

**Promotionsarbeit (Dr. med.):**

**Funktion des Transkriptionsfaktors BCL11A in der Entwicklung und Neurodegeneration humaner dopaminergener Neurone**

Obwohl Dopamin-Neurone des ventralen Mittelhirns nur einen kleinen Teil (ca. 0,001%) aller Neurone im menschlichen Gehirn ausmachen, üben sie einen tiefgreifenden Einfluss auf das menschliche Verhalten aus. Als Neuromodulator hemmt oder verstärkt Dopamin selektiv die synaptische Signalübertragung, um den neuronalen Output für Aktion, Aufmerksamkeit und Affekt zu koordinieren. Bei Patienten mit Morbus Parkinson führt ein Mangel an Dopamin zu Tremor, Rigor, Bradykinese oder Hypokinese und posturaler Instabilität. Dieser Dopamin Mangel entsteht durch die fortschreitende Neurodegeneration einer Untergruppe der Dopamin-Neurone (DA Neurone) in der Substantia Nigra (SN). Es ist weitgehend unklar, weshalb primär die DA Neurone in der SN von der Neurodegeneration betroffen sind, während andere Neuronentypen und selbst DA Neurone in benachbarten Gehirnbereichen nicht degenerieren. In einem Mausmodell konnten wir zeigen, dass der Transkriptionsfaktor BCL11A, der in einem Teil der DA Neurone in der SN exprimiert ist, entscheidend zu der Vulnerabilität der SN-DA Neurone beiträgt. In dem geplanten Projekt soll untersucht werden, ob BCL11A auch in humanen DA Neuronen für neurodegenerative Prozesse von Bedeutung ist. Insbesondere möchten wir verstehen, ob BCL11A die Eigenschaften der DA Neurone, die zu einer veränderten Vulnerabilität führen, bereits während ihrer Entwicklung festlegt oder ob BCL11A eine akute Funktion in ausgereiften DA Neuronen hat. Hierzu sollen aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen in denen BCL11A mittels CRISPR/Cas inaktiviert wurde, DA Neurone generiert werden. Die Entwicklung dieser humanen DA Neurone sowie ihre Reaktion auf zellulären Stress sollen im Vergleich mit Kontrollzellen im Detail untersucht werden. Dieses Projekt wird wichtige Einblicke in die Mechanismen geben, die zur selektiven Vulnerabilität der humanen SN-DA Neurone bei neurodegenerativen Prozessen führen.

**Methoden:**

Induzierte pluripotente Stammzellen, Zellkultur, Histologie, Mikroskopie, neurale Differenzierung, Krankheitsmodelle

**Beginn und geschätzte Dauer:**

April 2020, ca. 1 Jahre inklusive einem Freisemester (erwünscht & sinnvoll), ohne Freisemester ca. 2 Jahre.

**Zusammenfassung:**

Wir bieten ein vollständig geplantes und strukturiertes Projekt mit hoher Relevanz im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen. Bei hohem Engagement besteht die Möglichkeit, das Projekt um weitere Aspekte zu erweitern. Die Veröffentlichung in einem Peer-Review Fachjournal mit entsprechender Beteiligung des Doktoranden ist fest vorgesehen.

Bitte senden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen mit einem kurzen, aussagekräftigen Anschreiben sowie einem Lebenslauf inklusive Noten an [r.neuro@uni-bonn.de](mailto:r.neuro@uni-bonn.de).

**Prof. Dr. Oliver Brüstle**  
**Prof. Dr. Sandra Blaess**  
**Institut für Rekonstruktive Neurobiologie**  
**Email: [r.neuro@uni-bonn.de](mailto:r.neuro@uni-bonn.de)**