	Dr. Christiana Gerbracht
ORF 1	Dimensionen: Macht ein voller Magen satt?	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer, Dr. Christiana Gerbracht
3sat	nano: Licht ins Dunkel des Ökosystems „menschlicher Darm“	Prof. Dr. Michael Blaut
Radio Eins	Die Profis: Ganz nach meinem Geschmack – Bitter, Süß, Sauer: Ernährungswochen im Exploratorium	Dr. Gisela Olias
ZDF	Morgenmagazin: Glücklich im November – Essen gegen das Stimmungstief	Prof. Dr. Susanne Klaus
Deutschlandfunk	Marktplatz: Geschmackswahrnehmung	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof

Medium	Titel des Beitrags	Verantwortlicher
Spiegel	Gefährliche Plackerei	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Hörzu	Gutes Bauchgefühl	Prof. Dr. Michael Blaut, Prof. Dr. Heiner Boeing
Für Sie	Warum wir Süßes so lieben	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
Die Welt	Wird ein Gen abgeschaltet, schwindet die Fettsucht	Dr. Gisela Olias
Der Tagesspiegel	Mammutkeule in Olivenöl	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Bild	Von Potsdamer Forschern entdeckt: Moppel-Zentrum sitzt im Gehirn	Prof. Dr. Annette Schürmann
Ökotest	World Wide Nepp	Dr. Christiana Gerbracht
Science Daily	Grain fiber and magnesium intake associated with lower risk for diabetes	Dr. Matthias Schulze
Süddeutsche Zeitung	Die Frage: Macht Stress dick?	Prof. Dr. Susanne Klaus
Berliner Zeitung	Kaffee stärkt die Darmflora	Prof. Dr. Michael Blaut
P.M. Fragen & Antworten	Warum produziert der Mensch kein körpereigenes Vitamin C?	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
La Segunda	Identifican mutación genética en ratones que les protege contra diabetes	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Zeit Wissen	Die Macht der Matrix	Prof. Dr. Susanne Klaus
Thüringer Allgemeine	Dicker Bauch erhöht die Gefahr von Prostatakrebs	Prof. Dr. Heiner Boeing, PD Dr. Tobias Pischon
Frankfurter Allgemeine Zeitung	Gesundheitsvorsorge – Testen Sie Ihr Diabetes-Risiko	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Stern Gesund Leben	Von Mäusen und Menschen	Prof. Dr. Annette Schürmann, Heike Vogel, Dr. Reinhart Kluge, Elvira Steinmeyer
Frankfurter Neue Presse	Potsdamer Forscher entschlüsseln Bitter-Geschmackszellen	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof
taz – Die Tageszeitung	Gesundes Murmeltierpolster	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Stern	Wege aus der Jo-Jo-Falle: So nehmen Sie richtig ab und halten Ihr Wunschgewicht	Prof. Dr. Susanne Klaus
La Grande Epoque	Un tour de taille de plus de 120 cm augmente le risque de mort prématurée	PD Dr. Tobias Pischon
Ernährung – Wissenschaft und Praxis	DIOGENES – Neue Wege zur Prävention der Adipositas	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer, Dr. Matthias Schulze, Angela Kohl
Potsdamer Neueste Nachrichten	Gene, Gehen und Genuss	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Die Zeit	Lebensmittel – Gefährliches Alibi	Dr. Christiana Gerbracht
Neue Apotheken Illustrierte	Ballaststoffe gegen Typ-2-Diabetes	Prof. Dr. Heiner Boeing
Stern – Gesund Leben	Die Frucht in Pillen?	Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé
Märkische Allgemeine Zeitung	Bessere Chancen für Frühgeborene: Rehbrücker Institut legt Studie vor	Prof. Dr. Michael Blaut
Financial Times Deutschland	Wenig Fett senkt Brustkrebsrisiko	Prof. Dr. Heiner Boeing
Berliner Kurier	Jeden Tag ein Ei und Ostern auch mal drei?	Dr. Gisela Olias
Ärzte Zeitung	Schlankheits-Gen könnte Weg zu neuem Medikament weisen	PD Dr. Hadi Al-Hasani
Wirtschaftswoche	Vom Essen gejagt	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost
Berliner Morgenpost	Bluttest zeigt Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko	Dr. Cornelia Weikert
Apotheken Umschau	Die Süßmacher	Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer
Time Magazine	Being big around the middle poses big risks	PD Dr. Tobias Pischon
Handelsblatt	Forscher untersuchten Salzsorten – Teures Himalayasalz ist Preis nicht wert	Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof, Natacha Roudnitzky
Medical News Today	'Remote control' for fat metabolism discovered in brain	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Matthias Tschöp
Kölner Stadtanzeiger	Eis im Test – Kalte Sommer-Sünde	Susann-C. Ruprecht

Gäste und Begegnungen

Guests and Meetings



31. Januar 2007: Brandenburger Schüler des Landeseminars zur Vorbereitung der Internationalen Biologieolympiade im Sensoriklabor.

January 31, 2007: Brandenburg school students, preparing statewide for the International Biology Olympics, in DIfE's sensory laboratory.



22. Mai 2007: Mitglieder des Verbands für Wohneigentum Brandenburg e.V. testen ihren Geruchssinn.

May 22, 2007: Members of the association "Wohneigentum Brandenburg" testing their sense of smell.



19. Oktober 2007: Prof. Sabine Kunst (l.), Präsidentin der Universität Potsdam, im Gespräch mit Dr. Hartmut Schulz (m.) und Prof. Hans-Georg Joost (r.).

