



**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

**DZG** DEUTSCHE ZENTREN  
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

Jahresbericht

2012

---

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung ist ein nationaler Verbund, gefördert von Bund und Ländern, der Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung bündelt und Grundlagenforschung und klinische Anwendung im Sinne der translationalen Forschung verzahnt.

# Inhalt

<b>Erreichtes im DZD</b>	<b>4</b>
<b>Vorwort</b>	<b>5</b>
<b>Über das DZD</b>	<b>6</b>
<b>DZD-Forschungsprogramm</b>	<b>8</b>
<b>Wissenschaft: Translation im Fokus</b>	
Liegt das Diabetesrisiko in den Genen?	12
Dem Diabetes früher auf der Spur	14
Ist Diabetes (auch) Kopfsache?	16
Diabetes mellitus – eine Frage des Lebensstils?	18
Wenn die Insulinquelle versiegt	20
Risikoabschätzung als erster Schritt zur Prävention	22
<b>Forschungsinfrastrukturen im DZD</b>	<b>24</b>
<b>Zusammenarbeit im DZD</b>	<b>26</b>
<b>Externe Kooperationen</b>	<b>27</b>
<b>Den Nachwuchs fördern</b>	<b>28</b>
<b>DZD in der Öffentlichkeit</b>	<b>30</b>
<b>Daten und Fakten</b>	
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung	32
Wissenschaftliche Leistungen	33
Finanzen und Personal	34
Organisation und Gremien	36
DZD-Standorte	38
<b>Impressum</b>	<b>43</b>

## Erreichtes im DZD – 2012

- Translationale Diabetesforschung durch enge Vernetzung und gemeinsame Projekte von Grundlagenforschern und Klinikern
- DZD-Prädiabetes-Kohorte – mit 8.106 Patienten deutschlandweit einzigartig. 2012 erste Publikation eingereicht
- Harmonisierte Phänotypisierungsstrategien und Techniken für vier multizentrische klinische Studien im DZD. Bisher 800 Patienten eingeschlossen
- Kohorten-übergreifende Analysen zur Identifizierung neuer Biomarker für Diabetes und Prädiabetes
- Deutsche Diabetes-Mausklinik als Plattform für translationale Diabetesforschung im DZD etabliert
- DZD-Methodenpool für Pankreasforschung – erste deutsche humane Inselzellgewebekbank
- „DZD Biobankenportal“ – 80.000 größtenteils umfangreich charakterisierte humane Bioproben stehen im DZD zur Verfügung
- Erhöhte nationale und internationale Sichtbarkeit der deutschen Diabetesforschung durch starke Präsenz des DZD in den Medien und auf Kongressen
- DZD-Nachwuchsförderprogramm gestartet – Nachwuchswissenschaftler zu Experten für interdisziplinäre und translationale Diabetesforschung ausbilden

# Vorwort

„Eine Zukunft ohne Diabetes“ – zu diesem Ziel wollen wir im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) mit exzellenter Forschung und einem raschen Transfer der Ergebnisse in die medizinische Praxis beitragen. Die starke Zunahme des Diabetes mellitus bringt das deutsche Gesundheitssystem an die Grenzen seiner Belastbarkeit. Schwere Folgeerkrankungen, die Augenlicht und Füße schädigen und sogar das Leben bedrohen, stellen für Betroffene und ihre Familien eine große Bürde dar. Als Diabetesforscher arbeiten wir für diese Patienten und wollen mit wirksamen personalisierten Präventions- und Therapiekonzepten den Diabetes verhindern bzw. die Behandlung verbessern. Hierfür ist ein umfassendes Verständnis von Entstehung und Verlauf dieser multifaktoriellen Erkrankung vonnöten. Im DZD erzielen wir mit einem systemischen, integrativen Forschungsansatz, der verschiedene Forschungsdisziplinen vereint, vielversprechende neue Erkenntnisse. Die enge Zusammenarbeit von Grundlagenforschern und Klinikern ermöglicht eine zeitnahe Verwertung dieser Ergebnisse. Aber auch umgekehrt, Beobachtungen aus dem klinischen Alltag regen neue praxisrelevante Projekte in der Grundlagenforschung an.

Die fünf Partner des DZD blicken auf ein sehr erfolgreiches Jahr 2012 zurück. Mit Prof. Nawroth vom Universitätsklinikum Heidelberg und Prof. Wolf von der Ludwig-Maximilians-Universität in München konnten wir zwei erfahrene Experten im Bereich der Diabetesforschung als assoziierte Mitglieder fürs DZD gewinnen. Unser wissenschaftlicher

Beirat zeigte sich zu Jahresende beeindruckt von den Forschungsergebnissen im DZD, von unserer exzellenten wissenschaftlichen Publikationsleistung, von der intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit und vom Aufbau neuer Forschungsinfrastrukturen. Die zahlreichen Aktivitäten zur Nachwuchsförderung und zur Öffentlichkeitsarbeit fanden beim wissenschaftlichen Beirat großen Anklang. Ausführungen dazu finden Sie im vorliegenden Jahresbericht.

Die Exzellenz und das Engagement unserer Wissenschaftler und Kollegen sind maßgeblich für den wissenschaftlichen Erfolg im DZD. Aus diesem Grund fördern wir im DZD ein Miteinander, das auf Kooperation, Innovation, Leidenschaft und Leistung basiert. Weiterhin möchten wir junge Ärzte und Naturwissenschaftler für die Diabetesforschung begeistern. Mit unserem Nachwuchsprogramm wollen wir nicht „Alleskönner“ ausbilden, sondern Spezialisten für das Krankheitsbild Diabetes mit einer breiten Perspektive: medizinisches Know-How für Naturwissenschaftler – fundierte Forschungspraxis für Mediziner.

Mit unseren fünf Forschungsprogrammen wollen wir einen Beitrag zu einer besseren Gesundheit der Menschen leisten. Und nach dem Motto „Wissen ist die beste Vorsorge“ ist uns die Information von interessierten oder vom Diabetes betroffenen Mitbürgern ein großes Anliegen.

Voller Energie und neuer Ideen blicken wir mit großer Zuversicht einem wissenschaftlich erfolgreichen 2013 entgegen.



*Häring*

Prof. Dr. Dr. h. c. H.-U. Häring



*Roden*

Prof. Dr. M. Roden



*Hrabě de Angelis*

Prof. Dr. M. Hrabě de Angelis



*Solimena*

Prof. Dr. M. Solimena



*Joost*

Prof. Dr. Dr. H.-G. Joost

# Über das DZD

## Fünf starke Partner im Forschungsverbund

### Interdisziplinäre Diabetesforschung zum Wohle des Patienten

Die starke Zunahme des Typ-2-Diabetes in der alternden Bevölkerung, aber auch des Typ-1 bei Kindern und Jugendlichen, stellt das deutsche Gesundheitssystem in den kommenden Jahren vor große Herausforderungen. Umso wichtiger ist es, durch neue wissenschaftliche Ergebnisse wirksame Präventions- und Behandlungsmaßnahmen zu entwickeln und so der Entstehung bzw. dem Fortschreiten des Diabetes Einhalt zu gebieten.

### DZD kurzgefasst

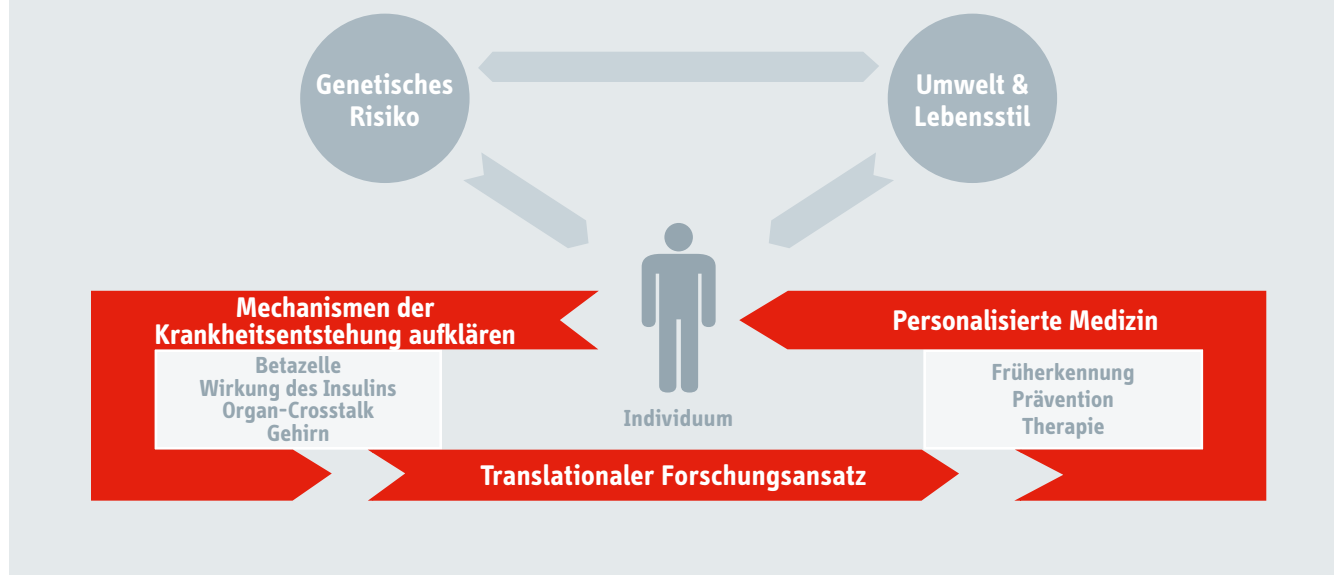
Mit dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) hat das Bundesministerium für Forschung und Bildung (BMBF) 2009 einen nationalen Forschungsverbund gegründet, in dem Grundlagenforscher und Kliniker Hand in Hand an neuen personalisierten Präventions- und Therapiestrategien arbeiten. Das übergeordnete Ziel ist es, dank beschleunigter Translation zeitnah Forschungsergebnisse in die medizinische Versorgung zu bringen.

Im DZD bündeln fünf führende Forschungseinrichtungen unter der strategischen Leitung von den fünf Standortprechern ihre Kräfte: das Deutsche Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU), das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM) und das Paul Langerhans Institut des Carl Gustav Carus Universitätsklinikums Dresden (PLID). Die Geschäftsstelle des DZD hat ihren Sitz am Helmholtz Zentrum München.



### Translation der Forschungsergebnisse

Unter der Maxime „rascher Wissenstransfer aus dem Labor zum Patienten und auch zurück“ gehen interdisziplinäre Teams im DZD den Ursachen des Diabetes eng vernetzt auf den Grund. Auf der Basis von Ergebnissen aus dem Labor, aus epidemiologischen Untersuchungen und aus klinischen Beobachtungen werden Hypothesen entwickelt, die die DZD-Wissenschaftler in Modellen auf Zell- und Tierebene und in klinischen Studien untersuchen. Diese Ergebnisse können die Basis für neue Behandlungskonzepte in der medizinischen Praxis bilden und stellen die Grundlage für die Entwicklung innovativer Ansätze in der Diagnose und in der individualisierten Prävention und Behandlung von Diabetes dar.



### Aktiver Forschungsverbund

Im interdisziplinären Umfeld des DZD wird ein zukunftsweisender, translationaler Forschungsansatz im wissenschaftlichen Alltag aktiv gelebt. Forschungsaufenthalte der Wissenschaftler an DZD-Partnerinstituten sowie regelmäßige Workshops und eine Onlineplattform, das „DZD PartnerNet“, vereinfachen und intensivieren die interne Zusammenarbeit und Kommunikation. Mit den „DZD Grants“ werden vielversprechende standortübergreifende Forschungsvorhaben insbesondere von talentierten Jungwissenschaftlern finanziert. Veranstaltungen des DZD-Nachwuchsförderprogramms („DZD Training & Education Program“), wie die „DZD Satellite Workshops“ und die „DZD Training Courses“, unterstützen Netzwerkaktivitäten und die interdisziplinäre Ausbildung. Herausragende Präsentationen der jungen Talente auf Fachkongressen werden mit den „DZD Awards“ ausgezeichnet.

### Zukunftsweisende Netzwerkprojekte

In fünf Forschungsprogrammen untersuchen die DZD-Wissenschaftler in standort- und disziplinübergreifenden Verbundprojekten die molekularen Grundlagen und die Entstehung und den Verlauf von Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Die Ausrichtung und Qualität der Forschungsvorhaben und der Ergebnisse wird in regelmäßigen Begutachtungen durch einen internationalen wissenschaftlichen Beirat sowie durch externe, hochkarätig besetzte Gremien geprüft.

### Fazit

Diabetes gehört mit ca. 6 Millionen diagnostizierten Fällen und einer sehr hohen Dunkelziffer zu den am stärksten verbreiteten Volkskrankheiten in Deutschland. Die Wissenschaftler des DZD ziehen an einem Strang, um mit exzellenter zukunftsweisender Forschung durch neue Präventionsmaßnahmen und Therapien zu einer „Zukunft ohne Diabetes“ beizutragen.

### DZD-Forschungsprogramm

<b>A</b>	<b>Klinische Studien</b>	Weiterentwicklung von <b>personalisierten Präventions- und Therapieansätzen</b>
<b>B</b>	<b>In vivo Studien und Molekulare Mechanismen</b>	Aufklärung ( <b>patho</b> -)physiologischer <b>Mechanismen</b> , die dem Diabetes zugrunde liegen
<b>C</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>Umwelt, Lebensstil und Gene</b> : Rolle beim Diabetes und Identifizierung neuer <b>Biomarker</b>
<b>D</b>	<b>Langerhans'sche Inseln und Betazellen</b>	<b>Erhaltung und Wiederherstellung</b> der Aktivität von Betazellen
<b>E</b>	<b>Wirkstoffforschung und Entwicklung</b>	Entdeckung, Validierung und Weiterentwicklung neuer <b>Wirkstoffkandidaten und Angriffspunkte</b> für neue Medikamente

# DZD-Forschungsprogramm

## Translationale Diabetesforschung zum Wohle des Patienten

Nach einer kurzen Übersicht zu den thematischen Schwerpunkten des DZD-Forschungsprogramms werden in der Rubrik „Wissenschaft – Translation im Fokus“ (Seite 12 bis 23) ausgewählte Forschungsergebnisse des DZD vorgestellt, die 2012 in Journalen mit Peer-Review veröffentlicht wurden.

### A Klinische Studien

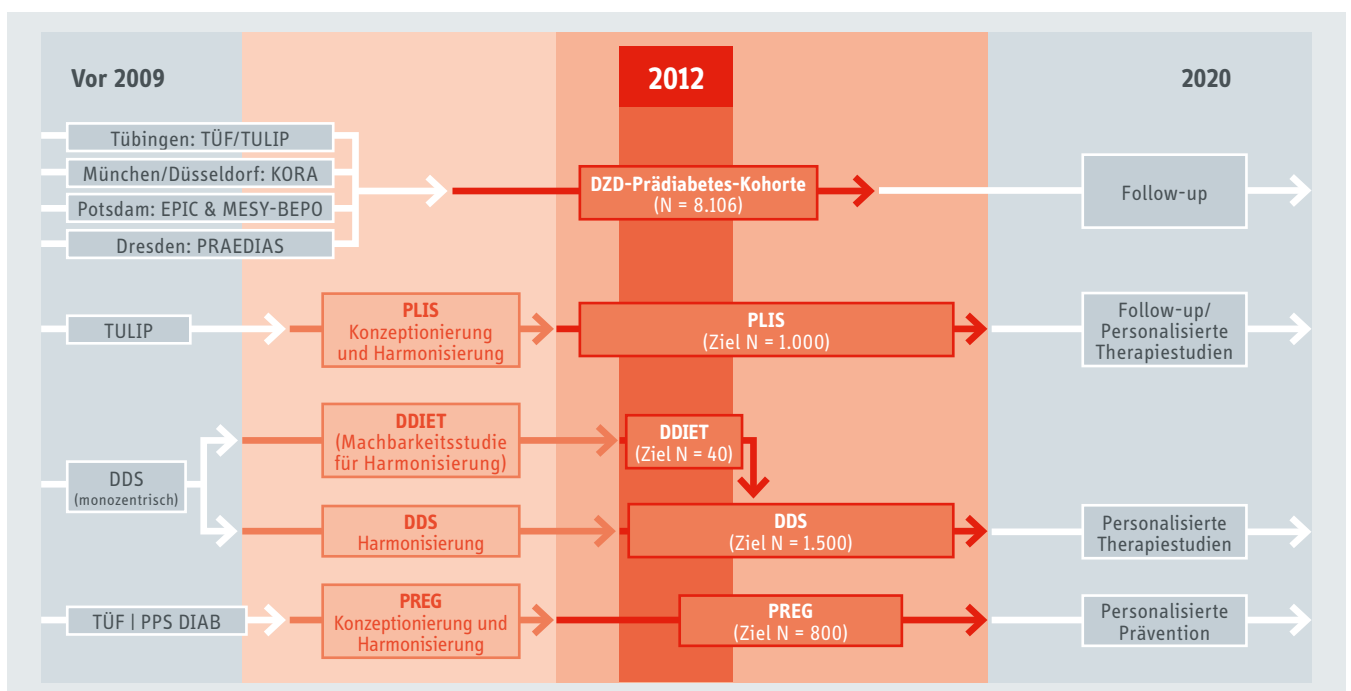
Das DZD will mit den klinischen Studien neue Strategien zur personalisierten Prävention des Diabetes aufzeigen sowie Behandlungsstrategien für Diabetespatienten entwickeln, die Folgeerkrankungen verhindern oder verzögern.

