

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK II - KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Julia Mayerle

# **Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

vorgelegt von

Dr. med. Jutta Nagel

(2018)

**Dr. med. Jutta Nagel**

Medizinische Klinik II - Klinikum der Universität München • Marchioninistrasse 15 • 81377 München  
Tel.: +49 89 4400 - 0 • [jutta.nagel@med.uni-muenchen.de](mailto:jutta.nagel@med.uni-muenchen.de)

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese****Inhaltsverzeichnis****A. HABILITATIONSSCHRIFT**

|  |    |
|--|----|
| Zusammenfassung  | 3  |
| Übersicht der Publikationen der kumulativen Habilitationsschrift | 10 |

**B. ERGÄNZENDE UNTERLAGEN**

|   |   |
|---|---|
| Lebenslauf  | <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> |
| Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen   | 11  |
| Verzeichnis der Lehrveranstaltungen                     | 14  |
| Versicherung an Eides statt                             | 15  |
| Erklärung über bisher eingereichte Habilitationsgesuche | 17  |
| Vorschläge zur Begutachtung der Habilitationsleistung   | 18  |

**C. KUMMULATIVE HABILITATIONSLEISTUNG**

|   |          |
|---|----------|
| Abdrucke der Publikationen der kumulativen Habilitation | ab S. 19 |
|---|----------|

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese****Zusammenfassung und Einordnung der Bedeutung  
der Arbeiten für das Fachgebiet****Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

In Deutschland stellt das kolorektale Karzinom mit jährlich über 62.000 Neuerkrankungen und etwa 25.000 Todesfällen eine der häufigsten malignen Erkrankungen dar. Es ist mit ca. 60% aller gastrointestinalen Tumore das häufigste Malignom des Gastrointestinaltrakts [2].

Der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg ist entscheidend für die Initiation und Progression des kolorektalen Karzinoms. Eine Deregulation dieses Signalweges findet sich in etwa 80% der Fälle, sowohl in frühesten adenomatösen Vorläuferläsionen als auch metastasierten Karzinomen [1]. Das Schlüsselprotein dieses Signalwegs ist  $\beta$ -Catenin, das in den Nukleus transloziert und zusammen mit Tcf-Kotranskriptionsfaktoren die Transkription von Zielgenen reguliert, darunter auch die Transkription verschiedener Onkogene wie c-Myc, Cyclin D1 und ITF-2. Auch  $\gamma$ -Catenin kann durch nukleäre Translokation an Tcf binden, bindet jedoch andere Bindungsstellen als  $\beta$ -Catenin und führt zur Expression unterschiedlicher Zielgene [6].

Auch Typ 2 Diabetes mellitus hat in Deutschland eine hohe Prävalenz von aktuell ca. 7% [7]. In den letzten Jahren ist klar worden, dass Typ 2 Diabetes mellitus das Risiko für Darmkrebs erhöht, wie unter anderem von uns in Übersichtsarbeiten dargestellt [3,4]. Pathogenetisch spielen hierbei neben dem Insulin- bzw. IGF-1-Signalweg auch Adipozytokine wie Leptin und Adiponektin, sowie weitere, noch nicht gänzlich geklärte Faktoren, eine Rolle [5].

In den zur Habilitation eingereichten Projekten habe ich verschiedene molekulare Aspekte der Darmkrebsentwicklung untersucht, und direkte bzw. indirekte Effekte des Zusammenhangs zwischen Typ 2 Diabetes mellitus und Darmkrebs erforscht. Die einzelnen Projekte, die sich jeweils unterschiedlichen Aspekten von Darmkrebs und der Auswirkung von Typ 2 Diabetes mellitus auf die Darmkrebsentwicklung gewidmet haben, sind im Folgenden dargestellt. Die Projekte decken dabei das gesamte wissenschaftliche Spektrum von Grundlagenforschung an Zelllinien sowie Mausmodellen, über epidemiologische Studien bis hin zu Interventionsstudien am Menschen ab. Auf dem Boden dieser Erkenntnisse entstand ein Vorschlag für ein modifiziertes Darmkrebscreening bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, womit der Bogen von „bench to bedside“ geschlagen wird.

