

Vorschlag für ein Promotionsprojekt im Rahmen des VorSPRUNG-Programms (b)

Hauptbetreuer:

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

Thema des Projekts:

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen entzündlichem Zellstress, α -Synuclein-Expression und mitochondrialer Dynamik im Skelettmuskel

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. Typische histopathologische Veränderungen im Muskelgewebe von Patienten mit Einschlusskörpermyositis sind entzündliche Veränderungen, Ablagerungen von degenerativen Proteinen, wie α -Synuclein, und mitochondriale Schädigungszeichen. Die Pathogenese der Einschlusskörpermyositis und insbesondere die Zusammenhänge zwischen Inflammation, Degeneration und mitochondrialer Schädigung sind weiterhin Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschung.

In neurodegenerativen Erkrankungen, wie bspw. dem Morbus Parkinson, konnte bereits in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen einer Störung der Mitophagie-Kaskade, insbesondere dem Mitophagie-Protein Parkin, und Aggregationen von α -Synuclein gezeigt werden. Auch im Muskelgewebe von Pat. mit Einschlusskörpermyositis finden sich gemeinsame Aggregate dieser Proteine.

In diesem Projekt soll in einem gut etablierten Zellkulturmodell der Einschlusskörpermyositis der Einfluss von zytokinvermitteltem inflammatorischen Zellstress auf die Expression und Verteilung von α -Synuclein in humanen Muskelzellen evaluiert werden. Mittels Transfektionen soll durch Knock-Down und Überexpression von α -Synuclein dessen Einfluss auf die Struktur des mitochondrialen Netzwerkes, die Mitophagie-Kaskade und die mitochondriale Funktion näher beleuchtet werden. Durch Untersuchungen der Lokalisation und unterschiedlichen Expression dieser Proteine auch in Muskelschnitten aus Biopsien von Patienten mit verschiedenen Muskelerkrankungen erfolgt die Translation der Zellkulturdaten in *ex vivo* Experimente.

Die Kandidatin / der Kandidat erhält im Rahmen dieses Projektes die Möglichkeit, unterschiedliche Labortechniken sowohl im Bereich der Zellkultur als auch im Bereich der Arbeit mit histologischen humanen Proben zu erlernen. Technisch werden im Zellkulturbereich beispielsweise Immunzytochemie, qPCR, Western Blot, verschiedene Mikroskopietechniken sowie eine Lipofectamin-basierte Transfektion angewendet. Eine Vielzahl der für das Projekt geplanten Methoden wurde bereits in der Vergangenheit in Projekten anderer Stipendiaten des Vorsprung-Promotionskollegs etabliert. Die Präsentation 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