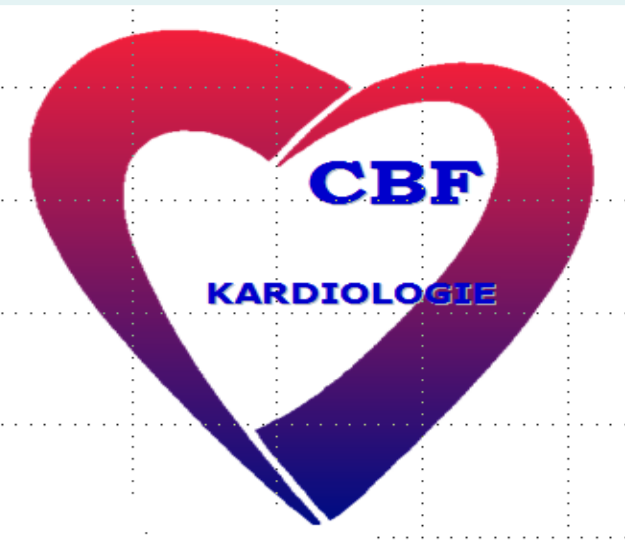


Individualisierte Medizin bei Kardiomyopathien mittels miRNA Profilen

D. Lassner¹, M. Rohde¹, C. Siegismund¹, F. Escher², U. Gross¹, H. P. Schultheiss², U. Kühl²

¹ - Institut Kardiale Diagnostik und Therapie GmbH Berlin ² - Med. Klinik II, Dept Kardiologie and Pulmonologie, Charité CBF



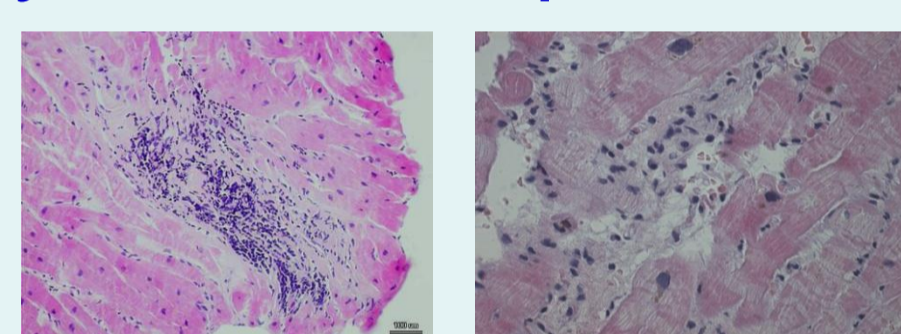
Einleitung

Kardiovaskuläre Krankheiten

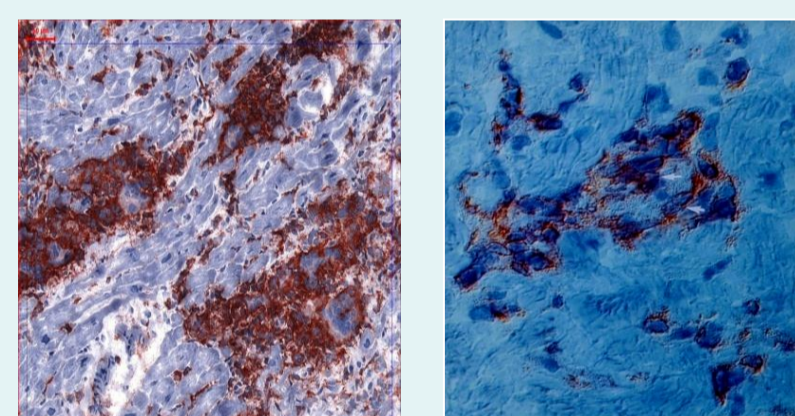
- Häufigste Todesursache in den westlichen Ländern
- 12 Mio Patienten mit Herzversagen europaweit
- 2 Mio Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM)
- Hauptursache von Kardiomyopathien sind Entzündung und virale Infektionen