 **$\gamma$ -Catenin ist ein unabhängiger prognostischer Marker des kolorektalen Karzinoms**

$\gamma$ -Catenin ist ein dem  $\beta$ -Catenin strukturell und funktionell eng verwandtes Protein, das wie  $\beta$ -Catenin eine Rolle sowohl in der Zelladhäsion als auch im Wnt-Signalweg spielt. In verschiedenen Tumoren wurden gegenläufige Einflüsse von  $\gamma$ -Catenin, entweder als Onkogen oder als Tumorsuppressor,

beschrieben. Die Rolle von  $\gamma$ -Catenin in der kolorektalen Karzinogenese war bisher nicht gezielt untersucht worden. In der Arbeit „ $\gamma$ -Catenin is an independent prognostic marker in early stage colorectal cancer“ untersuchten wir die Expressionsmuster von  $\gamma$ -Catenin im Prozess der kolorektalen Karzinogenese. Aufgrund der unterschiedlichen Funktion für Zelladhäsion bzw. für das Wnt-Signaling je nach subzellulärer Lokalisation wurde die Expression von  $\gamma$ -Catenin, in der Gegenüberstellung zu  $\beta$ -Catenin, detailliert je nach subzellulärer Lokalisation ausgewertet. Es zeigte sich, dass das Expressionmuster von  $\gamma$ -Catenin unabhängig vom Expressionsmuster von  $\beta$ -Catenin war. In der deskriptiven Analyse, in der alle Entwicklungsstufen von Adenom bis zur Metastase des Darmkrebses untersucht wurden, fanden wir eine Hochregulation von  $\gamma$ -Catenin in der invasiven Front von Tumoren, sowohl im Zytoplasma als auch im Nukleus. Daraufhin wurde die prognostische Bedeutung dieser Hochregulation mit Hilfe eines knapp hundert Fälle umfassenden Tissue Mikroarrays analysiert, der die Korrelation bei kurativ resezierten Tumoren mit dem Rezidivrisiko sowie dem Überleben erlaubte. Wir konnten zeigen, dass die Hochregulation von zytoplasmatischem  $\gamma$ -Catenin in der invasiven Front von kurativ resezierten kolorektalen T2 und T3-Karzinomen mit verkürztem krankheitsfreiem Überleben und einem kürzeren Überleben einherging. Durch diese Studie konnten wir  $\gamma$ -Catenin als unabhängigen prognostischen Marker bei kolorektalen Karzinomen identifizieren.

$\gamma$ -Catenin könnte daher als Marker dienen, um Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko zu identifizieren, da diese möglicherweise von einer engeren Nachsorge und adjuvanter Therapie profitieren.

### **Die Rolle von $\gamma$ -Catenin als Protoonkogen ist abhängig vom zellulären Kontext**

Um den oben beschriebenen Befund mechanistisch zu untersuchen, führten wir in vitro und in vivo Untersuchungen durch. Wir verglichen die Effekte eines siRNA knockdown in einer  $\gamma$ -Catenin profizienten Zelllinie mit den Effekten der  $\gamma$ -Catenin-Überexpression in einer  $\gamma$ -Catenin defizienten Zelllinie. Es zeigte sich, dass  $\gamma$ -Catenin stets zur Aktivierung des Wnt Signalwegs beiträgt, seine weiteren Effekte jedoch kontextabhängig sind („ $\gamma$ -Catenin acts as a tumor suppressor through context-dependent mechanisms in colorectal cancer“). Je nach zellulären Kontext überwog ein hemmender Effekt auf Invasion und adhäsionsunabhängiges Wachstum bzw. ein hemmender Effekt auf Proliferation trotz neu erworbener Fähigkeit zu Anoikis. Im Xenograft-Modell zeigte sich ein stark vermindertes Tumorstadium von de novo  $\gamma$ -Catenin überexprimierenden Zellen, so dass die in vitro und in vivo- Untersuchungen insgesamt  $\gamma$ -Catenin als Tumorsuppressor im kolorektalen Karzinom identifizieren konnten.

### **Determinanten von Glucose- und Fettstoffwechsel sowie Adipozytokinprofilen in prädiabetischen Patienten**

In einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie untersuchten wir pleiotrope Effekte einer Therapie mit 40 mg/d Telmisartan über 12 Wochen in Probanden mit Insulinresistenz. Die Telmisartan-Therapie führte zu einer signifikanten Verbesserung des Glukosemetabolismus mit einer Verbesserung der Betazell- Funktion, sowie zu einem Trend zu höheren Adiponektin-Werten (“The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects”). Darüber hinaus zeigte sich, dass in diesen Patienten genetische Varianten des

Adiponektin-Rezeptors 2 mit erhöhten Adiponektin- und erniedrigten Triglyzerid/VLDL-Spiegeln einhergingen ("Genetic variants of adiponectin receptor 2 are associated with increased adiponectin levels and decreased triglyceride/VLDL levels in patients with metabolic syndrome").

### **Typ 2 Diabetes ist ein Risikofaktor für kolorektale Karzinome**

Aus der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Einfluss der Glucosehomöostase auf die kolorektale Tumorgenese entstand ein Übersichtsartikel, der neben der Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes auch praktische Konsequenzen vorschlug. So entwickelten wir einen Algorithmus für ein modifiziertes Darmkrebscreening, das den Risikofaktor Typ 2 Diabetes mellitus mit einbezog („Diabetes mellitus Typ 2- ein Risikofaktor für kolorektale Karzinome. Review der Evidenz und Algorithmus für ein modifiziertes Screening“).

