

## Vorschlag für ein Promotionsprojekt im Rahmen des VorSPrUNG-Programms

Hauptbetreuer (➔VorSPrUNG-Konzept):  
Dr. med. Dirk Fitzner

Titel des Projektes:  
Entwicklung neuer Lipid-basierter Biomarker für die Aktivität und den Verlauf der Multiplen Sklerose.

### Zusammenfassung:

Die Multiple Sklerose ist eine autoimmune Erkrankung, die zur Entstehung inflammatorischer Läsionen mit Demyelinisierung und begleitender Neurodegeneration im ZNS führt. Klinische Kriterien ermöglichen eine grobe Unterscheidung einer schubförmigen von einer chronisch progredienten Verlaufsform. Sowohl im klinischen Alltag als auch in der wissenschaftlichen Literatur findet sich eine große Heterogenität der Aktivität und des Verlaufes der Erkrankung, die sich aktuell beim einzelnen Patienten nicht genauer klassifizieren lässt. Das zentrale Nervensystem des Menschen ist insbesondere aufgrund des hohen Myelingehtes ein Lipid-reiches Organ. Im Rahmen von demyelinisierenden Prozessen wird die komplexe Struktur der Myelinmembran als Lipid-haltiger Debris freigesetzt und muss entweder im ZNS degradiert oder zum Erhalt der Homöostase in die Peripherie exportiert werden. Vorarbeiten konnten zeigen, dass Veränderungen des Lipidmetabolismus nicht nur pathophysiologische Prozesse im Rahmen der Demyelinisierung beeinflussen, sondern dass sich Veränderungen der Lipidkomposition des ZNS auch in Blutproben von Patienten nachweisen lassen. Das vorgeschlagene Projekt hat das Ziel, im Rahmen einer klinischen Studie, mit Hilfe einer innovativen, hochsensitiven und quantitativen massenspektrometrischen Analytik neue Lipid-basierte Biomarker für die Krankheitsaktivität, den Krankheitsverlauf und insbesondere auch für individuell unterschiedliche pathophysiologische Muster zu entwickeln, um so ein gezielteres therapeutisches Vorgehen zu ermöglichen.

### Fragestellung und Arbeitsplan:

Im Rahmen des hier vorgeschlagenen Projektes sollen Blutplasmaproben mehrerer, hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes, der klinischen Krankheitsaktivität und paraklinischer Parameter, genau definierter Kohorten von Patienten mit Multipler Sklerose mittels massenspektrometrischer Lipidomanalytik auf dem neuesten Stand der Technik analysiert werden. Die so erhobenen Lipidprofile sollen mit auf gleiche Weise erhobenen Datensätzen gesunder Kontrollpatienten, aber auch mit denen diverser Validierungskohorten verglichen werden. Ziel dieses Abgleiches soll zum einen sein, die Möglichkeit der quantitativen, hochsensitiven massenspektrometrischen Methodik zur Entwicklung neuer Lipid-basierter Biomarker für die Diagnose der Multiplen Sklerose zu nutzen. Darüber hinaus und als wesentliches Ziel soll jedoch evaluiert werden, inwiefern diese Methodik paraklinische Informationen über individuelle pathophysiologische Muster/Mechanismen und die Krankheitsaktivität bzw. den Krankheitsverlauf zu generieren vermag. Von besonderer Relevanz wäre die Frage, inwieweit sich in den Lipidprofilen Hinweise auf das Ausmaß und die Art inflammatorischer Aktivität sowie die Ausprägung der begleitenden Neurodegeneration beim individuellen Patienten erkennen lassen. Die so erhobenen Daten werden zusätzlich auf mit allgemeinen Liquormarkern korreliert.

In den Vorarbeiten unserer Gruppe haben wir bereits umfangreiche Daten aus der Lipidanalyse sowohl von Patientenproben als auch von Gewebeproben aus Tiermodellen

erfasst. Mit Hilfe dieser Vorarbeiten sind wir in der Lage, eine rasche Datenerhebung und Datenauswertung zu ermöglichen. Mit Hilfe der so gewonnenen Datensätze lassen sich mannigfaltige innovative Fragen zur Pathophysiologie und neuen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen bearbeiten. Die Aufgabe des Promotionsstudenten würde insbesondere in der Patientenrekrutierung, Probenasservierung und der Erfassung von Patientendaten sowie der Auswertung und Korrelation der gemessenen Lipidprofile vor dem Hintergrund der Patienteninformationen bestehen. Eine intensive Betreuung des Kandidaten in der Bearbeitung einer gezielten Fragestellung kann durch einen entsprechenden Projektplan garantiert werden.