

Dr. Angela Hommel



LEBENS LAUF

Personalien

Name: Angela Hommel, geb. Mittas
Titel: Dr. rer. nat.
Anschrift: Dolziger Str. 8, 10247 Berlin
Geburtsdatum: 17 Juli 1977
Geburtsort: Cottbus
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Nationalität: Deutsch

Tel.-Nr.: 030/24537745
01715089927

E-mail: angelahommel@gmx.de

Schulbildung/ Ausbildung

1991 – 1997 Ludwig- Leichhardt Gymnasium, Cottbus
Abschluss
Abitur: 2.0

1997 – 03/ 2003 Friedrich Schiller Universität, Jena
Institut für Ernährungswissenschaften
Abschluss
Diplom Trophologin: 1.8

03/ 2003 – 07/ 2007 Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Doktorandin, Abteilung Pharmakologie
Abschluss
summa cum laude

07/ 2007 – 04/ 2008 Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Abteilung Pharmakologie

04/ 2008 – 12/ 2008 Vertragsverhältnisse:
Gastvertrag Deutsches Institut für Ernährungsforschung
zurzeit in Elternzeit

Praktika

08/ 2001 – 09/ 2001 Praktikum
Städtische Kliniken Höchst
Frankfurt am Main
Diabetes- / Ernährungsberatung

10/ 2001 – 12/ 2001 Praktikum
Prof. Dr. Pool- Zobel
Friedrich Schiller Universität, Institut der Ernährungswissenschaften
Lehrstuhl der Toxikologie und Pharmakologie
Jena

01/ 2002 – 07/ 2002 Praktikum / Diplomarbeit
Prof. Ian Rowland, Dr. Roisin Hughes
University of Ulster Coleraine, Northern Ireland
Diplomthema:
The effect of bile acids on *in vitro* models of epithelial permeability,
invasion and cytotoxicity.

Auszeichnungen

Förderpreis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2008

Weitere Kenntnisse

Fremdsprachen: sehr gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift

Selbstständigkeit, Zuverlässigkeit, Flexibilität und
Belastbarkeit

Publikationen

Originalarbeiten

Osswald K., Mittas A., Gleis M. und Pool-Zobel B.L. (2003): New revival of an old biomarker: characterisation of buccal cells and determination of genetic damage in the isolated fraction of viable leucocytes. *Mutat Research*. **544**: 321-9.

Zahn C., Hommel A., Lu L., Hong W., Walther D.J., Florian S., Joost H.-G. und Schürmann A. (2006): *Knockout of Arfrp1 leads to disruption of ARF-like1 (ARL1) targeting to the trans-Golgi in mouse embryos and HeLa cells. Mol Membr Biol.* **23**: 475-85.

Zahn C., Jaschke A., Weiske J., Hommel A., Hesse D., Augustin R., Jaschke A., Lu L., Hong W., Florian S., Scheepers A., Joost H.-G., Huber O. und Schürmann A. (2008): The ARF-like GTPase ARFRP1 is required for trans-Golgi to plasma membrane trafficking of E-cadherin. *JBC*. in Press.

Schmidt S., Richter M., Gawlik V., Augustin R., Hommel A., Walther D., Montag D., Joost H.-G. und Schürmann A. (2008): Essential role of 5 glucose transporter GLUT3 for post-implantation embryonic development. Submitted.

Hommel A., Zahn C., Moser M., Chadt A., Ruschke K., Hesse D., Vogel H., Kluge R., Al-Hasani H., Blüher M., Joost H.-G. und Schürmann A. (2008): Adipose-specific Deletion of the GTPase *Arfrp1* Suppresses Triglyceride Storage. in Preparation.

Hommel A., Hesse D., Jaschke A., Bernhardt U., Chadt A., Vogel H., Zahn C., Moser M., Kluge R., Wittschen P., Gruber A.-D., Al-Hasani H., Joost H.-G. und Schürmann A. (2008): Altered GLUT4 trafficking in the absence of the GTPase *Arfrp1*. in Preparation.

Als Abstract publizierte Kongressvorträge

Zahn C., Mittas A., Lu L., Hong W., Joost H.-G., und Schürmann A. (2004): Golgi recruitment of the GRIP domain protein Golgin-245 by ARF-like GTPase1 is regulated by ARFRP1. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 369 (S1) 49.

Zahn C., Hommel A., Lu L., Hong W., Scheepers A., Joost H.-G., und Schürmann A. (2005): ARF-related protein1 (ARFRP1) regulates Golgi recruitment of ARF-like1 (ARL1) and is essential for E-cadherin targeting to the plasma membrane. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 371 (S1) 45.

Zahn C., Hommel A., Weiske J., Huber O., Augustin R., Joost H.-G., und Schürmann A. (2006): ARF-related protein1 (ARFRP1) is associated in a complex with E-cadherin and regulates its targeting to the plasma membrane. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 372 (S1) 54.

Hommel A., Zahn C., Schmidt S., Kluge R., Augustin R., Jaschke A., Moser M., Joost H.-G. und Schürmann A. (2007): Lack of white adipose tissue in fat-specific *Arfrp1* null-mutants. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 375 (S1) 136.

Zahn C., Jaschke A., Hommel A., Moser M., Kluge R., Augustin R., Joost H.-G., und Schürmann A. (2007): Intestine-specific deletion of *Arfrp1* results in impaired differentiation of goblet and Paneth cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 375 (S1) 35.

