

## Vorschlag für ein Promotionsprojekt im Rahmen des VorSPrUNG-Programms (a)

### **Hauptbetreuer:**

Dr. med. J. Zschüntzsch/ Prof. Dr. med. J. Schmidt

### **Thema des Projekts:**

Untersuchung des Einflusses von Rapamycin auf Mitochondrienfunktion und -dynamik im Skelettmuskel im entzündlichen Zellstressmodell

### **Abstrakt:**

Die Einschlusskörpermyositis ist eine häufige erworbene Myopathie älterer Patienten. V.a. betroffen sind Männer jenseits des 50. Lebensjahres. Die klinische Symptomatik äußert sich mit einer progredienten Muskelschwäche, typisch sind asymmetrische Paresen mit v.a. Affektion der Oberschenkel- und Unterarmmuskulatur. Eine suffiziente Therapie der Erkrankung existiert bis dato nicht, ist aber Gegenstand der aktuellen Forschung. Ein, in neuen Studien als vielversprechend beschriebener, Therapieansatz ist Rapamycin, ein mTOR-Inhibitor. mTOR stimuliert u.a. die Proteinsynthese und das Zellwachstum sowie die Zellproliferation. Dabei ist mTOR auch involviert in die Regulation der mitochondrialen Biosynthese und Funktion.

Bei Muskelbiopsien von Patienten mit Einschlusskörpermyositis finden sich neben entzündlichen Veränderungen Ablagerungen von degenerativen Proteinen und mitochondriale Schädigungszeichen. Die Pathogenese und insbesondere die Zusammenhänge zwischen Entzündung, Degeneration und mitochondrialer Schädigung sind jedoch nicht abschließend geklärt. Aufgrund der, im Gegensatz zu anderen Myopathien, ausgeprägten mitochondrialen Auffälligkeiten mit Vorliegen von COX-defizienten Muskelfasern, mtDNA-Schädigung, Ablagerungen von Mitophagie-Proteinen, wie Parkin, sowie Dysregulation von Markern der mitochondrialen Dynamik, stellt die mitochondriale Schädigung möglicherweise einen elementaren Baustein in diesem Zusammenspiel dar.

Dieses Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Wirkung des mTOR-Inhibitors Rapamycin auf die Mitochondrien in Muskelzellen. In einem gut etablierten Zellkulturmodell der Einschlusskörpermyositis wird durch Zytokinstimulation entzündlicher Zellstress induziert. Der Einfluss dieses zytokinvermittelten Zellstress auf die Mitochondrienfunktion stellt bereits seit Längerem ein Forschungsinteresse in unserer Arbeitsgruppe dar. Mittels diverser Techniken wie bspw. Immunzytochemie, qPCR, Western Blot, verschiedener Mikroskopieverfahren sowie mitochondrialer Funktionsanalysen soll die Wirkung von Rapamycin auf die Struktur des mitochondrialen Netzwerkes, Mitophagie-Marker, Proteine der mitochondrialen Dynamik und die Mitochondrienfunktion im Kontext des inflammatorischen Zellstress evaluiert werden.

Das Projekt gibt der Kandidatin / dem Kandidaten die Möglichkeit, einen breiten Einblick in unterschiedliche Labortätigkeiten zu gewinnen und deren selbstständige Durchführung zu erlernen. Eine Vielzahl der für das Projekt geplanten Methoden wurde bereits in der Vergangenheit in Projekten anderer Stipendiaten des Vorsprung-Promotionskollegs etabliert. Die Vorstellung der erarbeiteten Daten auf internationalen

Kongressen durch die Kandidatin / den Kandidaten wird in unserer Arbeitsgruppe unterstützt.

Weitere Informationen zur Arbeitsgruppe unter:

[www.muskelimmunbiologie.uni-goettingen.de](http://www.muskelimmunbiologie.uni-goettingen.de)