Aktuell werden im DZD vier große multizentrischen Beobachtungs- und Interventionsstudien durchgeführt. Durch die Zusammenarbeit aller fünf DZD-Partner kann eine aussagekräftige, statistisch signifikante Zahl an Patienten in die Studien eingeschlossen werden. Die Harmonisierung der aufwändigen Phänotypisierungsmethoden innerhalb des DZD garantiert eine qualitativ hochwertige Durchführung. Bei Erarbeitung der Studienkonzepte greifen die DZD-Partner auf vielfältige Expertisen aus früheren

Untersuchungen und prospektiven Kohorten zurück. Zusätzlich werden gesundheitsökonomische Aspekte beleuchtet. Eine zentrale Einheit für die Koordination der klinischen Studien in der DZD-Geschäftsstelle gewährleistet eine standardisierte und qualitätsbasierte Vorgehensweise sowie eine effiziente Ressourcennutzung.

### DZD-Prädiabetes-Kohorte

Prädiabetes ist ein Diabetes-Vorstadium, bei dem die Blutzuckerwerte bereits auffällig sind, aber noch kein voll entwickelter Diabetes vorliegt. Die DZD-Partner konnten in vorausgegangenen Untersuchungen beim Menschen umfangreiche Erkenntnisse zum Prädiabetes gewinnen. Darauf basierend etablierte das DZD die deutschlandweit einzigartige DZD-Prädiabetes-Kohorte. Sie umfasst 8.106 Patienten mit vorliegendem oralem Glucosetoleranztest. Die DZD-Wissenschaftler arbeiten an Follow-up-Untersuchungen, die neben den weiteren klinischen Studien eine wertvolle Grundlage zur Entwicklung personalisierter Präventionsstrategien für Typ-2-Diabetes bilden.





<b>PLIS</b>	<b>Prädiabetes Lebensstil-Interventions-Studie</b>	Entwicklung wirksamer personalisierter Präventionsmaßnahmen für Typ-2-Diabetes
<b>DDS</b>	<b>Deutsche Diabetes-Studie</b>	Untersuchung der Faktoren, die den Verlauf des Diabetes beeinflussen als Grundlage für personalisierte Therapiekonzepte und die Prävention von mit Diabetes assoziierten Erkrankungen.
<b>PREG</b>	<b>Deutsche Schwangerschaftsdiabetes-Studie</b>	Identifizierung von Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes und Konzepte zur Risikoverminderung für Typ-2-Diabetes bei Patientinnen mit Schwangerschaftsdiabetes

### Prädiabetes Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS)

Ergebnisse aus der Tübinger Lebensstil-Interventionsstudie (TULIP) verdeutlichen, dass bei Personen mit Prädiabetes, bei denen mit einer herkömmlichen Lebensstilintervention der Diabetes nicht verhindert werden kann, nur individuell abgestimmte Präventionsmaßnahmen greifen können.

In der multizentrischen Prädiabetes Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS) setzt sich das DZD die Entwicklung solcher personalisierter Präventionsstrategien zum Ziel. PLIS wurde basierend auf dem Konzept von TULIP aufgesetzt und wird an allen DZD-Studienzentren durchgeführt. Nach einer umfangreichen Phänotypisierung durchlaufen die PLIS-Studienteilnehmer unterschiedliche mehrjährige Lebensstilprogramme mit Ernährungsberatung und überwachter körperlicher Aktivität.

Aus der PLIS-Studie erwarten sich die Wissenschaftler auch wichtige Ergebnisse zu Mechanismen einer pharmakologischen Prävention des Diabetes, die in Projekten des DZD Forschungsprogramms E „Wirkstoffforschung und Entwicklung“ aufgegriffen werden.

### Deutsche Diabetes-Studie (DDS)

Die Deutsche Diabetes-Studie (DDS) soll neue Erkenntnisse zur erfolgreichen Vorbeugung schwerwiegender Folgeerkrankungen eines unzureichend behandelten Diabetes bringen. Die Studie wurde vom DZD initiiert und wird an allen DZD-Standorten durchgeführt. Bei Patienten mit einem neu manifestierten Diabetes, Typ-1 oder Typ-2, wird der Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet. Das Hauptaugenmerk legen die Forscher auf die Entwicklung von Folgeschäden durch den Einfluss

einzelner Faktoren, wie Lebensstil, Begleiterkrankungen oder genetischen und metabolischen Parametern.

Im Vorfeld zur multizentrischen Implementierung von DDS führte das DZD DDIET (Deutsche Diabetes-Diät-Interventions- und Energierestriktions-Testung) als Machbarkeitsstudie durch. Die harmonisierte Durchführung der hochkomplizierten Phänotypisierungsprotokolle für DDIET und DDS wurde an den einzelnen DZD-Studienzentren erfolgreich etabliert. In DDIET untersuchen die Wissenschaftler den Effekt einer Ernährungsumstellung auf den Energiestoffwechsel bei Typ-2-Diabetes.

Die Ergebnisse von DDS und DDIET sollen dazu beitragen, zukünftig das Risiko für Diabetes-assoziierte Erkrankungen bei einzelnen Patientengruppen besser bestimmbar zu machen für das rechtzeitige Ergreifen von Präventionsmaßnahmen. Außerdem bilden sie eine wertvolle Grundlage für Studien zu gezielten personalisierten Therapiekonzepten für Diabetes.

### Deutsche Schwangerschaftsdiabetes-Studie (PREG)

Mutter und Kind haben aufgrund von Gestationsdiabetes trotz erfolgter Behandlung während der Schwangerschaft ein vielfach erhöhtes Risiko für einen späteren Typ-2-Diabetes. In der PREG-Studie will das DZD der Frage nach Risikofaktoren und geeigneten Präventionsmaßnahmen für Mutter und Kind auf den Grund gehen. Aus bereits bestehenden Studien für Gestationsdiabetes im DZD wurde mit PREG ein gemeinsames Konzept realisiert, das betroffene Frauen und Kinder einschließt und eine Langzeitbeobachtung vorsieht.

### **B** *In vivo* Studien und molekulare Mechanismen

Ein komplexes Zusammenspiel von persönlichen genetischen Voraussetzungen, Lebensstil und Umweltfaktoren führt zu einem gestörten Glucosestoffwechsel und in Folge zu Typ-2-Diabetes. Für personalisierte medizinische Strategien ist ein detailliertes Wissen über die Genetik und die Stoffwechselwege sowohl auf Ebene der Zelle als auch des gesamten Organismus erforderlich. Standardisierte Phänotypisierungsstudien in mehr als 30 Diabetes-Mausmodellen an der Deutschen Diabetes-Mausklinik sollen zu einem verbesserten Verständnis für diese Zusammenhänge führen. Die DZD-Forscher untersuchen die (Patho-)physiologie einzelne Organe und Gewebe, wie die Leber, den Muskel, das Fettgewebe und auch das Gehirn. Diese spielen neben dem Pankreas eine entscheidende Rolle beim Diabetes. Systembiologische Auswertungen dieser



Daten lassen Rückschlüsse darauf zu, wie externe Faktoren und körperliche Gegebenheiten die Entstehung des Diabetes beeinflussen. Des Weiteren bilden im DZD auch Untersuchungen zu epigenetischen Faktoren einen Schwerpunkt, die zum Verständnis für die Wirkung von Umwelteinflüssen auf genetische Faktoren beitragen.

### **C** Epidemiologie

An den DZD-Standorten werden seit vielen Jahre verschiedene prospektive Kohortenstudien durchgeführt, wie KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) am HMGU, EPIC-Potsdam (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) am DIFE und die Tübinger Familienstudie (TÜF) am IDM. Durch die Zusammenarbeit im DZD besteht nun die Möglichkeit Ergebnisse aus einer dieser Studien in den anderen Kohorten zu verifizieren. Die Kohortenstudien bilden im DZD die Grundlage für neue Erkenntnisse zum Einfluss von Umwelt und Lebensstil auf den Diabetes. Dabei lassen die DZD-Wissenschaftler aber auch genetische Faktoren nicht außer Acht. Forschungsansätze mit modernen „-omics“-Technologien in den Bioproben von insgesamt mehr als 50.000 Personen tragen zur Identifizierung unbekannter Diabetesrisikogene und neuer Biomarker bei. Dazu zählen z. B. Analysen des Spektrums aktivierter Gene mit Transcriptomics oder von Stoffwechselprofilen mit Metabolomics, die *en bloc* in Proben von Studienteilnehmern analysiert werden. Diese Untersuchungen sollen zum einen zu neuen Biomarkern für eine frühere und bessere Diagnose eines Diabetesrisikos bzw. für Diabetes-assoziierte Erkrankungen führen. Zum anderen gewähren die Ergebnisse Einblick in die Mechanismen, die an der Entstehung des Diabetes beteiligt sind. Zudem arbeiten die Wissenschaftler daran, Biomarker zu identifizieren, mit deren Hilfe der Deutsche Diabetes-Risiko-Test® (DRT) weiter präzisiert werden kann.

### **D** Langerhans'sche Inseln und Betazellen

Um den Diabetes an der Wurzel zu packen, ist eine Erhaltung bzw. eine Wiederherstellung der Betazellfunktion essentiell. Die Wissenschaftler am DZD erforschen die molekularen Mechanismen rund um die Entstehung, Homöostase und Funktion der Betazellen und des Pankreas *in vitro* und *in vivo*. Durch die Zusammenarbeit der DZD-Partner können die Forschungsfragen in verschiedenen Tiermodellen untersucht werden, wie Zebrafisch, Maus und Schwein, und auch in menschlichen Geweben. Letzteres steht dank des Aufbaus der ersten deutschen Biobank mit humanem Pankreasgewebe innerhalb des DZD zur Verfügung. Ziel der DZD-Forschungsaktivitäten ist die Identifizierung von Substanzen, die positive in die Regulation der Betazellaktivität eingreifen und die Grundlage für neue Diabetesmedikamente bilden können.

Sind die Betazellen unwiederbringlich zerstört, kann nur noch eine Pankreas- bzw. eine Inselzelltransplantation die körpereigene blutzuckerabhängige Insulinsekretion wiederherstellen. Das PLID, das einzige Zentrum an dem in

Deutschland aktuell solche Eingriffe durchgeführt werden, arbeitet mit weiteren DZD-Kollegen ständig an einer Verbesserung der Transplantationstechniken.

Eine Alternative könnte zukünftig die Stammzelltherapie darstellen. Im DZD sind führende Experten im Bereich der Entwicklungsbiologie und Stammzellforschung den Mechanismen der Entstehung von Betazellen auf der Spur. Durch dieses Wissen werden zum einen neue mögliche Angriffspunkte für Medikamente entdeckt, zum anderen könnte es den Weg für Betazellen aus der Petrischale öffnen.

### **E** Wirkstoffforschung und -entwicklung

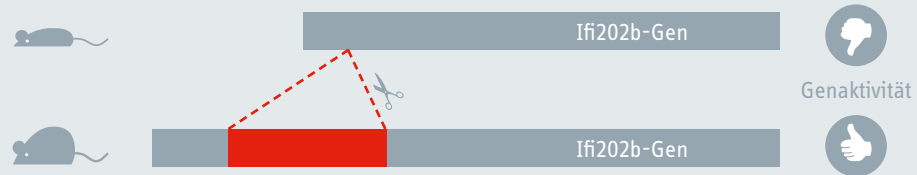
Für neue wirksame und ursächliche Diabetestherapien, die die individuelle Entstehung und den Verlauf des Diabetes berücksichtigen, sind dringend neue Konzepte vonnöten. Das DZD hat sich die Entdeckung, Validierung und Weiterentwicklung von innovativen molekularen Angriffspunkten sowie von Kandidatenmolekülen für neue Diabetesarzneimittel zu einem seiner dringlichsten Ziele gemacht.



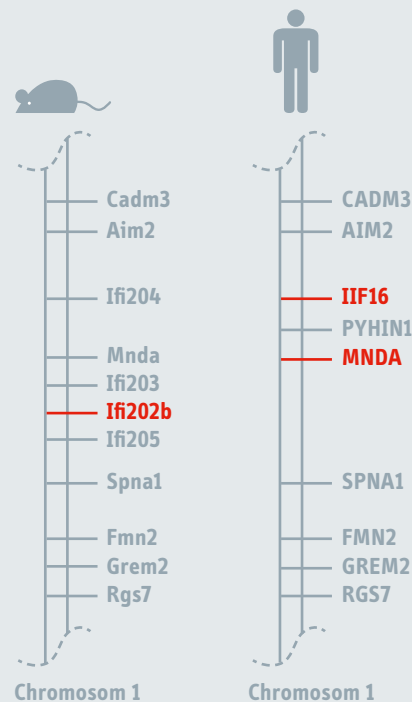
# Liegt das Diabetesrisiko in den Genen?

Genetische Prädisposition beeinflusst das individuelle Risiko für Typ-2-Diabetes

## 1. Eine Mikro-Deletion im Ifi202b-Gen schützt Mäuse vor Übergewicht.



## 2. Analog dazu wurde bei übergewichtigen Menschen eine erhöhte Aktivität bei zwei Genen der Ifi-Genfamilie festgestellt.



Human Molecular Genetics (2012). 21:3845

Die Ursachen des Diabetes sind vielfältig und nur teilweise verstanden. Bekannt ist, dass beim Typ-2-Diabetes eine genetische Prädisposition in Kombination mit Umweltfaktoren wie z. B. hochkalorische Ernährung und Bewegungsarmut zur Erkrankung führt. DZD-Wissenschaftler waren an der Identifizierung von einer Vielzahl der mehr als 40 bekannten Gene beteiligt, die bei Diabetes eine Rolle spielen können. Häufig handelt es sich um Gene, die an der Entwicklung der Beta-zellen, an der Insulinproduktion und Insulinausschüttung, sowie an der Entstehung von Übergewicht beteiligt sind.

### Vermehrtes Bauchfett durch aktive Ifi-Gene

Zwei Gene, die im Fettgewebe adipöser Menschen besonders aktiv sind und die Fetteinlagerung im Bauchraum begünstigen, wurden von DZD-Wissenschaftlern am DIfE identifiziert. Dieses viszerale Fettgewebe lagert sich an den Eingeweiden ab und ist deutlich stoffwechselaktiver als die Fettschicht der Unterhaut. Viel Eingeweidefett geht meist mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes einher.

Zunächst wurde ein Genkandidat im Mausmodell untersucht: Durch Kreuzungsexperimente eines adipösen mit einem normalgewichtigen Mausstamm konnte das Gen *Ifi202b* identifiziert werden. Mäuse, die das intakte Gen geerbt hatten, wurden schnell übergewichtig. Dagegen blieben die Nachkommen bei gleichwertiger Ernährung normalgewicht, wenn sie von ihren Eltern eine durch eine Mutation funktionslos gewordene Variante des Gens erhalten hatten. Untersuchungen zu dem zugrunde liegenden molekularen Mechanismus ergaben, dass das vom intakten *Ifi202b*-Gen abgeleitete Protein die Konzentration des Enzyms 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 im Fettgewebe erhöht. Dieses wandelt biologisch inaktives Cortison in das aktive Hormon Cortisol um, welches auch den Glucose- und Energiehaushalt beeinflusst.