### **Typ 2 Diabetes mellitus beeinflusst das Tumorstadium des kolorektalen Karzinoms bei Diagnose**

Aus dieser Forderung nach einem modifizierten Screening leitete sich die Frage ab, ob Typ 2 Diabetes neben der bekannten höheren Inzidenz von kolorektalen Karzinomen auch zu einem rascheren Progress der Erkrankung führt, was sich in fortgeschritteneren Stadien bei Diagnosestellung zeigen würde. Entgegen unserer Hypothese zeigte die Auswertung von 539 Patienten, dass Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in früheren Tumorstadien diagnostiziert wurden als nichtdiabetische Patienten („Less advanced stages of colon cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: an unexpected finding?“). Möglicherweise führt die regelmäßige ärztliche Betreuung diabetischer Patienten zu einer häufigeren Inanspruchnahme einer Darmkrebsvorsorge bzw. einer rascheren Abklärung bei abdominalen Beschwerden auch mittels Koloskopie.

### **Insulintherapie beeinflusst die kolorektale Karzinogenese**

Mechanistisch wird das bei Typ 2 Diabetikern erhöhte Risiko für kolorektale Karzinome durch die Hyperinsulinämie erklärt, da Insulin sowohl über den Insulinrezeptor als auch über die Bindung am IGF1-Rezeptor pro-proliferativ wirken kann. Seit dem Jahr 2000 ist ein genetisch modifiziertes Langzeitinsulin (Insulin glargin, Lantus®) zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus zugelassen, das jedoch im Vergleich zum Langzeitinsulin NPH Insulin eine höhere Affinität an den IGF1-Rezeptor besitzt. Wir untersuchten daher im Mausmodell, ob sich die Art der Insulintherapie auf die kolorektale Karzinogenese auswirkt und verglichen die Behandlung mit dem Langzeitinsulin Insulin Glargin mit dem nicht genetisch modifizierten Insulin (NPH Insulin). Im Vergleich zur Scheinbehandlung mit Kochsalzlösung zeigte sich nach Insulintherapie eine erhöhte Proliferation im Darmepithel, sowie mehr aberrante und dysplastische Kryptenfoci, die etablierte Vorläuferläsionen von Darmkrebs im diabetischen Mausmodell darstellen („Insulin gargin and NPH insulin increase to a similar degree epithelial cell proliferation and aberrant crypt foci formation in colons of diabetic mice“). Zwischen der Insulintherapie mit Insulin Glargin und NPH Insulin konnten aber keine Unterschiede hinsichtlich der Proliferation oder der Ausbildung von aberranten und dysplastischen Kryptenfoci festgestellt werden.

### **Antidiabetika modifizieren das Risiko für Krebserkrankungen**

Im Übersichtsartikel „Beeinflussen Diabetestherapien das Krebsrisiko“ beleuchtete ich die antidiabetischen Therapeutika im Hinblick auf ihren Einfluss auf das Krebsrisiko insbesondere gastrointestinaler Tumoren. Während die meisten Antidiabetika durch die (direkte oder indirekte) Erhöhung der Insulinspiegel das Krebsrisiko erhöhen, kommt Metformin eine protektive Rolle zu. Aktuell wird Metformin in klinischen Studien hinsichtlich seiner möglichen therapeutischen Wirksamkeit getestet.

### **Adiponektin hemmt das Wachstum kolorektaler Tumore in vitro und in vivo**

Neben der Hyperinsulinämie liegt beim Typ 2 Diabetes mellitus meist eine Dysregulation zahlreicher Faktoren im Sinne eines metabolischen Syndroms vor. Teil hiervon ist die Adipositas, die zur Hochregulation von bestimmten Zytokinen wie Leptin führt. Adiponektin hingegen ist bei diabetischen Patienten herunterreguliert. Daher untersuchten wir eine potentiell protektive Rolle von Adiponektin in der Karzinogenese im Xenograft-Mausmodell. Wir fanden in adipösen Mäusen (Fütterung einer sog. ‚Western diet‘), dass Adiponektin die Serumspiegel von Insulin erniedrigt. Wurden diesen Tieren Kolonkarzinomzellen implantiert, bildeten sich im Vergleich zu normalgewichtigen Mäusen (Standarddiät), deutlich größere Tumore. Die therapeutische Gabe von Adiponektin hingegen bremste das Wachstum von Darmkrebs im Xenograft-Modell (um ca. 25%). Die Tumoren waren weniger vaskularisiert und stärker nekrotisch als in den nicht behandelten Tieren; passend zu diesem antiangiogenetischen Effekt von Adiponektin konnten niedrigere Serumspiegel von VEGFb und VEGFd nachgewiesen werden, die in den adipösen Mäusen auf Western diet hochreguliert waren („Salutary effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice“). Ergänzende mechanistische in vitro-Studien zeigten, dass Adiponektin in der Maus-Kolonkarzinomzelllinie MCA38 sowie in den humanen Kolonkarzinomzelllinien HT29 und HCT116 Proliferation und Invasion sowie adhäsionsunabhängige Koloniebildung (Anoikis) hemmte, und die Phosphorylierung von AMPK sowie S6 stimulierte. Diese Effekte waren LKB-1-abhängig: sie ließen sich durch den (siRNA-) knockdown von LKB-1 aufheben. Auch verhinderte der LKB-1 knockdown die Adiponektin-abhängige Hemmung von STAT3-Phosphorylierung und VEGF-Expression. Insgesamt konnten wir in dieser Arbeit zeigen, dass Adiponektin das Tumorstadium kolorektaler Tumore sowohl in vitro als auch in vivo durch verschiedene Effekte direkt und indirekt hemmen kann.

