

Projektentwurf Vorsprung Promotionskolleg: 3D Kulturmodell der Myositis

Dr. Jana Zschüntzsch

Die Einschlusskörpermyositis (engl. *Inclusion body myositis*, IBM) ist eine neuromuskuläre Erkrankung welche vorwiegend bei Männern über dem 50. Lebensjahr auftritt und den idiopathisch inflammatorischen Myopathien (Synonym: Myositiden) zugeordnet wird. In Muskelbiopsien dieser Patient*innen können sowohl Hinweise auf inflammatorische und degenerative Prozesse sowie auf mitochondriale Schädigung gefunden werden. Die Pathogenese der IBM ist derzeit noch Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung. Anders als bei den anderen Formen der Myositis spricht die IBM auf eine Behandlung mit immunmodulatorischen Therapien nicht ausreichend an, sodass derzeit keine wirksame Therapie für die Patient*innen zur Verfügung steht. Grundlage der Entwicklung solcher Therapieoptionen ist das bessere Verständnis der Pathogenese der Erkrankung.

In der Arbeitsgruppe Neuromuskuläre Erkrankungen werden diese Zusammenhänge im Zellkulturmodell der Myositis untersucht. Mittels pro-inflammatorischer Zytokine wird in humanen Muskelzellen ein entzündliches Milieu induziert, um den Einfluss auf zelluläre Strukturen und molekularbiologische Signalwege zu überprüfen. Bisher erfolgen diese Untersuchungen in der Regel im 2D-Zellkulturmodell, was jedoch Limitationen in der Untersuchung funktioneller Aspekte des Skelettmuskels, wie bspw. der Kontraktionskraft, bedingt.

In dieser wissenschaftlichen Arbeit soll in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Betz an der Fakultät für Physik der Universität Göttingen in einem neuartig entwickelten Zellkultur-Kammersystem das Wachstumsverhalten humaner Muskelzellkulturen in einem 3D-Modell untersucht werden. In den entsprechenden Kammern konnten bereits erfolgreich Muskelzellkulturen anderer Zelllinien in 3D angezüchtet, und mittels hochauflösender Life-Cell-Imagingverfahren in Bezug auf Zellmigration und Wachstumsverhalten analysiert sowie die Kontraktionsfähigkeit untersucht werden. Ziel des hier ausgeschriebenen Projektes ist die Translation dieser Erfahrungswerte in das gut etablierte Zellkulturmodell der Myositis, sowie die Untersuchung des Einflusses der proinflammatorischen Zytokine auf das Wachstums- und Migrationsverhalten der Muskelzellen. Geplant sind Experimente zur Untersuchung der Kontraktionsfähigkeit des Muskelzellkonstruktes, Analysen der Ultrastruktur sowie molekularbiologische Untersuchungen nach Abschluss der Life-Cell-Experimente zur weiteren Charakterisierung des Einflusses des proinflammatorischen Zytokinmilieus auf die Muskelzellen.

Promovend*innen erhalten in diesem Projekt die Möglichkeit Einblicke in verschiedene grundlagenwissenschaftliche Methoden wie Zellkultur, hochauflösende Mikroskopie, PCR, Western Blot sowie immunzytochemische Färbemethoden zu gewinnen. Die Zellkultur-Kammer der AG Betz stellt eine hochinnovative Methodik in der Kultivierung von Muskelzellen dar. Dem/der Stipendiat*in wird durch die kooperative Betreuung eine engmaschige Begleitung mit Expertise bzgl. der Kulturtechnik sowie langjähriger Erfahrung in der Anwendung des Myositis-Modells geboten. Mittelfristig besteht die Möglichkeit die Ergebnisse des Projektes im Rahmen von Posterpräsentationen auf wissenschaftlichen Kongressen vorzustellen. Eine Beteiligung durch den/die Doktorand*in an einer möglichen Publikation wird unterstützt. Voraussetzung für dieses Promotionsprojekt ist das Interesse an einer grundwissenschaftlichen Arbeit im neuromuskulären Bereich, eine strukturierte und sorgfältige Arbeitsweise sowie Eigenmotivation in der Durchführung des Projektes.

Literatur:

Global and local tension measurements in biomimetic skeletal muscle tissues reveals early mechanical homeostasis, Hofemeier et al., eLife 2021;10:e60145 DOI: 10.7554/eLife.60145

Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment, Naddaf et al, Neurotherapeutics. 2018 Oct;15(4):995-1005. doi: 10.1007/s13311-018-0658-8.