Nachfolgend untersuchten die Forscher den entsprechenden menschlichen Genabschnitt. Mit *IFI16* und *MNDA* fanden sie zwei Gene der *Ifi*-Genfamilie, die mit Übergewicht korrelierten. Beide sind im viszeralen Fettgewebe adipöser Menschen viel stärker aktiv als bei normalgewichtigen Personen. Durch das Mausmodell sind die Wissenschaftler nun in der Lage, die Genfunktionen und die molekularen Mechanismen unter kontrollierten Bedingungen weiter zu erforschen und so eventuelle neue Strategien zur Diabetesprävention zu entwickeln. **Human Molecular Genetics (2012). 21:3845**

### Neue Diabetes-assoziierte Genvarianten

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS), bei denen ein Zusammenhang zwischen in der Bevölkerung auftretenden Genvarianten und Störungen im Glucosestoffwechsel aufgezeigt wird, haben zur Identifizierung der meisten bekannten Diabetes-Risikogene geführt. Nur große internationale Konsortien können die nötige Menge an Daten für eine statistisch solide Auswertung liefern. DZD-Wissenschaftler tragen mit ihren Kohortenstudien wie KORA und EPIC-Potsdam zu den Ergebnissen solcher Untersuchungen bei. So gelang es dem MAGIC-Konsortium (Meta-Analyses

of Glucose and Insulin-related traits Consortium) durch die Analyse von 133.000 Blutproben 53 neue Genregionen mit Effekten auf glykämische Merkmale neu zu beschreiben. Die Analyse von 150.000 Proben ermöglichte dem DIAGRAM-Konsortium (DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis) zehn bisher unbekannt mit Typ-2-Diabetes assoziierte Genorte zu identifizieren. Nach Ansicht der beteiligten DZD-Wissenschaftler ist die Vielzahl der Loci ein Hinweis darauf, dass die Entstehung von Diabetes und seiner Vorstufen deshalb so komplex ist, weil sie auch auf vielen genetischen Faktoren beruht, die im Einzelnen nur kleine Effekte haben. Daher ist absehbar, dass es nicht die eine, für alle Patienten wirksame Therapie gegen Diabetes geben wird, sondern dass personalisierte, also individuell zugeschnittene Ansätze nötig sein werden.

**Nature Genetics (2012). 44:981 und 44:991**

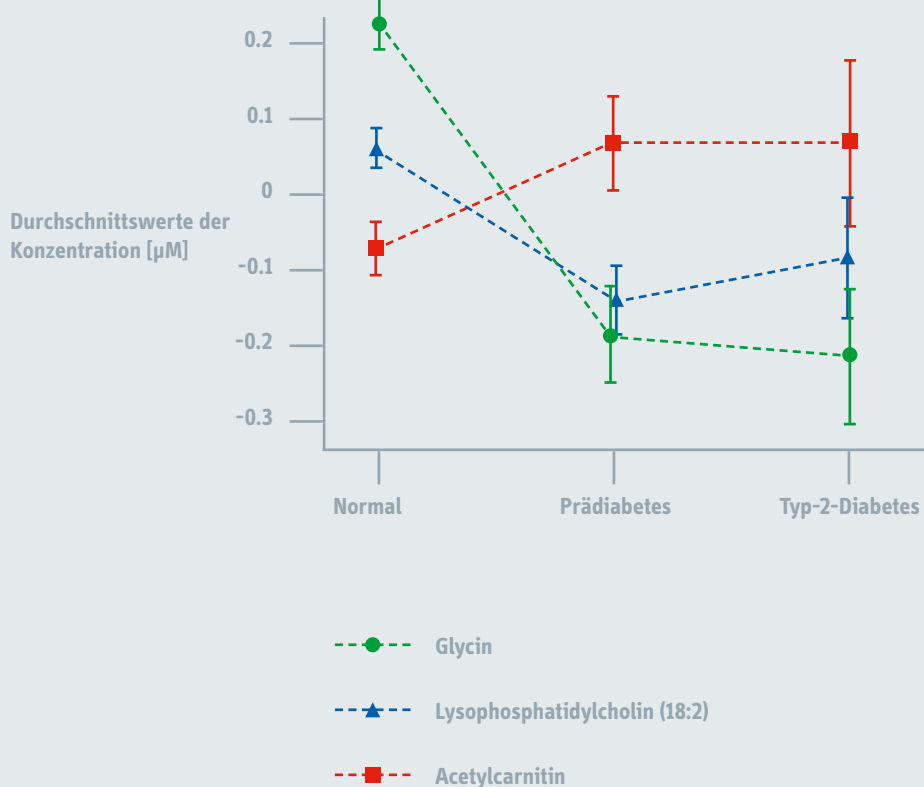
### Risiko-Gene für Prädiabetes

Einige Zeit vor dem Auftreten von Diabetes ist im prädiabetischen Stadium bei Betroffenen bereits eine gestörte Glucosetoleranz (IGT, impaired glucose tolerance) feststellbar. Ein Team von DZD-Forschern hat im Rahmen der Tübinger Familienstudie gefunden, dass neun durch GWAS identifizierte Risiko-Genvarianten für Typ-2-Diabetes auch bereits mit Prädiabetes assoziiert sind. Betrachtet man Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Insulinsensitivität, so konnte eine solche genetische Assoziation nur bei Frauen, bei Adipösen und bei insulinresistenten Individuen festgestellt werden. Bei Männern sowie bei schlanken und insulinsensitiven Personen zeigten die Risiko-Genvarianten keine Assoziation mit Prädiabetes. Das deutet darauf hin, dass äußere, umweltbedingte Faktoren eine Art Schutz vor dem genetischen Risiko vermitteln. Der geschlechtsspezifische Unterschied könnte z. B. durch Sexualhormone begründet sein. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass auch Prädiabetes das Ergebnis eines Zusammenspiels von genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen ist. **PLoS ONE (2012). 7:e38224**

# Dem Diabetes früher auf der Spur

Biomarkerforschung für eine zuverlässigere Prognose, Diagnose und Therapie

Erstmals wurden diagnostische Marker für Prädiabetes, der Vorstufe des Typ-2-Diabetes, mit Metabolomics identifiziert.



Molecular Systems Biology (2012). 8:615

Der Manifestation von Typ-2-Diabetes gehen jahrelange Stoffwechselveränderungen voraus. Dabei auftretende abweichende Konzentrationen von Stoffwechselprodukten, die Metaboliten, sind im Blut als so genannte Biomarker nachweisbar. Durch genomweite Assoziationsstudien und Metabolomics – der standardisierten Messung von Metaboliten – wächst die Zahl der relevanten Biomarker für Diabetes und seiner Vorstufen rapide. Mit ihnen lässt sich einerseits das Diabetes-Risiko zu einem frühen Zeitpunkt bestimmen und andererseits erlauben sie Einblicke in die

komplizierten und zum Teil noch unverständlichen Entstehungsmechanismen der Krankheit.

## Neue Biomarker für Typ-2-Diabetes ...

Ein interdisziplinäres DZD-Team hat 14 neue Biomarker für Typ-2-Diabetes identifiziert. Die Forscher untersuchten dazu eine Palette von Stoffwechselprodukten – das Metabolom – im Blut von Teilnehmern dreier verschiedener Studien: der EPIC-Potsdam-Studie (European Prospective

Investigation into Cancer and Nutrition), der Tübinger Familienstudie (TÜF-Studie) sowie der KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg). Veränderungen in der Metabolitkonzentration können ein Hinweis auf Stoffwechselstörungen und damit auf die Entstehung einer Krankheit sein. Sie bestimmten die Werte von 163 Stoffwechselprodukten in etwa 4.000 Blutproben und fanden, dass 14 dieser Metabolite, darunter Einfachzucker, Aminosäuren und cholinhaltige Phospholipide, offenbar mit der Entstehung von Typ-2-Diabetes korrelieren. Dies erlaubt nun Untersuchungen, inwieweit diese Metabolite an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Gleichzeitig lassen sie sich als Biomarker für die Bestimmung des Diabetesrisikos nutzen, da das veränderte Stoffwechsellmuster schon vor Ausbruch der Erkrankung messbar ist.

*Diabetes (2012). 62:639*

### ... und Prädiabetes

In Kooperation mit internationalen Wissenschaftlern ist es den DZD-Forschern gelungen, erstmalig auch für Prädiabetes – das Vorläuferstadium eines manifesten Typ-2-Diabetes – Biomarker zu identifizieren. In 4.297 Serumproben wurde die Konzentration von 140 Stoffwechselprodukten gemessen und festgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen veränderten Konzentrationsspiegeln von Glycin, Lysophosphatidylcholin (LPC) (18:2) sowie Acetylcarnitin und einer gestörten Glucosetoleranz, dem Hauptmerkmal von Prädiabetes, existiert. Die Analysen erfolgten mit KORA-Proben und wurden in Proben von EPIC-Potsdam bestätigt. Bisher standen für Prädiabetes keine diagnostisch einsetzbaren Marker zur Verfügung. Zwei der drei nun identifizierten Marker erlauben sogar eine Voraussage des individuellen Erkrankungsverlaufs. Es scheint möglich, Typ-2-Diabetes schon vor dem Ausbruch festzustellen und so durch Präventivmaßnahmen zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Außerdem gibt die Art der Stoffwechselprodukte Einblicke in die Entstehungsmechanismen von Typ-2-Diabetes.

*Molecular Systems Biology (2012). 8:615*

### Unbekannte Metaboliten entdeckt

Herkömmliche Metabolomics-Untersuchungen erlauben nur die Konzentrationsbestimmung von bereits bekannten Stoffwechselprodukten. DZD-Wissenschaftler identifizierten nun dank eines neuartigen Ansatzes bisher unbekannte Stoffwechselprodukte im Blut. Auf Basis von Daten der KORA-Studie wiesen sie im Blut die biochemische Identität von neun bislang unbekannt Metaboliten nach und ordneten weitere 97 Verbindungen konkreten Stoffwechselwegen zu. Darunter fanden sich auch Risikofaktoren für die für Typ-2-Diabetes charakteristische Insulinresistenz. Durch die Kombination von genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) und Hochdurchsatz-Metabolomics gelang den Forschern auch eine Korrelation mit unterschiedlichen Genvariationen. Der neue Ansatz eröffnet vielversprechende Perspektiven für die personalisierte Medizin.

*PLoS Genetics (2012). 8:e1003005*

### Biomarker in der Atemluft: Schwangerschaftsdiabetes

Schwangerschafts- oder Gestationsdiabetes ist eine Glucoseintoleranz, die bei zwei bis sechs Prozent der Schwangerschaften auftritt. Nach der Geburt des Kindes verschwindet sie meist wieder, allerdings haben die Mütter später ein erhöhtes Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Wissenschaftler des DZD haben ermittelt, ob sich bestimmte organische Verbindungen in der Atemluft von Schwangeren mit Gestationsdiabetes nachweisen lassen, die als Biomarker dienen könnten. Die Suche mit einer massenspektroskopischen Atemgas-Analyse war erfolgreich: Bei Schwangeren mit abnormalen Werten im oralen Glucose-Toleranztest (OGTT) waren die Konzentrationen von Aceton und dessen Metaboliten sowie die von Thiolen und Sulfiden – von Methionin abgeleitete Schwefel-Verbindungen – verändert. Somit können diese Verbindungen als Biomarker für Gestationsdiabetes herangezogen werden und ihr Nachweis mittels der nichtinvasiven Atemgasanalyse als Screening-Verfahren für werdende Mütter etabliert werden.

*Diabetes Technology & Therapeutics (2012). 14:917*

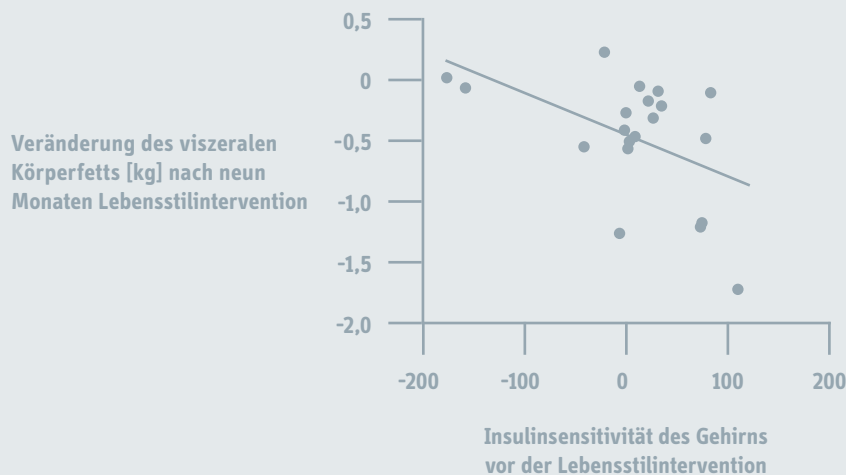
# Ist Diabetes (auch) Kopfsache?

Insulinwirkung im Gehirn beeinflusst Metabolismus und Verhalten

## 1. Magnetoenzephalographie zur Messung der Gehirnaktivität



## 2. Eine hohe Insulinsensitivität des Gehirns erleichtert bei einer Lebensstiländerung den Abbau von Körperfett



Diabetologia (2012). 55:175

Nach der Zufuhr von Zucker und Kohlenhydraten schüttet die Bauchspeicheldrüse das Hormon Insulin aus, um den gestiegenen Blutzuckerspiegel zu regulieren. Weniger bekannt ist, dass Insulin auch direkt im Gehirn wirkt und so den Stoffwechsel und sogar unser Verhalten beeinflusst. Mit verschiedenen Studienansätzen beleuchten DZD-Forscher diesen Zusammenhang.

### Insulinaktivität im Gehirn erleichtert Abnehmen

Ein wichtiges Ziel einer Lebensstiländerung zur Typ-2-

Diabetes-Prävention ist, das Körpergewicht und die Fettmasse zu reduzieren. Bereits fünf Prozent weniger Körpergewicht gilt als erfolgreich. Doch viele scheitern. Warum fällt es manchen Patienten leichter abzunehmen als anderen? DZD-Wissenschaftler untersuchten in diesem Zusammenhang die Rolle der Insulin-Empfindlichkeit des Gehirns. Die Forscher rekrutierten 28 übergewichtige Teilnehmer der TÜF-Studie, die an keinem Diabetes erkrankt waren. Mithilfe der Magnetoenzephalographie maßen die Wissenschaftler zu Beginn der Studie, wie stark das



Gehirn der Teilnehmer auf Insulin anspricht. Anschließend nahmen die Versuchspersonen zwei Jahre lang am Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramm (TULIP) teil. TULIP unterstützt mit Ernährungswissen, Bewegungstipps und regelmäßigen Check-ups dabei, Körperfett zu verlieren und fitter zu werden. Nach neun bzw. 24 Monaten wurde von den Forschern erneut der Körperfettanteil gemessen. Die Analyse ergab, dass die Reduktion des Fettgewebes mit der Insulinsensitivität des Gehirns zu Beginn des Programms korrelierte. Das Fazit der Forscher: Menschen, deren Gehirn empfindlich auf Insulin reagiert, fällt der Fettabbau und damit das Abnehmen leichter. *Diabetologia* (2012). 55:175

### Ausbalanciertes Zusammenspiel: Gehirn und Insulinresistenz

Eine verminderte Wirkung von Insulin in den Muskelgeweben, eine Insulinresistenz, ist eine der Hauptursachen für einen langfristig erhöhten Blutzuckerspiegel und somit Typ-2-Diabetes. Tierstudien zeigten, dass der Grad der Insulinwirkung im Gehirn die Aktivität von Insulin im restlichen Körper beeinflusst. Um diesen Zusammenhang im Menschen besser zu verstehen, haben DZD-Forscher die Folgen von einer intranasalen Insulingabe auf die Gehirnaktivität und die Insulinwirkung im Rest des Körpers untersucht. Per Nasenspray verabreichten sie 103 Teilnehmern der TÜF-Studie Insulin oder ein Placebo. Auf Grund des Hormonstoßes stieg der Insulinspiegel im Blut kurzfristig an. Gleichzeitig nahm die Insulinresistenz in den Geweben zu, lag aber bereits eine Stunde nach der Insulingabe unter dem Wert der Placebogruppe. Eine parallele Untersuchung der Hirnaktivität mit funktioneller Kernspintomografie zeigte den DZD-Wissenschaftlern, dass kurz nach der Verabreichung des Insulins besonders der Hypothalamus aktiviert wird. Diese Hirnregion scheint die Insulinwirkung in den weiteren Geweben zu beeinflussen. Später, bei abnehmender Insulinresistenz werden hingegen Areale im Gehirn aktiviert, die u. a. eine Rolle beim Essverhalten spielen. Diese Ergebnisse zeigen erstmals im Menschen, dass das Gehirn eine Rolle bei der Wirksamkeit des Insulin in seinen weiteren Zielgeweben im Körper wie z. B. den Muskeln spielt. *Diabetologia* (2012). 55:1773

### Gedämpfte Bewegungslust

Umso dramatischer, wenn das fein abgestimmte Spiel von Insulin aus dem Takt kommt. Leptin, ein Hormon aus dem Fettgewebe, verringert die Insulinwirkung im Gehirn, so eine Studie von DZD-Wissenschaftlern. Gut gefüllte Fettzellen setzen Leptin frei und vermitteln so dem Gehirn: Essen einstellen. Bei Menschen mit starkem Übergewicht kreist jedoch stetig zu viel Leptin im Körper. Das Gehirn dämpft daraufhin seine Reaktion auf das Dauersignal und die Sättigungsbremse funktioniert nicht mehr richtig. Das DZD-Team entdeckte nun, dass Leptin die Signalkaskade am Insulinrezeptor im Gehirn unterbricht. Die Insulinwirkung ist vermindert und es ändert sich das Verhalten. Normalerweise aktiviert Insulin den Wunsch nach Bewegung. Bei den untersuchten Mäusen bzw. bei Teilnehmern der TÜF-Studie mit hohen Leptinwerten geschah dies jedoch nicht. Je höher der Leptinspiegel, desto geringer war der Drang nach Bewegung. Das könnte erklären, warum es Menschen mit Übergewicht besonders schwer fällt, Sport zu treiben.