### **Alpha-Linolensäure-reiche Diät (aus Leinsamen- oder Walnussöl) hemmt das Tumorstadium kolorektaler HT29 Zellen im Mausmodell**

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) senken das Risiko für Typ 2 Diabetes. Direkte Effekte einer Alpha-Linolensäure (ALA, Omega-3 Fettsäure)-reichen Diät auf den Glukosehaushalt konnten bisher jedoch nicht gezeigt werden. Wir untersuchten hier, welchen Einfluss eine Omega 3-Fettsäure-reiche Diät auf das kolorektale Tumorstadium und Angiogenese im Tiermodell hatte. Dazu wurde eine Diät formuliert, in der knapp 20% der Energie aus Walnüssen oder Leinsamenöl stammten. Sie konnte im Vergleich zur Standarddiät, in der knapp 20% der Energie aus Schweineschmalz stammte, das Tumorstadium von als Xenograft implantierten HT29-Zellen signifikant vermindern. Die Walnuss-Diät

hatte eine signifikante Reduktion der Angiogenese zur Folge, was sich in großen zentralen Nekrose-Arealen zeigte („Dietary walnuts inhibit colorectal cancer growth in mice by suppressing angiogenesis“).

### **Eine Walnussdiät im Menschen senkt nicht-HDL Cholesterol und Apolipoprotein B, zeigt jedoch keinen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel oder die endotheliale Dysfunktion**

Im Menschen untersuchten wir den Effekt einer Walnussdiät auf den Fettstoffwechsel: vierzig Probanden erhielten entweder eine Diät, die Walnüsse enthielt, oder eine Western diet als Kontrolldiät. Durch die Walnussdiät konnten das nicht-HDL-Cholesterol und Apolipoprotein B-Spiegel gesenkt werden, der Glukosemetabolismus wurde jedoch nicht verändert, ebenso blieben Marker endothelialer Dysfunktion sowie die endotheliale Funktion unverändert (“Walnut-enriched diet reduces fasting non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B in healthy Caucasian subjects: a randomized controlled cross-over clinical trial”).

### **Melanin-konzentrierendes Hormon-Defizienz schützt vor kolorektaler Karzinogenese**

Das orexigene Neuropeptid Melanin-konzentrierendes Hormon (MCH) beeinflusst die Energieaufnahme sowie die Energiebilanz. Wir konnten MCH-Rezeptoren auf intestinalen Epithelzellen, auf Kolonkarzinomzellen sowie auf intestinalen Krypten-Stammzellen von Mäusen nachweisen. Im Mausmodell zeigt sich infolge einer Überexpression von MCH eine deutliche Hyperinsulinämie und Inselzellhypertrophie, die diskrepanzhaft ist zur nur mäßig ausgeprägten Adipositas. Im genetischen MCH-knockout Mausmodell prüften wir die Effekte auf die kolorektale Tumorigenese. Wir untersuchten sowohl in der APCmin-Maus sowie im entzündlichen Dextransulfat-Natrium Modell Wildtyp- bzw. knockout-Mäuse des MCH- Neuropeptids. In vitro reduzierte MCH die Apoptose und führte zu gesteigerter Zell-Viabilität in drei kolorektalen Zelllinien. In vivo reduzierte die MCH-Defizienz die intestinale Tumorigenese. Im APC-min Modell traten weniger und weniger fortgeschrittene Adenome in den MCH-defizienten Mäusen im Vergleich zu den wildtyp-Kontrolltieren auf. Mechanistisch konnten wir zeigen, dass dies durch gesteigerte Apoptose bzw. durch reduziertes Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling erfolgte. Auch im DSS-Modell ging der Verlust von MCH mit einer verminderten Zahl und Größe kolorektaler Adenome einher („Reduced Intestinal Tumorigenesis in APCmin Mice Lacking Melanin-Concentrating Hormone“).

