

**Arbeitsgruppenleiter**

PD Dr. Britta Siegmund

**Genutzte Räume**

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

**Mitarbeiter**

Dr. Arvind Batra  
Dr. Rainer Glauben  
Dr. Thorsten Stroh  
Inka Freise  
Sabine Schröter  
Dr. Donata Lissner  
Dr. Marco Gerling  
Lea Kredel  
Lukas Poralla

**Forschungsfelder**

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

Fettgewebe ist nicht nur Energiespeicher, sondern auch ein endokrinologisches Organ und immunologisch aktiv. Zellen des Fettgewebes exprimieren „innate Rezeptoren“ und reagieren auf deren Stimulation mit veränderter Freisetzung von z. T. immunregulatorischen Adipokinen. Hiervon ausgehend werden einerseits die Effekte verschiedener Adipokine auf Immunzell Subpopulationen bestimmt. Andererseits wird die Antwort von Zellen des Fettgewebes auf bakterielle Stimuli überprüft. Ziel ist das Verständnis der Rolle des mesenterialen Fettgewebes bei intestinaler Entzündung im Menschen.

*Expression und Funktionalität von NOD1 und NOD2 in murinen Präadipozyten*

NOD1 und NOD2 gehören zu der Gruppe zytosolisch lokalisierter Rezeptoren, die durch konservierte bakterielle Kohlenhydratstrukturen aktiviert werden und zu einer Aktivierung des NF $\kappa$ B-Signaltransduktionsweges in den betreffenden Zellen führen. Bestimmte Polymorphismen im Gen für NOD2 erhöhen dabei das Risiko an Morbus Crohn zu erkranken. Es wird in diesem Projekt untersucht, ob Präadipozyten funktionelles NOD1 und NOD2 exprimieren und so das mesenteriale Fettgewebe eine aktive Rolle im Verlauf einer intestinalen Entzündung übernehmen könnte. Desweiteren wird das Spektrums an NOD2-Liganden charakterisiert, was die rekombinante Expression von NOD2 und die Etablierung eines Testsystem für Ligand-Bindungsstudien auf Grundlage der Oberflächen-Plasmon-Resonanz-Spektroskopie umfasst.

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

Dieses Projekt beschäftigt sich mit der Wirkung von HDAC-Inhibitoren in (chronischen) Kolitismodellen 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 der T-Helferzell-Polarisierung und der Differenzierung von Makrophagen 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-assoziiertes Tumorigenese in Mäusen.
- In diesem Zusammenhang wird die experimentelle Endoskopie (Koloskopie) an Mäusen zur Analyse von Entzündungs- und Tumorigeneseverläufen routinemäßig angewendet.
- Für andere Gruppen von Interesse könnte ebenfalls der spezifische Gen-Knock-Down mittels siRNA und Elektroporation sein, der für verschiedene (primäre) Zelltypen und eine Vielzahl von Zielgenen etabliert ist.

### Publikationen (Auswahl seit 2007)

1. Gerling, M., R. Glauben, J. K. Habermann, A. A. Kuhl, C. Loddenkemper, H. A. Lehr, M. Zeitz, and **B. Siegmund**. 2011. Characterization of chromosomal instability in murine colitis-associated colorectal cancer. **PLoS ONE** 6: e22114.
2. Stroh, T., U. Erben, A. A. Kuhl, M. Zeitz, and **B. Siegmund**. 2010. Combined pulse electroporation—a novel strategy for highly efficient transfection of human and mouse cells. **PLoS ONE** 5: e9488.
3. **Siegmund, B.** 2010. Interleukin-18 in intestinal inflammation: friend and foe? **Immunity** 32: 300-302.
4. Batra, A., B. Okur, R. Glauben, U. Erben, J. Ihbe, T. Stroh, I. Fedke, H. D. Chang, M. Zeitz, and **B. Siegmund**. 2010. Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. **Endocrinology** 151: 56-62.
5. Glauben, R., E. Sonnenberg, M. Zeitz, and **B. Siegmund**. 2009. HDAC inhibitors in models of inflammation-related tumorigenesis. **Cancer Lett** 280: 154-159.
6. Stroh, T., A. Batra, R. Glauben, I. Fedke, U. Erben, A. Kroesen, M. M. Heimesaat, S. Bereswill, S. Girardin, M. Zeitz, and **B. Siegmund**. 2008. Nucleotide oligomerization domains 1 and 2: regulation of expression and function in preadipocytes. **J Immunol** 181: 3620-3627.
7. Glauben, R., A. Batra, T. Stroh, U. Erben, I. Fedke, H. A. Lehr, F. Leoni, P. Mascagni, C. A. Dinarello, M. Zeitz, and **B. Siegmund**. 2008. Histone deacetylases: novel targets for prevention of colitis-associated cancer in mice. **Gut** 57: 613-622.
8. Batra, A., J. Pietsch, I. Fedke, R. Glauben, B. Okur, T. Stroh, M. Zeitz, and **B. Siegmund**. 2007. Leptin-dependent toll-like receptor expression and responsiveness in preadipocytes and adipocytes. **Am J Pathol** 170: 1931-1941.

### Drittmittelprojekte

- 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