

Medizinische Doktorarbeit in

Ausschreibung vom:

Art der Doktorarbeit (bitte ankreuzen):

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

*Thema der Doktorarbeit:
Rolle von löslichem VEGFR-3 bei der Lymphangiogenese und ihre Bedeutung für die Immunzellrekrutierung in der Atherosklerose
*BetreuerInnen:
Prof. Dr. Alma Zerneck-Madsen, Dr. Sandra Vorlova
*Hintergrundinfo zur Doktorarbeit:
Atherosklerose ist eine chronisch-entzündliche Gefäßerkrankung, die durch die Ansammlung von Lipiden, Immunzellen und strukturellen Veränderungen in der Gefäßwand gekennzeichnet ist. Diese Prozesse führen zur Bildung atherosklerotischer Plaques und erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. VEGFR-3 (FLT4) ist ein zentraler Regulator der Lymphangiogenese und wird durch die Liganden VEGF-C und VEGF-D aktiviert, was die Proliferation, Migration und das Überleben lymphatischer Endothelzellen (LECs) fördert. In atherosklerotischen Plaques beeinflusst die Lymphangiogenese die lokale Immunzellhomöostase, indem sie den Abtransport von Immunzellen und Entzündungsmediatoren erleichtert. Dieser Mechanismus trägt vermutlich zur Entzündungsauflösung und zur Modulation der Plaquestabilität bei, ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt. Neben der membrangebundenen Form existiert eine lösliche Isoform (sVEGFR3), die durch alternative Polyadenylierung gebildet wird und als endogener Inhibitor der Lymphangiogenese fungiert, indem sie die Liganden VEGF-C und VEGF-D bindet und deren Signalübertragung über VEGFR-3 verhindert.
*Aufgaben des Promovierenden:
Ziel dieser Masterarbeit ist es, die Rolle von sVEGFR-3 als endogenem Inhibitor der Lymphangiogenese bei der Regulation der Plaqueentwicklung in der Atherosklerose zu untersuchen. Dabei sollen die funktionellen Auswirkungen der sVEGFR-3-Expression auf die lymphatische Gefäßneubildung, die Immunzellrekrutierung und die Plaquearchitektur analysiert werden. Dabei umfasst das Projekt in vivo-Studien in einem etablierten Atherosklerosemodell bei dem zusätzlich aufgrund einer im AK Zerneck entwickelten Flt4-Modifikation kein bzw. nur geringe Mengen an löslichem VEGFR-3 exprimiert wird. Der Fokus liegt auf der Analyse der Lymphangiogenese und Immunzellrekrutierung im atherosklerotischen Plaque. Hierzu werden moderne molekulare und zellbiologische Methoden wie Durchflusszytometrie, scRNA-seq und Immunhistochemie eingesetzt. Ergänzend werden lipidmetabolische Parameter und entzündliche Marker analysiert, um die funktionellen Auswirkungen der sVEGFR-3-Inaktivierung auf die Immunzellrekrutierung und die Modulation der lokalen Entzündungsreaktion in atherosklerotischen Läsionen zu erfassen.
*Voraussetzungen an den Promovierenden:
Wir setzen ein Freisemester sowie die Freude am experimentellen Arbeiten voraus. Erwartet wird die Bereitschaft, sich mit Neugier und Engagement auf praktische wissenschaftliche Fragestellungen einzulassen und aktiv im Labor mitzuarbeiten.
*Thema für strukturierte Promotion geeignet? (Graduate School of Life Science, GSLS)

* Pflichtfelder

Ja: ☒ Nein: ☐
*Start, geplante Dauer und voraussichtlicher Zeitaufwand:
Beginn der Arbeit ist jederzeit möglich. Insgesamt ein Jahr, davon ein Forschungssemester im Labor.
*Notwendigkeit Forschungssemester:
Ein Forschungssemester
Projektfinanzierung:
n.a.
Ethikvotum/Tierversuchsantrag?
Der für das Projekt notwendige Tierversuchsantrag liegt genehmigt vor.
*Kontakt: Bewerbungsunterlagen (Lebenslauf und Motivationsschreiben) an
Prof. Dr. med. Alma Zerneck-Madsen Institut für Experimentelle Biomedizin II Universitätsklinikum Würzburg Email: zerneck_a@ukw.de
Bemerkung:
Der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Sonderforschungsbereich (SFB) 1525 "Cardioimmune Interfaces" geht den Zusammenhängen und Abläufen von Entzündungsreaktionen und immunologischen Prozessen nach, die bei unterschiedlichen Herzerkrankungen ausgelöst werden. Die Doktorarbeit ist thematisch mit dem SFB1525 verbunden; eine Teilnahme an den Veranstaltungen des SFB1525 sind möglich.