

Weng-Tein Gi
Dr. med.

DNA Methylation Relates to Alternative Splicing in Dilated Cardiomyopathy

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Vor kurzem haben die aufkeimenden genomweiten Assoziationsstudien unser Verständnis für das versagende menschliche Herz erweitert. Die molekularbiologischen Mechanismen, die das alternative Spleißen in DCM steuern, sind jedoch noch weit davon entfernt, verstanden zu werden. Interessanterweise haben im letzten Jahrzehnt mehrere Studien gezeigt, dass einige DNA-bindende Proteine DNA-Methylierungsmuster erkennen und alternatives Spleißen modulieren können. Außerdem wurde gezeigt, dass die DNA-Methylierungssignatur im Herzen mit DCM im Vergleich zu einem gesunden menschlichen Herzen verändert ist. In der vorliegenden Studie wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass es eine epigenetische Regulation des alternativen mRNA-Spleißens in DCM gibt.

Mit RNA-Sequenzen und DNA-Methylierungsmessungen, die durch Hochdurchsatzsequenzierung wertvollen menschlichen Herzgewebes generiert wurden, wurde die Rolle der DNA-Methylierung beim alternativen Spleißen in DCM durch umfassende Kartierung von Multi-Omics-Informationen untersucht. Anschließend folgte eine Reihe von Korrelationsanalysen, einschließlich einer epigenomweiten Assoziationsstudie. Es wurden mehrere bioinformatische Tools in verschiedenen Betriebsumgebungen implementiert.

Als Ergebnis wurde eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der DNA-Methylierung und dem Einschluss des benachbarten Exons im gesamten Genom entdeckt. Es wurde festgestellt, dass genomische Regionen mit gleichzeitiger differentieller Exonverwendung und differentieller DNA-Methylierung für entscheidende zelluläre Komponenten in Sarkomeren, wie Myofibrillen und Actomyosin, angereichert sind. Darüber hinaus wurde in der epigenomweiten Assoziationsstudie festgestellt, dass es eine DCM-abhängige Regulation zwischen intronischer DNA-Methylierung und alternativem Spleißen in *TTN-AS1*, einem Antisense von *TTN*, gibt, was eine regulative Rolle für nicht proteinkodierende Antisense-Transkripte in DCM impliziert. Daher wurde spekuliert, dass das RNA-Produkt von *TTN-AS1* in der Lage sein könnte, das Exon-Überspringen von *TTN* in Regionen, die die A-Bande von Titin codieren, zu induzieren. Insgesamt verwendete diese Studie mathematisch robuste Inspektionen, um Beweise für die Studienhypothese zu liefern, dass epigenetische Marker das alternative Spleißen in DCM regulieren können. Der Kausalzusammenhang muss jedoch noch untersucht werden.

Zusammenfassend unterstreicht diese Studie die stark orchestrierte Regulation zwischen Methylom und Transkriptom im menschlichen Herzgewebe und in DCM. Diese Ergebnisse erweitern nicht nur das aktuelle Wissen über die Wechselwirkung zwischen Genom und Umwelt bei DCM, sondern legen auch den Grundstein für die Entdeckung eines epigenetischen therapeutischen Ziels von DCM.