

Johanne Gantenberg

Dr. med.

MicroRNA-20a inhibiert Stress-induzierte Apoptose in Kardiomyozyten

Fach: Innere Medizin/Kardiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Norbert Frey

Mechanischer Stress, wie durch arterielle Hypertonie oder Klappenvitien ausgelöst, ist ein typischer Induktor von pathologischem kardialen Remodelling, welches u.a. durch Apoptose und Hypertrophie von Kardiomyozyten vermittelt wird. Die Folge ist eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz. Unsere Arbeitsgruppe konnten in früheren Arbeiten zeigen, dass sowohl eine Vielzahl von Genen, als auch verschiedene microRNAs durch biaxialen mechanischen Stretch differentiell reguliert werden.

Die miR-20a, eine Mitglied des bekannten miR17-92a-Clusters, wird durch akuten Stress, mechanischer oder ischämischer Genese, vermehrt exprimiert. Eine adenovirale Überexpression von miR-20a hemmt die Apoptose sowohl im Stretch-Modell als auch im Ischämie/Reperfusion-Modell (dosisabhängig) *in vitro*. Umgekehrt führt ein „knockdown“ von miR-20a durch AntimiRs zu einer vermehrten Apoptoserate in neonatalen Ratten-Kardiomyozyten (NRVCM).

Um zu verstehen, auf welche Weise miR-20a Einfluss auf die kardiomyozytäre Stressregulation nimmt, wurde ein 3'UTR-Luciferase Assay verwendet, mit dem die webbasierten bioinformatischen Targetvorhersagen (Microcosm, microRNA.org, Targetscan, microT) validiert werden konnten. Neben bereits bekannten Ziel-mRNAs aus der E2F-Familie konnte die Prolylhydroxylase EglN3/PHD3 als neues, zuvor nicht bekanntes Target von miR-20a identifiziert werden. Die AntimiR-vermittelte Herunterregulation von miR-20a führte zu einer signifikanten Erhöhung der Luciferaseaktivität eines EglN3-Luciferase-3'UTR-Konstrukts in HEK-Zellen. Hypothesengerecht hatte umgekehrt die adenovirale Überexpression von miR-20a in NRVCM die Herunterregulation von endogenem EglN-3 zur Folge. In Übereinstimmung mit diesen Daten führte die antimiR-vermittelte Herunterregulation der miR-20a zu einer siebenfachen Heraufregulation von endogenem EglN-3 in NRVCM.

Der miR-20a/EglN3-Signalweg stellt somit eine neue Regulationseinheit von Stress-induzierter Apoptose in Kardiomyozyten dar. Die multifaktorielle Einflussnahme auf kardiales Remodelling durch EglN3 bietet daher einen vielversprechenden Ansatzpunkt für zukünftige Therapien.