*Cellular Physiology and Biochemistry* (2012). 30:238

### Das Ziel einer Therapie liegt im Kopf

Besonders fettreiche Ernährung führt zu einer verminderten Wirksamkeit von Insulin im Gehirn. DZD-Wissenschaftler konnten zeigen, dass zwei Rezeptoren, Toll-like Rezeptor 2 bzw. 4, maßgeblich an diesem Effekt beteiligt sind. Sie gaben Mäusen, denen Toll-like Rezeptor 2 und 4 fehlten, besonders fettreiches Futter. Während in der Kontrollgruppe mit normalen Mäusen wie erwartet die Insulinresistenz im Gehirn zu und damit die Bewegungslust abnahm, blieben die rezeptorfreien Mäuse davon verschont. Mithilfe eines Antikörpers setzte das Team daraufhin die Rezeptoren in den normalen Mäusen außer Gefecht. Tatsächlich wurden nun auch deren Gehirne unempfindlicher gegenüber den schädlichen Einflüssen der fettreichen Ernährung. Noch sind diese Erkenntnisse Grundlagenwissen, doch sie zeigen, wo neue Therapien gegen Übergewicht, Bewegungsarmut und Diabetes hingehen könnten. Das Ziel neuer Medikamente, so viel ist deutlich, könnte auch im Kopf liegen. *FASEB Journal* (2012). 26:1799



Werte dieser Biomarker. Zu diesen Ergebnissen kamen DZD-Wissenschaftler durch die Auswertung von Daten der EPIC-Potsdam-Studie. Mit EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) wird seit Mitte der 1990er Jahre der Zusammenhang zwischen Ernährung und Erkrankungen wie z. B. Diabetes oder Krebs in einer Kohorte von 28.000 Menschen erforscht. In einer EPIC-Untergruppe von 2.200 Teilnehmern untersuchten die Forscher den Zusammenhang zwischen der Konzentration von krankheitsrelevanten Substanzen im Körper, so genannten Biomarkern, mit Ernährungsgewohnheiten.

Menschen, die regelmäßig Vollkornbrot aßen, wiesen leicht erniedrigte Blutkonzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und C-reaktivem Protein (CRP) auf. Dies sind Indikatoren für Leberfett (ALT), oxidativen Stress der Zellen (GGT) bzw. Entzündungen im Körper (CRP). Wer häufig zu Steak und Würstchen langte, zeigte dagegen erhöhte Werte für die beiden letzteren Biomarker. Die Forscher vermuten, dass möglicherweise im roten Fleisch enthaltene Stoffe wie gesättigte Fettsäuren, Proteine und Nitrat die Entzündungsreaktionen und den oxidativen Stress im Körper verstärken.

*European Journal of Nutrition (2012). Online 18. März*

### Leberfett im Visier

Schon länger vermuten Wissenschaftler, dass eine fettreiche Leber eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines Typ-2-Diabetes spielt, aber auch den Cholesterinstoffwechsel empfindlich stört. In diesem Zusammenhang untersuchten DZD-Wissenschaftler bei Teilnehmern der TUF-Studie die Auswirkung einer zuckerreichen Ernährung auf das Leberfett und die körpereigenen Synthese von Cholesterin in 20 gesunden Personen über einen Zeitraum von vier Wochen. Diese legten kaum an Gewicht zu, der hohe Anteil von Zucker (etwa 150 g) in der täglichen Ernährung führte jedoch zu einer starken Neubildung von Fett in der Leber und im Zuge dessen auch zu einer erhöhten Cholesterinsynthese. Die negativen Folgen können jedoch in gewissem Umfang

durch das lebereigene Enzym SCD1 abgefangen werden. Es wandelt „schlechte“ gesättigte Fettsäuren in „gute“ einfach-ungesättigte Fettsäuren um. Die Daten deuten darauf hin, dass eine therapeutische Aktivierung des SCD1 in der Leber unter kohlenhydratreichen Ernährungsbedingungen vor der Entwicklung einer Leberverfettung schützen könnte.

*Experimental Diabetes Research (2012). 2012:361863  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2012). 97:E2288*

### Besser einfach-ungesättigt

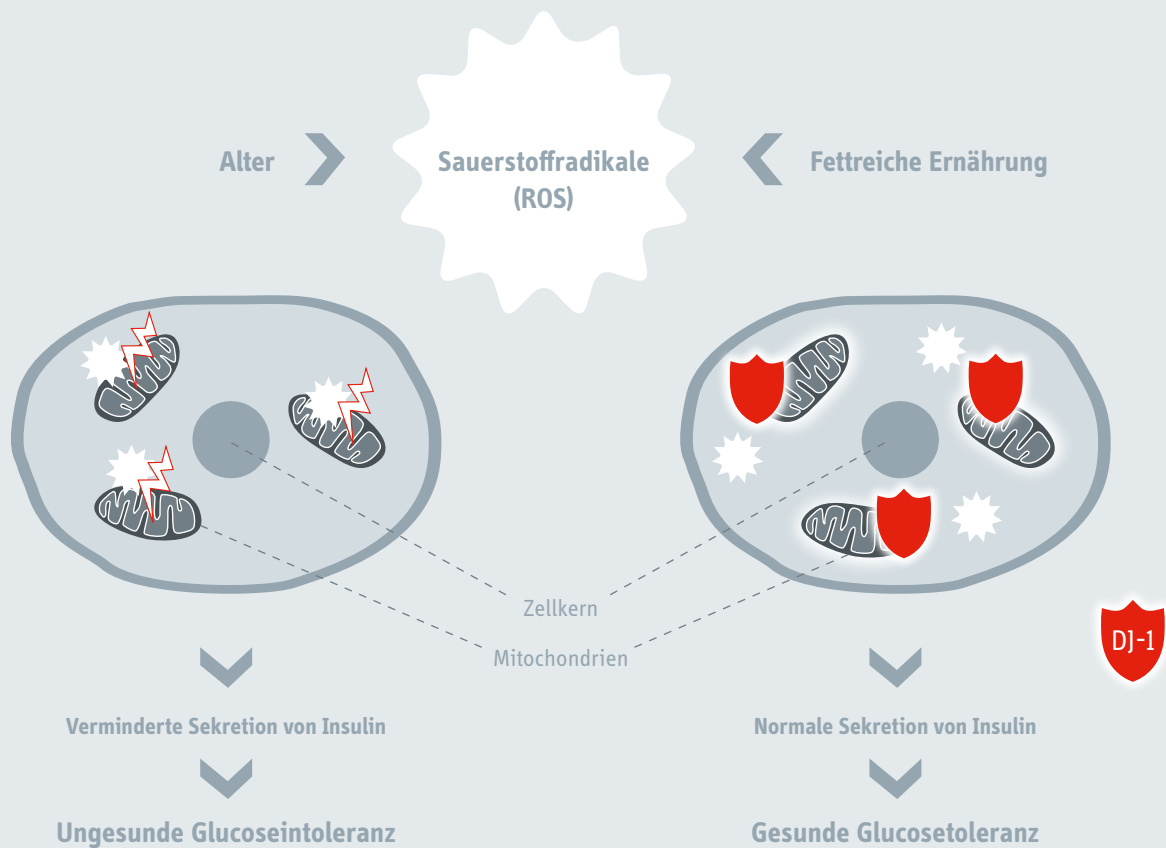
Neuland betreten DZD-Wissenschaftler mit ihrer Studie zu den Auswirkungen der Qualität von Nahrungsfetten auf die Gehirnfunktion, auf das Verhalten und den Schlaf. Dazu gaben sie Mäusen Futter reich an „guten“ einfach-ungesättigten Fettsäuren oder „schlechten“ gesättigten Fettsäuren. Alle Tiere nahmen zu, doch nur die mit gesättigten Fettsäuren gefütterten Mäuse entwickelten Prädiabetes, die Vorstufe des Typ-2-Diabetes. Zudem nahm die Hirnaktivität der Tiere ab, sie waren müder, ihre Schlafphasen veränderten sich und eine Insulininjektion im Gehirn blieb ohne Effekt, eine Insulinresistenz trat auf. Eine ähnliche Untersuchung führten die Wissenschaftler beim Menschen durch. Sie baten 24 gesunde Teilnehmer der TUF-Studie drei Monate lang täglich Joghurt zu essen, angereichert entweder mit gesättigten oder einfach-ungesättigten Fettsäuren. Die Extrazufuhr gesättigter Fettsäuren erhöhte weder das Körpergewicht noch die Blutfettwerte, aber in dieser Gruppe sank die Gehirnaktivität in den Bereichen, die für Bewegung und Gedächtnis zuständig sind. Bei den Teilnehmern der zweiten Gruppe blieb die Aktivität dagegen unverändert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Fettzusammensetzung der Nahrung den Zuckerstoffwechsel sowie das Schlaf- und Bewegungsverhalten über eine geänderte Insulinwirkung im Gehirn beeinflusst. Die Autoren der Studie meinen, dass die Veränderung der Insulinwirkung im Gehirn durch Nahrung oder Medikamente eine neue Therapieoption bei Übergewicht und Diabetes sein könnte.

*Diabetes (2012). 61:1669  
The American Journal of Clinical Nutrition (2012). 95:1342*

# Wenn die Insulinquelle versiegt

## Genetik und Biologie der Betazelle beeinflussen das Diabetesrisiko

Das Protein DJ-1 schützt die Mitochondrien der Betazellen vor Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und hilft so, die Funktion der Betazelle aufrecht zu erhalten.



Journal of Molecular Cell Biology (2012). 4:221

Jeden Tag produzieren die Betazellen in unserer Bauchspeicheldrüse rund zwei Gramm Insulin – wenn alles gut läuft. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes oder fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes versiegt diese Quelle. Für die DZD-Forscher ein Grund, sich der Biologie und Genetik der Betazellen und der Bauchspeicheldrüse im Detail zu widmen. Dabei stießen sie kürzlich auf drei einflussreiche Proteine und eine überraschende Parallele zum Gehirn. Eine wichtige Rolle für die Aktivität der Betazelle nimmt das Polypyrimidin-Trakt-Bindungsprotein 1 ein, kurz PTBP1.

Das Eiweiß stabilisiert Prozesse, die für die Bildung und Ausschüttung des Insulins verantwortlich sind. Fehlt es, verschwinden auch die Insulingranula in den Betazellen, mikroskopisch kleine Tröpfchen, in denen das Insulin gespeichert wird.

### SNPsel im Heuhaufen

Könnte eine Variation des PTBP1-Gens das Diabetesrisiko beeinflussen? DZD-Wissenschaftler untersuchten dieses

Gen bei 1.502 Teilnehmern der TUF-Studie, um kleinste genetische Unterschiede – so genannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) – aufzuspüren. Anschließend baten die Wissenschaftler zum Glucosetoleranztest. Er zeigt, wie gut der Körper mit einem Blutzuckeranstieg umgehen kann und ob Diabetes droht. Dabei entdeckten die Forscher, dass die Variante rs11085226 im PTBP1-Gen mit einem erhöhten Prädiabetes-Risiko verbunden ist und mit einer deutlich geringeren Insulin-Ausschüttung einher geht. Mit diesem Ergebnis konnte im DZD die bedeutende Rolle von PTBP1 für die Betazellaktivität auch im Menschen bestätigt werden, die bis dato nur in Modellsystemen beobachtet wurde.

*Plos One (2012). 7:e46154*

### Mosaiksteinchen der Insulinsekretion

Auch wenn eine für Diabetes wichtige Genvariante gefunden wurde, bleibt die Frage, wie das vom Gen kodierte Protein in der Betazelle wirkt. Je größer das Verständnis für diese Prozesse, desto eher lassen sich neue Wirkstoffe entwickeln. Zu den mit Diabetes-assoziierten Genen gehört CDKAL1. Es beeinflusst die Insulinausschüttung aus der Betazelle und die Bildung von Insulin aus seinem Vorläuferprotein. Von CDKAL1 sind mehrere Formen bekannt, aber nur ein spezieller Typ wird in menschlichen Betazellen gebildet, wie DZD-Forscher zeigen konnten. Untersuchungen ergaben, dass das Protein im Endoplasmatischen Retikulum lokalisiert ist. Deaktivierten die Forscher das Eiweiß, nahm die Konzentration von zwei Proteinen ab. Diese sind Bestandteil der Insulingranula, in denen Insulin auf Vorrat gespeichert ist und bei Stimulation durch einen steigenden Blutzuckerspiegel aus den Betazellen freigesetzt wird. Zusätzlich nahm auch die Menge von Proinsulin ab, wenn CDKAL1 fehlte. Mit diesen Ergebnissen fügen die Wissenschaftler dem Mosaik der Diabetes-Pathogenese ein weiteres Teil hinzu.

*Journal of Biological Chemistry (2012). 287:41808*

### Gene, die schützen

Es existieren nicht nur Gene, die über ihren Einfluss auf die Betazelle das Diabetesrisiko erhöhen, sondern auch Gene, die es senken. Letzteren sind DZD-Wissenschaftler vom Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) auf der Spur. Dabei nutzen sie einen überraschenden Zusammenhang. Diabetiker besitzen ein um 40 Prozent erhöhtes Risiko auch an Parkinson zu erkranken. Es scheint eine Verbindung zwischen den beiden Krankheiten zu geben. Bekannt ist, dass im Gehirn von Parkinsonpatienten das vom PARK7-Gen kodierte Eiweiß DJ-1 seltener vorkommt. DJ-1 schützt Nervenzellen vor oxidativem Stress, indem es dafür sorgt, dass die Kraftwerke der Zellen, die Mitochondrien, keinen Schaden nehmen.

