

Elham Kayvanpour

Dr.med.

Verlust von four-and-a-half LIM domains protein 1 (FHL1) führt zur myofibrillären Myopathie im Zebrafisch

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Myofibrilläre Myopathien zeigen oft einen progredienten Verlauf, was zu einer schweren Behinderung und zu vorzeitigem Tod führen kann. Bis heute ist keine spezifische Behandlung für diese Gruppe von erblichen Muskelerkrankungen bekannt.

Während etwa die Hälfte der MFM durch Mutationen in Genen, die für sarkomerische und extrasarkomerische Proteine wie Desmin und FHL1 kodieren, bedingt sind, wird die andere Hälfte dieser Erkrankungen durch bislang unbekannte Gendefekte verursacht. Zudem sind die zugrunde liegenden molekularen Pathomechanismen noch weitestgehend unverstanden. Die Identifikation von weiteren MFM Genen und das Verstehen des Pathomechanismus der bekannten Mutationen ist daher Gegenstand der aktuellen MFM-Forschung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zebrafisch als Tiermodell zur Identifizierung und Charakterisierung von FHL1opathien, eine der Erkrankungen der MFM-Gruppe, zu evaluieren.

Hierzu wurden zwei FHL1-Orthologe in Zebrafischembryonen mittels Morpholinos ausgeschaltet und diese zu verschiedenen definierten Entwicklungszeitpunkten hinsichtlich ihrer kardialen und muskulären Funktionen charakterisiert. In den *Knock down*-Zebrafischembryonen konnten ähnliche kardiomuskuläre Beeinträchtigungen wie bei den humanen FHL1opathien beobachtet werden.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit erfüllt das humane FHL1 Protein die Funktionen beider Zebrafisch-Homologen, denn die *Knock-down*-Effekte von FHL und FHL α im Zebrafischembryonen wurden durch das Ersetzen von humanen FHL1-WT-mRNA rückgängig gemacht.

Zwei der bekannten humanen FHL1-Mutationen, H123Y und C132F wurden in dieser Arbeit *in vivo* untersucht. Die Überexpression ihrer mRNA verursachten in Zebrafischembryonen bis zum 5. Tag nach der Befruchtung keinen Phänotyp (keinen Dominant-negativen Effekt), konnten jedoch die durch Morpholinos verursachten Phänotypen nicht rückgängig machen. Dies weist darauf hin, dass diese Mutationen im Zebrafisch zu einem *Loss of function* der Proteine führen.