

**Untersuchungen zum Einfluss hochkalorisch fettreicher  
Ernährung in der Perinatalzeit auf Epigenetische Veränderungen  
in der Nachkommenschaft im Modell der Gastric inhibitory  
polypeptide receptor knock out (GIPR<sup>-/-</sup>) Maus**

**Michael Kruse**

**Abteilung Klinische Ernährung  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke**

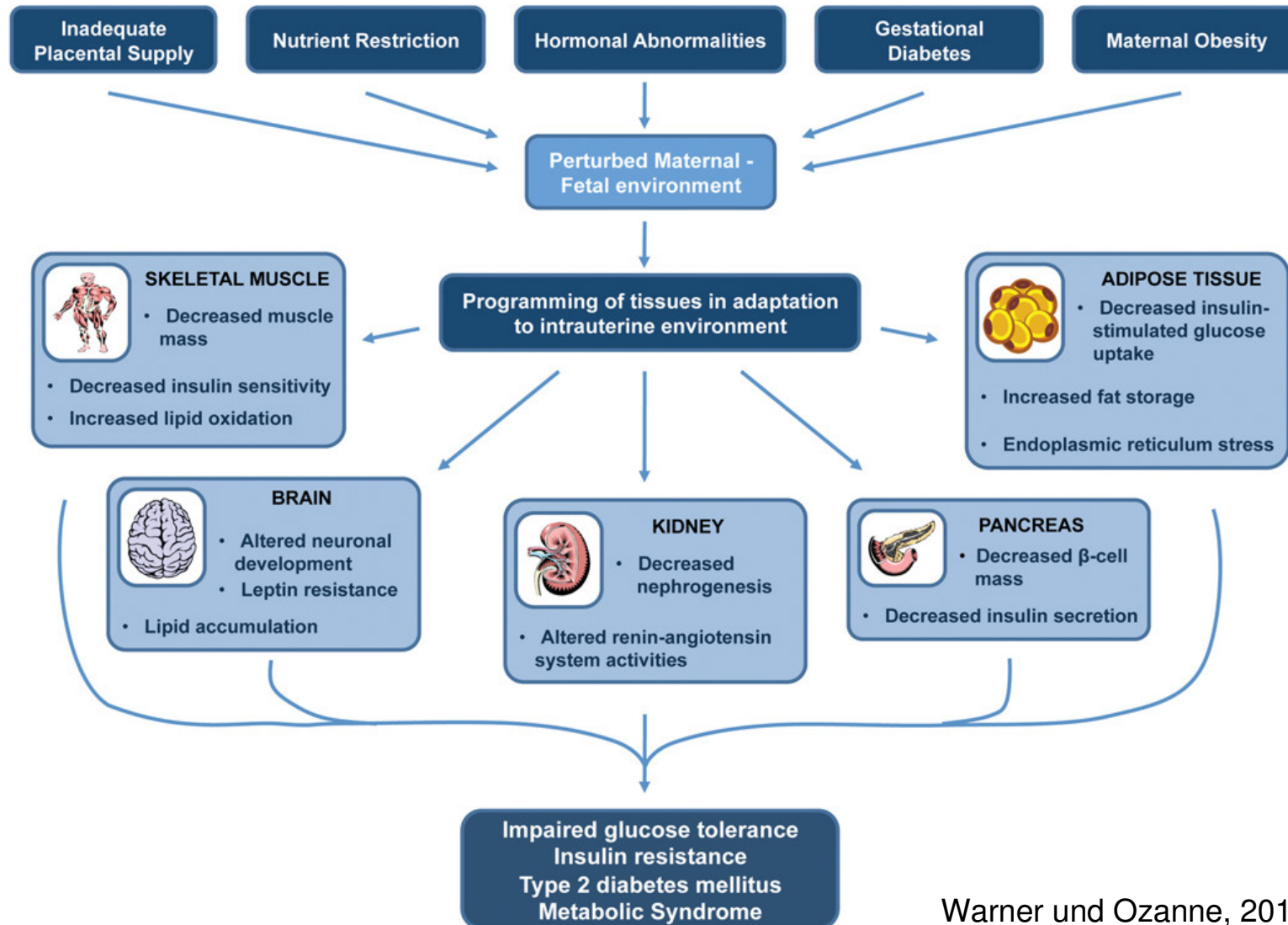
Ernährung 2012

14.-16. Juni 2012, Nürnberg

# Hintergrund (I)

## Induktion von Stoffwechselerkrankungen durch Veränderungen des *intra uterinen* Milieus

D/E-



Warner und Ozanne, 2010, *Biochem J*

## Hintergrund (I)

### Hyperkalorische Ernährung und Fetale Programmierung

---



Eine mütterliche hyperkalorische Ernährung induziert die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms in den Nachkommen.

