

Hudda Youssef
Dr.med.

Die microRNA let-7g ist ein wichtiger Regulator der Herzentwicklung und –Funktion

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

MicroRNAs nehmen eine Schlüsselposition in der Transkription und Translation des kardiovaskulären Systems ein. Im Herzen spielen sie eine essentielle Rolle in der Entwicklung und Funktion des Herzens als auch in der Entstehung von kardialen Erkrankungen. In dieser Arbeit wurde das microRNA-Expressionsprofil von fünf verschiedenen herzinsuffizienten Fischlinien ermittelt. Dabei zeigte sich ein erniedrigtes Expressionsniveau aller Mitglieder der microRNA let-7-Familie. Im Zebrafischmodell äußerte sich ein let-7g-Mangel schon nach 48 hpf in einem dramatischen Abfall der Herzleistung und einer verminderten Herzfrequenz. Der Mangel an let-7g führte in den betroffenen Embryonen zu einer starken Minderung der Herzfunktion innerhalb von vier bis fünf Tagen nach der Befruchtung und war letztendlich letal. Auf der Suche nach let-7g-Zielgenen zeigte sich ein regulatorischer Zusammenhang zwischen igfbp1a (insulin-like growth factor binding protein 1a) und let-7g. In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass Igfbp1a in let-7g defizienten Fischen signifikant überexprimiert ist. Eine Überexpression von igfbp1a in Zebrafischen führte zu dem gleichen kardialen Phänotyp wie dem von Fischen mit depletierter let-7g microRNA. Dies impliziert eine essentielle Funktion des let-7g/igfbp1a-Signalweges für den Erhalt der kardialen Funktion.