October 19, 2007: Prof. Sabine Kunst (l.), President of the University of Potsdam, talking with Dr. Hartmut Schulz (c.) and Prof. Hans-Georg Joost (r.).

Das DIfE konnte 2007 und 2008 neben zahlreichen Wissenschaftlern aus aller Welt (siehe Rehbrücker Kolloquien), interessierte Bürger, Schüler- und Seniorengruppen sowie Politiker als Gäste willkommen heißen:

13. Februar 2007: Dr. Georg Munz von der Deutschen Forschungsgemeinschaft besucht das DIfE anlässlich des Symposiums „Pathogenese ernährungsbedingter Funktionsstörungen“.

8. Mai 2007: Austauschschüler aus Dänemark sind zu Gast am DIfE.

27. November 2007: Die Abteilung Wasserwirtschaft vom Umweltministerium besucht das DIfE.

12. Dezember 2007: Prof. Dr. Bernhard van Lengerich und Jim Kirkwood, General Mills, USA, und Dr. Ravi Mennon, Bell Institute for Health and Nutrition, USA, sind zu Gast am DIfE.

21. Januar 2008: Schüler des Evangelischen Gymnasiums Hermannswerder besuchen das DIfE.

9. September 2008: Chol Ung Han und Yu Jong Han, Academy of Health and Food Science, Pyongyang DPR of Korea, besuchen das DIfE.

16. September 2008: Claudia Vallo (BMBF) und Dr. Rudolf Straub vom Projektträger Jülich treffen DIfE-Wissenschaftler.

7. Oktober 2008: Die Berliner Wirtschaftsgespräche e.V. zu Gast am DIfE: Nach der Begrüßung durch Prof. Hans-Georg Joost und Dr. Hartmut Schulz besichtigen die Teilnehmer verschiedene Forschungsabteilungen und sprechen mit führenden Wissenschaftlern.

Ausgewählte Momentaufnahmen sind auf dieser und der folgenden Seite wiedergegeben.



20. September 2007: Vertreter des Französischen Instituts für Agrarforschung (INRA), der Französischen Botschaft und der Leibniz-Gemeinschaft besuchen das DIfE (v.l. Dr. Bernard Charpentier, *Directeur de la Mission aux Relations Internationales*; Prof. Patrick Etiévant, *Directeur du Département Alimentation humaine*; Dr. Xavier Lerverve, *Directeur Scientifique Nutrition humaine et sécurité alimentaire*; Dr. Marion Guillou, *Présidente Directrice Générale de l'INRA*; Prof. Eckard George, Vizepräsident der Leibniz-Gemeinschaft und Direktor des Instituts für Gemüse- und Zierpflanzenbau).

September 20, 2007: Representatives of the French Institute of Agricultural Research (INRA), the French Embassy, and the Leibniz Association visiting DIfE. (from l. to r., Dr. Bernard Charpentier, *Directeur de la Mission aux Relations Internationales*; Prof. Patrick Etiévant, *Directeur du Département Alimentation humaine*; Dr. Xavier Lerverve, *Directeur Scientifique Nutrition humaine et sécurité alimentaire*; Dr. Marion Guillou, *Présidente Directrice Générale de l'INRA*; Prof. Eckard George, Vice president of the Leibniz Association and Director of the Institute for Cultivation of Vegetables and Ornamental Plants).



17.–26. Oktober 2007: Gemäldeausstellung von Prof. Daoud Salman Anad und seinen Schülern im DIfE. Der Künstler (2. v. l.) beim Gedankenaustausch mit interessierten Besuchern.

October 17–26, 2007: Exhibit of paintings by Prof. Daoud Salman Anad and his students, where the artist (2nd from left) has a discussion with visitors.

In 2007 and 2008, DIfE was able to greet numerous researchers from all over the world (see Rehbrücker Lectures), politicians, people from schools and senior groups, and the interested public.

February 13, 2007: Dr. Georg Munz of the DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*) visits DIfE for the symposium „Pathogenesis of nutrition-linked functional disorders“.

May 8, 2007: Danish exchange students tour DIfE.

November 27, 2007: Department of Water Conservancy, Ministry of Environment, visits DIfE.

December 12, 2007: Prof. Dr. Bernhard van Lengerich and Jim Kirkwood, General Mills, USA, and Dr. Ravi Mennon, Bell Institute for Health and Nutrition, USA, visit DIfE.

January 21, 2008: Visit by students of the Hermannswerder Lutheran Secondary School.

September 9, 2008: Chol Ung Han and Yu Jong Han, Academy of Health and Food Science, Pyongyang DPR of Korea, are visitors at DIfE.

September 16, 2008: Claudia Vallo (BMBF) and Dr. Rudolf Straub (Project Management Jülich) visit several departments of DIfE.

October 7, 2008: Representatives of the Berlin Business *“Wirtschaftsgespräche”* are greeted by DIfE's Prof. Hans-Georg Joost and Dr. Hartmut Schulz, then tour several departments and speak with leading researchers.

Selected snapshots are shown here and on the previous page.



25. Juni 2008: Prof. Hans-Georg Joost (r.) empfängt die Geschäftsführerin Dr. Barbara Schneider (l.) und den Dekan Prof. Reimund Gerhard (m.) der Mathematischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam sowie Prof. Gerhard Paul Püschel (h.) vom Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Potsdam.

June 25, 2008: DIfE's Prof. Hans-Georg Joost (r.) welcoming Executive Director Dr. Barbara Schneider (l.) and Dean Prof. Reimund Gerhard (c.), Faculty of Mathematics/Science, and Prof. Gerhard Paul Püschel (b.), Institute of Nutrition, all University of Potsdam.