Eine hochkalorisch fettreiche Nahrung (HFN) wird für die Übertragung westlicher Ernährungsgewohnheiten auf Tiermodelle benutzt.

Auswirkungen auf die Nachkommen:

Adipositas,

Insulinresistenz,

Hypertonie,

Hepatosteatose.

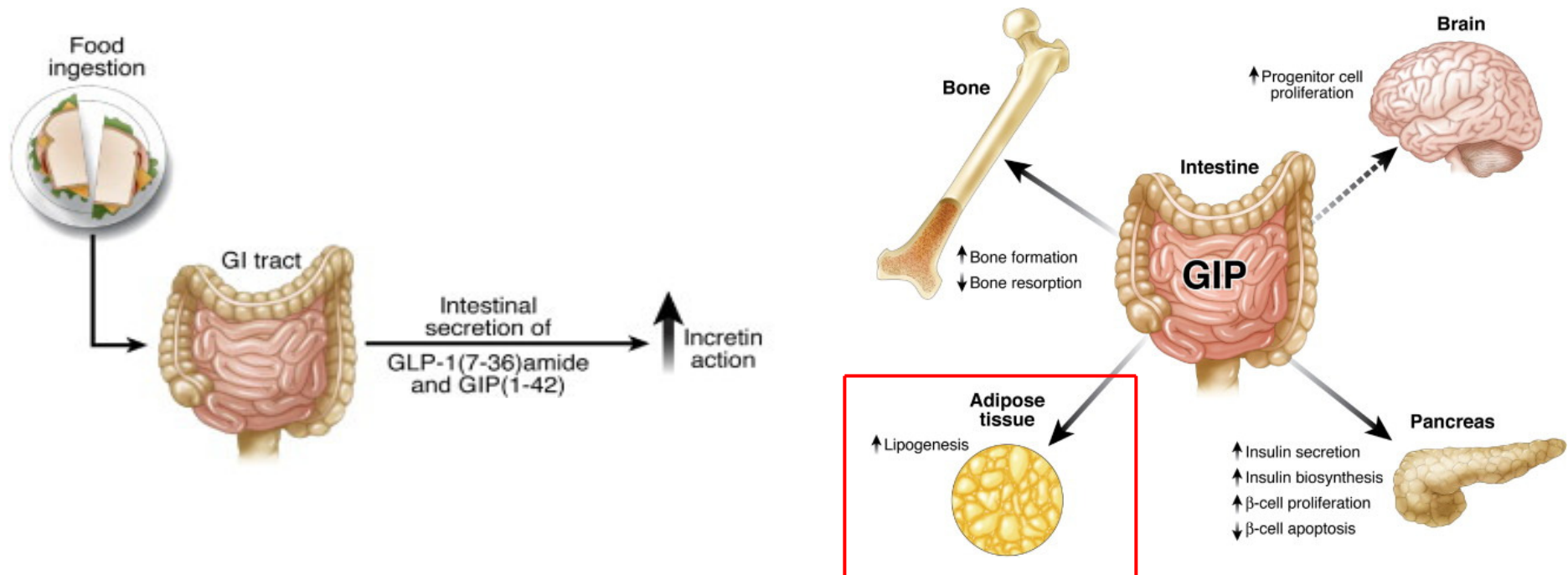
(Samuelsson et al., 2008, *Hypertension*; Bruce et al., 2009, *Hepatology*).

## Hintergrund (II) Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)/ GIP-Rezeptor

D/E-

### Freisetzung der Inkretine

- Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und
- Gastric inhibitory polypeptide (GIP) nach Nahrungsaufnahme.



modifiziert nach: Baggio und Drucker, 2007, *Gastroenterology*.

## Hintergrund (II)

### Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)/ GIP-Rezeptor

---



#### **Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) beeinflusst den Lipidstoffwechsel in Adipozyten:**

- steigert die Aktivität der Lipoproteinlipase in Adipozyten (Knapper et al., 1995, *J Nutr*).
- verstärkt die Aufnahme von Fettsäuren in Adipozyten (Beck und Max, 1983, *Regul Pept*).