### **Resümee**

Zusammenfassend konnten wir die Bedeutung verschiedener Faktoren beleuchten, die im Zusammenhang zwischen Typ 2 Diabetes mellitus und kolorektaler Karzinogenese eine Rolle spielen. Aufgrund des erhöhten Kolonkarzinomrisikos bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus empfehlen wir ein modifiziertes Screening. Eine retrospektive Analyse konnte jedoch keine fortgeschritteneren, sondern weniger fortgeschrittene Stadien von Darmkrebs bei Diagnosestellung bei Diabetikern zeigen, möglicherweise infolge besserer Surveillance. Mit dem Vergleich zweier Insulintherapien haben wir die (fehlende) Bedeutung der stärkeren IGF-1-Rezeptor Affinität von Insulin Glargin für die Kolonkarzinogenese herausgearbeitet. Antidiabetika können zur Hyperinsulinämie beitragen und die Entstehung verschiedener Krebsarten begünstigen. Die therapeutische Applikation des Adipozytokins Adiponektin und die Hemmung des Neuropeptids Melanin-konzentrierendes Hormon stellen neue

mögliche Ansätze zur Behandlung bzw. Prophylaxe von Darmkrebs dar. Eine Walnusssdiät könnte hemmend auf das Wachstum von Darmkrebs wirken und beeinflusst eine Dyslipidämie im Menschen positiv, ohne jedoch Einfluss auf den Glukosehaushalt zu haben.

Die Arbeiten leisten in der Summe einen Beitrag zum tieferen Verständnis der Besonderheiten der kolorektalen Karzinogenese, insbesondere im wachsenden Kollektiv der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.



**Literatur:**

1. Kolligs FT, Bommer G, Goke B (2002) Wnt/beta-catenin/Tcf signaling: a critical pathway in gastrointestinal tumorigenesis *Digestion*, 66 (3):131-144
2. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
3. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis (2005) *J Natl Cancer Inst.* 16; 97(22):1679-87.
4. Nagel JM, Göke B. Diabetes mellitus Typ 2- ein Risikofaktor für kolorektale Karzinome. Review der Evidenz und Algorithmus für ein modifiziertes Screening (2006) *Z Gastroenterol* 44:1153-1165
5. Percik R, Stumvoll M. Obesity and cancer. (2009) *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117(10):563-6
6. Simcha I , Shtutman M, Salomon D et al. (1998) Differential nuclear translocation and transactivation potential of beta-.catenin and plakoglobin. *J Cell Biol* 277 (3):1884-1891
7. Tamayo, T; Brinks, R, Hoyer A et al. (2016) Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland Auswertung von 65 Millionen Versichertendaten der gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2009 und 2010 *Dtsch Arztebl Int*; 113(11): 177-82

## Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese

## Übersicht der Publikationen der kumulativen Habilitationsschrift

1. **Nagel JM**, Ofner A, Lahm H, Göke B, and Kolligs FT.  
 *$\gamma$ -Catenin acts as a tumor suppressor through context-dependent mechanism in colorectal cancer*  
**Int J Colorectal Dis.** 2017;**32(9):1243-1251**
2. Moon H-S\*, Liu X\*, **Nagel JM\***, Chamberland JP\*, Diakopoulos KN, Brinkoetter MT, Hatzia Apostolou M, Wu Y, Robson SC, Iliopoulos D, Mantzoros SC  
*Salutary effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice*  
**Gut.** 2013;**62(4):561-70** \*geteilte Erstautorenschaft
3. **Nagel JM**, Geiger B, Karagiannis KA, Gras-Miralles B, Horst D, Najarian RM, Ziogas DC, Chen XH, Kokkotou EG.  
*Reduced intestinal tumorigenesis in APCmin mice lacking melanin-concentrating hormone*  
**PLoS One.** 2012;**7(7):e41914**
4. **Nagel JM**, Bücken S, Wood M, Stark R, Göke B, Parhofer KG, Allgayer H.  
*Less advanced stages of colon cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: an unexpected finding?*  
**Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes** 2012; **120(4):224-8**
5. **Nagel JM**, Brinkoetter M, Magkos F, Liu X, Chamberland JP, Shah S, Zhou J, Blackburn G, Mantzoros CS.  
*Dietary walnuts inhibit colorectal cancer growth in mice by suppressing angiogenesis*  
**Nutrition.** 2012; **28(1):67-75**
6. **Nagel JM**, Staffa J, Renner-Müller I, Horst D, Vogeser M, Langkamp M, Hoeflich A, Göke B, Kolligs FT, Mantzoros CS.  
*Insulin glargine and NPH insulin increase to a similar degree epithelial cell proliferation and aberrant crypt foci formation in colons of diabetic mice.*  
**Hormones and Cancer.** 2010;**1(6):320-30**
7. **Nagel JM\***, Kriegl L\*, Horst D, Engel J, Gautam S, Mantzoros CS, Kirchner T, Göke B, and Kolligs FT.  
 *$\gamma$ -Catenin is an independent prognostic marker in early stage colorectal cancer.*  
**Int J Colorectal Dis.** 2010;**25(11):1301-9** \*geteilte Erstautorenschaft
8. **Nagel JM\***, Tietz AB\*, Göke B, and Parhofer KG.  
*The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects.*  
**Metabolism.** 2006;**55 (9):1149-54** \*geteilte  
Erstautorenschaft

## Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese

## Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

## A. ORIGINALARBEITEN ALS ERSTAUTORIN

1. **Nagel JM**, Ofner A, Lahm H, Göke B, and Kolligs FT.  
 *$\gamma$ -Catenin acts as a tumor suppressor through context-dependent mechanism in colorectal cancer*  
**Int J Colorectal Dis.** 2017;**32(9):1243**
2. **Nagel JM**, Geiger B, Karagiannis KA, Gras-Miralles B, Horst D, Najarian RM, Ziogas DC, Chen XH, Kokkotou EG.  
*Reduced intestinal tumorigenesis in APCmin mice lacking melanin-concentrating hormone*  
**PLoS One.** 2012;**7(7):e41914**.
3. Moon H-S\*, Liu X\*, **Nagel JM\***, Chamberland JP\*, Diakopoulos KN, Brinkoetter MT, Hatzia Apostolou M, Wu Y, Robson SC, Iliopoulos D, Mantzoros SC  
*Salutary effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice*  
**Gut.** 2013;**62(4):561-70** \*geteilte Erstautorenschaft
4. **Nagel JM**, Bücken S, Wood M, Stark R, Göke B, Parhofer KG, Allgayer H.  
*Less advanced stages of colon cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: an unexpected finding?*  
**Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes** 2012; **120(4):224-8**
5. **Nagel JM**, Brinkoetter M, Magkos F, Liu X, Chamberland JP, Shah S, Zhou J, Blackburn G, Mantzoros CS.  
*Dietary walnuts inhibit colorectal cancer growth in mice by suppressing angiogenesis*  
**Nutrition.** 2012; **28(1):67-75**
6. **Nagel JM**, Staffa J, Renner-Müller I, Horst D, Vogeser M, Langkamp M, Hoeflich A, Göke B, Kolligs FT, Mantzoros CS.  
*Insulin glargine and NPH insulin increase to a similar degree epithelial cell proliferation and aberrant crypt foci formation in colons of diabetic mice.*  
**Hormones and Cancer.** 2010;**1(6):320-30**
7. **Nagel JM\***, Kriegl L\*, Horst D, Engel J, Gautam S, Mantzoros CS, Kirchner T, Göke B, and Kolligs FT.  
 *$\gamma$ -Catenin is an independent prognostic marker in early stage colorectal cancer.*  
**Int J Colorectal Dis.** 2010;**25(11):1301-9** \*geteilte Erstautorenschaft
8. **Nagel JM\***, Tietz AB\*, Göke B, and Parhofer KG.  
*The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects.*  
**Metabolism.** 2006;**55 (9):1149-54** \*geteilte Erstautorenschaft

**B. ORIGINALARBEITEN ALS KO-AUTORIN**

---

1. Reiter FP, Wimmer R, Wottke L, Artmann R, **Nagel JM**, Carranza MO, Mayr D, Rust C, Fickert P, Trauner M, Gerbes AL, Hohenester S, Denk GU.  
*Role of interleukin-1 and its antagonism of hepatic stellate cell proliferation and liver fibrosis in the Abcb4(-/-) mouse model.*  
**World J Hepatol.** 2016; 8(8):401-10.
2. Reiter FP, Hohenester S, **Nagel JM**, Wimmer R, Artmann R, Wottke L, Makeschin MC, Mayr D, Rust C, Trauner M, Denk GU.  
*1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> prevents activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorates inflammatory liver damage but not fibrosis in the Abcb4(-/-) model.*  
**Biochem Biophys Res Commun.** 2015; 459(2):227-33.
3. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, **Nagel JM**, Rodriguez M, Haug A, D'Avola D, op den Winkel M, Martinez-Cuesta A, Trumm C, Benito A, Tatsch K, Zech CJ, Hoffmann RT, Sangro B.  
*Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma.*  
**Liver Int.** 2015; 35(6):1715-21.
4. Wu L, Piotrowski K, Rau T, Waldmann E, Broedl UC, Demmelmair H, Koletzko B, Stark RG, **Nagel JM**, Mantzoros CS, Parhofer KG.  
*Walnut-enriched diet reduces fasting non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B in healthy Caucasian subjects: a randomized controlled cross-over clinical trial.*  
**Metabolism.** 2014; 63(3):382-91.
5. Ziogas DC, Gras-Miralles B, Mustafa S, Geiger BM, Najarian RM, **Nagel JM**, Flier SN, Popov Y, Tseng YH, Kokkotou E.  
*Anti-melanin-concentrating hormone treatment attenuates chronic experimental colitis and fibrosis.*  
**Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 2013; 304(10):G876-84.
6. Karagiannis AK, Ziogas DC, Gras-Miralles B, Geiger BM, **Nagel J**, Trebicka E, Najarian R, Cherayil BJ, Kokkotou E.  
*Increased susceptibility of melanin-concentrating hormone-deficient mice to infection with Salmonella enterica serovar Typhimurium.*  
**Infect Immun.** 2013; 81(1):166-72
7. Otto C, **Berster J**, Otto B, Parhofer KG.  
*Effects of two whole blood systems (DALI and Liposorber D) for LDL apheresis on lipids and cardiocascular risk markers in severe hypercholesterinemia*  
**Journal of Clinical Apheresis.** 2007; 22(6):301-5
8. Broedl UC, Lehrke M, Fleischer-Brielmaier E, Tietz AB, **Nagel JM**, Göke B, Lohse P, and Parhofer KG.  
*Genetic variants of adiponectin receptor 2 are associated with increased adiponectin levels and decreased triglyceride/VLDL levels in patients with metabolic syndrome.*  
**Cardiovasc Diabetol.** 2006; 5:1
9. Nielsen K, Ingvar C, Måsbäck A, Westerdahl J, Borg A, Sandberg T, Jonsson N, **Nagel J**, Olsson H.  
*Melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with multiple tumours--evidence for new syndromes in a population-based study.*  
**Br. J. Dermatol.** 2004; 150(3):531-536
10. Ericson K, Halvarsson B, **Nagel J**, Rambech E, Planck M, Piotrowska Z, Olsson H, and Nilbert M.  
*Defective mismatch-repair in patients with multiple primary tumours including colorectal cancer.*  
**Eur. J. Cancer** 2003; 39(2):240