Diagnostik von Kardiomyopathien

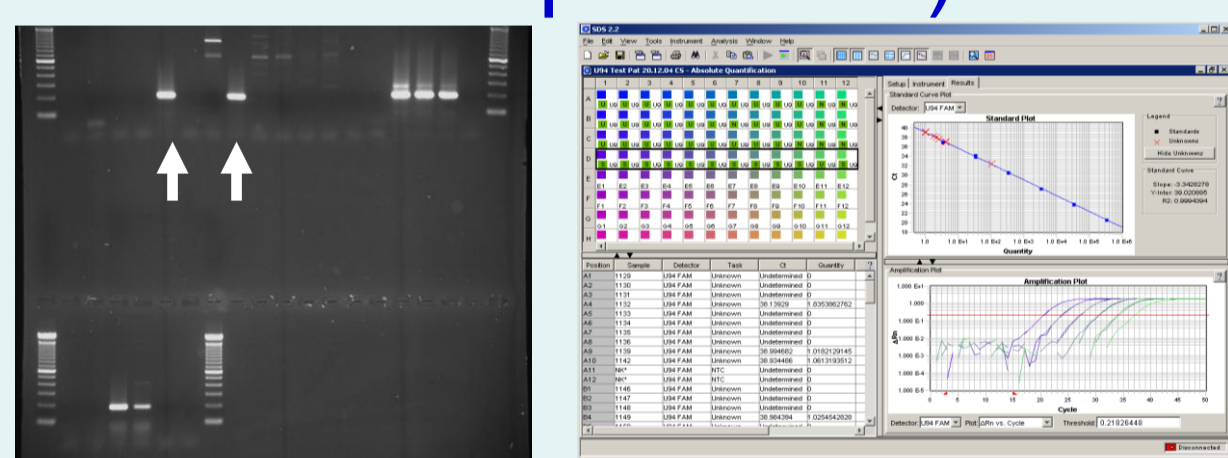
- Gold Standard ist Endomyokardbiopsie (EMB)
- Routine-Diagnostik eine Kombination aus:
 - Histologie (Akute Myokarditis, Speicherkrankheit)



- Immunohistochemie (intramyokardiale Entzündung)

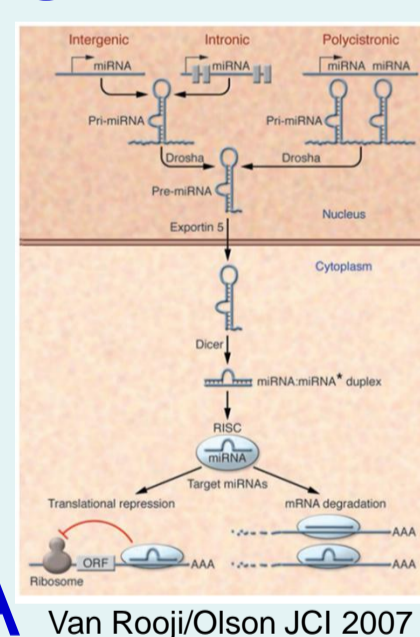


- Molekulare Virologie (Detektion kardiotroper Viren)