#### **GIP-Rezeptor knock out Mäuse (GIPR KO):**

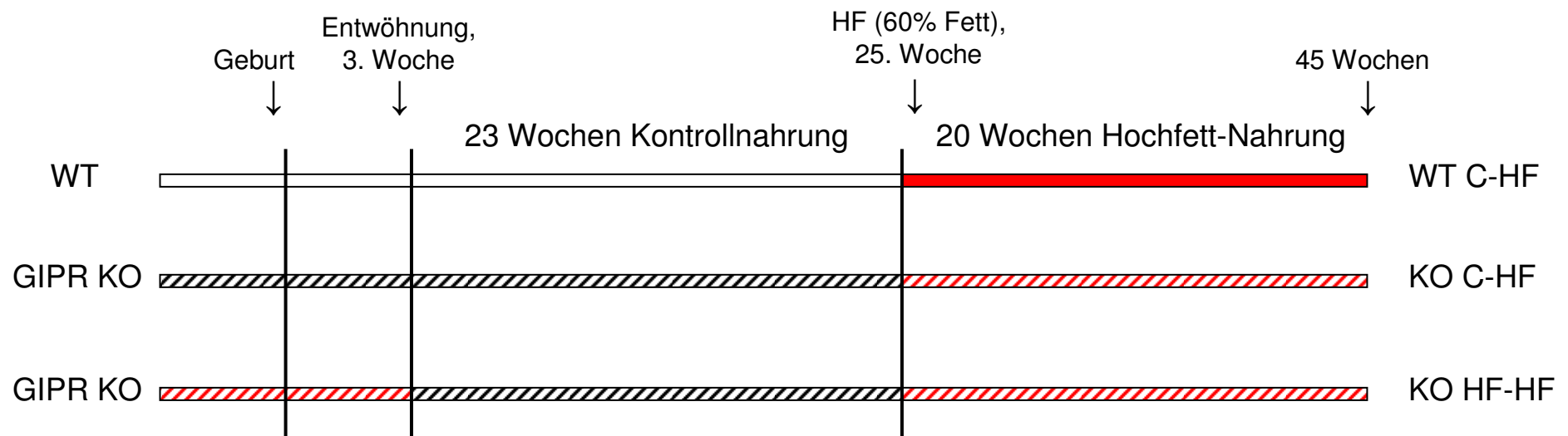
##### Protektion vor Adipositas nach Exposition mit fetthaltiger Nahrung

Höhere Adiponektin-Konzentration, verbesserte periphere Fettsäureoxidation  
(Miyawaki et al., 2002, *Nat Med*; Naitoh et al., 2008, *Biochem Biophys Res Commun*)

## Fragestellung und Methodik der Pilotstudie



**Fragestellung:** Sind GIPR KO Mäuse weiterhin vor der Entwicklung einer Adipositas durch eine HFN geschützt, wenn sie während der Schwangerschaft und Säuglingszeit über die Mutter bereits dieser HFN ausgesetzt waren?