## C. ÜBERSICHTEN

---

### 1. Nagel JM.

*Beeinflussen Diabetestherapien das Krebsrisiko?*

**Diabetologe. 2012;8:463–472**

### 2. Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K, Röhmel J.

*Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: confounding of the data on insulin glargine.*

**Diabetologia. 2010;53 (1):206-8**

### 3. Berster JM, Göke B.

*Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer.*

**Arch Physiol Biochem. 2008;114 (1):84-98**

### 4. Renehan AG, Berster JM.

*Insulin and Cancer: Report of the Proceedings of the First International Workshop, October 27-28, 2007, Düsseldorf, Germany.*

**Pediatr Endocrinol Rev. 2008;5 (3):810-6**

### 5. Kolligs FT, Zech C, Schönberg S, Schirra J, Thasler W, Graeb C, Beuers U, Wilkowski R, Jakobs T, Böck S, Berster J, Heinemann V, Schäfer C.

*Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Gallengangskarzinomen*

**Zeitschrift für Gastroenterologie. 2008;46 (1):58-68**

### 6. Nagel JM, Göke B.

*Diabetes mellitus Typ 2 - ein Risikofaktor für kolorektale Karzinome*

*Review der Evidenz und Algorithmus für ein modifiziertes Screening*

**Zeitschrift für Gastroenterologie. 2006;44 (11):1153-65**

### 7. Magdolen V, Kruger A, Sato S, Nagel J, Sperl S, Reuning U, Rettenberger P, Magdolen U, Schmitt M.

*Inhibition of the tumor-associated urokinase-type plasminogen activation system: effects of high-level synthesis of soluble urokinase receptor in ovarian and breast cancer cells in vitro and in vivo.*

**Recent Results Cancer Res. 2003;162:43-63**

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese****Verzeichnis der Lehrveranstaltungen  
- zusammenfassende Darstellung -****Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München:**

jeweils mindestens 2 Semesterwochenstunden:

- Tutorials, Skills-Kurse und Bed-Side Teaching
- Betreuung von Longitudinal-Studierenden, Famulanten und PJ-Studierenden

Zeiten:

- Wintersemester 2004/2005
- Sommersemester 2005
- Wintersemester 2006/2007
- Sommersemester 2007
- Sommersemester 2008
- Wintersemester 2012/2013
- Sommersemester 2013
- Wintersemester 2015/2016
- Sommersemester 2016
- Wintersemester 2017/18

**Medizinische Klinik III des Universitätsklinikums Aachen:**

- Sommersemester 2012: Einführung in die Anamnese (Tutorial) und Klinischer Untersuchungskurs (Studierende der Semester 5 und 6)

**Auszeichnung**

Erhalt des Lehrpreises in der Kategorie ‚Tutorial‘ der Medizinischen Fakultät der LMU München (2014)

## **Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

### **Versicherung an Eides statt**

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist.

