

Maximilian Karl Lackner

Dr. med.

Bedeutung von VARS2 in der Pathogenese der Dilatativen Kardiomyopathie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Im Jahr 2014 wurde eine genomweite Assoziationsstudie mit 4100 DCM-Patienten und 7699 Kontrollprobanden durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass der SNP rs9262636 auf Chromosom 6p21 mit DCM assoziiert ist (Abb. 5). Eine eQTL Analyse konnte diesen SNP mit der Expression verschiedener mRNA assoziieren, unter anderem war die Expression der VARS2-mRNA heraufreguliert. Ziel dieser Arbeit ist es daher, VARS2 im Herzen genauer zu untersuchen.

Zunächst wurde in einer bereits etablierten Kohorte von Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie sowie einer Kontrollkohorte die Expression von VARS2 im Herzen nachgewiesen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten in der Expression ergab sich nicht. Die mitochondriale Lokalisation konnte mittels immunzytochemischer Verfahren in HEK293A Zellen nachgewiesen werden.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde die kanonische Funktion von VARS2 als Aminoacylase weiterführend untersucht. Hierfür wurde als Methode ein Northern-Blot-Assay ausgewählt mit dem Ziel, die acylierte von der nicht acylierten mt-tRNA(Val) zu quantifizieren und somit das direkte Produkt der durch VARS2 katalysierten Reaktion messen zu können. Dieses Ziel konnte erreicht werden, indem die RNA in einem nativen Gel separiert wurde, was zu der Schlussfolgerung führte, dass die Aminoacylierung einer tRNA zu einer Änderung der Sekundärstruktur dieser führt. Ein knockdown von VARS2 in HEK293A-Zellen ist mit einer Reduktion der Aminoacylierung der mt-tRNA(Val) assoziiert. Angewandt auf in der Patientenkohorte identifizierte Varianten in VARS2 ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen, sodass in dem gewählten Modell der Überexpression von VARS2 in HEK293A Zellen kein Einfluss auf die kanonische Funktion gezeigt werden konnte.

Ein knockdown von VARS2 im embryonalen Zebrafisch war mit einer gestörten kardialen Entwicklung und einer manifesten Herzinsuffizienz quantifiziert durch ein eingeschränktes *fractional shortening* assoziiert. Des Weiteren wurde der Einfluss eines knockdown und der beschriebenen Varianten *in vitro* auf Markergene verschiedener mitochondrialer Funktionen gemessen. Dabei wurden Gene der allgemeinen mitochondrialen Funktion (*PPARGC1A*, *NRF2*), für erhöhte ROS-Konzentrationen (*GLRX2*, *NQO1*) und der mt-UPR (*HSP60*, *CLPP*) ausgewählt.

Für keine der Varianten konnte ein vergleichbarer Effekt wie für den knockdown gefunden werden. Dieser war mit einer gesteigerten Expression von *PPARGC1A* assoziiert, einem Marker der mitochondrialen Funktion, was auf eine gestörte mitochondriale Funktion nach einem knockdown von *VAR2* hindeuten könnte.

