

Omid Shirvani Samani

Dr. med.

## **Evaluation der Spezifität von potentiell diagnostischen Serum-microRNAs des akuten Myokardinfarktes an Marathonläufern als humanes in vivo Modell der kardiomyozytären Belastung**

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Der akute Myokardinfarkt ist ein lebensbedrohlicher medizinischer Notfall, der eine präzise Diagnostik erfordert. Die blutbasierten Goldstandardbiomarker, das kardiale Troponin T und kardiale Troponin I, zeigen neben ihrer hohen Sensitivität für die myokardiale Nekrose keine auszeichnende Diagnosespezifität bei einmaliger Messung der Blutkonzentration auf. Die Kombination dieser für die myokardiale Nekrose sehr sensitiven Goldstandardbiomarker mit jenen microRNAs, die spezifisch für die Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes erscheinen, könnte einen hochsensitiven und zugleich hochspezifischen Multimarker zur Diagnostik des akuten Myokardinfarktes ermöglichen. Aus diesem Grund wurde die dieser Doktorarbeit zugrunde liegende Studie entwickelt, welche die Spezifität von potentiell diagnostischen Serum-microRNAs des akuten Myokardinfarktes an Marathonläufern als ein humanes in vivo Modell der kardiomyozytären Belastung evaluiert. Potentiell diagnostische Serum-microRNAs des akuten Myokardinfarktes mit ähnlicher Kinetik in Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt sowie in Marathonläufern mit Marathon-induzierter Blutkonzentrationserhöhung des kardialen Troponins könnten die myokardiale Nekrose bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt repräsentieren und sich somit als unspezifisch für die Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes erweisen, wohingegen potentiell diagnostische Serum-microRNAs mit unterschiedlicher Kinetik spezifisch für die Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes sein könnten.

Es wurde ein dreigliedriges Studiendesign aufgebaut, um die Spezifität von potentiell diagnostischen Serum-microRNAs des akuten Myokardinfarktes zu evaluieren. Die Studie beinhaltet eine systematische Übersichtsarbeit, ein Screeningverfahren mittels Next-generation sequencing und statistische Analysen anhand von microRNA-Expressionsmessungen via quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion. Im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit wurden 109 Publikationen untersucht. Hiervon wurden 19 Publikationen, die

humane Serum-microRNAs als potentiell diagnostische Biomarker des akuten Myokardinfarktes vorstellen, in die qualitative Analyse eingeschlossen. Hierdurch wurden insgesamt 27 verschiedene microRNAs als potentielle Biomarker identifiziert. Das Screeningverfahren mittels Next-generation sequencing wurde an Serum-Mischproben von 46 Marathonläufern durchgeführt, die in eine Kohorte mit normwertiger kardialer Troponin T-Serumkonzentration ( $< 14$  ng/l, hochsensitiver Troponin T-Test) nach dem Marathon und in eine Kohorte mit hoher kardialer Troponin T-Serumkonzentration ( $> 50$  ng/l) nach dem Marathon eingeteilt wurden. Hierdurch wurden Unterschiede der Marathon-induzierten microRNA-Expressionsveränderungen zwischen beiden Kohorten evaluiert, die orientierende Rückschlüsse über die Spezifität der microRNAs bezüglich des akuten Myokardinfarktes ermöglichen. Zum Zwecke statistischer Analysen wurden die Expressionen von zehn selektierten microRNAs via quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion in individuellen Seren von 210 Marathonläufern ermittelt.

Die miR-1-3p, miR-21-5p, miR-122-5p, miR-133a-3p, miR-142-5p und miR-486-3p wurden durch die systematische Übersichtsarbeit als hochregulierte, potentiell diagnostische Serum-microRNAs des akuten Myokardinfarktes identifiziert und weisen mittels Pearson-Korrelation signifikant positive Korrelationen zwischen der Marathon-induzierten Konzentration des kardialen Troponin Ts und der Marathon-induzierten microRNA-Expression auf. Ebenfalls zeigen die miR-26a-5p und miR-191-5p signifikant positive Korrelationen, wohingegen sie durch die systematische Übersichtsarbeit als runterregulierte Biomarker identifiziert wurden. Die im Rahmen des akuten Myokardinfarktes hochregulierten miR-134-5p und miR-499a-5p demonstrieren hingegen keine Korrelationen mit kardialem Troponin T nach dem Marathon. Der Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung signifikanter Unterschiede der Marathon-induzierten microRNA-Expressionsveränderungen zwischen Marathonläufern mit normwertiger und hoher kardialer Troponin T-Konzentration nach dem Marathon demonstriert darüber hinaus eine signifikante Hochregulation der miR-26a-5p, miR-133a-3p und miR-142-5p bei kardialer Troponin T-Konzentrationserhöhung. In Zusammenschau der statistischen Analysen sowie der aktuellen Studienlage wurden drei microRNAs (miR-26a-5p, miR-134-5p, miR-191-5p) als potentiell spezifisch für die Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes identifiziert, wohingegen sieben microRNAs (miR-1-3p, miR-21-5p, miR-122-5p, miR-133a-3p, miR-142-5p, miR-486-3p, miR-499a-5p) als potentiell unspezifisch bewertet wurden. Es wird empfohlen, die ermittelten potentiell spezifischen Serum-microRNAs im Rahmen einer Multimarkerstrategie in Kombination mit den Goldstandardbiomarkern zur Verbesserung der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes in klinischen Studien zu untersuchen.