

Helga Maria Knieling

Dr. med.

Die kleine GTPase RhoA und ihr Effektor mDia1 in der gerichteten Zellmigration

Geboren am 03.04.1977 in Solka/Rumänien

Staatsexamen am 31.10.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. R. Grosse

Die Rho-GTPasen spielen eine wichtige Rolle in vielen wesentlichen Zellfunktionen wie Aktinpolymerisation, Transkription verschiedener Gene, Zellzyklus oder – Adhäsion. Durch diese Arbeit konnte erstmals bewiesen werden, dass während der gerichteten Zellmigration im Prozess der Wundheilung, die Aktivität der kleinen GTPase RhoA im Gegensatz zu Cdc42, Rac oder Ras herunterreguliert wird. Zusätzlich und überraschenderweise ist die Erhaltung einer kritischen RhoA-Aktivität unentbehrlich zum Schließen des Wunddefekts. Auf der Suche nach einer möglichen Verknüpfung zwischen den in der MTOC-Reorientierung involvierten Cdc42- und RhoA-Signalwegen erwies sich die GSK-3 β -Regulation in migrierenden Fibroblasten als G $\alpha_{12/13}$ /RhoA/mDia1-unabhängig. Ferner zeigten die Ergebnisse, dass aktive mDia-Mutanten (mDia1, 2 und 3) die Fähigkeit besitzen, selbst RhoA zu stimulieren. Die RhoA-Aktivierung ist direkt, unabhängig von der Aktinpolymerisation oder der transkriptionellen mDia1-Aktivität und konnte der FH2core-Domäne zugeordnet werden. Dieser positive Rückkopplungsmechanismus (*positive feed-back*) ist für die

LPA-Signaltransduktion von entscheidender Bedeutung, da RNA-Interferenz von mDia1 die Liganden-vermittelte RhoA-Aktivierung unterdrückt. Funktionelle Daten konnten das Leukämie-assoziierte RhoGEF LARG als Zielstruktur dieses Formin-vermittelten Signalwegs charakterisieren. Untersuchungen an Aktin-Stressfasern in adhärennten Zellen erbrachten erste Hinweise bezüglich der biologischen Relevanz dieses Rückkopplungsmechanismus. Die Erhöhung der RhoA-Aktivität durch seine Effektoren darf nicht ausschließlich als pathologischer Prozess verstanden werden, die Daten der letzten Jahre plädieren immer mehr für ihren entscheidenden Einfluß auf vitale Zellfunktionen. Die komplexe Regulation der Rho-GTPasen in der gerichteten Zellmigration, in der Rückkopplungsmechanismen keine Seltenheit sind, darf nicht als rigides Schema von Signalwegen verstanden werden, es handelt sich eher um eine selektive Modulation durch verschiedene zelluläre Gegebenheiten wie z.B. den genetischen Hintergrund.