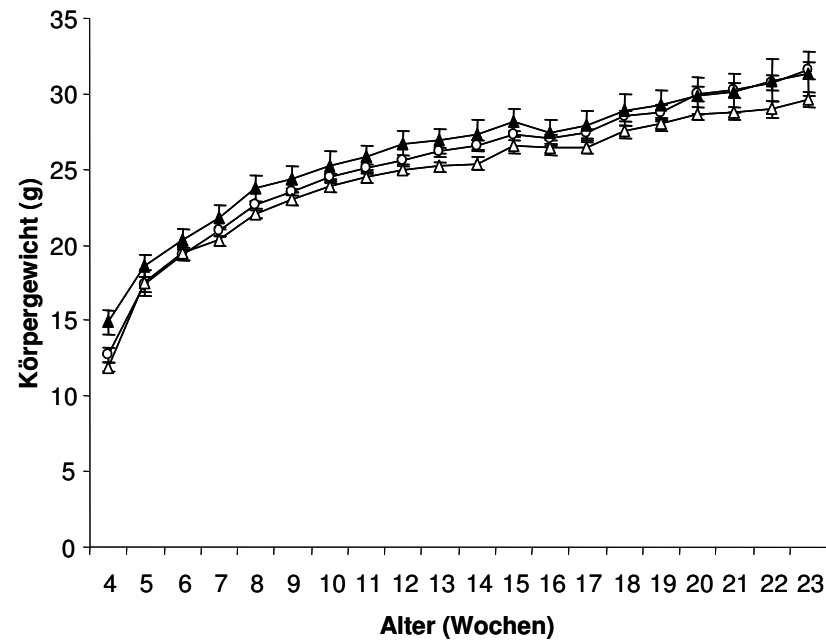


Wildtyp (WT) und GIP Rezeptor Knock Out (GIPR KO) Mäuse, n = 5 – 13, C57BL/6

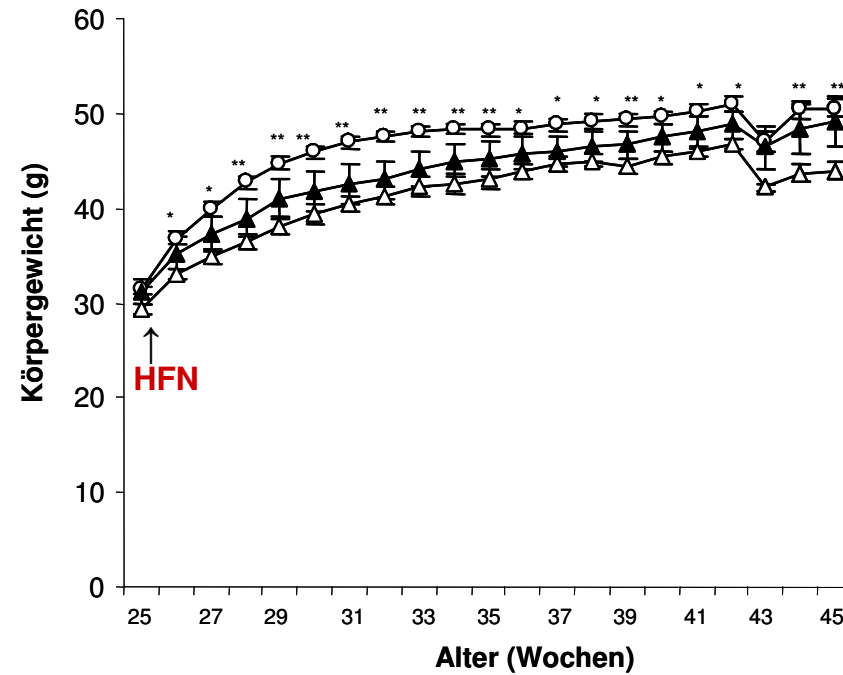
# KO HF-HF zeigen keine signifikante Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu KO C-HF