Hommel A., Zahn C., Schmidt S., Kluge R., Augustin R., Jaschke A., Moser M., Joost H.-G. und Schürmann A. (2007): Die fettspezifische Deletion der monomeren GTPase ARFRP1 resultiert in einem Verlust des WAT und einer Hepatosteatose. *Diabetologie und Stoffwechsel.* (S1) V 48.

Hommel A., Zahn C., Schmidt S., Kluge R., Moser M., Joost H.-G. und Schürmann A. (2007): Die fettspezifische Deletion der monomeren GTPase ARFRP1 führt zu einer gestörten Akkumulation von Triglyceriden im Fettgewebe. *Ernährungsmedizin.* (05) V 23.

Posterpräsentation

Hommel A., Hesse D., Zahn C., Moser M., Bernhardt U., Schmidt S., Kluge R., Wittschen P., Gruber A.-D., Al-Hasani H., Joost H.-G. und Schürmann A. (2008): Adipose-specific Deletion of the Ras-homologous GTPase *Arfrp1* leads to Suppression of Triglyceride Storage. Keystone Symposia, Molecular Control of Adipogenesis and Obesity, in Banff, Canada.

Die Rolle der GTPase ARFRP1 in der Embryonal- und Fettgewebsentwicklung

Ziel der Promotion war es, die Rolle der Ras-homologen GTPase ARFRP1 während der Embryonal- und Fettgewebsentwicklung zu analysieren.

ARF-related protein 1 (ARFRP1) ist ein ubiquitär exprimiertes Mitglied der ARF-Familie monomerer GTPasen und für die Funktion und/oder Organisation des *trans*-Golgi-Netzwerks essentiell. Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass die Deletion des *Arfrp1*-Gens in der Maus zur embryonalen Letalität während der frühen Gastrulation führt, zu einem Zeitpunkt, zu dem Differenzierungs- und Zell-Zell-Adhäsions-Prozesse eine entscheidende Rolle spielen.

Die Ursache der embryonalen Letalität der *Arfrp1*-Knockout-Mäuse während der Gastrulation sollte durch die Analyse der Expression und Verteilung von Adhäsionsproteinen zu verschiedenen embryonalen Entwicklungszeitpunkten geklärt werden. Es konnte gezeigt werden, dass ARFRP1 ab dem embryonalen Tag 5,0 in den gleichen embryonalen Zellschichten vorliegt wie das Adhäsionsprotein E-Cadherin. Im Kontrollembryo befand sich E-Cadherin in der Plasmamembran, in *Arfrp1*^{-/-}-Embryonen war es dagegen bereits im Alter von 5,0 Tagen fast ausschließlich intrazellulär lokalisiert. Die Reduzierung von E-Cadherin an der Zelloberfläche und die damit einhergehende Destabilisierung von Zell-Zell-Kontakten, wird demnach als Ursache für den embryonal letalen Phänotyp der *Arfrp1*^{-/-}-Embryonen angesehen.

Zur funktionellen Charakterisierung von ARFRP1 im adulten Organismus, speziell im Fettgewebe, sollte als zweites Ziel dieser Arbeit unter Anwendung des Cre/loxP-Rekombinationssystems *Arfrp1* fettgewebsspezifisch deletiert und der Phänotyp der resultierenden *Arfrp1*-Nullmutanten (*Arfrp1*^{ad-/-}-Maus) untersucht werden. Zunächst wurde die von Claudia Zahn hergestellte *Arfrp1*^{flox/flox}-Maus mit der B6.Cg-Tg(*Fabp4*-cre)-Maus, die die Cre-Rekombinase unter der Kontrolle des *Fabp4* (*fatty acid binding protein 4*) -Promotors in Adipozyten exprimiert, verpaart und die fettzellspezifische Deletion von *Arfrp1* verifiziert. *Arfrp1*^{ad-/-}-Mäuse wurden lebend und normalgewichtig geboren, zeigten aber wenige Tage nach der Geburt eine Wachstumsretardierung. Am Tag 14 wiesen die *Arfrp1*^{ad-/-}-Mäuse ein um 50%

reduziertes Körpergewicht ($3.78 \text{ g} \pm 1.12 \text{ g}$) verglichen mit den Kontrollgeschwistern (*Arfrp1^{flox/flox}*: $6.9 \text{ g} \pm 0.14 \text{ g}$) auf. Makroskopisch fehlte den *Arfrp1^{ad/-}*-Mäusen das weiße Fettgewebe und die Menge des braunen Fettgewebes war massiv reduziert. Mikroskopisch wurden subkutan nur sehr kleine Adipocyten nachgewiesen, die wie auch die braunen Fettzellen eine massive Störung in der Akkumulation der Triglyceride zeigten. Immunhistologisch wurde in beiden Fettdepots vermehrte Apoptose- und Proliferationsraten beobachtet.

Nach Fertigstellung der Arbeit ergaben elektronenmikroskopische Untersuchungen eine Vergrößerung der Golgi-Zisternen und eine unnatürliche Vakuolisierung des Golgiapparates im braunen Fettgewebe der *Arfrp1^{ad/-}*-Mäuse. Diese Effekte gingen mit einer Beeinträchtigung von Transportvorgängen von Proteinen wie z.B. dem Glucosetransporter GLUT4 einher, die für die Fettzellfunktion von Bedeutung sind.

Diese Arbeiten haben gezeigt, dass ARFRP1 für eine intakte Golgi-Struktur und Funktion im Fettgewebe benötigt wird und dass ein intakter Golgi-Apparat für die Speicherung von Triglyzeriden in der Fettzelle essentiell ist.