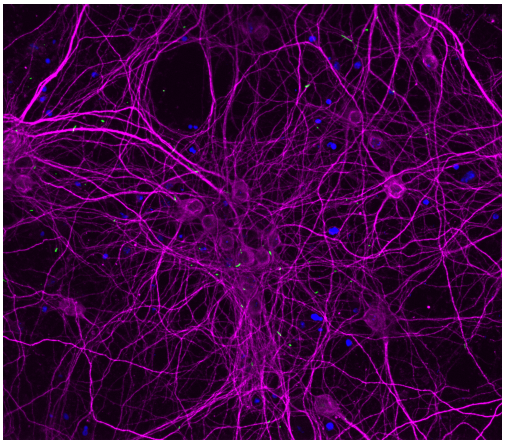
<u>Promotionsprojekt</u>: LRRK2-vermittelte Hyperphosphorylierung von Rab Proteinen in der Pathogenese des M. Parkinson



Dr. med. Alexander Böcker
alexander.boecker@med.uni-goettingen.de

Mutationen im *LRRK2* Gen stellen die häufigste genetische Ursache des Morbus Parkinson dar. Allerdings ist bislang noch unbekannt, über welchen Mechanismus LRRK2 Mutationen zur Entwicklung von M. Parkinson führen. LRRK2 ist eine Proteinkinase; allen pathologischen Mutationen ist gemein, dass sie zu einer Steigerung der LRRK2 Kinaseaktivität führen. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Phosphorylierung einer Gruppe von Rab Proteinen, welche als zentrale Regulatoren von intrazellulären Transportprozessen fungieren.

In eigenen Vorarbeiten an der University of Pennsylvania, USA konnte gezeigt werden, dass erhöhte LRRK2-Aktivität über die Hyperphosphorylierung von Rab Proteinen zu einer entscheidenden Beeinträchtigung des axonalen Transportes von Autophagosomen führt [1,2]. Der Transportdefekt geht mit einer gestörten Verschmelzung von Autophagosomen und Lysosomen einher, was nahelegt, dass der Abbau von Autophagosomen und deren Inhalt (z.B. Proteinaggregaten) behindert wird.

Alpha-Synuclein ist ein Protein, das durch die Bildung von Proteinaggregaten eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des M. Parkinson spielt und durch Autophagie abgebaut wird. Im ausgeschriebenen Projekt soll untersucht werden, inwieweit LRRK2-vermittelte Rab Hyperphosphorylierung den Abbau und die Aggregation von Alpha-Synuclein in Nervenzellen beeinflusst. Dazu sind *in vitro* Experimente mit primären Nervenzellen von Mäusen geplant. Es können Techniken der Zellkultur von Nervenzellen, Immunfluoreszenzfärbungen, Western Blot und ggf. Live-Imaging von axonalem Transport erlernt werden. Die verwendeten Methoden wurden während meines Aufenthalts als Postdoc an der University of Pennsylvania etabliert. Das Projekt wird durch die Michael J. Fox Foundation unterstützt und erfolgt in Kollaboration mit dem Labor von Erika Holzbaur (UPENN), einem weltweit führenden Labor auf dem Bereich der Autophagie-Forschung in Nervenzellen.

Für die Bearbeitung der Doktorarbeit ist ein Freisemester erforderlich. Das Projekt ist so angelegt, dass der Großteil der praktischen Arbeiten während des Freisemesters abgeschlossen werden soll.

Literatur:

1. Boecker CA, Goldsmith J, Dou D, Cajka GG, Holzbaur ELF. Increased LRRK2 kinase activity alters neuronal autophagy by disrupting the axonal transport of autophagosomes. Curr Biol 2021;1–15.
2. Boecker CA, Holzbaur ELF. Hyperactive LRRK2 kinase impairs the trafficking of axonal autophagosomes. Autophagy [Internet] 2021;00:1–3. Available from: https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1936933