

Medizinische Doktorarbeit in Institut für klinische Neurobiologie

Ausschreibung eingestellt am: 08.05.2025

Art der Doktorarbeit (bitte ankreuzen):

klinisch ☐ klinisch-experimentell ☐ experimentell ☒ med. historisch ☐

*Thema der Doktorarbeit:

Modifikation der Hilfsuntereinheit $\alpha 2\delta 2$ (Cacna2d2) des Cav2.2 Kalziumkanals durch Plastin 3 auf die Reifung und Funktion von Motoneuronen aus einem Mausmodell für spinale Muskelatrophie (SMA).

*BetreuerInnen:

Dr. Sibylle Jablonka, Dr. Natascha Schäfer

*Hintergrundinfo zur Doktorarbeit:

Der Verlust des Survival Motor Neuron (SMN)-Gens führt zu spinaler Muskelatrophie (SMA), einer tödlichen neuromuskulären Erkrankung im Kindesalter, für die es zugelassene Gentherapien gibt. Die zellulären Mechanismen, die zur Dysfunktion der neuromuskulären Endplatte (NME) aufgrund einer gestörten Ca^{2+} -Homöostase in der Präsynapse führen, sind jedoch weitgehend ungeklärt. Der F-Aktin-Bündler Plastin 3 (PLS3), ein sogenannter „SMA-Modifizierer“, unterstützt im Allgemeinen die Neurotransmission, indem er F-Aktin korrekt bündelt, was für die Anordnung von Transmembranproteinen wie dem spannungsabhängigen Aktive Zonen (AZ)-assoziierten Kalziumkanälen (Cav2.1/2) essenziell ist. Die Überexpression von PLS3 in Smn-defizienten Motoneuronen stellt die Clusterbildung des N-Typ spezifischen Kalziumkanals Cav2.2 in den Motoraxonendigungen wieder her und führt so zur korrekten Differenzierung der NME und im Verlauf der NME-Entwicklung zu einer verbesserten Neurotransmission in der SMA-Maus. An der korrekten Clusterbildung von Cav2.2 ist seine zusätzliche Untereinheit Cacna2d2 ($\alpha 2\delta 2$) maßgeblich beteiligt. Daraus ergibt sich folgende Frage: Wie vermittelt PLS3 die korrekte Transmembranassemblierung des spannungsabhängigen AZ-assoziierten Kalziumkanals (Cav2.2) und deren Untereinheit Cacna2d2 ($\alpha 2\delta 2$)? Mit Hilfe von elektrophysiologischen Untersuchungen, Calcium-Imaging-Studien und 3D-Motoneuronkulturen möchten wir einen detaillierten und erstmalig dreidimensionalen (3D) Einblick in die molekularen Mechanismen gewinnen, durch die F-Aktin/Plastin 3 die Anordnung der Cav2.2-Untereinheit Cacna2d2 in der Motoneuron-Präsynapse vermittelt, um die zelluläre Erregbarkeit im Allgemeinen, während der Motoneuronentwicklung und bei der SMA zu modifizieren.

*Aufgaben des Promovierenden:

Ziel der geplanten Doktorarbeit ist es zu zeigen, dass die Untereinheit Cacna2d2 des AZ-assoziierten spannungsabhängigen Kalziumkanals Cav2.2 in Abhängigkeit von Plastin 3 ebenfalls als SMA Modifizierer fungiert, und die Differenzierung von Motoneuronen und deren spätere Funktion entscheidend beeinflussen kann. Diese Untersuchungen werden an primären Maus-Motoneuronen (Smn-defizient und wildtypisch) unter Verwendung von elektrophysiologischen, Calcium-Imaging und hochauflösenden Mikroskopietechniken durchgeführt. Alle Zellkulturergebnisse werden einer 3D-Rekonstruktionsanalyse unterzogen. In Kombination mit hochauflösenden mikroskopischen Techniken erhalten wir durch diese Doktorarbeit neuartige Einblicke in zentrale zelluläre Mechanismen, die für die Entwicklung von Motoneuronen entscheidend sein könnten, und die bei der spinalen Muskelatrophie gestört sind.

*Voraussetzungen an den Promovierenden:

Der Doktorand sollte hoch motiviert sein und ein solides Hintergrundwissen der Rückenmarks-Anatomie und Lokalisierung von Motoneuronen innerhalb des Rückenmarks aufweisen. Die Bereitschaft zur Teamarbeit und Kommunikation auch in englischer Sprache sind Grundvoraussetzung, sowie die Bereitschaft zur Arbeit mit primären Motoneuronen, die aus Mausembryonen gewonnen werden.

*Thema für strukturierte Promotion geeignet? (Graduate School of Life Science, GSLS)

Ja: ☒ Nein: ☐

*Start, geplante Dauer und voraussichtlicher Zeitaufwand:

* Pflichtfelder

Zwischen Oktober 2025 und Februar 2026 über einen Zeitraum von 6-9 Monaten. Ein Freisemester sollte angedacht werden.
*Notwendigkeit Forschungssemester:
Ja
Projektfinanzierung:
Gegeben
Ethikvotum/Tierversuchsantrag?
Vorhanden
*Kontakt: Bewerbungsunterlagen (Lebenslauf und Motivationsschreiben) an
Bitte richten sie ihre Bewerbung an: Jablonka_S@ukw.de und Schaefer_N1@ukw.de. Das Bewerbungsschreiben sollte als eine PDF eingereicht werden und folgende Unterlagen enthalten: Motivationsschreiben, detaillierter CV mit bisherigen Laboraufenthalten und Kontaktinformationen
Bemerkung:
Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte Dr. Sibylle Jablonka (Jablonka_S@ukw.de) oder Dr. Natascha Schäfer (Schaefer_N1@ukw.de)