18. Juni 2008: Dr. Gisela Olias stellt Doktoranden der Humboldt-Universität Berlin das DIfE vor. Anschließend fand ein Gedankenaustausch mit DIfE-Doktoranden statt (Foto: HU Berlin).

June 18, 2008: Dr. Gisela Olias introducing DIfE to doctoral students of the Humboldt University of Berlin. This was followed by a discussion with DIfE doctoral students (photo: HU Berlin).



8. Juli 2008: Prof. Hans-Georg Joost (r.) trifft Bundestagsabgeordnete Katherina Reiche (l.) und Ursula Heinen (m.), Bundestagsabgeordnete und Parlamentarische Staatssekretärin beim Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz.

July 8, 2008: Prof. Hans-Georg Joost (r.) meeting German Bundestag parliamentarians Katherina Reiche (l.) and Ursula Heinen (c.), Parliamentary State Secretary, Federal Ministry of Food, Agriculture, and Consumer Protection.



21. Oktober 2008: Bundestagsabgeordnete Andrea Wicklein (l.) besucht das DIfE (r.: Prof. Hans-Georg Joost).

October 21, 2008: German Bundestag parliamentarian Andrea Wicklein (l.), here with Prof. Hans-Georg Joost (r.), visiting DIfE.



11. Dezember 2008: Biochemie-Studenten der FU Berlin besichtigen die Abteilung Molekulare Genetik.

December 11, 2008: Biochemistry students (Free University of Berlin) on a tour of the Department of Molecular Genetics.

**Vorstand
Board**

Brüning, Silke
Glindemann, Brigitte
Gutsche, Christian
Joost, Hans-Georg, Prof. Dr. Dr.
Kohlmann, Gudrun
Lammersmann, Monika
(ausgeschieden 2007)
Schäfer, Judith, Dr.
Schmidt, Anke, Dr.
Schulz, Hartmut, Dr.
Wagner, Karen, Dr.
Wirth, Stephanie

**Abteilung Molekulare Genetik
Department of Molecular Genetics**

Batram, Claudia, Dr.
Behrens, Maik, Dr.
Biedasek, Katrin, Ökothrophologin
(M.Sc.) (ausgeschieden 2008)
Born, Stephan, Dipl.-Biochem.
Brockhoff, Anne, Dipl.-Ern.-Wiss.
Bromke, Marta, Biotechnologin
(M.Sc.)
Bufe, Bernd, Dr. (ausgeschieden
2007)
Buyandelger, Byambajav, Dr.
(ausgeschieden 2007)
Chudoba, Elke
Demgensky, Stefanie
Hübner, Sandra, Dipl.-Biol.
Kohl, Susann, Biochemikerin (M.Sc.)
Krautwurst, Dietmar, Dr.
(ausgeschieden 2008)
Kuhn, Christina, Dr. (ausgeschieden
2007)
Kuhnert, Robert
Lorse, Martina
Loßow, Kristina, Dipl.-Ern.-Wiss.
Maischack, Horst
Meyerhof, Wolfgang, Prof. Dr.
Nitschke, Silvia, Dipl.-Ern.-Wiss.
(ausgeschieden 2008)
Pyrski, Martina, Dr. (ausgeschieden
2007)
Redel, Ulrike
Reichling, Claudia, Dipl.-Biotechnol.
Riedel, Katja, Dipl.-Nat.
Rose, Sebastian (ausgeschieden
2007)
Roudnitzky, Natacha,
Ernährungswissenschaftlerin
(M.Sc.)
Schmidt, Sabine, Dipl.-Biol.
(ausgeschieden 2008)
Schmidt, Stefan, Dr.
Schöley-Pohl, Ellen
Schrüder, Renate
Schultz, Stefanie
Shi, Peng, Dr. (ausgeschieden 2008)
Shirokova, Elena, Dr. (ausgeschieden
2007)

Stähler, Frauke, Dr.
Thalmann, Sophie, Dipl.-Biochem.
Voigt, Anja, Dipl.-Biotechnol.
Winnig, Marcel, Dr. (ausgeschieden
2007)

**Abteilung Pharmakologie
Department of Pharmacology**

Boche, Nicole (ausgeschieden 2008)
Borchert, Carolin
Brönneke, Hella, Dr. (ausgeschieden
2007)
Buchmann, Jana, Dipl.-Biochem.
Chadt, Alexandra, Dipl.-Biol.
Dokas, Janine, Dipl.-Biochem.
Dreja, Tanja, Dipl.-Biochem.
Fahrenwaldt, Cornelia, Dipl.-Biol.
(ausgeschieden 2008)
Großmann, Peggy
Joost, Hans-Georg, Prof. Dr. Dr.
Kaiser, Daniel, Molekularbiologe
(M.Sc.)
Karasinsky, Anne
Kirchner, Henriette, Dipl.-Ern.-Wiss.
Kluge, Reinhart, Dr.
Kluth, Oliver, Dipl.-Biochem.
Laake, Janet, Dipl.-Ern.-Wiss.
Leicht, Katja, Dipl.-Ern.-Wiss.
Mirhashemi, Farshad, Pharmazeut
Neschen, Susanne, Dr.
(ausgeschieden 2008)
Neumann, Franziska, Dipl.-Nat.
Niehaus, Monika
Plaue, Carola
Rath, Michaela
Scherneck, Stephan, Dr.
Schmolz, Katja, Dipl.-Biol.
(ausgeschieden 2007)
Schulz, Nadja, Dipl.-Ern.-Wiss.
Seelig, Anett
Strohm, Daniela, Dipl.-Oecotroph.
Tischer, Sina, Dipl.-Ern.-Wiss.
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.
(ausgeschieden 2007)
Bernhardt, Ulrike, Dr.
(ausgeschieden 2008)
Gawlik, Verena, Dipl.-Biol.
Hesse, Deike, Dipl.-Biol.
Hommel, Angela, Dr.
(ausgeschieden 2008)

