



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 03/2008

**Verhinderung von kardialer Hypertrophie
und Herzinsuffizienz in vivo
durch einen neuen microRNA-Antagonisten**

Dr. Thomas Thum, Würzburg

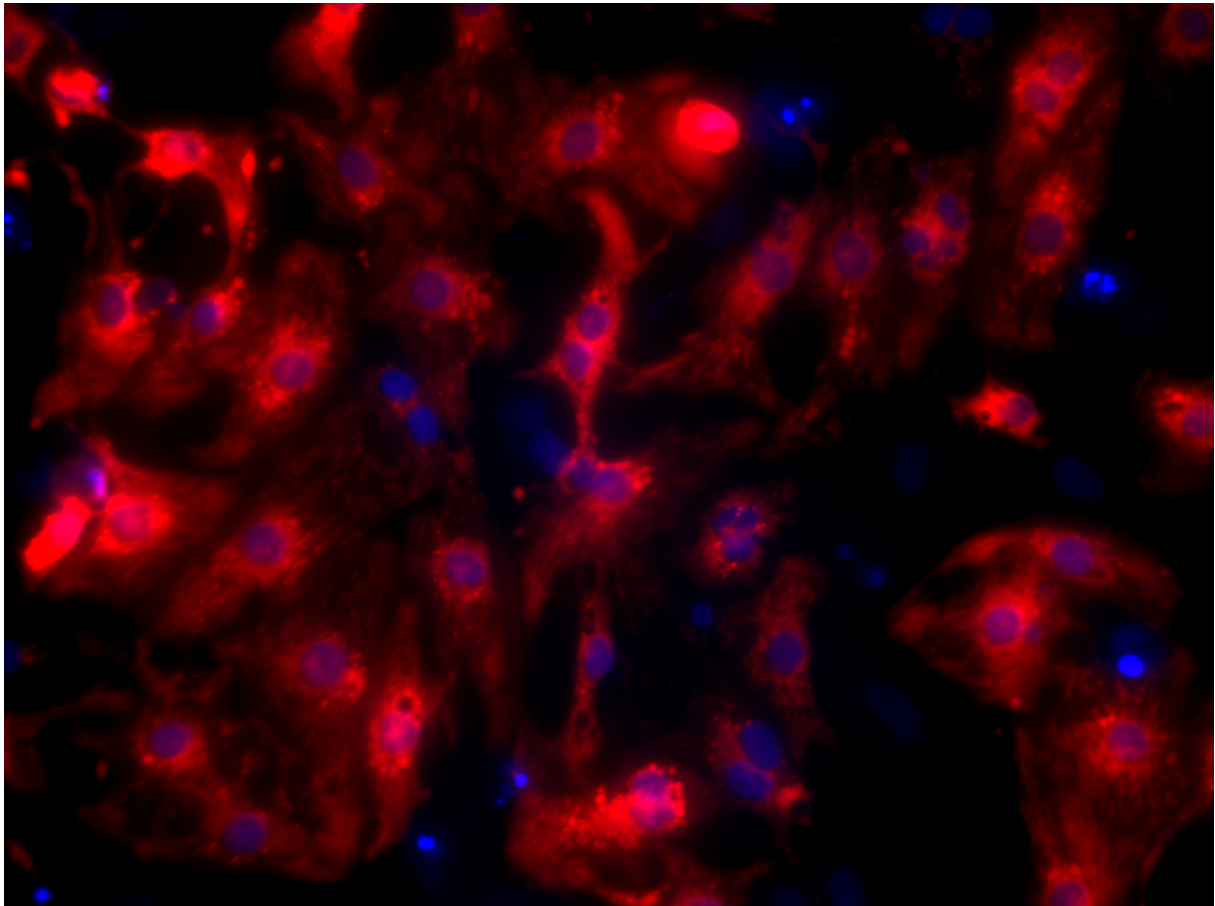
Freitag, 28. März 2008 (Saal 3), 11.30 – 13 Uhr

MicroRNAs sind kleine aus nicht-kodierenden Nukleotiden bestehende Moleküle, welche die Expression von Zielgenen durch RNA-Degradation oder translationale Inhibition regulieren. Es existieren wahrscheinlich 500 bis 1000 verschiedene humane MicroRNAs, wovon jede einzelne dutzende bis hunderte von Zielgenen steuert. Vermutlich werden mindestens 30 bis 50 Prozent der menschlichen Gene durch MicroRNAs reguliert. Veränderungen der MicroRNA-Expression wurden bislang bei Entwicklungsprozessen von Pflanzen und Tieren beschrieben. Kürzlich konnten wir auch deutliche Unterschiede der MicroRNA-Expression zwischen fetalem und adultem humanen Herz-Gewebe identifizieren (Thum et al., *Circulation*. 2007;116:258-67). Interessanterweise kam es bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu einer Reexpression eines fetalen MicroRNA-Profiles, die zur Reaktivierung fetaler Genprogramme im Herzen unter Stressbedingungen beiträgt. Neben der Herzentwicklung regulieren MicroRNAs aber auch Differenzierung von Stamm- und Vorläuferzellen, Neurogenese, Hämatopoese, Sekretion von Hormonen und Immunabwehr.



Dr. Thomas Thum

Zur Identifizierung differentiell exprimierter MicroRNAs bei Herzhypertrophie/-insuffizienz führten wir zunächst Microarray-basierte MicroRNA-Analysen durch. Im linksventrikulären Myokard bei verschiedenen Modellen der Herzinsuffizienz und beim Patienten zeigte sich insbesondere eine starke Hochregulation der MicroRNA-21 (miR-21). Dies konnte mittels spezifischer Northern Blot-Untersuchung bestätigt werden. Wir manipulierten anschließend die miR-21-Expression in verschiedenen kardialen Zellen in vitro sowie in vivo in transgenen Mäusen mit herzspezifischer miR-21-Überexpression wie auch nach Druckbelastung des linken Ventrikels durch Aortenkonstriktion.



Aufnahme mit Farbstoff-markierter miRNAs (rot) in kultivierten kardialen Zellen (Zellkern; DAPI-gefärbt, blau)

Wir konnten zeigen, dass miR-21 an der Kontrolle kardialer Umbauprozesse („Remodeling“) während der Entwicklung einer Herzinsuffizienz beteiligt ist. Mechanistisch konnten wir einen Inhibitor des Erk-MAP-Kinase Signalwegs als miR-21-Target identifizieren. Dieser Signalweg ist wahrscheinlich entscheidend an der Entwicklung einer Herzhypertrophie und kardialen Fibrosierung beteiligt. Die miR-21 und deren Target waren exklusiv in kardialen Fibroblasten, nicht aber Kardiomyozyten, ko-exprimiert. Durch eine „Enthemmung“ des Erk-MAP-Kinase-Signalwegs in kardialen Fibroblasten führte miR-21 zu einer verstärkten myokardialen Fibrose und eingeschränkten Funktion nach Druckbelastung des linken Ventrikels. Die intravenöse Applikation eines spezifischen miR-21 Antagonisten („Antagomir“) konnte eine Heraufregulierung der miR-21-Expression mit nachfolgender kardialer Fibrosierung, Hypertrophie und Dysfunktion

verhindern (immunhistologische, echokardiografische und hämodynamische Untersuchungen). Dies ist der erste Nachweis einer therapeutischen Wirksamkeit eines Antagomirs. Meine Nachwuchsgruppe „Cardiac Wounding and Healing“ des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) an der Universitätsklinik Würzburg entwickelt derzeit zusammen mit den Gruppen von Johann Bauersachs (Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinik Würzburg) und Stefan Engelhardt (Rudolf-Virchow Zentrum, DFG-Forschungszentrum für experimentelle Biomedizin) Ansätze zur Evaluation des therapeutischen Potenzials einer microRNA-Modulation bei verschiedenen Herz-Kreislaufkrankungen.