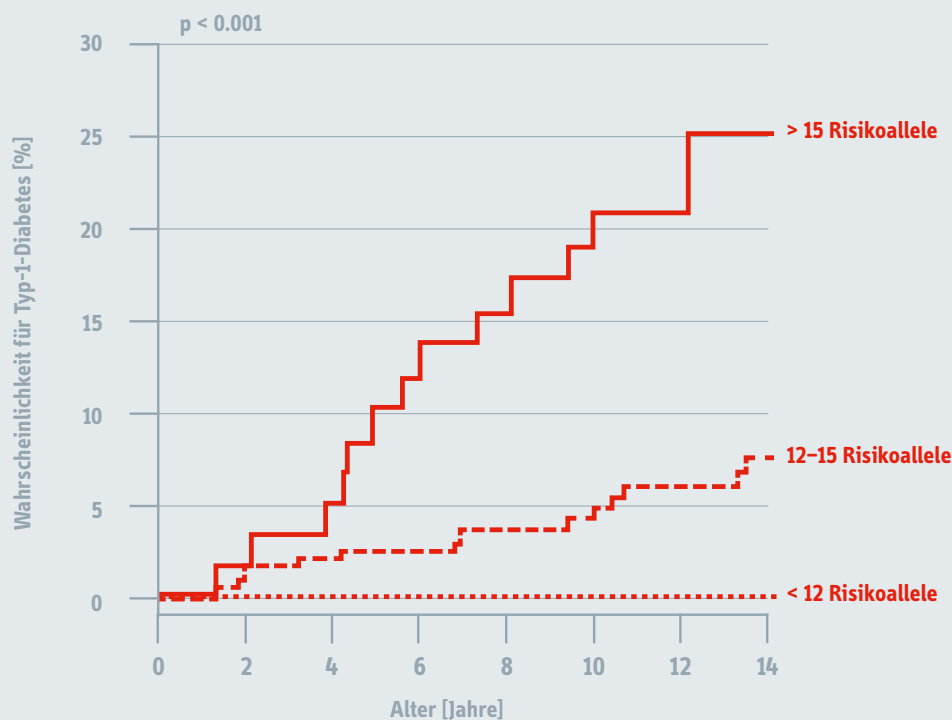
Oxidativen Stress erleidet die Zelle zum Beispiel durch Nebenprodukte der normalen Zellatmung oder als Folge von Entzündungen. Als Gegenmaßnahme erhöht die Zelle die Produktion von DJ-1. Oxidativer Stress spielt auch bei der Entstehung von Diabetes eine entscheidende Rolle. Das DZD-Team konnte beim Menschen zeigen, dass das PARK7-Gen die DJ-1-Synthese in der gesunden menschlichen Bauchspeicheldrüse bei steigendem Blutzucker ankurbelt, und dass ebenso bei älteren Menschen generell mehr DJ-1 vorhanden ist. Im Gegensatz dazu war die Genaktivität bei Diabetikern reduziert, was auf einen nur unzureichenden Schutz der Zellen gegen oxidativen Stress hinweist. Dies führt auch zu einer gestörten Funktion der Betazellen. Studien in Mäusen zeigten, dass es ohne DJ-1 mit steigendem Alter und bei wachsendem Leibesumfang zu einer Glucoseintoleranz kommt, ein erster Schritt zum Typ-2-Diabetes. DJ-1 schützt also nicht nur Nervenzellen vor Schaden, sondern hilft auch die Funktion der Betazellen aufrecht zu erhalten und kommt so als Ziel für neue Medikamente gegen Typ-2-Diabetes infrage.

*Journal of Molecular Cell Biology (2012). 4:22*

# Risikoabschätzung als erster Schritt zur Prävention

Genetische Prädisposition kombiniert mit Kaiserschnittgeburt erhöht Typ-1-Diabetesrisiko

Typ-1-Diabetesrisiko: Jedes vierte Kind mit mehr als 15 Risiko-Genvarianten (Allelen) und bestimmten HLA-Merkmalen entwickelt vor dem 14. Lebensjahr Typ-1-Diabetes.



Genes & Immunity (2012). 13:549

Typ-1-Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Bevor sich diese Autoimmunerkrankung offenbart, gibt es die Phase der so genannten Inselautoimmunität, in der Antikörper gegen Bestandteile der Insulin-produzierenden Beta-zellen im Pankreas gebildet werden und diese zerstören. Weshalb das Immunsystem solche autoaggressiven Antikörper gegen körpereigene Strukturen bildet, ist bislang ungeklärt.

## Autoantikörper bereits im Kleinkind

DZD-Wissenschaftler konnten gemeinsam mit der Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München den Zeitraum für das erste Auftreten von Insel-Autoantikörpern bestimmen. In den Seren von 1.650 Kindern der BABYDIAB-Studie, die ein erhöhtes genetisches Risiko für Typ-1-Diabetes haben, fanden sie, dass die Autoantikörper am häufigsten zwischen neun Mona-

ten und zwei Jahren nach der Geburt erstmals auftreten. In den ersten sechs Lebensmonaten konnten hingegen kaum Autoantikörper nachgewiesen werden. Diese Befunde lassen Rückschlüsse auf die Entstehung des Autoimmunprozesses zu und zeigen, dass Präventionsstrategien und Immuntherapien gegen Typ-1-Diabetes besonders für das frühe Kindesalter entwickelt werden müssen.

*Diabetologia (2012). 55:1937*

### Typ-1-Diabetes Risiko vorhersagen

Kinder, deren Eltern an Typ-1-Diabetes erkrankt sind, haben im Schnitt ein Risiko von fünf Prozent, ebenfalls zu erkranken. Das Risiko in der Allgemeinbevölkerung beträgt dagegen nur 0,3 Prozent. Durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) sind in den vergangenen Jahren zwölf Gene identifiziert worden, die zum Erkrankungsrisiko beitragen. Allerdings ist der Beitrag jedes einzelnen dieser Risikogene relativ klein und daher für eine Erkrankungsprognose nur bedingt geeignet.

Unter Beteiligung von Wissenschaftlern des DZD wurde nun ein neuartiger Test entwickelt, der alle zwölf Risikogene zusammenfasst. Für jede Genvariante wurde dabei ein Risikopunkt vergeben, und da die Gene im Erbgut doppelt vorhanden sind, kann der „Risiko-Score“ eines Probanden maximal 24 Punkte betragen. Dieser Score wurde an den Teilnehmern der BABYDIAB-Studie mit 1.650 Kindern von Eltern mit Typ-1-Diabetes getestet. Resultat: Bei einem Score von über 15 Punkten und dem gleichzeitigen Nachweis bestimmter HLA-Merkmale (einem schon länger bekannten genetischen Risiko) entwickelte jedes vierte Kind vor dem 14. Lebensjahr Typ-1-Diabetes. Von den Kindern mit einem Risiko-Score unter 12 Punkten erkrankte hingegen kein einziges. Der Test erhöht die Genauigkeit der Vorhersage beträchtlich und kann bereits bei Neugeborenen durchgeführt werden, da lediglich ein Tropfen Blut benötigt wird.

*Genes & Immunity (2012). 13:549*

### Risiko Kaiserschnittgeburt

Per Kaiserschnitt geborene Kinder haben ein mehr als doppelt so hohes Risiko, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, wie spontan entbundene Kinder. Dies ergaben weitere Auswertungen der Langzeit-Studie BABYDIAB. Darin wurde der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entwicklung von Typ-1-Diabetes bei Kindern untersucht, bei denen zumindest ein Elternteil erkrankt ist. Die Studienteilnehmer wurden von Geburt an durchschnittlich elf Jahre lang beobachtet. Nach dieser Studie haben familiär vorbelastete Kinder, die per Kaiserschnitt geboren wurden, ein Risiko von 4,8 Prozent, bis zum 12. Lebensjahr an Typ-1-Diabetes zu erkranken, während das Risiko bei vaginal entbundenen Kindern lediglich bei 2,2 Prozent liegt.

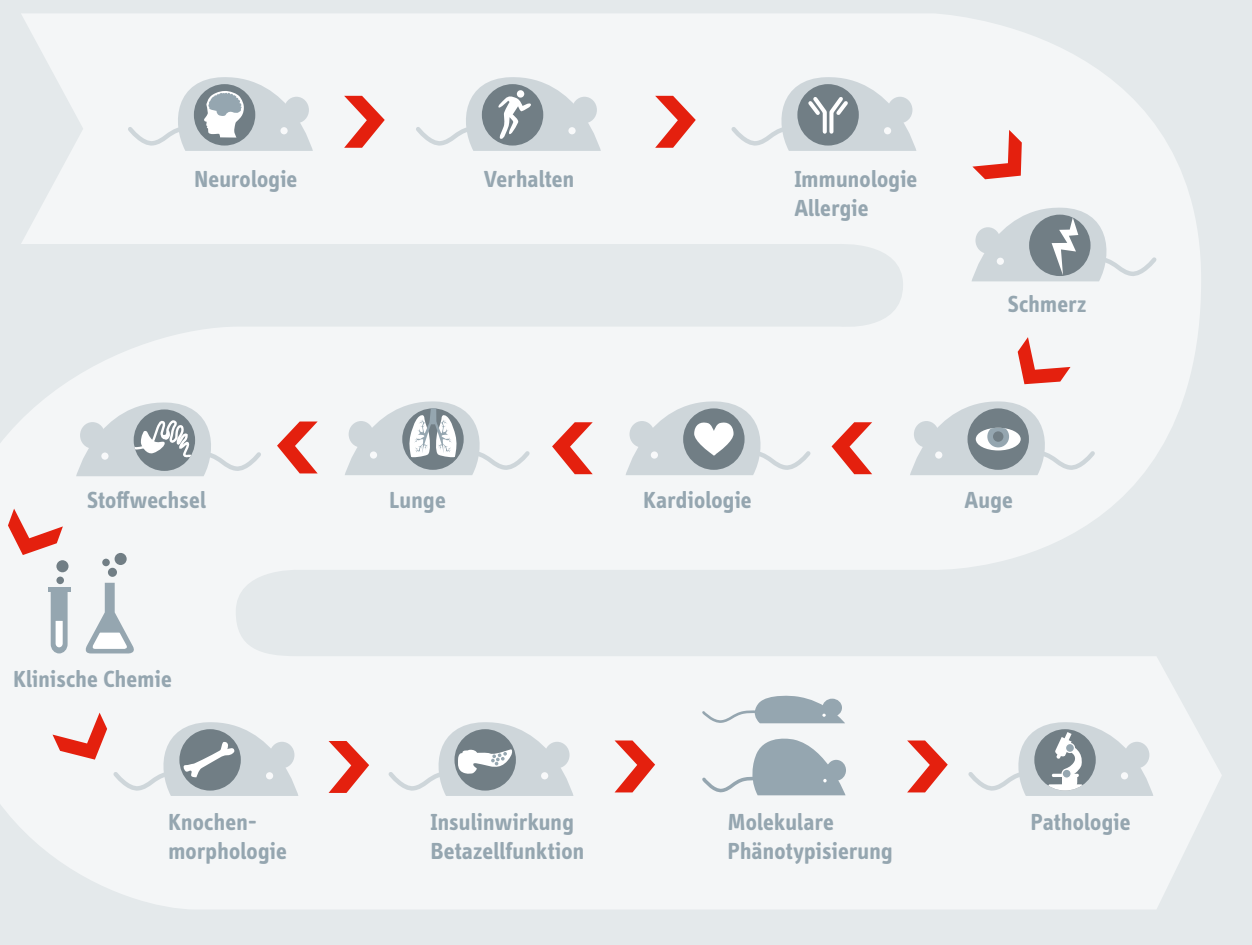
Ein Kaiserschnitt-bedingtes höheres Diabetesrisiko wurde auch bei Kindern mit bestimmten Varianten des Gens IFIH1 (Interferon induced with helicase C domain 1) beobachtet, das die Entwicklung von Diabetes beeinflusst. Das davon abgeleitete Protein ist an der Erkennung von viraler RNA beteiligt und reguliert die angeborene antivirale Immunabwehr. Es wird vermutet, dass durch Virusinfektion das IFIH1-Gen aktiviert wird und es dadurch zur Ausschüttung von Immunmodulatoren wie zum Beispiel Interferon kommt. Dies – so die Annahme – hemmt die Virusvermehrung, aktiviert aber auch zytotoxische T-Zellen, die Betazellen attackieren. Somit scheinen Virusinfektionen die Entwicklung von Typ-1-Diabetes zu fördern. Bei Kindern mit bestimmten Varianten des IFIH1-Gens steigt das Risiko für die Autoimmunerkrankung bei einem Kaiserschnitt um etwa das Dreifache (9,1 Prozent gegenüber 2,8 Prozent bei spontaner Entbindung). Der Kaiserschnitt beeinflusst jedoch nicht das Risiko für die Entstehung von Inselautoimmunität, sondern beschleunigt offenbar die Manifestation von Typ-1-Diabetes nach dem präklinischen Auftreten erster Autoantikörper.

*Diabetes (2011). 60:3300*  
*DDG Informationen (2012). 4:103*

# Forschungsinfrastrukturen im DZD

## Innovative Technik als Voraussetzung für zukunftsweisende Forschung

Die Deutsche Diabetes-Mausklinik trägt mit Hilfe einer systemischen Phänotypisierung von Mäusen zur Aufklärung der molekularen Ursachen des Diabetes bei.



Gemeinsam genutzte Technologien und Studien-Plattformen helfen den DZD-Wissenschaftlern dabei, exzellente Forschungsergebnisse zu erzielen und wissenschaftliche Fragestellungen schnell und kostengünstig zu bearbeiten. Sie können hier u. a. auf die Deutsche Diabetes-Mausklinik, ein Zentrum für Inselzelltransplantation, das „DZD PartnerNet“ oder langjährige große Kohortenstudien zurückgreifen. 2012 wurden an den DZD-Partnerinstituten neue Labore eingerichtet, bestehende Einrichtungen modernisiert und innovative Großgeräte angeschafft. Das betrifft unter anderen die

Institute für Diabetes und Adipositas und für Diabetes- und Regenerationsforschung, beide am HMGU, sowie die Arbeitsgruppen Coskun und Gavalas am PLID.

### Diabetes-Mausklinik – Forschung für den Menschen

Seit 2012 ist die Deutsche Mausklinik am HMGU Mitglied im „IMPC – International Mouse Phenotyping Consortium“. Die Deutsche Diabetes-Mausklinik wurde in Kooperation mit dem DIfE als Teil der Deutschen Mausklinik mit Fokus Stoffwechselstörungen und Diabetes aufgebaut.



Die standardisierten Untersuchungen, ähnlich denen auf den verschiedenen Stationen in einem Krankenhaus, tragen zur Aufklärung der molekularen Mechanismen bei, die dem Diabetes zugrunde liegen. Mausmodelle mit genetisch bedingtem Diabetes ermöglichen die Identifizierung neuer Diabetesgene und ihrer Funktion. Die Entwicklung von neuen Therapiekonzepten und die Verbesserung bestehender Behandlungsansätze sind weitere Anliegen der DZD-Mausforscher.

#### **Humane Inseltransplantation – GMP-Facility Dresden**

Zurzeit führt das PLID deutschlandweit als einzige Klinik beim Menschen Transplantationen von Inselzellen durch. Entsprechend neuer gesetzlicher Bestimmungen wurde hierfür 2012 am DZD-Standort Dresden am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus ein neues Labor errichtet, in dem nach GMP (Good Manufacturing Practice)-Richtlinien die gesamte Prozessierung von humanen Bauchspeicheldrüsen von der Organpräparation bis hin zur Qualitätskontrolle vorgenommen werden kann. Damit ist auch trotz der veränderten gesetzlichen Lage eine uneingeschränkte Weiterführung des sehr erfolgreichen Inseltransplantationsprogramms in Dresden gewährleistet.

#### **Multicenterstudien – Klinische Forschung im Verbund**

Am DZD werden zurzeit vier Multicenterstudien durchgeführt. Damit die hohen Qualitätsanforderungen eine ausreichende Patientenzahl sowie eine effiziente, schnelle und wirtschaftliche Durchführung an allen Partnerstandorten gewährleistet werden können, richtete das DZD 2012 in der Geschäftsstelle im Bereich „Wissenschaftliches Projektmanagement“ die zentrale Einheit „Clinical Study Coordination and Monitoring“ ein. Ab 2013 übernimmt ein zusätzlicher administrativer Studienkoordinator und Monitor diese Aufgaben und ist auch für den Ausbau der gemeinsamen Studienplattform verantwortlich.