Jaschke, Alexander, Dipl.-Biochem.
Rischke, Brigitte
Schmith, Anika, Dipl.-Biol.
Schürmann-Bartsch, Annette,
Prof. Dr.
Teichmann, Andrea
Zahn, Claudia, Dr. (ausgeschieden
2008)

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

Albrecht, Petra
Fleißner, Christine, Dipl.-Biol.
Friedrich, Maika, Dipl.-Ern.-Wiss.
Hof, Jana, Dipl.-Ern.-Wiss.
Katterle, Yvonne, Dr. (ausgeschieden
2007)
Keipert, Susanne, Dipl.-Biol.
Klaus, Susanne, Prof. Dr.
Noatsch, Anne, Dipl.-Ern.-Wiss.
Petzke, Klaus-Jürgen, Dr.
Schaller, Karin
Scherbarth, Frank, Dr.
(ausgeschieden 2008)
Sylvester, Antje

**Abteilung Klinische Ernährung
Department of Clinical
Nutrition**

Andres, Janin, Dipl.-Biochem.
(ausgeschieden 2008)
Bobbert, Thomas, Dr.
(ausgeschieden 2007)
Böhm, Brigitte
Bumke-Vogt, Christiane, Dr.
El-Awad, Samja (ausgeschieden
2007)
Fischer-Rosinsky, Antje, Dr.
(ausgeschieden 2008)
Gögebakan, Özlem, Dr.
Göhring, Isabel, Dr.
Gölke, Birgit (ausgeschieden 2007)
Gründel, Sindy, Dr. (ausgeschieden
2007)
Hanebuth, Katrin, Dipl.-Ing.
Hannemann, Melanie
Henkel, Anja
Heuer, Susanne, Dipl.-LMChem.
(ausgeschieden 2008)
Hoffmann, Daniela
Horchler, Birgit
Hornemann, Silke, Medizinerin
Huckauf, Nadine (ausgeschieden
2007)
Jahn, Beate († 2008)
Kohl, Angela, Dipl.-Oecotroph.
Kuhlow, Doreen, Dr.

Loeffelholz, Christian von, Dr.
Mauer, Sandra
Möhlig, Matthias, PD Dr.
(ausgeschieden 2007)
Müller, Friederike, Medizinerin
Osterhoff, Martin, Dr.
Pfeiffer, Andreas, Prof. Dr.
Pivovarova, Olga, Biologin (M.Sc.)
Richter, Susann
Rudovich, Natalia, Dr.
(ausgeschieden 2008)
Sabath, Markus, Dipl.-Biol.
Schmidt, Berit
Schüler, Rita, Dipl.-Ern.-Wiss.
Schultz, Tim-Julius, Dr.
(ausgeschieden 2007)
Simon, Kristin
Spranger, Joachim, Prof. Dr.
(ausgeschieden 2007)
Sprengel, Katrin
Sucher, Stephanie, Dipl.-Ern.-Wiss.
Treu, Katja
Voigt, Anja, Dr. (ausgeschieden
2008)
Wagner, Andreas
Wegewitz, Uta, Dr. (ausgeschieden
2007)
Weickert, Martin, Dr.
Ziegenhorn, Andrea

**Abteilung Epidemiologie
Department of Epidemiology**

Behling, Kay
Bergmann, Manuela, Dr.
Bernigau, Wolfgang
Boeing, Heiner, Prof. Dr.
Buijsse, Brian, Dr.
Cordero González, Zorabel, Master
of Nutrition (ausgeschieden
2008)
Czullay, Birgit
Dahm, Stefan, Dr. (ausgeschieden
2007)
Drogan, Dagmar, Dipl.-Ern.-Wiss.
Fisher, Eva, Dr.
Fleischhauer, Wolfgang, Mediziner
Harttig, Ulrich, Dr.
Haubrock, Jennifer, Dipl.-Ghl.
Heidemann, Christin, Dr.
(ausgeschieden 2008)
Hoffmann, Kurt, Dr. († 2007)
Holmberg, Christine, Dr.
(ausgeschieden 2007)
Illner, Anne-Kathrin, Dipl.-Ern.-Wiss.
Knüppel, Sven, Dipl.-Math.
Kohlsdorf, Ellen
Kröger, Janine, Dipl.-Ern.-Wiss.
Kühn, Kathrein
Nöthlings, Ute, Dr.
Piechot, Herbert
Pischon, Tobias, PD Dr.
Rüsten, Anne von, Dipl.-Ern.-Wiss.
Schienkiewitz, Anja, Dr.