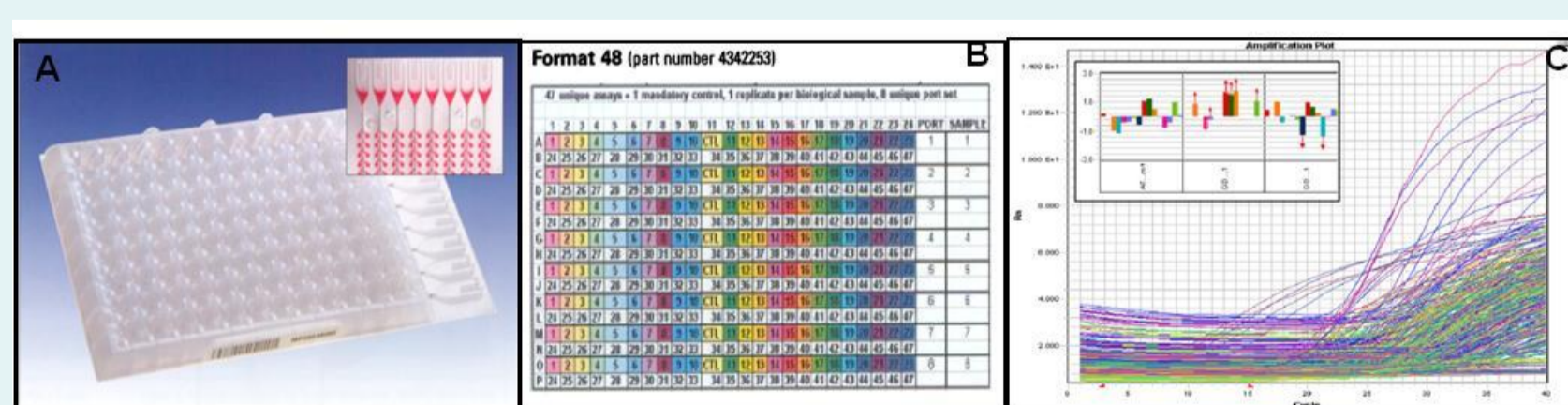


microRNAs – Neue Marker für Krankheiten

- 17-24 bp lange RNA Moleküle
- In genomischer DNA kodiert
- Regulieren spezifisch die Translation bzw. den Verdau von mRNA
- Mehr als 1800 humane microRNAs
- Messung der microRNA erfolgt mittels Microarrays oder QPCR basierten Technologien



Van Rooij/Olson JCI 2007



Quelle: Life Technologies

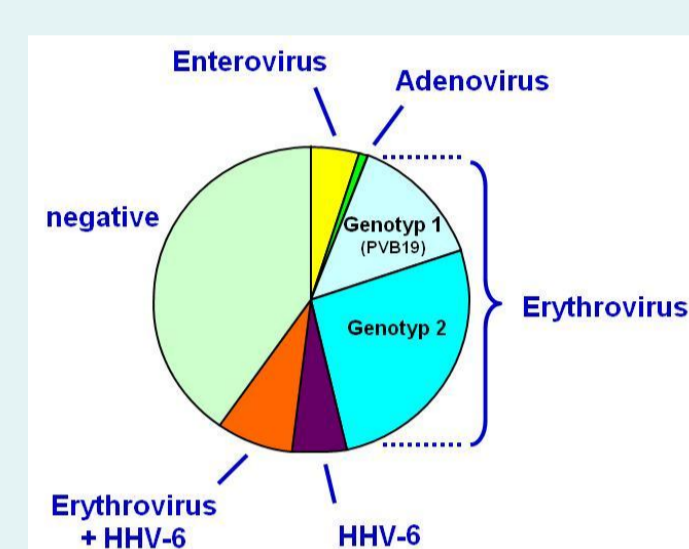
Zielsetzung

- Detektion von microRNA Profilen für die Diagnostik und die Überwachung von viral-induzierten Kardiomyopathien
- Anwendung der microRNA Profile für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs von Herzpatienten

