

Identifikation neuer miR-19 regulierter Transkripte zur Aufrechterhaltung der physiologischen Herzfunktion

Autor: Dominik Auth

Institut: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des
Universitätsklinikums Heidelberg

Doktorvater: Dr. rer. nat. David Hassel

Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Sie trägt maßgeblich zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei und ist auch deshalb von großer sozioökonomischer Bedeutung. Der Pathomechanismus der Herzinsuffizienz ist ein komplexer Prozess, der unter anderem die Alteration einer Vielzahl zellulärer Signalwege umfasst. Zurückliegende Forschungsarbeiten konnten aufzeigen, dass dabei die Regulation durch miRNAs – und im Besonderen der miR-19 Familie – eine Rolle spielt. Diese Erkenntnisse lassen einen pathomechanistischen Zusammenhang der Dysregulation dieser miRNAs mit der Entstehung und dem Progress der Herzinsuffizienz vermuten.

miRNAs sind kurze, einzelsträngige, nicht-kodierende RNAs, die als posttranskriptionelle, negative Regulatoren der Genexpression bekannt sind. Dieser Effekt wird durch Destabilisierung und reprimierte Translation der Ziel-mRNAs erzeugt. Über 2000 verschiedene miRNAs wurden bereits im Menschen identifiziert, wobei die miR-19 Familie aus zwei Isoformen, miR-19a und miR-19b, besteht.

In dieser Arbeit wurde durch einen dualen Luciferase-Reporterassay die Bindung der miR-19a/b an die 3'UTR verschiedener mRNAs mit konsekutiver Repression der Transkription gezeigt. Auf diese Weise konnten bisher unbekanntes, durch die miR-19 regulierte Transkripte mit potenzieller Bedeutung für die physiologische Herzfunktion und den Pathomechanismus der Herzinsuffizienz identifiziert werden.