### Gewichtsverlauf mit Kontroll-Nahrung



### Gewichtsverlauf mit HF-Nahrung



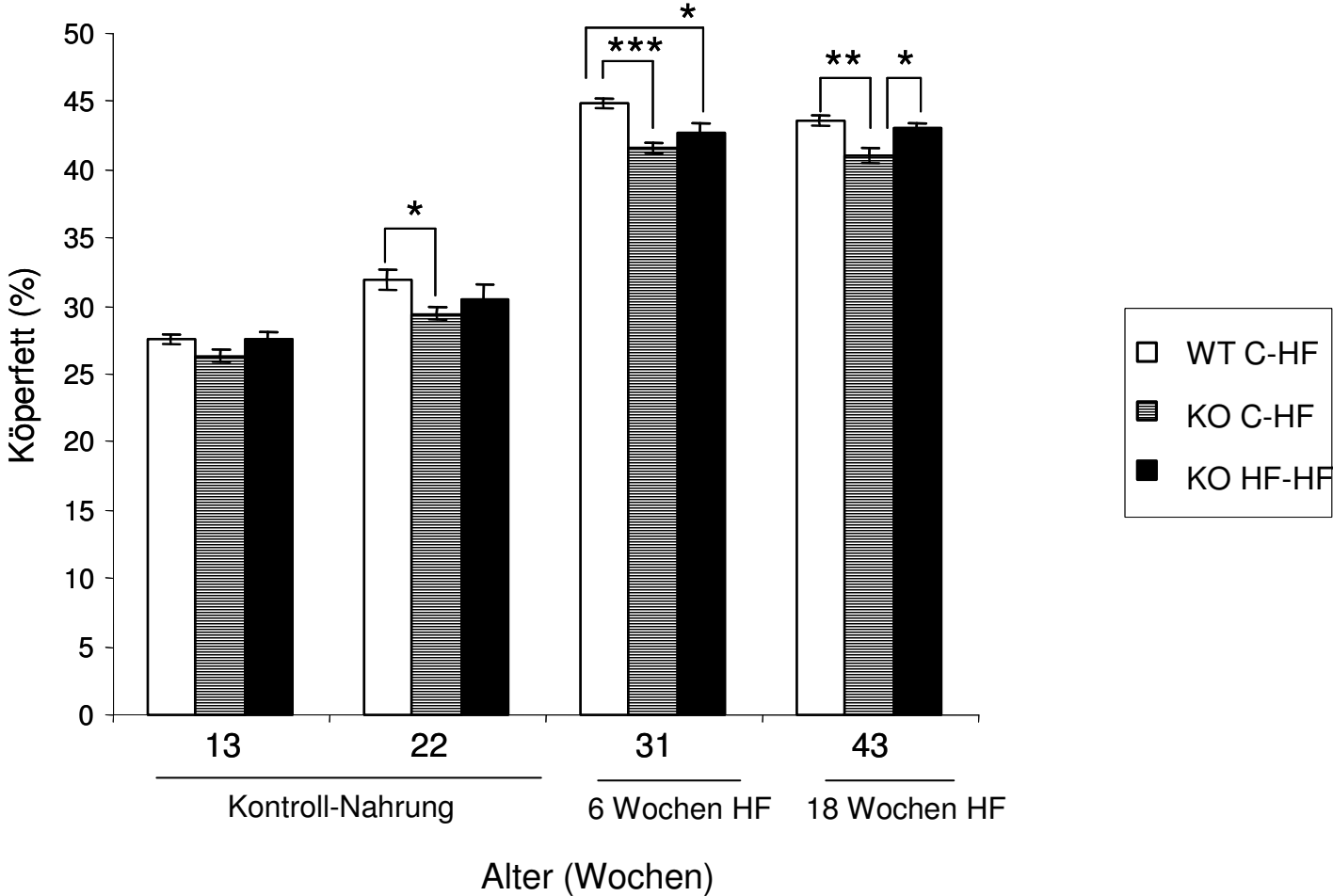
- WT C-HF
- △ KO C-HF
- ▲ KO HF-HF

\*P<0.05, \*\*P<0.01

KO HF-HF haben einen höheren Körperfettanteil als KO C-HF



Körperfettanteil



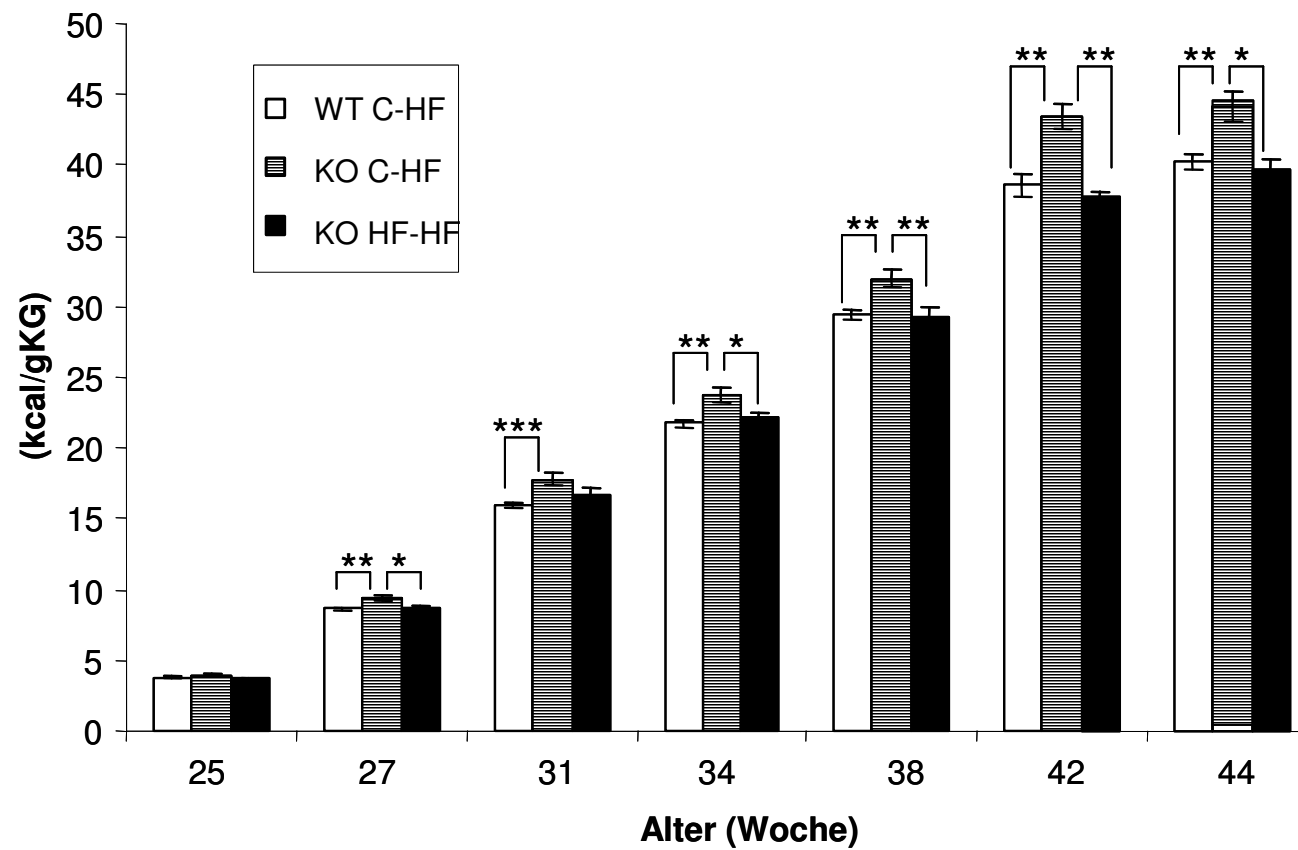
\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.005