Schütze, Madlen, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Schulze, Matthias, Prof. Dr.
 (ausgeschieden 2008)
 Sluik, Diewertje, Ernährungs- und
 Gesundheitswissenschaftlerin
 (M.Sc.)
 Steffen, Annika, Dipl.-Oecotroph.
 Teichmann, Andrea
 Vulprecht, Dagmar
 Wagner, Karen, Dr.
 Weeske, Gabriele
 Weikert, Cornelia, Dr.
 Winkler, Cathrin, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2008)

**Abteilung
 Ernährungstoxikologie
 Department of Nutritional
 Toxicology**

Baasanjav Gerber, Chimgee,
 Biologin (M.Sc.)
 Bakhiya, Nadiya, Dr.
 Batke, Monika, Dr. (ausgeschieden
 2007)
 Bauer-Marinovic, Morana, Dr.
 Braune, Sabine
 Dobbernack, Gisela, Dipl.-Biol.
 Donath, Claudia, Dipl.-Ern.-Wiss.
 (ausgeschieden 2008)
 Engst, Wolfram, Dr.
 Florian, Simone, Dr.
 Glatt, Hans-Rudolf, Prof. Dr.
 Gumz, Christine
 Katschak, Andrea
 Knuth, Brigitte
 Kollock, Ronny, Dr.
 Meinl, Walter, Dr.
 Meyer, Elisabeth
 Monien, Bernhard, Dr.
 Müller, Carolin, Dipl.-LMChem.
 Scholtyssek, Martina
 Schwenk, Jutta
 Sommer, Yasmin, Dr.
 (ausgeschieden 2007)
 Wend, Korinna, Dipl.-Ern.-Wiss.

**Abteilung Gastrointestinale
 Mikrobiologie
 Department of Gastrointestinal
 Microbiology**

Alpert, Carl-Alfred, Dr. habil.
 Becker, Natalie, Dipl.-LMChem.
 Blaut, Michael, Prof. Dr.
 Braun, Jonathan, Dipl.-Biochem.
 Braune, Annett, Dr.
 Brodziak, Frances, Dipl.-Biol.
 Budnowski, Julia, Dipl.-Biol.
 Gruhl, Bärbel
 Gühler, Anke
 Haeger, Jeanett (ausgeschieden
 2008)

Hanisch, Christiana, Dipl.-Oecotroph.
 (ausgeschieden 2007)
 Hanske, Laura, Dr. (ausgeschieden
 2008)
 Henderson, Gemma, Dr.
 (ausgeschieden 2008)
 Hübel, Nora, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Junick, Jana, Dipl.-Biol.
 Kutschera, Maren, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Loh, Gunnar, Dr.
 Matthies, Anastasia, Dipl.-Biochem.
 Reichardt, Nicole, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Sauer, Patrick, Dipl.-Biochem.
 (ausgeschieden 2007)
 Schindler, Regine
 Schmidt, Sabine
 Urbich, Marion
 Vogel-Scheel, Jacqueline,
 Dipl.-Biochem.
 Wohlgemuth, Steffen,
 Dipl.-Ern.-Wiss.

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

Banning, Antje, Dr. (ausgeschieden
 2008)
 Bittner, Jörg-Uwe
 Brigelius-Flohé, Regina, Prof. Dr.
 Deubel, Stefanie
 Haack, Michael, Dr.
 Heine, Markus, Dr.
 Kipp, Anna, Dipl.-Oecotroph.
 Klein, Christian, Dr. (ausgeschieden
 2007)
 Krehl, Susanne, Dipl.-Biol.
 Krohn, Elvira
 Löwinger, Maria, Dipl.-Ern.-Wiss.
 Nell, Sandra, Dipl.-Biol.
 Schindler, Regine
 Schmitmeier, Stephanie, Dr.

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

Edwards, Ariane
 Gericke, Damaris (ausgeschieden
 2008)
 Grüner, Ines
 Güldenpenning, Siegfried
 Hase, Birgit (ausgeschieden 2008)
 Kluge, Reinhart, Dr.
 Köllner, Katrin
 König, Svetlana
 Krause, Janet
 Kröner, Janina
 Lehmann, Ute
 Liehl, Beate, Dr.
 Mattern, Jasmin
 Olléon, Sarah (ausgeschieden 2007)
 Plau, Carola

Sartig, Stephanie
 Schnaak, Andreas
 Schulz, Roger
 Siedentopf, Alexandra
 (ausgeschieden 2007)
 Steinmeyer, Elvira
 Thom, Elke
 Wagner-Hopf, Astrid
 Weinert, Kerstin

**Ernährungsberatungszentrum
 Nutritional Counseling Center**

Gerbracht, Christiana, Dr.
 Hofmann, Christine

**Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
 Press and Public Relations**

Olias, Gisela, Dr.
 Ruprecht, Susann-Cathérine, Dipl.-
 Ern.-Wiss.

**Bibliothek
 Library**

Heidmann, Regine (ausgeschieden
 2007)
 Kollhof, Dagmar

**Informationstechnik
 Information Technology**

Bäther, Olaf (ausgeschieden 2008)
 Kozerke, Wolfgang, Dr.
 (ausgeschieden 2007)
 Lux, Wolfgang
 Munzke, Michael
 Senst, Andreas
 Taubert, Dieter
 Woitkowiak, David (ausgeschieden
 2007)