Erythrovirus induzierte Kardiomyopathie

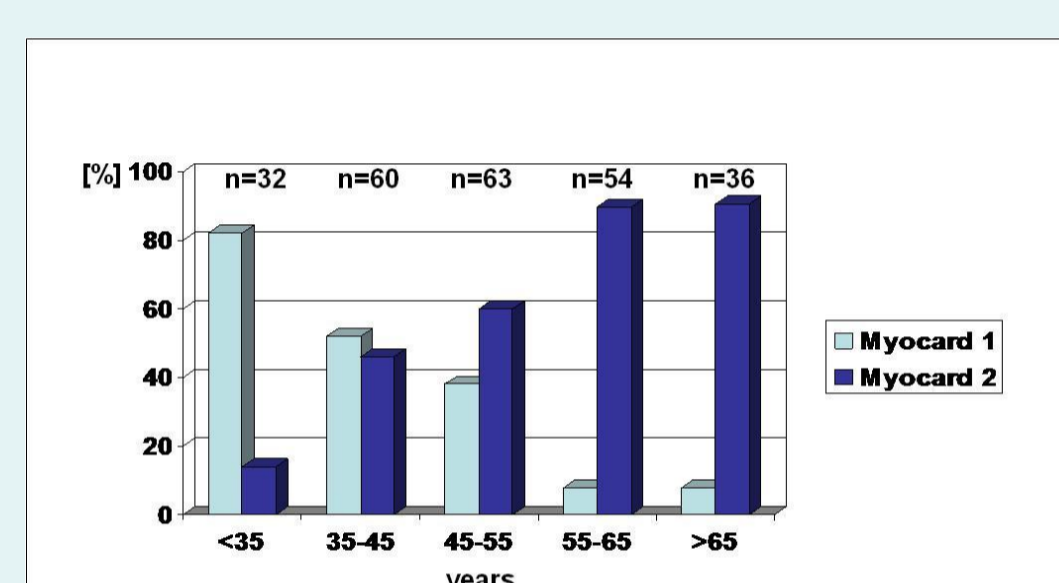
Erythrovirale Infektion im Myokard

- Häufigstes kardiotropes Virus (>50%)



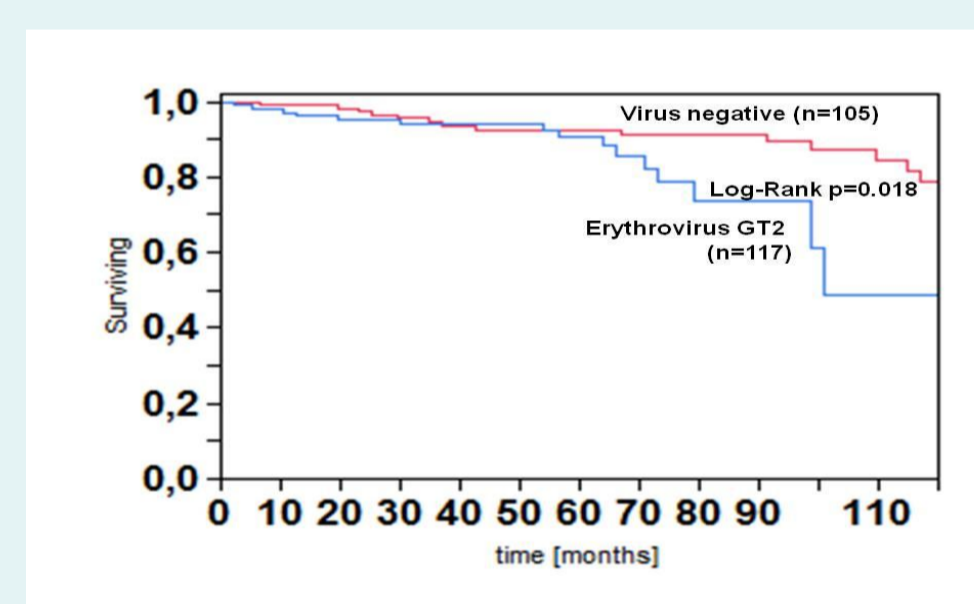
Kühl et al. Circulation 2005

- Tritt im Herzmuskel in 2 Genotypen auf: Jüngere Patienten (< 35 Jahre) tragen Genotyp 1, Ältere Patienten (> 45 Jahre) vornehmlich Genotyp 2



