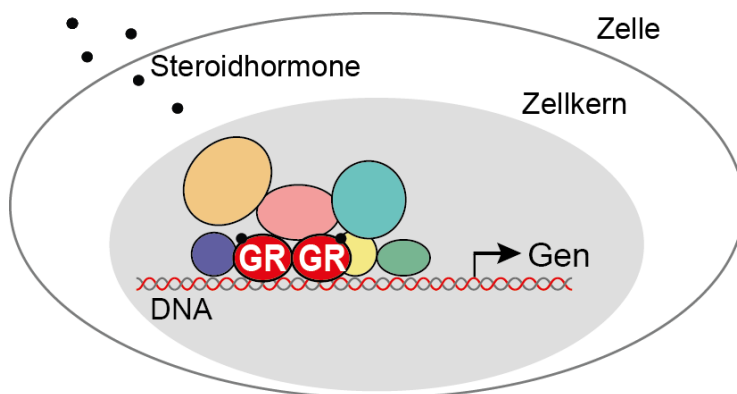


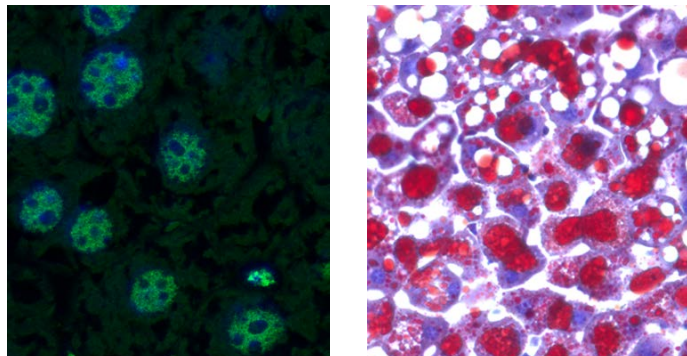
Prof. Dr. Uhlenhaut erforscht, wie **Hormone** unseren Stoffwechsel und unsere Immunreaktionen steuern. Dabei liegt ihr Augenmerk hauptsächlich auf einer Familie von Hormonrezeptoren, die zur Gruppe der **Kernrezeptoren** gehören. Durch Bindung des entsprechenden Hormons schalten diese Kernrezeptoren im Zellkern bestimmte Gene an und aus (daher der Name). Wie das An- und Ausschalten dieser hormongesteuerten Gene genau funktioniert und wie dieses Verständnis genutzt werden kann, um Therapien für Stoffwechselstörungen wie **Diabetes** oder Immunerkrankungen wie Rheuma oder Asthma zu entwickeln, ist ihr Forschungsschwerpunkt. Dazu setzt sie neueste Hochdurchsatz-Technologien wie das sogenannte *next generation sequencing* in Kombination mit Bioinformatik, präklinischen Modellen und genetischen Methoden ein.



Genregulation durch Kernrezeptoren.
Nach Bindung des Hormons bindet der Glucocorticoidrezeptor (GR) an die DNA im Zellkern, um dort Gene an- oder auszuschalten. Das können z. B. Gene des Immunsystems oder des Stoffwechsels sein. Dabei spielt der GR auch mit anderen Proteinen (bunt) zusammen.

Ein wichtiger Fokus der Arbeitsgruppe liegt auf den sogenannten Glucocorticoiden. Das sind **Steroidhormone wie Cortisol**, die von der Nebenniere täglich vor dem Aufwachen oder als Antwort auf Stress ausgeschüttet werden. Gebunden an ihren Glucocorticoid-Rezeptor kontrollieren diese Steroide sowohl **Immunreaktionen** als auch den Zucker- und Fettstoffwechsel. Weil die Immunabwehr durch den Glucocorticoid-Rezeptor so effizient ausgeschaltet werden kann, gehören synthetische Steroidpräparate wie Kortison zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten überhaupt. Diese nützliche Eigenschaft ist leider mit starken Nebenwirkungen verbunden, da dasselbe Hormon beziehungsweise Medikament in anderen Zellen außerhalb des Immunsystems unterschiedliche Funktionen hat. So wird zum Beispiel Muskelmasse reduziert oder Fett eingelagert. Ein Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und der beteiligten Gene hilft deshalb, bessere Wirkstoffe mit geringeren Neben-

wirkungen zu entwickeln. So konnte die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Uhlenhaut kürzlich zeigen, dass ein Protein namens E47 für viele dieser unerwünschten Nebenwirkungen von Steroidbehandlungen verantwortlich ist (Hemmer et al., Nature Communications 2019).



Leberzellen

Der Glucocorticoidrezeptor ist links grün angefärbt im Zellkern von Leberzellen (Hepatozyten) zu sehen. Rechts sieht man die Entstehung einer Fettleber (Einlagerung von Lipidtröpfchen) durch längerfristige Behandlung mit Glucocorticoiden.

Unser gesamter Körper, inklusive des Stoffwechsels und des Immunsystems, unterliegt weiterhin einem täglichen 24-Stunden-Rhythmus. Diese **zirkadianen Rhythmen** werden ebenfalls von Kernrezeptoren gesteuert. In einer 2018 erschienenen Studie konnte das Labor von Prof. Dr. Uhlenhaut zeigen, dass das tägliche Aus- und Anschalten von Genprogrammen speziell in Muskelzellen den Körperfettanteil bestimmt. Dabei untersuchten die Forscherinnen und Forscher die Bindung der Uhr-Proteine und der Hormonrezeptoren an das Erbmateriale im Zellkern (die DNA), die an- und ausgeschalteten Gene und die daraus entstehenden Stoffwechselprodukte im 24-Stunden-Verlauf. So konnten sie nachverfolgen, wie im Tag-Nacht-Rhythmus zum Beispiel Lipide und Aminosäuren verstoffwechselt werden (Dyar et al., Plos Biology 2018).

Weitere Forschungsansätze in Uhlenhauts Labor beschäftigen sich mit dem Abschalten von Entzündungsgenen in Immunzellen wie Makrophagen, mit der Rolle von Glucocorticoiden für die innere Uhr und für das metabolische Syndrom und mit dem Zusammenspiel des Glucocorticoidrezeptoren mit anderen Proteinen und dem Chromatin (dem Material der Chromosomen). Sie wurde von der DFG durch das Emmy Noether-Programm gefördert und ist an zwei Sonderforschungsbereichen zu den Themen Nebennierenhormone und Chromatindynamik beteiligt. Außerdem wird sie durch einen ERC Starting Grant unterstützt.