# Geringere Energieaufnahme in KO HF-HF als in KO C-HF



## Kumulative Energieaufnahme (HF-Nahrung)

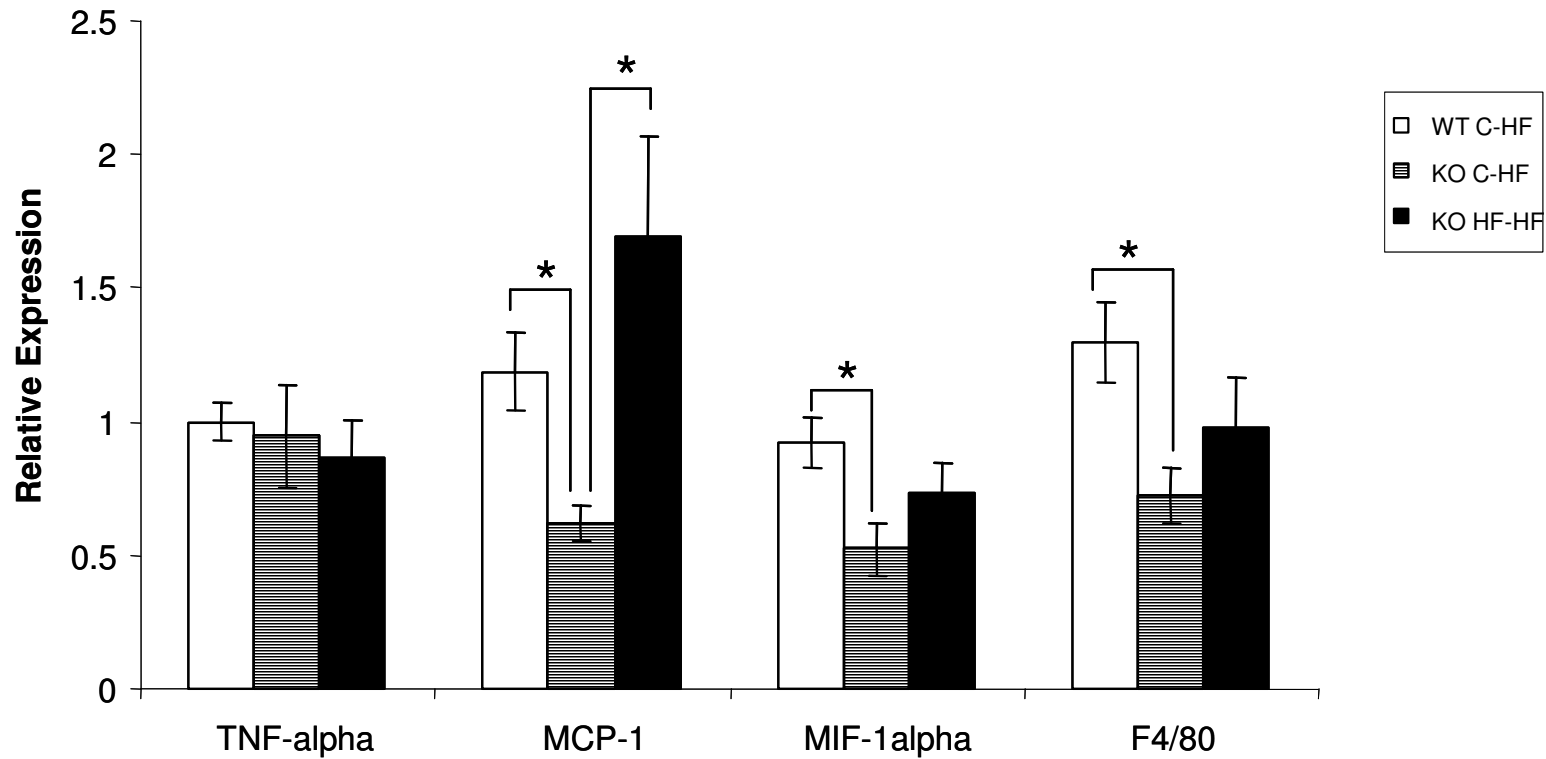


\*\*P<0.01, \*\*\*P<0.005

# Erhöhte Genexpression inflammatorischer Zytokine in KO HF-HF



## Genexpression inflammatorischer Zytokine im Fettgewebe



\*P<0.05

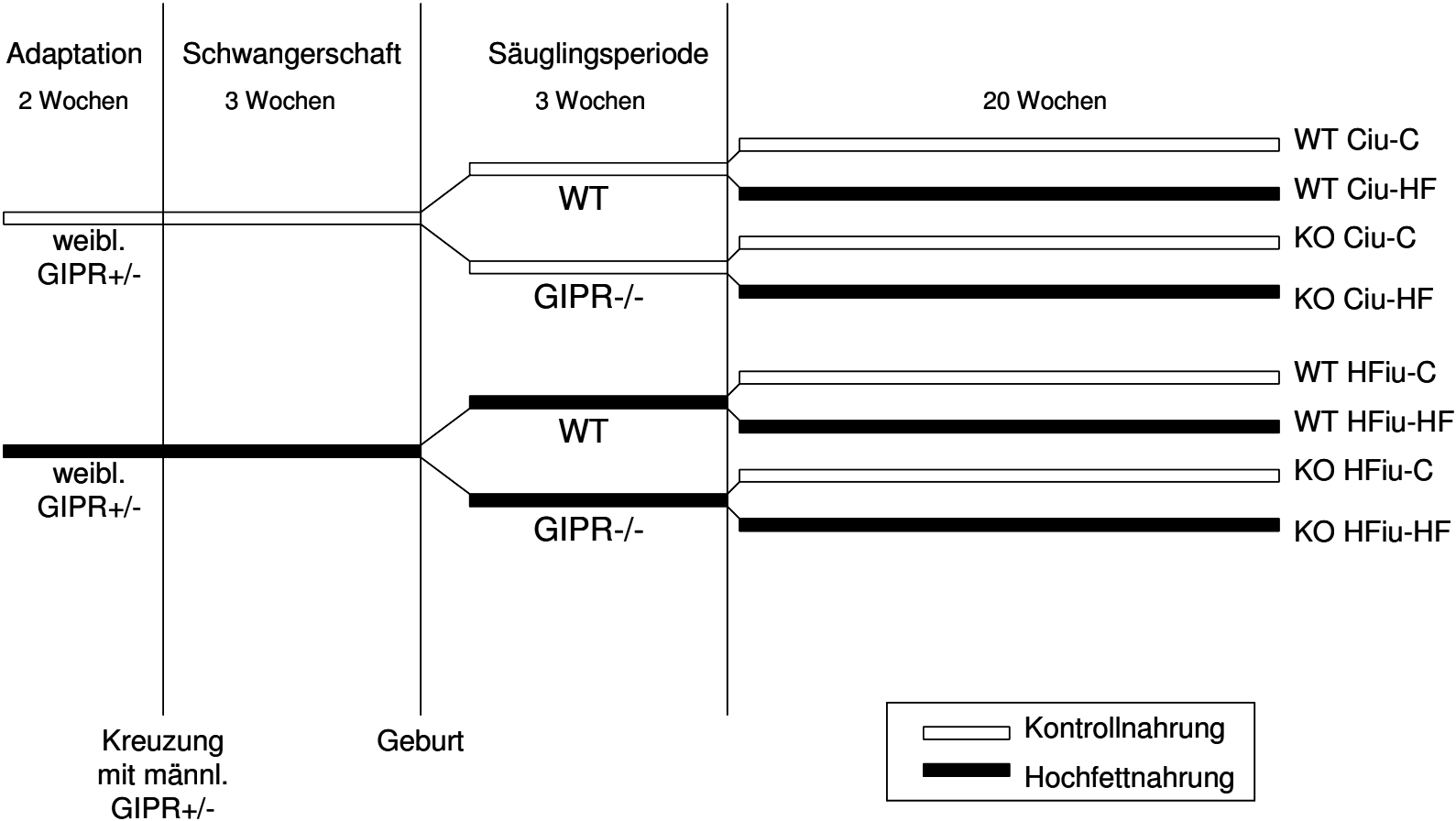
## Ziele des Forschungsvorhabens



Es soll untersucht werden:

- 1) Epigenetische Histon- und/ oder DNA-Modifikationen im Fettgewebe von GIPR KO Mäusen ( → Mechanismus der Protektion vor nahrungsinduzierter Adipositas).
- 2) Ob eine mütterliche HFN in der Peripartalzeit in GIPR KO Mäusen Veränderungen in den Histon- und/ oder DNA-Modifikationen induziert und
- 3) ob diese durch eine Re-Exposition mit der gleichen HFN nochmals modifiziert werden.
- 4) Gezielt Expressionsmuster von Genen der Nahrungsaufnahme im Hypothalamus.

