

AG Siegmund**Arbeitsgruppenleiter:**

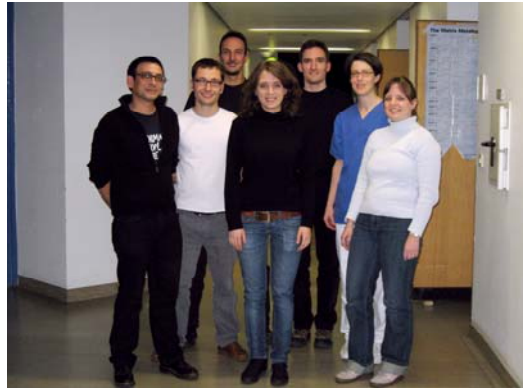
PD Dr. Britta Siegmund

Genutzte Räume:

Charité Campus Benjamin Franklin
Karl-Landsteiner-Haus 3. Etage
313 (Büro), 303 (Labor)

Mitarbeiter:

Dr. Arvind Batra
Rainer Glauben
Thorsten Stroh
Inka Fedke
Elena Sonnenberg
Jakob Ihbe

**Forschungsgebiet:**

In der AG Siegmund werden zwei Forschungsfelder bearbeitet:

1. Regulatorische Funktion von Präadipozyten/ Adipozyten und deren Mediatoren auf die intestinale Entzündung

Das Fettgewebe wurde lange nur als Energiespeicher angesehen. Bei chronischer Entzündung kommt es jedoch zu einer Hypertrophie des die drainierenden Lymphknoten umgebenden Fettgewebes. Vergleichbar dazu, stellt die Hypertrophie des mesenterialen Fettgewebes ein phänotypisches Charakteristikum des Morbus Crohn dar. Für einzelne Mediatoren des Fettgewebes, wie z.B. Leptin konnten wir bereits eine kritische Funktion in der Regulation der intestinalen Entzündung nachweisen. In aktuellen Arbeiten werden weitere Adipokine in Bezug auf ihre regulatorische Rolle innerhalb der Immunantwort charakterisiert. Einen zusätzlichen Fokus stellt die Untersuchung von Präadipozyten und Adipozyten als Zellen des angeborenen Immunsystems dar. Ziel ist es die Funktion des mesenterialen Fettgewebes bei der intestinalen Entzündung im Menschen zu verstehen.

2. Einfluss von Histon-Deazetylasen (HDAC) bzw. deren Inhibierung auf die Immunreaktion

Dieses Projekt beschäftigt sich mit der Wirkung von HDAC-Inhibitoren in (chronischen) Kollitismodellen und Modellen Inflammations-assoziiierter Tumorgenese in der Maus. Hierauf aufbauend werden die molekularen Grundlagen dieser Wirkung *in vitro* untersucht, wobei die Schwerpunkte auf der Manipulation des NF- κ B-Pathway in Monozyten und der Differenzierung von T-Helferzellen liegen. In diesem Zusammenhang arbeiten wir an einer umfassenden Analyse der Expression und Funktion von Histon-Deacetylasen in murinen Lymphozyten.

Multi-User-Geräte/Techniken:

Etabliert sind Durchführung und Analyse verschiedener Modelle experimenteller Kolitis und Inflammations-assoziiierter Tumorgenese in Mäusen.

In diesem Zusammenhang wird die experimentelle Endoskopie (Koloskopie) an Mäusen zur Analyse von Entzündungs- und Tumorgeneseverläufen routinemäßig angewendet.

Für andere Gruppen von Interesse könnte ebenfalls der spezifische Gen-Knock-Down mittels siRNA und Elektroporation sein, der für verschiedene Zelltypen und eine Vielzahl von Zielgenen etabliert ist.

Publikationen:

1. Stroh, T., Batra, A., Glauben, R., Fedke, I., Erben, U., Kroesen, A., Heimesaat, M.M., Bereswill, S., Girardin, S., Zeitz, M., et al. 2008. Nucleotide oligomerization domains 1 and 2: regulation of expression and function in preadipocytes. *J Immunol* 181:3620-3627. (JI: 6.068)
2. Glauben, R., Batra, A., Stroh, T., Erben, U., Fedke, I., Lehr, H.A., Leoni, F., Mascagni, P., Dinarello, C.A., Zeitz, M., et al. 2008. Histone deacetylases: novel targets for prevention of colitis-associated cancer in mice. *Gut* 57:613-622. (IF: 10,015)
3. Batra, A., Pietsch, J., Fedke, I., Glauben, R., Okur, B., Stroh, T., Zeitz, M., and Siegmund, B. 2007. Leptin-dependent toll-like receptor expression and responsiveness in preadipocytes and adipocytes. *Am J Pathol* 170:1931-1941. (IF: 5.917)
4. Glauben, R., Batra, A., Fedke, I., Zeitz, M., Lehr, H.A., Leoni, F., Mascagni, P., Fantuzzi, G., Dinarello, C.A., and Siegmund, B. 2006. Histone hyperacetylation is associated with amelioration of experimental colitis in mice. *J Immunol* 176:5015-5022. (JI: 6.068)
5. Siegmund, B., and Zeitz, M. 2005. Transglutaminases: new target molecules for inflammatory bowel disease? *Gut* 54:443-444. (IF: 10,015)
6. Siegmund, B., Sennello, J.A., Jones-Carson, J., Gamboni-Robertson, F., Lehr, H.A., Batra, A., Fedke, I., Zeitz, M., and Fantuzzi, G. 2004. Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. *Gut* 53:965-972. (IF: 10,015)

Aktuelle Drittmittel-geförderte Projekte:

Nachwuchsgruppe im Rahmen des Emmy-Noether-Programms der DFG

Einzelförderung: Histonacetylierung – Epigenetische Modifikationen als Regulator der intestinalen Effektor T Helferzellantwort

SFB 633 TP A12: Induktion und Modulation T-Zell-vermittelter Immunreaktion im Gastrointestinaltrakt