

Christiane Heid

Dr. med.

## **Molekulare und funktionelle Charakterisierung einer neuen Integrin-linked Kinase Mutation als Ursache der dilatativen Kardiomyopathie**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellt eine wichtige Ursache für Herzinsuffizienz, kardiovaskulär bedingte Todesfälle und Herztransplantationen dar. Es wurden bereits mehr als 40 verschiedene Gene identifiziert, welche ursächlich an der Entstehung der DCM beteiligt sind. Durch ein Mutationsscreening mittels „*Targeted next generation sequencing*“ - einer neuen Methode zur Identifizierung von Mutationen in bekannten und neuen Krankheitsgenen für Kardiomyopathien - konnte bei einem DCM-Patienten, der keine bekannte Mutation trägt, eine Mutation in der Ankyrin (ANK)-Domäne des Integrin-linked Kinase (ILK) Gens identifiziert werden (p.P70L). ILK bildet einen Komplex mit PINCH und Affixin (IPP-Komplex) und ist ein wichtiges Protein des kardialen Dehnungssensors.

In der vorliegenden Arbeit wurde die neu identifizierte ILK Mutation im Zebrafisch auf molekularer und funktioneller Ebene untersucht. Als pathogener Effekt der ILK p.P70L Mutation konnte *in vivo* ein *loss-of-function* nachgewiesen werden. Das mutante Protein erwies sich als stabil und zeigte eine veränderte 3D-Konfiguration seiner ANK-Domäne. Da die ANK-Domäne der ILK die Bindung mit dem IPP-Komplex-Protein PINCH vermittelt, konnte als Folge der veränderten 3D-Struktur des mutanten ILK-Proteins eine verminderte Bindung zu PINCH gezeigt werden. Weiterhin ist ILK p.P70L nicht in der Lage die Expression des bei Dehnung der Kardiomyozyten regulierten Gens *anf* wiederherzustellen.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal eine im „*Targeted next generation sequencing*“ gefundene Mutation (ILK p.P70L) im Zebrafisch analysiert und der zugrunde liegende Pathomechanismus identifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass dem dehnungssensitiven Protein ILK eine wichtige Rolle bei der Entstehung der DCM zuzuschreiben ist.