**Personal- und Sozialwesen
 Personnel Department**

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

**Haushalts- und
 Rechnungswesen
 Bookkeeping Department**

Döring, Ann-Cathrin
 Draeger, Angelika

Krüger, Anja
 Liebe, Erika
 Wilke, Michaela

**Technik / Betrieb
 Technical and Service
 Department**

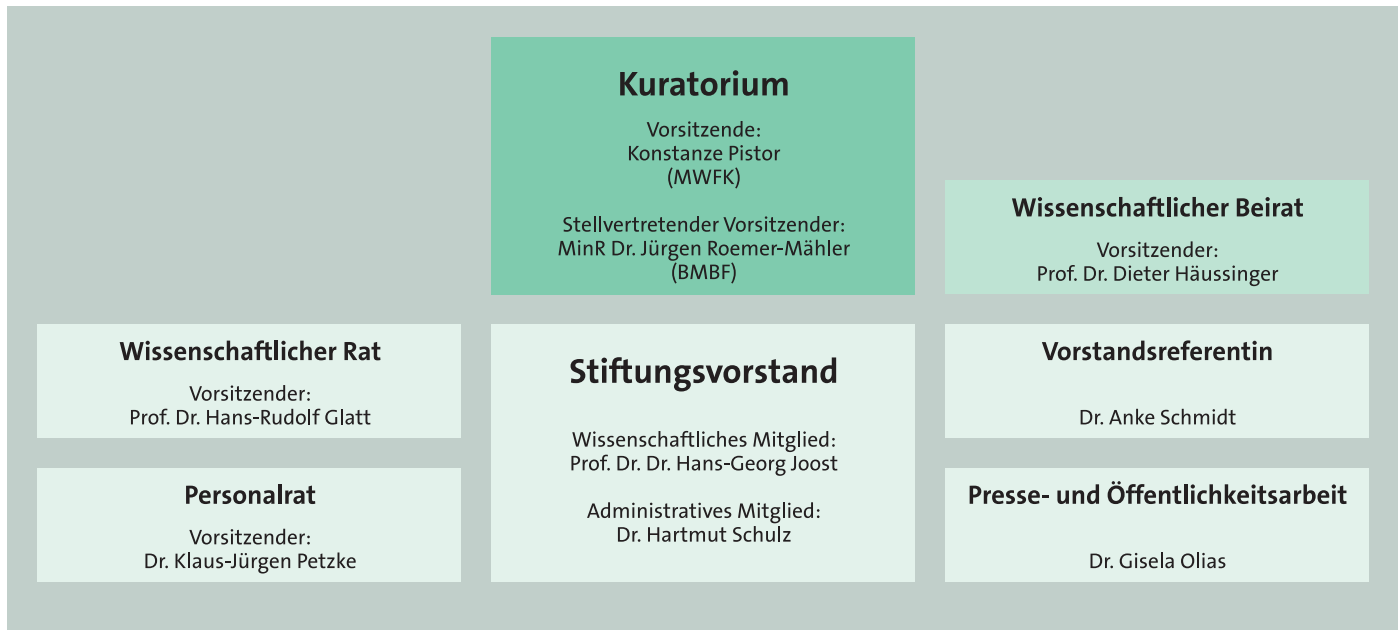
Bünsch, Mario
 George, Reinhard
 Kirchner, Reiner
 Liefeld, Mario
 Luckmann, Andreas
 Retusch, Michael
 Roeder, Ralph-Thomas
 Rudolph, Mario
 Witzmann, Olaf (ausgeschieden
 2007)
 Wuthe, Ralf

**Allgemeine Dienste / Beschaffung
 General Administration /
 Purchasing Department**

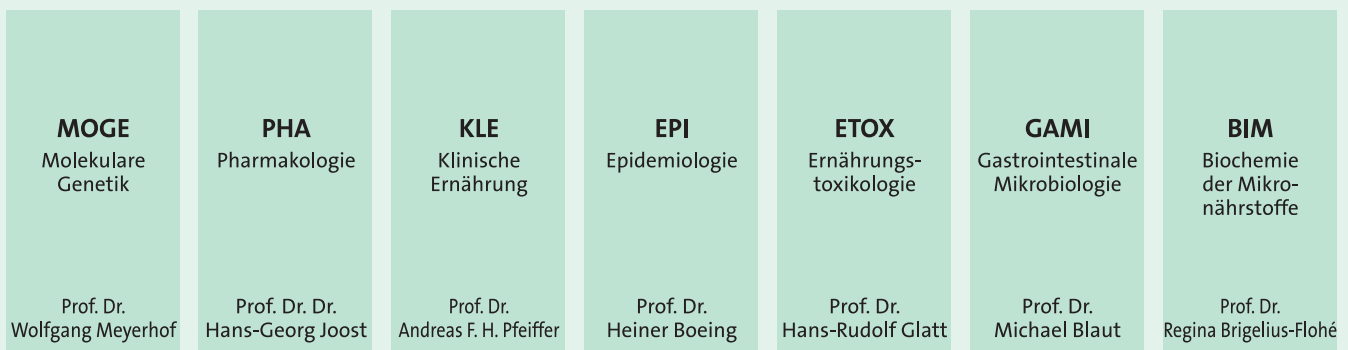
Gräser, Marina
 Heinrich, Helge
 Hirsch, Friedhelm
 Krause, Marion
 Osché, Elke
 Pester, Silvia
 Stüber, Linda (ausgeschieden 2008)

**Auszubildende
 Apprentices**

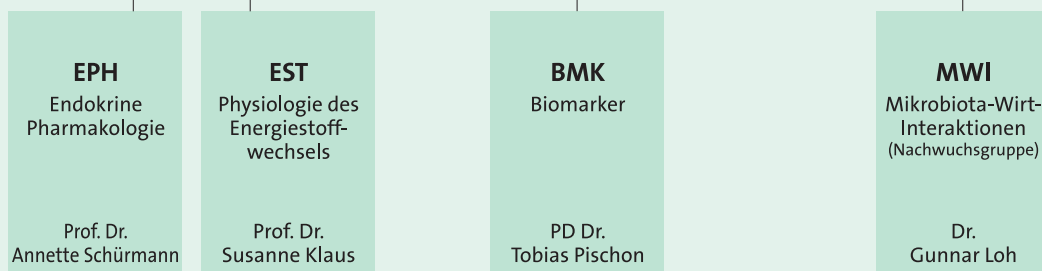
Bartylla, Christian
 Börnert, Marie (ausgeschieden
 2007)
 Frenzel, Sarah
 Großmann, Kathleen
 Jungnickel, Christin
 Sommer, Anne-Marie
 Woithe, Tom