München, 15.04.2018

Dr. med. Jutta Nagel

**Dr. med. Jutta Nagel**

Medizinische Klinik II - Klinikum der Universität München • Marchioninistrasse 15 • 81377 München  
Tel.: +49 89 4400 - 0 • [jutta.nagel@med.uni-muenchen.de](mailto:jutta.nagel@med.uni-muenchen.de)





## **Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

### **Erklärung über bisher eingereichte Habilitationsgesuche**

Es wurden bisher keine weiteren Habilitationsgesuche an einer anderen Hochschule eingereicht. Ebenso wurde bisher kein akademischer Grad entzogen, ein entsprechendes Verfahren ist nicht anhängig.

München, 15.04.2018

Dr. med. Jutta Nagel

**Dr. med. Jutta Nagel**

Medizinische Klinik II - Klinikum der Universität München • Marchioninistrasse 15 • 81377 München  
Tel.: +49 89 4400 - 0 • [jutta.nagel@med.uni-muenchen.de](mailto:jutta.nagel@med.uni-muenchen.de)

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese****Vorschläge zur Begutachtung der Habilitationsleistung**

Für die abschließende wissenschaftliche Begutachtung der Habilitationsleistung werden folgende Gutachter vorgeschlagen:

1. PD Dr. rer. nat. Andreas Höflich  
Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (FBN)  
Institut für Genombiologie  
Wilhelm-Stahl-Allee 2  
18196 Dummerstorf  
email: hoeflich@fbn-dummerstorf.de
  
2. Prof. Dr. Dr. med. Jakob R. Izbicki  
Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)  
Martinistr.52  
20246 Hamburg  
email: izbicki@uke.de
  
3. Prof. Dr. Thomas Seufferlein  
Direktor der Klinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinikum Ulm  
89070 Ulm  
email: thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Anhang:**

**Publikationen der  
kumulativen Habilitationsschrift**

**Dr. med. Jutta Nagel**

Medizinische Klinik II - Klinikum der Universität München • Marchioninistrasse 15 • 81377 München  
Tel.: +49 89 4400 - 0 • [jutta.nagel@med.uni-muenchen.de](mailto:jutta.nagel@med.uni-muenchen.de)

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Nagel JM, Ofner A, Lahm H, Göke B, and Kolligs FT.**

*$\gamma$ -Catenin acts as a tumor suppressor through context-dependent mechanism in colorectal cancer.*

**Int J Colorectal Dis. 2017;32(9):1243-1251**

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

Moon H-S\*, Liu X\*, **Nagel JM\***, Chamberland JP\*, Diakopoulos KN, Brinkoetter MT, Hatziapostolou M, Wu Y, Robson SC, Iliopoulos D, Mantzoros SC.

*Salutary effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice.*

**Gut. 2013;62(4):561-70**

\*geteilte Erstautorenschaft

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Nagel JM**, Geiger B, Karagiannis KA, Gras-Miralles B, Horst D, Najarian RM, Ziogas DC, Chen XH, Kokkotou EG.

*Reduced intestinal tumorigenesis in APCmin mice lacking melanin-concentrating hormone.*

**PLoS One. 2012;7(7):e41914**

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Nagel JM**, Bücker S, Wood M, Stark R, Göke B, Parhofer KG, Allgayer H.

*Less advanced stages of colon cancer in patients with  
type 2 diabetes mellitus: an unexpected finding?*

**Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2012; 120(4):224-8**

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Nagel JM**, Brinkoetter M, Magkos F, Liu X, Chamberland JP, Shah S, Zhou J, Blackburn G, Mantzoros CS.

*Dietary walnuts inhibit colorectal cancer growth in mice by suppressing angiogenesis.*

**Nutrition. 2012; 28(1):67-75**



**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Nagel JM**, Staffa J, Renner-Müller I, Horst D, Vogeser M, Langkamp M, Hoeflich A,  
Göke B,  
Kolligs FT, Mantzoros CS.

*Insulin glargine and NPH insulin increase to a similar degree  
epithelial cell proliferation and aberrant crypt foci formation  
in colons of diabetic mice.*

**Hormones and Cancer. 2010;1(6):320-30**

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Nagel JM\***, Kriegl L\*, Horst D, Engel J, Gautam S, Mantzoros CS, Kirchner T, Göke B,

Kolligs FT.

*$\gamma$ -Catenin is an independent prognostic marker  
in early stage colorectal cancer.*

**Int J Colorectal Dis. 2010;25(11):1301-9**

\*geteilte Erstautorenschaft

**Einfluss von Typ 2 Diabetes mellitus auf die kolorektale Tumorgenese**

**Nagel JM\***, Tietz AB\*, Göke B, and Parhofer KG.

*The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism  
in nondiabetic, insulin-resistant subjects.*

**Metabolism. 2006;55 (9):1149-54**

\*geteilte Erstautorenschaft

**Dr. med. Jutta Nagel**

Medizinische Klinik II - Klinikum der Universität München • Marchioninistrasse 15 • 81377 München  
Tel.: +49 89 4400 - 0 • [jutta.nagel@med.uni-muenchen.de](mailto:jutta.nagel@med.uni-muenchen.de)