#### **DZD Biobankenportal – Tiefgekühlter Schatz**

Humane Bioproben sind besonders wertvoll für die medizi-

nische Forschung, wenn es darum geht, organspezifische krankheitsrelevante Erkenntnisse zu erhalten. Über das „DZD Biobankenportal“ stehen den DZD-Partnern inzwischen rund 80.000 zum Großteil umfangreich charakterisierte Bioproben zur Verfügung. Alle relevanten Informationen werden seit 2012 im „DZD PartnerNet“ für DZD-Mitglieder zentral zur Verfügung gestellt. Durch eine gemeinsame Nutzung lässt sich das biologische Material noch effizienter und umfassender analysieren. Aktuell arbeiten wir im DZD am Aufbau einer gemeinsamen „DZD Biobank“, in der zukünftig die Bioproben zentral gelagert werden.

#### **DZD PartnerNet – Forschung interaktiv**

Das „DZD PartnerNet“ ist das Herzstück, wenn es um die virtuelle Zusammenarbeit und Kommunikation der Wissenschaftler und administrativen Mitarbeiter geht. Die interaktive Online-Plattform auf MS Sharepoint-Basis bietet u. a. Informationen zu Veranstaltungen, Terminen und Personen. Bereiche für Daten- und Dokumentenmanagement und für das wissenschaftliche Projektmanagement wurden aufgebaut. Der vertrauliche Umgang mit den Daten ist durch einen Passwort-geschützten Zugang sichergestellt.

#### **Kohorten – Langzeitstudien schaffen Fakten**

Im Zuge der epidemiologischen Kohortenstudien an DZD-Partnerinstituten, der KORA-Studie und der EPIC-Potsdam-Studie stehen den DZD-Wissenschaftlern Daten und Proben zu Diabetes und weiteren Stoffwechselstörungen zur Verfügung. In der KORA-Studie am HMGU wird seit 20 Jahren der Gesundheitsverlauf von inzwischen mehr als 20.000 Bürgern beobachtet. Im Fokus der Forscher steht die Frage, wie sich Umweltfaktoren, Verhalten und Gene auf die Entstehung und den Verlauf von chronischen Erkrankungen auswirken, wie z. B. Diabetes. EPIC-Potsdam am DIfE ist eine Langzeitbeobachtungsstudie mit mehr als 27.500 Teilnehmern. Epidemiologen des DIfE untersuchen hier u. a. die Zusammenhänge zwischen Lebensstil, Biomarkern und Diabetesrisiko. Auf der Basis dieser Daten haben sie den Deutschen Diabetes-Risiko-Test® entwickelt.

## Zusammenarbeit im DZD

Der interdisziplinäre Austausch von Ideen und Erkenntnissen ist für eine erfolgreiche translationale Diabetesforschung unverzichtbar. Erst durch den offenen, kreativen und konstruktiven Dialog der Grundlagenforscher und Kliniker gelingt es, neue Ansätze für die Diabetesprävention und -therapie zu entwickeln. „DZD Workshops“, Themengruppen zu den Forschungsschwerpunkten im DZD, „DZD Grants“, der örtliche Austausch von Arbeitsgruppen und das „DZD PartnerNet“ gewährleisten eine fruchtbare Zusammenarbeit und das Zusammenwachsen im DZD.

Herzstück der interdisziplinären Zusammenarbeit im DZD sind die „**DZD Workshops**“. 2012 fanden insgesamt drei statt, in Tübingen, Dresden und München. DZD-Experten diskutierten laufende Projekte und aktuelle Ergebnisse und brachten neue Kooperationen auf den Weg.

**Regelmäßige monatliche Besprechungen** der DZD-Sprecher, sei es bei persönlichen Treffen, sei es in Telefonkonferenzen, über die wissenschaftlich-strategische Ausrichtung des DZD gewährleisten ein rasches und abgestimmtes gemeinsames Vorgehen der DZD-Partner.

Dazu kommt der **Austausch von Arbeitsgruppen** an den Partnerinstituten. So hat seit 2012 eine Tübinger Arbeitsgruppe mit Schwerpunkt translationale Forschung im

Bereich der Insulinresistenz im Muskel- und Fettgewebe am HMGU Labore. Außerdem stehen interdisziplinäre Themengruppen zu den Forschungsschwerpunkten, wie z. B. Diabetesforschung in der Maus bzw. Betazellforschung, durch Telefonkonferenzen regelmäßig in Kontakt.

Zum ersten Mal wurden 2012 die „**DZD Grants**“ vergeben: wissenschaftlich herausragende Forschungsprojekte von Partnern aus mindestens zwei Instituten werden ein Jahr lang mit jeweils maximal 50.000 Euro finanziell unterstützt. Dadurch konnte die Zusammenarbeit im DZD gestärkt und gleichzeitig die translationale Diabetesforschung vorangebracht werden. Evaluiert wurden die elf eingereichten Anträge von den DZD-Sprechern und dem Scientific Chair des „DZD Training & Education Program“ zusammen mit den Mitgliedern des wissenschaftlichen Beirats. Das Komitee vergab im September 2012 sechs „DZD Grants“.

Anfang 2012 ging mit dem „**DZD PartnerNet**“ ein virtuelles Netzwerk zur internen Zusammenarbeit und Kommunikation an den Start.



### „DZD Grants“ 2012

K. Eckardt (DDZ) T. Kanzleiter (DIFE)	Effects of the contraction-regulated myokine decorin on insulin signaling and glucose metabolism.
S. Kahl (DDZ) S. Neschen (HMGU)	Acute effects of oral fat load on hepatic and peripheral glucose metabolism in mice and humans.
H. Grallert (HMGU) A. F. H. Pfeiffer (DIFE)	Do epigenetic signatures of fatty liver predict high risk of type 2 diabetes and resistance to lifestyle diabetes prevention strategies?
S. Sabrautzki (HMGU) S. Ullrich (IDM)	Effects of point mutations of Ffar1/GPR40 on glucose homeostasis and insulin disposal in mice.
T. Sartorius (IDM) S. Neschen (HMGU)	Crosstalk of specific fatty acids with the brain and their role in the regulation of peripheral glucose homeostasis.
C. Weigert (IDM) S. Lehr (DDZ) M. Hrabě de Angelis/ J. Beckers (HMGU)	Identification of myokines discriminating the secretome of contracting human myotubes obtained from individuals with different insulin sensitivity and outcome of lifestyle intervention.

# Externe Kooperationen

Als Forschungsverbund mit fünf Partnern ist das DZD nicht nur um eine enge interne Vernetzung bemüht. Zahlreiche Kooperationen auf nationaler und internationaler Ebene untermauern die Stellung des DZD als herausragende Institution im Bereich der Diabetesforschung.

## **EURADIA – Alliance for European Diabetes Research**

Seit Dezember 2012 ist das DZD offizielles Mitglied von EURADIA, einer Vereinigung gemeinnütziger medizinischer Fachgesellschaften und pharmazeutischer Firmen, die sich für eine koordinierte Diabetesforschung in Europa einsetzt.

## **IMI – Innovative Medicines Initiatives**

Das DZD ist an zwei Projekten von IMI beteiligt, Europas größter Public Private Partnership Initiative von der Europäischen Union und EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Sie setzt sich eine beschleunigte Entwicklung besserer und sicherer Medikamente zum Ziel.

### **• IMIDIA – European Combined Excellence in Diabetes Research**

Das PLID ist Gründungsmitglied von IMIDIA (2010), ein Konsortium innerhalb von IMI, das Biomarker und Therapieansätze im Bereich der Betazelle entwickeln will. Seit 2012 ist das DZD mit zwei weiteren Mitgliedern beteiligt, dem DDZ und dem IDM. Im Rahmen von IMIDIA wird am DZD die erste europäische Biobank von humanen Bauchspeicheldrüsengewebe aufgebaut.

### **• IMI/SUMMIT**

Zur Entwicklung neuer Biomarker zur verbesserten Frühdiagnostik des Diabetes sind DZD-Wissenschaftler vom HMGU am IMI/SUMMIT-Konsortium beteiligt, einem Zusammenschluss von pharmazeutischen Firmen und Forschungseinrichtungen.

## **ICEMED**

Das DZD ist durch das HMGU an ICEMED beteiligt, einer Helmholtz-Allianz für Bildgebende Darstellung und Heilung umweltbedingter Stoffwechselerkrankungen, die 2012 ins

Leben gerufen wurde. Das Konsortium bestehend aus vier Helmholtz-Zentren und 13 universitären Partnern wird von Prof. Tschöp (HMGU) koordiniert.

## **IMPC – International Mouse Phenotyping Consortium**

Im Rahmen des IMPC will ein internationales Konsortium die erste funktionale Genkarte eines Säugetiergenoms erstellen – in diesem Fall eines Mäusegenoms. Die Deutsche Diabetes-Mausklinik des DZD trägt insbesondere zur Aufklärung Stoffwechsel-relevanter Gene bei.

Diese Kooperationen, sowie die Beteiligung an weiteren Konsortien im epidemiologischen Bereich (ENGAGE, GoT2D, DIAGRAM, MAGIC, DIRECT, InterAct) bzw. mit Schwerpunkt Typ-1-Diabetes (NIDDK TEDDY, NIDDK Type 1 Diabetes, TrialNet and Genetics Consortia, JDRF Type 1 Diabetes Microbiome and Biomarker Consortia, Pre-POINT, INIT-II Study, IASP) belegen die internationale Sichtbarkeit und Reputation der DZD-Wissenschaftler.

## **Kooperationen mit der Industrie**

Die Einbindung von allen Mitgliedern der Wertschöpfungskette zur Entwicklung von neuen medizinischen Produkten in DZD-Projekte soll eine optimale Nutzung vorhandener Ressourcen sicherstellen und Ergebnisse zeitnah in die Anwendung überführen.

Gemeinsam mit einem Biotech-Unternehmen arbeiten am HMGU Wissenschaftler an einem Diagnostiktest basierend auf Metabolomics-Ergebnissen. Die Zusammenarbeit mit einem großen Pharmaunternehmen führte am HMGU zur Entdeckung eines Biomarkers, der die Testung von Wirkstoffen an einem für Diabetes relevanten Protein erleichtert. 2012 haben das Institut für Diabetes und Adipositas (IDO) am HMGU und Sanofi ein strategisches Forschungsbündnis zur Suche von „Neue Targets für die Behandlung von Adipositas-bedingter Diabetes“ geschlossen. Tiefgreifendes Know-How am PLID im Bereich Tissue Engineering von Betazellen bildet die Grundlage für die Entwicklung einer bioartificialen Bauchspeicheldrüse gemeinsam mit einem Biotech-Unternehmen.

# Den Nachwuchs fördern

## Junge Ärzte und Naturwissenschaftler als Spezialisten in der Diabetesforschung

International konkurrenzfähige Wissenschaftler auszubilden und die Attraktivität des Wissenschaftsstandorts Deutschland für Nachwuchskräfte aus dem In- und Ausland zu erhöhen sind zwei wichtige Aspekte bei der Nachwuchsförderung am DZD. Das DZD bietet mit speziellen Programmen und Kursen den jungen Talenten einen umfassenden Einblick in verschiedene Aspekte der translationalen Diabetesforschung und stößt schon frühzeitig den interdisziplinären Dialog zwischen Medizinern und Naturwissenschaftlern an.

Die Aktivitäten des DZD basieren auf fünf Säulen: „DZD Satellite Workshops“, „DZD Technical Training Courses“, „DZD Fellowships“, „DZD Awards“ und der intensiven Zusammenarbeit mit den Graduiertenschulen der Partnerinstitute. Wissenschaftlich begleitet wird das Nachwuchsförderprogramm von einem Scientific Chair, der aus je einem Gruppenleiter der fünf DZD-Partner sowie der DZD-Geschäftsstelle besteht:

PD Dr. Christian Herder (DDZ) | Dr. Jan Rozman (HMGU) | Prof. Dr. Annette Schürmann (DIFE) | PD Dr. Stephan Speier (PLID) | Prof. Dr. Cora Weigert (IDM) | Dr. Astrid Glaser und Dr. Brigitte Krenn (Geschäftsstelle).

### DZD Satellite Workshops

Am Tag vor den „DZD Workshops“ trifft sich bereits der DZD-Wissenschaftsnachwuchs zu den „DZD Satellite Workshops“, um Forschungsergebnisse mit jungen Kollegen und Experten offen und konstruktiv zu disku-

tieren. Ziel ist es, den interdisziplinären Dialog sowie die Vernetzung zu fördern. Im Jahr 2012 gab es insgesamt drei Veranstaltungen in Tübingen, Dresden und München, bei denen insgesamt mehr als 120 Nachwuchswissenschaftler teilnahmen und über 70 Vorträge und Poster präsentierten.

### Technical Training Courses

In mehrtägigen Kursen vermitteln erfahrene DZD-Wissenschaftler Nachwuchsforschern mit einem ausgewogenen Mix an Praxis und Theorie moderne Methoden und Techniken der Diabetesforschung von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Forschung. 2012 fanden insgesamt vier „DZD Technical Training Courses“ statt: ein Proteomics-Workshop am DDZ, die Kurse „Epigenetic Analysis in Molecular Epidemiology“, „Methods in Metabolomic Research“ und „Of Mice and Mito's – Energy Metabolism & Diabetes“ am HMGU. Der Wissenschaftsnachwuchs kann hier Netzwerke aufbauen und gemeinsam mit den Kollegen Ideen für neue Projekte entwickeln, aus denen sich auch neue Kooperationen ergeben.

### Reisestipendien DZD Fellowships

Das DZD bietet mit den „DZD Fellowships“ finanzielle Unterstützung für den Besuch von Konferenzen oder „DZD Technical Training Courses“ bzw. für Forschungsaufenthalte bei kooperierenden DZD-Instituten. Ziel ist es, den interdisziplinären Austausch zu fördern und so neue Kooperationsprojekte zu initiieren. 2012 finanzierte das DZD sechs Fellowships.





### Die Preisträger der DZD Awards 2012:

M. Blumensatt (DDZ) | M. Carstensen (DDZ) | R. Chmiel (HMGU) | M. Heni (IDM) | T. Jelenik (DDZ) | O. Kluth (DIfE) | J. Phieler (PLID) | E. Phielix (DDZ) | A.L. Reinbeck (DDZ) | T. Sartorius (IDM) | A.-C. Seltmann (DIfE)

### DZD Awards

2012 hat das DZD erstmals elf wissenschaftliche Konferenzbeiträge von DZD-Nachwuchswissenschaftlern mit den „DZD Awards“ ausgezeichnet. Es wurden Poster oder Vorträge aus der Grundlagen- und Klinischen Forschung auf dem Diabeteskongress 2012 der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Annual Session der ADA 2012 (USA) und dem europäischen Kongress der EASD 2012 berücksichtigt. Die elf Preise waren mit je 1.000 Euro dotiert. Der Scientific Chair des „DZD Training & Education Programs“ begutachtete die insgesamt 44 eingereichten Beiträge. Die DZD-Sprecher überreichten im Rahmen des „DZD Workshops“ in München Urkunden und Schecks an die Preisträger.

### Graduiertenschulen der DZD-Partnerstandorte

Wichtig ist dem DZD auch die enge Zusammenarbeit mit den Programmen der fünf Graduiertenschulen der DZD-Partner: der Helmholtz Graduate School Environmental Health HELENA in München, dem Dresden International PhD Program (DIPP), der Potsdam Graduate School, der Medical Research School Düsseldorf und der Graduiertenakademie in Tübingen. Die fünf Einrichtungen garantieren den jungen Forschern eine exzellente Weiterbildung in Management, Führung und Kommunikation.

# DZD in der Öffentlichkeit

Nah an Forschern, Ärzten und Patienten

Nach dem Motto „Wissen ist der erste Schritt zur erfolgreichen Diabetesprävention bzw. -therapie“ liegt es dem DZD am Herzen, Fachleute und die Bevölkerung über seine aktuellen Forschungsergebnisse zu informieren. Mit Kongressbeiträgen, Artikeln in medizinischen Fachzeitschriften und den allgemeinen Medien, einer starken Internetpräsenz mit einer eigenen Homepage und auf allgemeinen Gesundheitsportalen sowie in Vorträgen und persönlichen Gesprächen auf diversen Publikumsveranstaltungen informieren die Wissenschaftler Kollegen, Ärzte, medizinisches Fachpersonal, Experten und die interessierte Öffentlichkeit.