Forschende Abteilungen



Arbeitsgruppen



Zentrale Einrichtungen und Administration



Kuratorium
Advisory Board

Vorsitzende
Chairperson

Frau Konstanze Pistor, Potsdam

Stellvertr. Vorsitzender

Vice Chairperson

MinR Dr. Jürgen Roemer-Mähler, Bonn

Mitglieder

Members

Prof. Dr. Gudrun Brockmann, Berlin

Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Berlin

Prof. Dr. Dieter Häussinger, Düsseldorf

Dr. Astrid Potz, Bonn

Prof. Dr. Walter Rosenthal, Berlin

Prof. Dr. Bernd Walz, Potsdam

Prof. Dr. Otmar Wiestler, Heidelberg

Wissenschaftlicher Beirat
Scientific Advisory Board

Vorsitzender

Chairperson

Prof. Dr. Dieter Häussinger, Düsseldorf

Mitglieder

Members

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

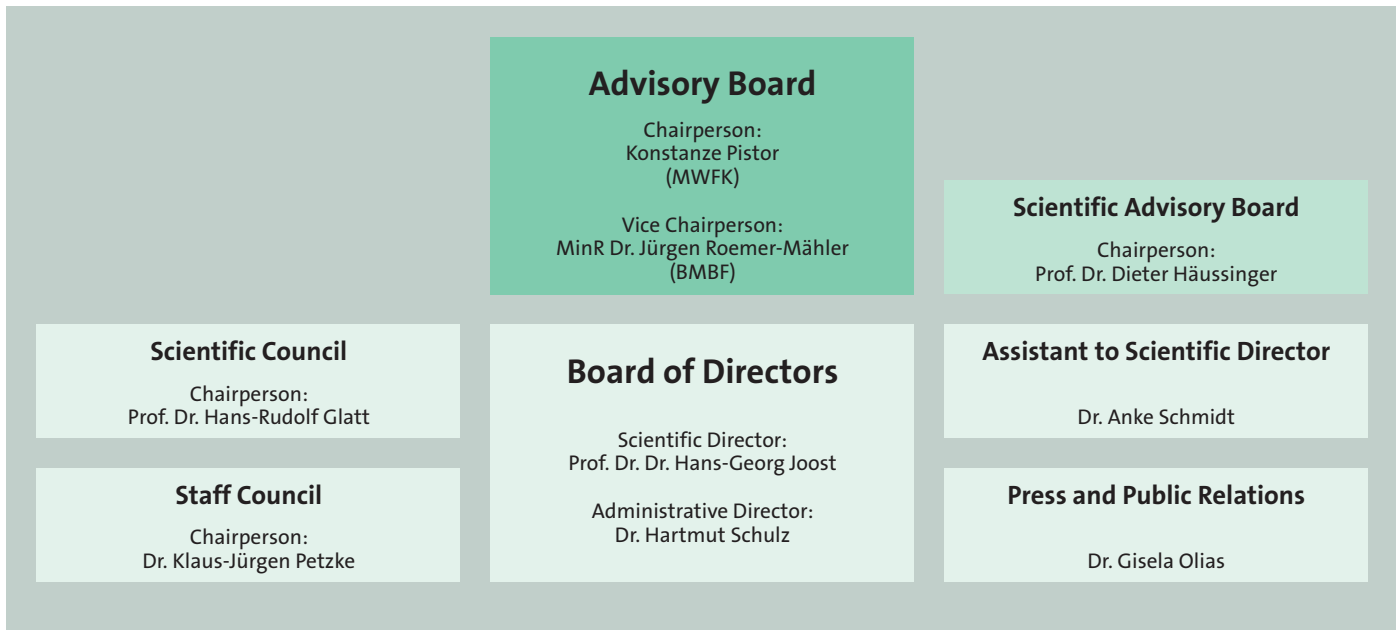
Prof. Dr. Walter Rosenthal, Berlin

Prof. Dr. Thorkild Sørensen, Kopenhagen/Dänemark

Prof. Dr. Otmar Wiestler, Heidelberg

Organization Chart

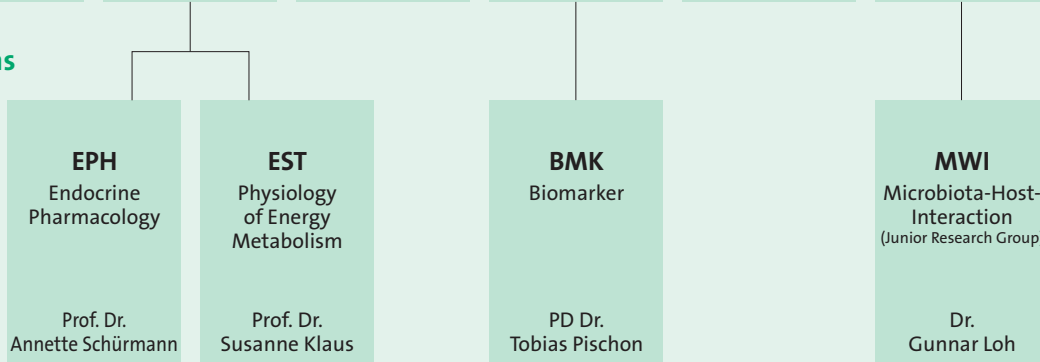
As of December 31, 2008



Research Departments



Sections



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:

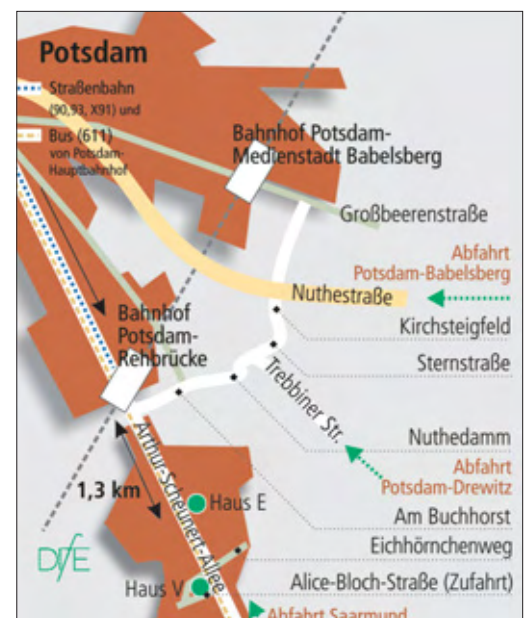
mit dem Bus 611 ab „Potsdam Hauptbahnhof“ bis Haltestelle „Ernährungsinstitut“ (fährt i.d.R. stündlich), mit den Straßenbahnlinien 91 oder 93 bis Endhaltestelle „Bahnhof-Rehbrücke“, dann weiter mit dem Bus 611 bis Haltestelle „Ernährungsinstitut“ (fährt i.d.R. stündlich) oder zu Fuß ca. 1,3 km auf der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

von Berlin:

mit dem Regionalexpress (RE7) 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 (RE1) ab Bahnhof „Alexanderplatz“, „Friedrichstraße“, „Berlin Hauptbahnhof“ 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 Märkischen Regiobahn (MR33) 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 oder -Schönefeld, dann wie oben beschrieben weiter mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder einem Mietwagen/Taxi





Innenhof, Haus E
Courtyard, building E



DIfE-Gästehaus, Gelände E
DIfE guest house, premises E



Otto-Warburg-Laboratorium, Gelände V
Otto Warburg Laboratory, premises V



Alte Villa, Gelände V
Old mansion, premises V

Kontakt/Contact:

Deutsches Institut für
Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Nuthetal

Telefon: +49 (0)33 200 88 335
Telefax: +49 (0)33 200 88 503
E-Mail: presse@dife.de
Web: www.dife.de

Das DIfE ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft (WGL)

Zur Leibniz-Gemeinschaft gehören zurzeit 86 Forschungsinstitute und Serviceeinrichtungen für die Forschung sowie drei assoziierte Mitglieder. Die Ausrichtung der Leibniz-Institute reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Sozial- und Raumwissenschaften bis hin zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute bearbeiten gesamtgesellschaftlich relevante Fragestellungen strategisch und themenorientiert. Dabei bedienen sie sich verschiedener Forschungstypen wie Grundlagen-, Groß- und anwendungsorientierter Forschung. Sie legen neben der Forschung großen Wert auf wissenschaftliche Dienstleistungen sowie Wissenstransfer in Richtung Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Sie pflegen intensive Kooperationen mit Hochschulen, Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Das externe Begutachtungsverfahren der Leibniz-Gemeinschaft setzt Maßstäbe. Jedes Leibniz-Institut hat eine Aufgabe von gesamtstaatlicher Bedeutung. Bund und Länder fördern die Institute der Leibniz-Gemeinschaft daher gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen etwa 14.200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, davon sind ca. 6.500 Wissenschaftler, davon wiederum 2.500 Nachwuchswissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,1 Mrd. Euro, die Drittmittel betragen etwa 230 Mio. Euro pro Jahr.

Näheres unter
www.leibniz-gemeinschaft.de



**Leibniz
Gemeinschaft**

DIfE is member of the Leibniz Association (WGL)

The Leibniz Association is a network of 86 scientifically, legally and economically independent research institutes and scientific service facilities. Leibniz Institutes perform strategic and thematically oriented research and offer scientific service of national significance and strive for scientific solutions for major social challenges.

Leibniz Institutes employ more than 14,200 employees, thereof 6,500 are academics, including 2,500 junior scientists. Leibniz Institutes maintain 2,200 major national and 1,300 international scientific cooperations. About 2,300 foreign scientists come for temporary work at Leibniz Institutes each year. Third party funds of 230 million Euro per year indicate high competitiveness and excellence.

Leibniz Institutes have collected 26 million Euro from the European Union, 45 million Euro from the *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (German Research Foundation, DFG) and 59 million Euro from industry co-operations in 2007. The total budget of all Leibniz Institutes amounts to more than 1.1 billion Euro.

Leibniz Institutes contribute to clusters of excellence on fields as Mathematics, Optic Technologies, Materials Research, Medicine, Climate and Environmental Research, Bio- and Nanotechnology as well as humanities, economics and social sciences. Leibniz Institutes foster close cooperations with universities, industry, and other research institutes, both in Germany and abroad. The Leibniz Association has developed a comprehensive system of quality management. In the unique peer review evaluation process, independent experts assess every institute at regular intervals.

www.leibniz-association.eu

www.dife.de

