**Masterprojekt (Msc)**

***‚Allel-spezifische Modulation der Expression von Glutamat- Transportern***

***in kultivierten Maus-Neuronen und Astrozyten‘***

Am Forschungszentrum Jülich GmbH im Institut für Biologische Informationsprozesse (IBI-1) arbeiten Biologen, Chemiker, Mediziner und Physiker zusammen, um die molekularen Mechanismen der zellulären Signalverarbeitung zu verstehen. Im Fokus stehen verschiedene Membranproteine wie z.B. Ionenkanäle, Ionentransporter sowie Neurotransmitter-Rezeptoren. Diese Proteine ermöglichen Zellen, insbesondere Nervenzellen, auf extrazelluläre Signale zu reagieren, die Information(en) zu verarbeiten und nachfolgend an andere Zellen weiter zu geben. Unsere Arbeitsgruppe bietet ein neurowissenschaftliches Masterprojekt im Bereich der Entwicklung von Gentherapeutika an. Ein Hauptinteresse unserer Arbeitsgruppe sind Glutamat-Transporter assoziierte neurologische Erkrankungen. Wir untersuchen transgene Mausmodelle mit Mutationen, die zu neurologischen Erkrankungen führen (Kovermann et al., 2020), und Möglichkeiten der medizinischen Intervention. In den vergangenen Jahren wurden Fortschritte bei der Erforschung und beim Einsatz von genetischen Werkzeugen in der Behandlung solcher Erkrankungen gemacht. Insbesondere die medizinische Anwendung von „*Antisense*“ Nukleotiden (ASOs) wurde bereits bei einer Reihe von Tiermodellen für Krankheiten getestet, wie der Spinozerebellären Ataxie (Niu et al., 2018), der Spinalen Muskulären Atrophie (Corey, 2017), und der Epilepsie (Li et al., 2021).

In einem zukünftigen Projekt wollen wir die Wirkungen von allel-spezifischen ASOs auf eine Glutamat-Transporter Variante untersuchen, die eine Mutation trägt, für die man zeigen konnte, dass sie eine schwere Form der epileptischen Enzephalopathie in Neugeborenen und Kleinkindern hervor ruft (Consortium et al., 2016;Guella et al., 2017;Kovermann et al., 2022). Im Msc Projekt soll zunächst eine Reihe von allel-spezifischen ASOs, im Hinblick auf ihre Wirkung auf die Transporter- Expression, in kultivierten Maus- Neuronen und Astrozyten gescreent werden. Im späteren Verlauf des Projektes soll ein konditionales murines Krankheitsmodell analysiert, und Behandlungsoptionen, mit den vielversprechendsten ASO Kandidaten sollen dann an den Tieren getestet werden. Das *Screening* beinhaltet die Kultivierung, und Pflege von Primärzellkulturen, quantitative PCR und RNaseH Mapping von Bindungsstellen für ASOs an mRNAs.

Wir suchen nach einem/r Kandidat/in mit einem Master-Studiengang in Biologie, Biochemie, Mikrobiologie oder in einem vergleichbaren Feld mit Interesse am molekularbiologischen Arbeiten und an der Analyse von transgenen Tiermodellen mit Hilfe von histologischen, biochemischen und vor allem elektrophysiologischen Methoden (Patch Clamp).

**Literatur:**

Consortium Project (2016). *De novo* Mutations in *SLC1A2* and *CACNA1A* are important causes of epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet* 99**,** 287-298.

Corey, D.R. (2017). Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci* 20**,** 497-499.

Guella, I et al (2017). *De novo* mutations in *YWHAG* cause early-onset epilepsy. *Am J Hum Genet* 101**,** 300-310.

Kovermann, P et al (2022). Mutations associated with epileptic encephalopathy modify EAAT2 anion channel function. *Epilepsia* 63**,** 388-401.

Kovermann, P et al (2020). Increased glutamate transporter-associated anion currents cause glial apoptosis in episodic ataxia 6. *Brain Commun* 2**,** fcaa022.

Niu, C et al (2018). Antisense oligonucleotides targeting mutant Ataxin-7 restore visual function in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 7. *Sci Transl Med* 10.

Kontakt: Dr. Peter Kovermann, Institut für Biologische Informationsverarbeitung (IBI-1) am

Forschungszentrum Jülich, Abteilung: Molekular und Zellphysiologie.

[p.kovermann@fz-juelich.de](mailto:p.kovermann@fz-juelich.de) / Tel.: 02461 61 9498