## Medienpräsenz

In folgenden deutschen medizinischen Fachzeitschriften sind 2012 Artikel vom DZD erschienen:

Ärztezeitung  
 Diabetologie und Stoffwechsel  
 Diabetes, Stoffwechsel und Herz  
 Der Diabetologe  
 Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes  
 Der Allgemeinarzt      Diabetes aktuell  
 Diabetes Journal      Kompendium Diabetes  
 Adipositas  
 DDG-Informationen

Regelmäßige Beiträge der Wissenschaftler in deutschen Journalen boten Informationen zu aktuellen Ergebnissen des DZD. 2012 wurde das DZD in 12.713 Veröffentlichungen genannt. Davon erreichten 232 Artikel in Printmedien 41,1 Millionen Leser und 1.041 Onlineartikel erzielten 4,9 Milliarden Visits. Auf der DZD-Website informierten sich rund 40.000 Besucher über die Einrichtung, die Forschungsergebnisse und die Krankheit Diabetes.

## Kongresse und medizinische Fachveranstaltungen

2012 war das DZD auf zahlreichen wichtigen Wissenschaftsveranstaltungen vertreten. Wissenschaftler des DZD sind in der internationalen Gemeinschaft der Diabetesforscher als renommierte Experten fest etabliert. Dies spiegelt sich in den zahlreichen Vorträgen und Posterpräsentationen unter der Fahne des DZD auf allen wichtigen internationalen und nationalen wissenschaftlichen Kongressen wider. Auf dem DDG **Diabeteskongress 2012** in Stuttgart veranstaltete das DZD ein Symposium zum Thema „Insulin, Adipokine und Gehirn“ mit mehr als 450 Besuchern. Die Klinischen Studien stellten die Studienleiter in einem DZD-Symposium auf der **Diabetes Herbsttagung 2012** der DDG dem Fachpublikum vor.



2012 wurden auch zwei Fachtagungen mit finanzieller Unterstützung des DZD organisiert: das „Düsseldorf Symposium on Glucose Transporter Biology and Insulin Action“ und der „4th International Congress on Stem Cells and Tissue Formation“ in Dresden.

Erstmalig präsentierte sich das DZD zusammen mit den weiteren DZGs den Fachleuten und Meinungsbildnern am



**Hauptstadtkongress Medizin und Gesundheit** in Berlin. In einem eigenen Symposium legte das DZD mit der Präsentation seiner klinischen Studien den Fokus auf seinen translationalen Forschungsansatz. Weiterhin vertrat Prof. Hrabě de Angelis als einer der Vorstände das DZD bei einer Podiumsdiskussion. Zentrale Themen waren der rasche Transfer der Forschungsergebnisse aus dem Labor zum Patienten sowie mögliche Anknüpfungspunkte für Ärzte und Industrie.

Einem internationalen Publikum hat sich das DZD auf der **48. Jahrestagung der „European Association for the Study of Diabetes“ (EASD)** mit rund 18.000 Besuchern aus 131 Ländern Anfang Oktober 2012 in Berlin erfolgreich vorgestellt. Highlights waren unter anderen die Präsentation von DZD-Vorstand Prof. Häring im EURADIA-Symposium sowie der DZD-Stand im Associations' Village. Führende europäische Diabetes-Wissenschaftler und Forschungsverbände waren beeindruckt von Aufbau und Erfolgen des DZD und äußerten den Wunsch nach vergleichbaren Strukturen in ihren Ländern.

### Veranstaltungen für die Öffentlichkeit

Mit der steigenden Zahl an Betroffenen rückt die Erkrankung Diabetes zunehmend ins Blickfeld der Öffentlichkeit. Wissenschaftler des DZD informierten mehr als 20.000 Patienten und Interessierte auf zahlreichen Veranstaltungen. Im März 2012 folgten rund 140 Besucher der Einladung zu einem Diabetes-Informationstag am DDZ. Persönliche Beratung sowie Informationen und Spiele zum Thema Diabetes boten die Mitarbeiter des DZD an einem eigenen Stand während des Wissenschaftssommers in Lübeck sowie bei der „Langen Nacht der Forschung“ in Dresden an, beides im Juni 2012.

Rund um den Weltdiabetestag im Herbst präsentierte sich das DZD auf der zentralen Veranstaltung in Berlin sowie im Rahmen der Diabetestour in Hannover. Die Besucher konnten sich am DZD-Stand spielerisch zum Thema Diabetes informieren. DZD-Wissenschaftler stellten neueste Erkenntnisse aus der Forschung im Zuge des Vortragprogramms vor.

# Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, gerade die besonders häufigen Krankheiten (Volkskrankheiten) wirksamer bekämpfen zu können. Mit dem Aufbau Deutscher Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) als langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Universitäten mit Universitätsklinika schafft das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) dafür die Voraussetzungen.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung bündeln vorhandene Kompetenzen und leisten so einen maßgeblichen Beitrag zur Schließung von Wissenslücken und zur Verbesserung von Prävention, Diagnose und Therapie der häufigsten Volkskrankheiten. Forschungspolitisches Ziel ist die enge Zusammenarbeit der Grundlagenforschung mit der klinischen Forschung, die sich stets an den Indikationen und dem Bedarf der Patienten orientiert. Durch die enge Vernetzung und den damit verbundenen Ausbau vorhandener Forschungsstrukturen wird ein schnellerer Transfer von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag ermöglicht (Translation).

Die strategische Zusammenarbeit der führenden Wissenschaftler in den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb nachhaltig und erhöht dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland deutlich.

Bereits im Jahr 2009 wurden das „Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen“ und das DZD gegründet. 2012 gingen neben dem „Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung“ auch das „Deutsche Zentrum für Infektionsforschung“, das „Deutsche Konsortium für translationale Krebsforschung“ sowie das „Deutsche Zentrum für Lungenforschung“ an den Start.

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten von Beginn an zusammen, um gerade auch in der Aufbauphase Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen.





# Wissenschaftliche Leistungen

## Publikationen und Kongressbeiträge

Die strategische thematische Vernetzung innerhalb des DZD resultierte 2012 in ausgezeichneten wissenschaftlichen Leistungen, die in über 80 durch Peer-Review begutachteten Veröffentlichungen in internationalen Fachzeitschriften präsentiert wurden (siehe [www.dzd-ev.de/forschung/publikationen](http://www.dzd-ev.de/forschung/publikationen)).

Zusätzlich stellten die Forscher des DZD ihre Arbeiten in 152 Vorträgen bzw. Posterpräsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen vor. Herausragende Leistungen von Nachwuchswissenschaftlern wurden mit den „DZD Awards“ ausgezeichnet.

## Ausgezeichnete Beurteilung durch den wissenschaftlichen Beirat

Am 3./4. Dezember 2012 stellten DZD-Wissenschaftler Forschungsergebnisse und den Aufbau neuer Forschungsinfrastrukturen des DZD dem wissenschaftlichen Beirat vor. Die Mitglieder des Beirats waren beeindruckt von den exzellenten wissenschaftlichen Resultaten und der positiven Entwicklung des DZD. Sie hoben die sehr gute

Zusammenarbeit zwischen den Partnern hervor und lobten insbesondere die Integration der Ergebnisse der Grundlagenforschung in klinische/angewandte Forschungsprojekte. Sie betonten, dass dieser translationale Forschungsansatz fortgesetzt werden müsse. Der Beirat unterstrich die wichtige Rolle des DZD bei der Belegung des Gebiets der Diabetesforschung in Deutschland, da das DZD eine wichtige Grundlage für den wissenschaftlichen Nachwuchs schafft. Des Weiteren habe das DZD zu einer verbesserten nationalen und internationalen Sichtbarkeit der deutschen Diabetesforschung entscheidend beigetragen.

## Exzellente DZD-Partner

2012 wurden alle universitären Partner des DZD in der zweiten Runde der Exzellenzinitiative als Exzellenzuniversitäten ausgezeichnet: die Eberhard Karls Universität Tübingen, die Technische Universität Dresden, die Technische Universität München (TUM) und die Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München.

## DZD-Wissenschaftler ausgezeichnet

Preisträger	Auszeichnung
Dr. Maren Pflüger HMGU	Silvia-King-Preis der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Michael Roden DDZ	Hans Christian Hagedorn-Projektförderung verliehen durch die DDG
Dr. Julia Szendrödi, PhD DDZ	Karl-Oberdisse-Preis der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie
Prof. Dr. Matthias Tschöp HMGU	Alexander von Humboldt-Professur von der Alexander von Humboldt-Stiftung Werner-Creutzfeldt-Preis der DDG
Dr. Christiane Winkler HMGU	Ernst-Friedrich-Pfeiffer-Preis der DDG

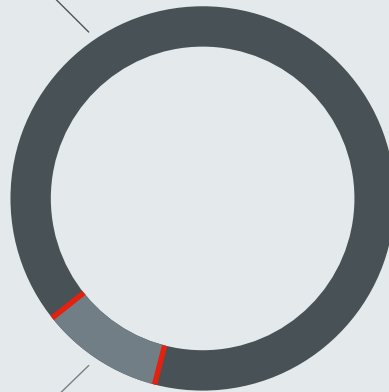
# Finanzen und Personal

## Gesamtförderung

Bund 11,97 Mio. Euro

Länder 1,33 Mio. Euro

Anteilig von Bayern, Baden-Württemberg, Brandenburg und Nordrhein-Westfalen. Der Anteil aus Sachsen wurde in 2012 von der Medizinischen Fakultät der Universität Dresden zur Verfügung gestellt.



## Finanzen

Die Gesamtförderung des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) betrug 2012 insgesamt 13,3 Millionen Euro. Davon stammen 90 % aus Bundesmitteln und 10 % aus Landesmitteln.

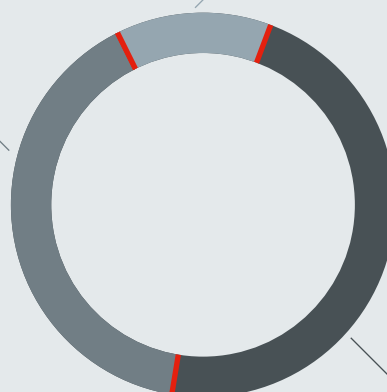
Das Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum München leitete die Mittel im Rahmen der Projektförderung an die DZD-Partnerinstitute weiter. Die von den Partnern erstellten Zwischennachweise für 2012 wurden geprüft.

## Kostenstruktur der DZD-Mittel

40 % Sachmittel

13 % Investitionen

47 % Personal



## Personal

2012 wurden mit DZD-Geldern an den fünf Partnerinstituten und in der Geschäftsstelle 181 Mitarbeiter finanziert, davon 121 Wissenschaftler und 60 wissenschaftsunterstützende Mitarbeiter. Der Beitrag von weiteren Mitarbeitern zu den DZD-Projekten wird aus Eigenmitteln der DZD-Partner finanziert.

Erfreulich ist, dass in den DZD-Partnerinstituten exzellente Wissenschaftler - auch aus dem Ausland - gewonnen werden konnten:

- Der Stoffwechselexperte und Humboldt-Preisträger Prof. Dr. Matthias Tschöp von der University of Cincinnati (USA) leitet seit 2012 das Institut für Diabetes und Adipositas am HMGU und hat den Lehrstuhl für Diabetesforschung/Insulinresistenz der Technischen Universität München inne.
- Dr. Anthony Gavalas von der Universität Athen sowie Dr. Ünal Coskun vom Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden sind seit Herbst 2012 Gruppenleiter am PLID.
- Prof. Dr. Karsten Müssig wechselte 2012 von der Universität Tübingen als Leiter der Arbeitsgruppe Ernährung und Co-Leiter des Klinischen Studienzentrums an das DDZ.

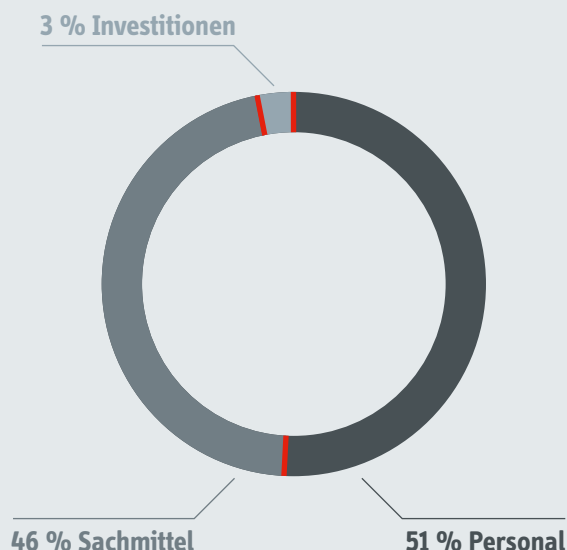
## Chancengleichheit

Für alle Partner im DZD sowie für die DZD-Geschäftsstelle hat die Verankerung der Chancengleichheit für Frauen und Männer in der Unternehmenskultur höchste Priorität. Darunter versteht man im DZD familiengerechte, flexible Arbeitszeiten, Teilzeitbeschäftigung, Kinderbetreuungseinrichtungen, Dual-Career-Maßnahmen und eine chancengerechte Besetzung von Gremien und Begutachtungsgruppen.

- Der Frauenanteil am DZD-finanzierten Gesamtpersonal beträgt 67 %.
- Der Anteil der Wissenschaftlerinnen beträgt insgesamt 40 %. Die Frauenbeteiligung im DZD-Beirat beträgt 20 %.
- Das Gremium „Nachwuchsförderung“ hat einen Frauenanteil von 60 %.

Das Helmholtz Zentrum München wurde mit dem Total E-Quality Award für seine Genderpolitik ausgezeichnet. Die beiden Leibniz-Institute DDZ und DIfE tragen das Zertifikat „audit berufundfamilie“.

## Kostenstruktur DZD-Verein



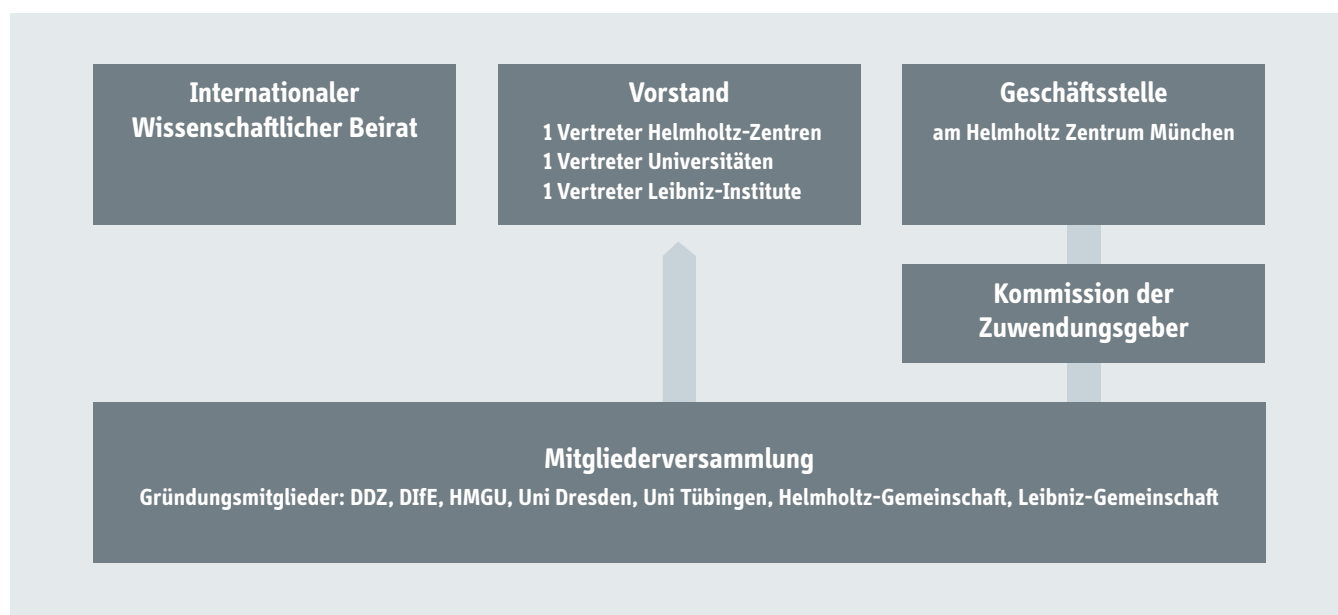
## Jahresabschluss des DZD-Vereins

Die DZD-Geschäftsstelle wird durch Mitgliedsbeiträge finanziert. Die Einnahmen beliefen sich 2012 auf 575.000 Euro. Der Jahresabschluss wurde durch die Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Deloitte geprüft.