# Arbeitsprogramm Aufbau der Studie



## Arbeitsprogramm

---



**Gewichtsbestimmungen und kumulative Nahrungsaufnahme:** Wöchentlich bis zum Endpunkt der Studie (23. Lebenswoche).

**Körperfettanteil:** 13. Lebenswoche und am Studienendpunkt (23. Lebenswoche) mittels Kernspinresonanzspektroskopie (NMR).

**Energieumsatz:** 22. Lebenswoche mittels indirekter Kalorimetrie.

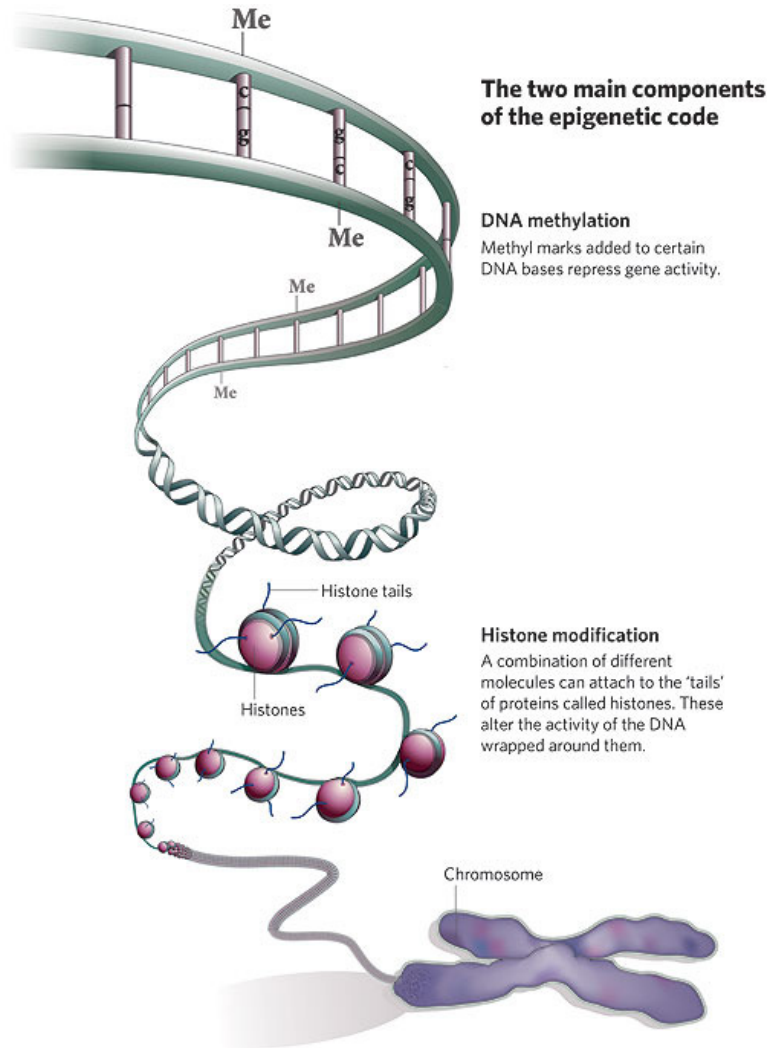
**Glukose- (GTT) und Insulin- (ITT) Toleranztest:** 20. bzw. 21. Lebenswoche.

**Plasma Metabolite:** Glukose, Insulin, Triglyceride, freie Fettsäuren.

**Genexpression im Hypothalamus:** Analyse anorexigener (POMC, CART, CRH) und orexigener Neuropeptide (MCH, AGRP, NPY, CNR1) mittels quantitativer real time PCR.

# Arbeitsprogramm

## DNA-Methylierung und Histon-Modifizierung im Fettgewebe



### DNA-Methylierung:

Analyse von > 450.000 sog. „CpG-Inseln“ auf deren Methylierungsstatus mit Hilfe von Illumina® Micro-Array-Chips. (Kooperation: Genome Analysis Center, Helmholtz Zentrum München).

### Histon-Modifizierung:

Histon H3: Azetylierung Lysin an Position 9, 18; Mono-, Di- und Trimethylierung Lysin an Position 9 (Western-Blot).

Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP) gegen die Histon-Modifizierungen und Analyse mittels qRT-PCR auf Veränderungen in der Expression von Promotoren der inflammatorischen Gene MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, und IL-8.

(Qui, 2006, *Nature*)

**Vielen Dank and die  
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)  
für die Unterstützung dieses Forschungsvorhabens!**



