



## **Beeinträchtigte Mechanotransduktion und YAP-Signaltransduktion in der Kongenitalen Muskeldystrophie mit LMNA-Mutation.**

*Martina Fischer*

### Zusammenfassung

Mechanotransduktion ist kritisch für die Entwicklung von Geweben, Homöostase und in der Entstehung von Krankheiten. YAP (Yes-Associated Protein) hat sich als besonders wichtiger Regulator der Mechanotransduktion herausgestellt. Eine fehlerhafte Mechanotransduktion, einschließlich abweichender YAP-Signaltransduktion, wurde kürzlich in menschlichen Myoblasten von Patienten mit Kongenitaler Muskeldystrophie mit LMNA-Mutation (L-CMD) (Bertrand et al., 2014) beschrieben. L-CMD ist eine schwere, früh einsetzende Form der Kongenitalen Muskeldystrophien, die durch Mutationen in A-Typ-Laminen verursacht wird. Mein PhD-Projekt zielt darauf ab, Mechanotransduktionsdefekte in immortalisierten Muskelvorläuferzellen, die die L-CMD verursachende  $\Delta K32$  Mutation tragen, weiter zu analysieren.

Meine Ergebnisse zeigten, dass  $\Delta K32$  mutierte Myoblasten eine defekte Übertragung von mechanischen Kräften an Zell-Zell-Kontakten aufwiesen. In  $\Delta K32$  mutierten Myoblasten konnte YAP unter hohen Zell-Zell-Kontaktbedingungen nicht inaktiviert werden. Dies wurde durch eine nukleare Lokalisation und eine erhöhte transkriptionelle Aktivität von YAP gezeigt. Die erhöhte Aktivität von YAP in  $\Delta K32$  mutierten Myoblasten war nicht mit einer beeinträchtigten Aktivierung des Hippo-Signalwegs verbunden. Die aberrante YAP-Signaltransduktion war hingegen mit einer veränderten Organisation von verschiedenen Teilen des Aktin-Zytoskeletts, einschließlich des supranuklearen Aktins, des basalen Aktins und der Aktinfasern am Zell-Zell-Übergang, verbunden. Die Ausbildung von reifen Zell-Zell-Kontakten in  $\Delta K32$ -Myoblasten war gestört und die Proteinlevel von M- und N-Cadherin waren signifikant reduziert in hoher Zell-Zell-Kontaktbedingung. Darüber hinaus zeigten  $\Delta K32$  mutierte Myoblasten einen verstärkten Verlust von Zell-Zell-Kontakten während der Migration, was eine Verschiebung von einem „sheet-like“ zu einem „single-like“ Zellmigrationsmuster verursachte. Abschließend zeigten wir eine erhöhte transkriptionelle Aktivität der mechano-sensitiven Smad1/5/8 in  $\Delta K32$  mutierten Myoblasten. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Defekte in der Mechanotransduktion in  $\Delta K32$  mutierten Myoblasten die Fähigkeit dieser Zellen beeinträchtigt Zell-Zell-Kontakte auszubilden und kollektiv zu migrieren. Diese Defekte in der Mechanotransduktion können zur Pathophysiologie von L-CMD beitragen.