# Organisation und Gremien

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) wurde 2009 als zweites Deutsches Zentrum für Gesundheitsforschung als eingetragener Verein (e.V.) gegründet. Organe

des DZD sind die Mitgliederversammlung, der Vorstand, die Kommission der Zuwendungsgeber und der Wissenschaftliche Beirat.



## Mitgliederversammlung

Die Mitgliederversammlung wählt als zentrales Entscheidungsorgan des DZD den Vorstand, entscheidet über die Neuaufnahme von Mitgliedern, verantwortet die wissenschaftliche Strategie im DZD und entscheidet über die Ausrichtung des Vereins.

Mitglieder sind das Deutsche Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU), die Eberhard Karls Universität Tübingen, das Carl Gustav Carus Universitätsklinikum Dresden, die Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V. und die Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

2012 wurden Prof. Dr. Peter Nawroth vom Universitätsklinikum Heidelberg und Prof. Dr. Eckhard Wolf von der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München als assoziierte Mitglieder ins DZD aufgenommen.

## Kommission der Zuwendungsgeber

Zur Sicherstellung der Zusammenarbeit mit den Zuwendungsgebern steht dem Verein die Kommission der Zuwendungsgeber zur Seite. Zuwendungsgeber sind der Bund (90 %) und diejenigen Länder, die Sitz der DZD-Standorte sind (10 %). Der Bund und jedes Land senden Vertreter in die Kommission der Zuwendungsgeber. Den Vorsitz übernimmt der Vertreter des Bundes. 2012 fanden zwei Sitzungen statt, in denen der Vorstand und das Fördermittelmanagement die Kommission über alle Fördermaßnahmen unterrichtet haben.

**Vertreter des Bundes:** MinR Dr. Jan Grapentin, Alexander Meincke, André Wecker.

**Ländervertreter:** Angela Dargel/Dr. Bernd Thode (Sachsen), Dr. Florian Leiner (Bayern), Dr. Jochen Miller (Baden-Württemberg), Dr. Beate Müller (Nordrhein Westfalen), Antje Wagner (Brandenburg).

**Sitzungen:** 20. Juni 2012 und 17. Dezember 2012

## DZD-Vorstand

Das DZD besteht aus fünf gleichberechtigten wissenschaftlichen Forschungseinrichtungen, den Partnerinstituten. Im DZD-Vorstand ist je ein Vertreter der Helmholtz-Gemeinschaft (Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis, HMGU), der Leibniz-Gemeinschaft (Prof. Dr. Michael

Roden, DDZ) und der Universitäten (Prof. Dr. Dr. h. c. Hans-Ulrich Häring, IDM).

Strategische Entscheidungen werden von dem erweiterten Vorstand, der aus den jeweiligen Sprechern der Partnerinstitute besteht, getroffen.

Einrichtung	Standortsprecher
DDZ – Deutsches Diabetes-Zentrum in Düsseldorf	Prof. Dr. Michael Roden Wissenschaftlicher Vorstand
DIfE – Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke	Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost Wissenschaftlicher Vorstand
Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt	Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis Direktor des Instituts für Experimentelle Genetik
PLID – Paul Langerhans Institut Universitätsklinikum C. G. C. Dresden	Prof. Dr. Michele Solimena Direktor Paul Langerhans Institut Dresden
IDM – Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM)	Prof. Dr. Dr. h. c. Hans-Ulrich Häring, Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik IV Universität Tübingen

## Geschäftsstelle

Die Geschäftsstelle des DZD e.V. am Helmholtz Zentrum München wird von Dr. Astrid Glaser geleitet. Die Geschäftsstelle unterstützt die Arbeit des Vorstandes, ist zuständig für die wissenschaftliche Koordination und für das zentrale Management der klinischen Multicenterstudien und übernimmt die interne Kommunikation sowie die Öffentlichkeitsarbeit. Für das wissenschaftliche Projektmanagement zeichnet sich Dr. Brigitte Krenn verantwortlich. Katrin Weber und Karin Weimar übernehmen im Team administrative Aufgaben.

## Wissenschaftlicher Beirat

Der wissenschaftliche Beirat mit fünf Mitgliedern aus der internationalen akademischen und industriellen Diabetesforschung berät das DZD bei der strategischen Entwicklung des DZD-Forschungsprogramms.

### Mitglieder des Beirats

- Prof. Dr. Fatima Bosch, Universität Barcelona, Spanien
- Prof. Dr. Philippe Halban, Universität Genf, Schweiz
- Prof. Dr. Edward Leiter, The Jackson Laboratory, USA
- Dr. Michael Mark, Boehringer Ingelheim, Deutschland
- Prof. Dr. Ulf Smith, Universität Göteborg, Schweden (Vorsitzender 2012)

**Beiratssitzung:** 3.–4. Dezember 2012

# Düsseldorf

## Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ)



### Standortsprecher: Prof. Dr. Michael Roden

Als Partner im DZD verfolgt das Deutsche Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf das Ziel, neue Ansätze für eine personalisierte Therapie und zur Früherkennung und Prävention von Diabetes-bedingten Folgeerkrankungen zu entwickeln. Das DDZ ist eine interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die molekulare und zellbiologische Grundlagenforschung mit klinischer und epidemiologischer Forschungsexpertise eng vernetzt.

Das DDZ koordiniert mit der Deutschen Diabetes-Studie (DDS) und DDIET zwei der vier multizentrischen DZD-Studien. In DDS untersuchen die Wissenschaftler, wie sich Diabetes beim Menschen mit der Zeit verändert und welche Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen. Die Studie wird an allen DZD-Partnerstandorten durchgeführt. Mittlerweile umfasst die Kohorte mehr als 600 Patienten. In der DDIET-Studie (Deutsche Diabetes-Diät-Interventions- und Energierestrictions-Testung) wird erforscht inwieweit eine Ernährungs-umstellung den Stoffwechsel beeinflusst. Zudem ist das DDZ wichtiger Partner bei den weiteren DZD-Studien, der

Prädiabetes Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS) und der Studie zum Schwangerschaftsdiabetes (PREG).

Mit Projekten zur Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes ist das DDZ maßgeblich am DZD-Forschungsprogramm B beteiligt, das sich mit den molekularen Mechanismen des Diabetes beschäftigt. Hierfür forschen DDZ-Wissenschaftler mit experimenteller Genetik im Zell- und Tiermodell. Im Menschen gewinnen sie Erkenntnisse mit Hilfe von Magnetresonanz-Bildgebung und -Spektroskopie. Die Paul-Langerhans-Gruppe für Integrative Physiologie erforscht die Zusammenhänge zwischen Adipositas, Inflammation, Gefäßveränderungen und muskulärer Insulinresistenz. Schlussendlich führen die Experten am DDZ auch populationsbasierte Studien zur deskriptiven Epidemiologie der beiden Diabetestypen und deren Komplikationen sowie zur Verbesserung der Prävention und Früherkennung und zur medizinischen Versorgung von Diabetespatienten durch.

# Potsdam

## Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE)



### Standortsprecher: Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost

Als international renommierte Forschungseinrichtung für ernährungsassoziierte Erkrankungen ist das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) einer der fünf Gründungspartner des DZD. In Kooperation mit anderen DZD-Partnern erforschen DIfE-Wissenschaftler die Pathogenese des Typ-2-Diabetes, um neue Strategien zur Prävention und Therapie dieser Erkrankung zu entwickeln. Hierzu nutzen sie ein breites naturwissenschaftliches, epidemiologisches und medizinisches Methodenspektrum.

Einen besonders innovativen Forschungsansatz verfolgt das DIfE gemeinsam mit dem HMGU durch den Aufbau der Deutschen Diabetes-Mausklinik. So verwenden die Wissenschaftler Mausmodelle, um Diabetes-Risikogene zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren. Auf diese Weise erhalten sie einen tiefen Einblick in die molekularen Mechanismen, die an der Diabetesentstehung beteiligt sind. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen trägt dazu bei, neue Ansätze für Medikamententherapien zu entwickeln.

Zudem untersuchen Epidemiologen des DIfE mit Hilfe der Potsdamer EPIC-Studiendaten (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) die Zusammenhänge zwischen Lebensstil, Biomarkern und Diabetesrisiko. Die EPIC-Potsdam-Studie ist eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie mit mehr als 27.500 Teilnehmern. Basierend auf den Daten dieser Kohortenstudie haben DIfE-Wissenschaftler den Deutschen Diabetes-Risiko-Test® entwickelt. Als neues, präzises Screening-Werkzeug steht der Test bereits als interaktiver Online-Test und als Papierfragebogen zur Verfügung.

Nicht zuletzt ist das DIfE mit seiner Expertise für klinische Studien an den Humanstudien des DZD beteiligt.

# München

## Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU)



HelmholtzZentrum münchen  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

### Standortsprecher: Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis

Die Erforschung des Diabetes in einer der thematischen Schwerpunkte am Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU), Gründungsmitglied des DZD. In den vergangenen Jahren wurde dieser Bereich durch die Gründung des „Helmholtz Diabetes Center“ und der Berufung international renommierter Experten sowie den gezielten Ausbau des Forschungsumfeldes für die Erforschung metabolischer Erkrankungen weiter gestärkt.

Die Wissenschaftler am HMGU beleuchten in enger Kooperation mit den DZD-Partnern die multifaktorielle Erkrankung Diabetes in einem integrativen, systemischen Forschungsansatz aus Sicht verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen wie Genetik, Epidemiologie, Immunologie, Stammzellforschung und Systembiologie. Die Diabetesforschung am HMGU widmet sich den wichtigsten Typen dieser Erkrankung, Typ-1-, Typ-2- und Gestationsdiabetes sowie den Ursachen wie metabolische und immunologische Störungen. Weitere Schwerpunkte sind die Entwicklung und Regeneration des

Pankreas. Mit der Metabolomics-Plattform, einem Genomanalysezentrum und der Deutschen Diabetes-Mausklinik bringt das HMGU modernste Technologieplattformen in den DZD-Forschungsverbund ein. Die KORA-Studie am HMGU, in der die Gesundheitsentwicklung einer Kohorte mit mehr als 20.000 Teilnehmern aus der Region Augsburg seit 20 Jahren beobachtet wird, bildet eine wertvolle Grundlage für epidemiologische Forschungsprojekte des DZD, die neue Erkenntnisse zu Einflüssen von Genen und Lebensstil auf die Entstehung des Diabetes liefern sollen.

Für eine rasche und erfolgreiche Translation der Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung arbeiten die Wissenschaftler am HMGU eng mit klinischen Partnern der beiden Münchener Eliteuniversitäten, der TUM und der LMU, sowie den DZD-Studienzentren zusammen.

Mit Sitz der DZD-Geschäftsstelle sowie des Fördermittelmanagement am HMGU ist die professionelle Administration des DZD gewährleistet.



# Tübingen

Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen  
des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM)



## Standortspreeher: Prof. Dr. Dr. h. c. Hans-Ulrich Häring

Wie kann die Entstehung des Typ-2-Diabetes erfolgreich verhindert werden? Diese Frage steht im Mittelpunkt der Diabetesforschung am DZD-Standort Tübingen. Als starker klinischer Partner war die Universität Tübingen bereits an der Gründung des DZD beteiligt. Zur engeren Verzahnung von Grundlagenforschung und Klinik rückten die Universität Tübingen und das Helmholtz Zentrum München mit der Gründung des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM) noch näher zusammen.

Am IDM sind die verbesserte Beurteilung des individuellen Diabetesrisikos und die Entwicklung von personalisierten Präventionsstrategien vorrangige Ziele der Forschung. Durch den Aufbau sehr gut phänotypisierter Kohortenstudien mit mehr als 2.500 Teilnehmern mit erhöhtem Diabetesrisiko, besteht in Tübingen große Expertise in der Prädiktion und Prävention des Typ-2-Diabetes und seiner Folgeerkrankungen. Darauf aufbauend wird unter der Koordination des IDM mit der Prädiabetes

Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS) eine große multi-zentrische klinische Studie an allen DZD-Standorten durchgeführt. Mit einer Studie zum Schwangerschaftsdiabetes (PREG) sollen zukünftig weibliche Risikopersonen für diese Form des Diabetes frühzeitig erkannt werden und ihr Risiko, später an Typ-2-Diabetes zu erkranken, gesenkt werden. Mit Zell- und Tiermodellen tragen die Tübinger Wissenschaftler zur Erforschung der molekularen Ursachen der Entstehung des Diabetes im DZD-Forschungsprogramm B bei. Hier wurden neue Erkenntnisse zur Modulation des Stoffwechsels durch das Gehirn gewonnen. Zur Translation dieser Befunde in den Menschen stehen dem IDM modernste Technologien, wie die Magnetenzephalographie, die fötale Magnetenzephalographie und das funktionale Magnetresonanztomographie zur Verfügung. Diese Untersuchungen am menschlichen Gehirn eröffnen völlig neue therapeutische Ansätze.



# Dresden

Paul-Langerhans-Institut Dresden (PLID)

Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus



## Standortspreecher: Prof. Dr. Michele Solimena

Im Zuge der Gründung des DZD wurde 2009 am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden das Paul-Langerhans-Institut Dresden (PLID) aus der Taufe gehoben. Seit mehr als zehn Jahren ist die Diabetesforschung eine der Säulen der Medizinischen Fakultät in Dresden. Das PLID ist federführend am DZD-Forschungsprogramm D beteiligt, das sich der Erforschung der pankreatischen Inseln und der Betazellen widmet. Zentrales Ziel der DZD-Projekte am PLID ist, die Zerstörung der Betazellen zu verhindern bzw. eine unzureichende Insulinausschüttung zu therapieren. Herausragend ist außerdem die Rolle des PLID als einziges deutsches Transplantationszentrum für humane pankreatische Inselzellen.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den DZD-Partnern wird im PLID groß geschrieben. Die enge Verknüpfung von Experten verschiedener Fachdisziplinen wie der Genetik, Immunologie, Zell- und Entwicklungsbiologie mit den klinischen Abteilungen der Inneren Medizin und der VTG-Chirurgie sowie mit den DZD-Kollegen der Deutschen

Diabetes-Mausklinik und den Stammzellexperten garantieren eine translationale Ausrichtung der Forschung.

Die exzellente Forschungsinfrastruktur am Dresdner Standort stellt die Basis für zukünftige wissenschaftliche Spitzenleistungen. Zum Beispiel erleichtert der Aufbau einer Biobank mit Proben von humanen Inseln der Bauchspeicheldrüse die Diabetesforschung direkt am Menschen und kann zur Entwicklung von neuen Medikamenten führen. Eine Plattform für Hochdurchsatz-Screenings soll zukünftig die Identifizierung von Wirkstoffen vereinfachen.

In den Texten wird ausschließlich die grammatikalisch männliche Form verwendet, um einen besseren Lesefluss zu gewährleisten.

Selbstverständlich sind alle weiblichen Personen immer eingeschlossen.

#### Impressum

##### **Herausgeber: Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD)**

Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München

Ingolstädter Landstraße 1, D-85764 Neuherberg

Tel. +49 (0)89 3187 2086, E-Mail: [contact@dzd-ev.de](mailto:contact@dzd-ev.de)

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring, Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis, Prof. Dr. Michael Roden

Geschäftsführerin: Dr. Astrid Glaser

Redaktion: DZD Geschäftsstelle

Autoren: Dr. Brigitte Fröhlich, Dr. Fabienne Hübener, Dr. Hans H. Guldner, Isolde Rötzer

Bildrechte: DZD (Seiten 5, 11, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 38, 39, 41, 42)

Michael Hagenmüller – Helmholtz Zentrum München (Seite 10)

Helmholtz Zentrum München (Seite 40)

[www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de)

Förderer:



STAATSMINISTERIUM  
FÜR WISSENSCHAFT  
UND KUNST



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Ministerium für Innovation,  
Wissenschaft und Forschung  
des Landes Nordrhein-Westfalen





**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

**Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD)**

Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München  
Ingolstädter Landstraße 1 | D-85764 Neuherberg  
Tel. +49 (0)89 3187 2086  
contact@dzd-ev.de | www.dzd-ev.de

© 2013

HelmholtzZentrum münchen  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

**DDZ**  
Deutsches Diabetes-Zentrum

**DIFE** Deutsches Institut für  
Ernährungsforschung  
Potsdam - Rehbrücke



Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus

