

Vorschlag für ein Promotionsprojekt im Rahmen des VorSPRUNG-Programms 2021-1a

Hauptbetreuer (➔VorSPRUNG-Konzept): PD. Dr. med. Jan C. Koch

Titel des Projektes:

Lokale Translation im Axon – ein zentraler Pathomechanismus der Amyotrophen Lateralsklerose?

Beschreibung:

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente Erkrankung, bei der es zur Degeneration von 1. und 2. Motoneuron kommt. Die Erkrankung führt im Durchschnitt 2-3 Jahre nach Diagnosestellung zum Tod. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind weiterhin unzureichend verstanden, eine kausale Therapie ist entsprechend nicht vorhanden. Dabei kommt jedoch dem Axon eine zentrale Rolle in der Pathogenese zu, erste morphologische Veränderung werden am distalen Axon und am neuromuskulären Übergang gesehen. Obligates pathologisches Korrelat der ALS sind intrazelluläre Aggregate des Proteins TDP-43, dessen Hauptfunktion die Bindung von RNA ist. Mutationen im TDP-43 Gen (TARDBP) führen zur seltenen familiären Form der ALS. Bislang ist nicht genau bekannt, auf welche Weise TDP-43 zur Pathogenese der ALS beiträgt. TDP-43 ist ein RNA-bindendes Protein und kann so großen Einfluss auf Verteilung und Prozessierung von RNAs in der Zelle nehmen. Lokale axonale Translation von RNAs ist essentiell für den Erhalt der axonalen Integrität.

Daraus ergibt sich die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese, dass TDP-43 die axonale Translation zentraler RNAs beeinflussen kann und dies entscheidend zur Pathogenese der ALS beiträgt.

In dem hier vorgeschlagenen Promotionsprojekt soll mittels modernster molekularbiologischer und mikroskopischer Methoden untersucht werden, welchen Einfluss Veränderungen von TDP-43, wie sie bei der ALS bekannt sind, auf die lokale Translation wichtiger RNAs im Axon haben. Die zu untersuchenden RNAs wurden in vorherigen Projekten identifiziert. Hier sollen nun die Systeme SunTag und MoonTag die Visualisierung der Translation dieser spezifischen RNAs direkt und live im Axon ermöglichen. Dazu werden primäre cortikale Neurone der Ratte und humane Stammzellen von ALS-Patienten in sog. semifluidischen Kammern verwendet, die eine isolierte Analyse der Axone ermöglichen. Die Zellen werden transduziert mit einem Virus, das TDP-43 gekoppelt an ein fluoreszierendes Protein exprimiert,

Die Arbeit soll zum Verständnis der Pathogenese der ALS beitragen und die Grundlage für die spätere Entwicklung von Therapien ermöglichen.

Die methodischen Grundlagen des Projektes wurden größtenteils bereits in den vorherigen Promotionsprojekten im Rahmen des VorSPRUNG-Programms etabliert und angewendet. Sie umfassen die Präparation und Behandlung primärer Zellkulturen von Ratten, Benutzung semifluidischer Kammern, Immunocytochemie, Western Blot und modernste Mikroskopie-Methoden. Die Kandidatin/der Kandidat erhält eine fortwährende Betreuung während seines Aufenthaltes im Labor und bekommt die Möglichkeit, sich einer wissenschaftlichen Arbeit grundlegend zu widmen sowie wissenschaftliche Ergebnisse auf internationalen Kongressen zu präsentieren. In der AG haben schon 5 Vorsprung-Promovenden ihre Arbeiten erfolgreich absolviert.

Homepage der AG Koch: <https://www.kochlab.uni-goettingen.de>