Jonas Ruben Kiefer
Dr. med.

Generierung und Evaluation eines AAV-9 Reporter-Konstrukts zur therapeutischen myokardialen Überexpression von microRNA-10a und microRNA-10b

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Junior-Professor Dr. rer. nat. David Hassel

Die ischämische Herzerkrankung ist seit vielen Jahren eine der führenden Todesursachen in Deutschland. Trotz wichtiger Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Erkrankung bleiben Mortalität und Morbidität der Erkrankung weiterhin hoch und die Langzeitprognose Betroffener durch die Entwicklung einer post-ischämischen Herzinsuffizienz eingeschränkt. Neue Therapieansätze sind daher erstrebenswert.

Bei microRNAs (miRNAs) handelt es sich um circa 22 Nukleotide lange, nicht-kodierende RNA-Moleküle, welche auf der post-transkriptionellen Ebene die Expression von Schlüsselgenen zentraler physiologischer und pathophysiologischer Prozesse regulieren. Die Modulation der Expression einzelner miRNAs ist daher Ansatzpunkt in der Entwicklung neuer Therapiestrategien zur Behandlung verschiedenster Krankheitsbilder.

Eine miRNA mit einem attraktiven Wirkprofil zur Behandlung der ischämischen Herzerkrankung - durch die Stimulation von Angiogenese direkt in Endothelzellen und auf parakrinem Wege sowie durch die zell-autonome Reduktion von Apoptose und Inflammation - stellt miRNA-10 dar.

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die Generierung und Evaluation eines Adenoassoziierten Viruskonstrukts, welches in der Maus die myokardiale Überexpression von miRNA-10 ermöglicht und somit die Grundlage für nachfolgende Therapiestudien zur Evaluation einer miRNA-10 basierten Therapie der ischämischen Herzerkrankung schafft.

Weiterhin gelang in einem *in vitro* Modell der myokardialen Hypertrophie der Nachweis eines anti-hypertrophen Effektes einer myokardialen miRNA-10 Überexpression und somit eines weiteren Mechanismus über den eine miRNA-10-basierte Therapie das Outcome der ischämischen Herzerkrankung verbessern könnte.