

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

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

Titel des Projektes:

Multizentrische Analyse von Glykolyse-Markern im Liquor als neuer Biomarker der Amyotrophen Lateralsklerose

Abstrakt:

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente Erkrankung, bei der es zur Degeneration von Motoneuronen in allen Körperregionen kommt. Die Erkrankung führt im Durchschnitt 2-3 Jahre nach Diagnosestellung zum Tod. Das Lebenszeitrisiko, an ALS zu erkranken, beträgt ca. 1:400. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind weiterhin unzureichend verstanden, eine kausale Therapie ist entsprechend nicht vorhanden. Es gibt allerdings zahlreiche Hinweise darauf, dass ein gestörter neuronaler Energiestoffwechsel bei der ALS eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen könnte, u.a. die Tatsache, dass vornehmlich Motoneurone betroffen sind, die besonders Energie-intensiv sind sowie epidemiologische Beobachtungen bezüglich einer signifikanten Risiko-Erhöhung bzw. Prognose-Verschlechterung bei Sportlern und schlanken Patienten. Trotzdem ist dieses Thema auf molekularbiologischer Ebene oder als diagnostisches Tool bislang wissenschaftlich kaum bearbeitet worden.

In einer gerade abgeschlossenen Promotionsarbeit konnte gezeigt werden, dass bei einem Kollektiv von Patienten der UMG bestimmte Enzyme des Glykolyse-Stoffwechsels in ihrer Expression und Aktivität im Liquor von ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant verändert sind. Die Methoden zur Messung der Enzyme konnten erfolgreich etabliert werden. Nun sollen diese Ergebnisse an einer großen Kohorte von Patienten aus verschiedenen ALS-Zentren in Deutschland verifiziert werden. Dabei sollen auch Subgruppen-Analysen vorgenommen werden, um zu sehen, ob z.B. die Krankheitsaktivität oder der Verlaufstyp (bulbär vs. spinal) mit bestimmten Veränderungen korrelieren. Als mögliches Zusatzprojekt können die molekularen Mechanismen, die zu den Veränderungen führen, analysiert werden. Hierzu stehen verschiedene Zellkultur-Systeme zur Verfügung.

Die Arbeit soll zum Verständnis der Pathogenese der ALS beitragen und die Grundlage für die spätere Entwicklung von Tests zur frühzeitigen Diagnose und Einordnung der ALS legen (sog. Biomarker).

Technisch werden primär biochemische Methoden zur Detektion von Enzym-Expression und -Aktivität im Liquor eingesetzt, zudem können Präparation von primären neuronalen Zellkulturen der Ratte, Differenzierung humaner induzierte pluripotenter Stammzellen (iPSC), Immunocytochemie und moderne Mikroskopiertechniken im Rahmen der Promotion erlernt werden.

Die Kandidatin/der Kandidat erhält eine fortwährende Betreuung während des 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.

Weitere Infos zu unserer Arbeitsgruppe: [www.kochlab.uni-goettingen.de](http://www.kochlab.uni-goettingen.de)