

Zusammenfassung

Christoph Reich
Dr. med.

The Role of miRNAs as Biomarkers in Cardiovascular Diseases

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Benjamin Meder

MicroRNAs regulieren die post-transkriptionelle Genexpression und sind an mehreren biologischen Prozessen und Signalwegen beteiligt, die eng mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von kardiovaskulären Erkrankungen verbunden sind. In dieser Arbeit stelle ich die Ergebnisse einer multinationalen, prospektiven Biomarker-Validierungsstudie vor. Die Studie evaluierte systematisch das diagnostische Potential von miRNA-Signaturen für das akute Koronarsyndrom, die koronare Herzkrankheit, die dilatative und die ischämische Kardiomyopathie. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen miRNA-Signaturen und kardialen Merkmalen, dem Überleben der Patienten und dem Schweregrad der definierten Erkrankung untersucht.

Genomweite miRNA-Expressionsprofile wurden bei insgesamt 1209 Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislauf Erkrankungen und 848 Kontrollpersonen analysiert. Um die klinisch relevantesten miRNAs zu identifizieren, wurden Originalstudien zu miRNA-Biomarkern bei CVD strukturiert mithilfe von Text Mining überprüft. Dies führte zur Identifizierung von 634 Originalabstracts, die 166 akute Koronarsyndrom-, 181 koronare Herzkrankheit-, 56 dilatative Kardiomyopathie- und 182 ischämische Kardiomyopathie-miRNAs beschrieben. Die a priori miRNA-Signaturen zeigten eine gute diagnostische Diskriminierung mit Receiver Operating Characteristic - Area Under the Curve-Werten von 0,83 bis 0,95. Weitere Verbesserungen wurden beobachtet, als zusätzliche miRNAs in einem Feature Selection Prozess berücksichtigt wurden. Mehrere miRNAs zeigten auch signifikante Korrelationen mit kardialen Dimensionen wie dem linksventrikulären enddiastolischen Diameter oder der rechtsventrikulären Funktion. Darüber konnte eine Clusteranalyse zeigen, dass die diagnostischen miRNA-Signaturen mit schwereren Phänotypen der koronaren Herzkrankheit assoziiert waren ($p < 0,001$). Bemerkenswerterweise waren höhere diagnostische miRNA-Signaturen mit signifikant schlechterer Prognose und einem ungünstigeren kardiovaskulären Phänotypen verbunden, was darauf hindeutet, dass diese miRNA-Signaturen wertvolle prognostische Informationen liefern.

Diese Studie demonstriert das Potenzial mehrerer miRNA-Biomarker für die Diagnose und Prognose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und hebt ihre Bedeutung für eine klinische Translation hervor.