

Farbod Sedaghat-Hamedani

Dr. med.

Die Rolle von PINCH-Proteinen in der Steuerung der kardialen Kontraktilität

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Die Integrin-linked Kinase (ILK) ist essentielle Komponente des kardialen Dehnungs-Sensor-Signalweges und bildet zusammen mit den Adaptor-Proteinen PINCH und Parvin einen heterotrimeren Komplex, der als IPP-Komplex bezeichnet wird. Veröffentlichungen der letzten Jahre zeigen, dass Ausschaltung der ILK oder des Parvin-Proteins im Zebrafisch durch verminderte Funktion der Protein-Kinase-B (PKB/Akt) zu einer Reduktion der kardialen Pumpfunktion führt.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass PINCH1 und PINCH2 wie ILK in den Kardiomyozyten und Skelettmuskelzellen spezifisch in den sarkomerischen Z-Scheiben und Kostameren lokalisiert sind.

Um die Funktion der PINCH-Orthologe *in vivo* zu untersuchen wurde in dieser Arbeit der Zebrafisch als Tiermodell verwendet. Dafür wurden die PINCH1- bzw. PINCH2-Proteine durch spezifische Morpholino *antisense* Oligonukleotide ausgeschaltet. Es konnte gezeigt werden, dass die Herunterregulation der PINCH1- und PINCH2-Isoformen unabhängig voneinander zu einer Instabilität des IPP-Komplexes und zu einer signifikanten Reduktion der Expression der Dehnungs-abhängig exprimierten Gene *anf* und *vegf* führt. Weiterhin weisen die PINCH-defizienten Zebrafischembryonen eine reduzierte ventrikuläre Kontraktion auf. Diese gestörte Pumpfunktion scheint hauptsächlich durch den Verlust der PKB-Aktivität verursacht zu sein, da bei diesen Embryonen die Phosphorylierung von PKB an Serin 473 ebenfalls deutlich reduziert ist und eine Überexpression von konstitutiv-aktiver PKB die Herzfunktion von PINCH-defizienten Embryonen wiederherstellen kann.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass PINCH-Protein eine essentielle Rolle in der Steuerung der kardialen Kontraktion durch die Regulation des PKB-Signalweges spielt.