

**Hauptbetreuer:**

Frau Dr. Jana Zschüntzsch

**Vorsprung Projekt: Ursachen der Adipösen Sarkopenie – Untersuchung des Einflusses von Adipositas auf den Skelettmuskel im Maus-Modell**

Nach einer Studie des Robert-Koch-Institut waren bereits 2014 in Deutschland ein Viertel der Erwachsenen adipös, während ca. 2/3 der Männer und immerhin ca. 50% aller deutschen Frauen bereits übergewichtig sind. Übergewicht bezeichnet einen BMI von >25%, ab 30% gilt man als adipös. Im Vergleich zur Erhebung im Jahr 2000 hatte sich die Adipositas-Prävalenz in Deutschland fast verdoppelt, was dem weltweit in Industrie-Ländern erheblichen Trend zu einer starken Zunahme von Adipositas entspricht. Mit Übergewicht geht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten verschiedener Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bestimmter Karzinomarten einher. Aufgrund der starken Zunahme über die letzten Jahrzehnte stellt Adipositas einen hoch relevanten Faktor in unserem Gesundheitswesen dar und spielt eine zunehmende Rolle in der Patientenversorgung.

Der Melanocortin 4 Rezeptor (MC4R) ist in die vegetative Regulation der Energiehomöostase involviert. Unter anderem ist er verantwortlich für die Unterdrückung des Hungergefühls. Mutationen im MC4R können bereits beim heterozygoten Vorliegen zur Adipositas führen. Im Maus-Modell kann durch Knock-Out des MC4R ebenfalls ein Phänotyp mit ausgeprägter Adipositas hervorgerufen werden. Die Gewichtszunahme ist bereits ab der 5. Lebenswoche festzustellen, darüber hinaus entwickeln die Tiere im Verlauf eine Insulinresistenz und einen proinflammatorischen Phänotyp. Aus der Literatur ist bekannt, dass es zu zudem zu einer dilatativen Kardiomyopathie und Leberfibrose kommen kann.  $\alpha$ -MSH, ein aktivierender Faktor von MC4R, ist bekanntermaßen ein protektiver Faktor gegen kognitive Defizite, sodass auch ein Einfluss auf die Kognition denkbar ist.

Wenig untersucht ist bisher der Einfluss von Adipositas auf den Skelettmuskel. Adipöse Sarkopenie stellt in übergewichtigen Individuen einen Risikofaktor für weitere Komorbiditäten dar, die Zusammenhänge zwischen erhöhtem Körpergewicht und dem Schwund von Muskelmasse sind jedoch nicht ausreichend verstanden.

Im gut etablierten MC4R-Knock-Out-Maus-Modell soll im Rahmen dieser medizinischen Promotionsarbeit der Einfluss der ausgeprägten Adipositas auf das Skelettmuskelgewebe histologisch untersucht werden. Das Gewebe von Tieren verschiedenen Alters (1, 6 und 12 Monate) wird aufgearbeitet. Mittels (immun)-histochemischer Färbungen und PCR-Analysen soll die Expression verschiedener Marker von Inflammation, Autophagie, mitochondrialer Funktion sowie die Fettakkumulation im Muskel geprüft werden. Zudem soll mittels Griffkraftanalysen festgestellt werden, ob das Übergewicht Einfluss auf die Muskelkraft und Funktion der Tiere nimmt.

Dieses grundlagenwissenschaftliche Promotionsprojekt ermöglicht der Kandidatin / dem Kandidaten einen umfassenden Einblick in verschiedene Labortätigkeiten wie die Aufarbeitung von Gewebepreparaten mit Kryoschnitttechnik, unterschiedliche Färbemethoden sowie molekularbiologische Methoden wie PCR und ggf. Western Blot. Mikroskopische Auswertung von Gewebeproben ist elementarer Bestandteil des Projekts. Zudem erhält die Stipendiatin / der Stipendiat die Möglichkeit Einblick in die tierexperimentelle Forschung sowie die Durchführung funktioneller Analysen im Maus-Modell zu erhalten.

Das Projekt wird primär durch die Arbeitsgruppe für Neuromuskuläre Erkrankungen (Klinik für Neurologie) betreut, in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Neurologie der Abteilung für Geriatrie der Universitätsmedizin Göttingen.