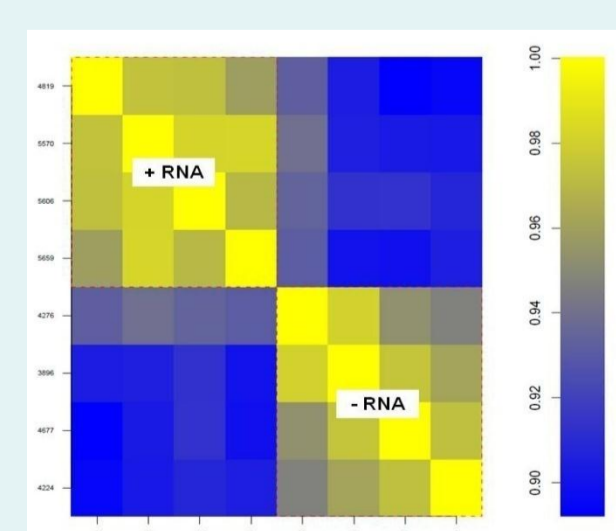
Kühl et al. JMV 2008

- Erhöhte Mortalität durch erythrovirale Infektion



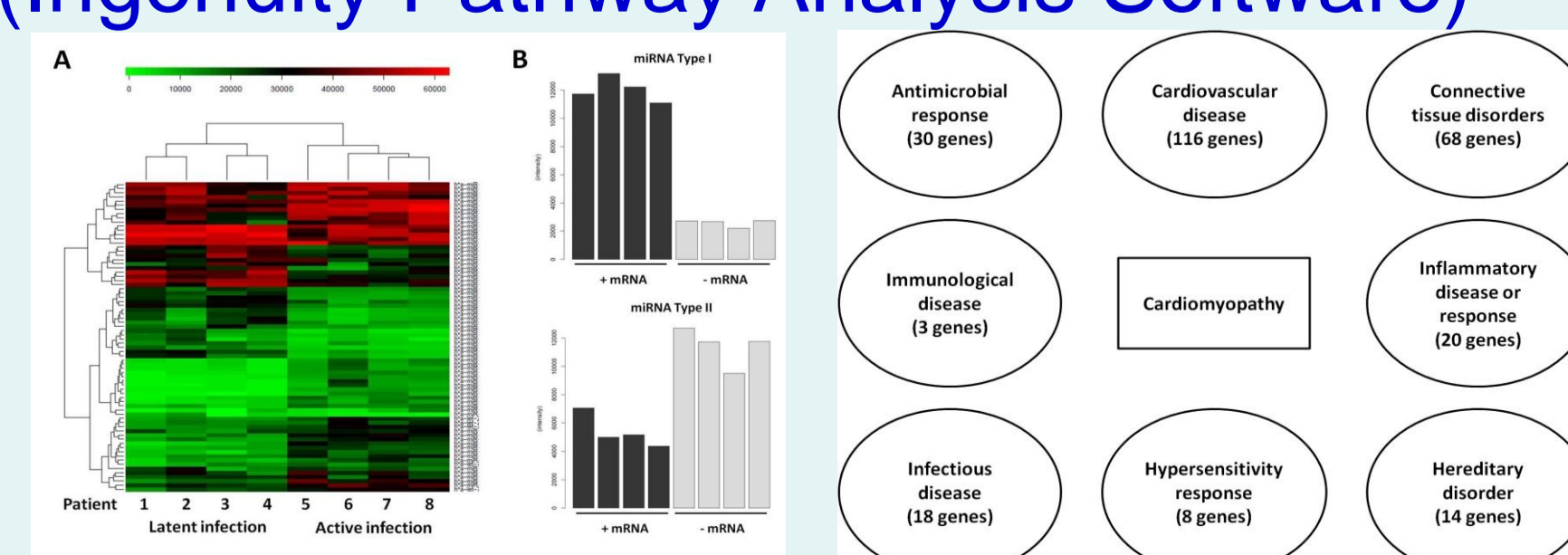
Replizierendes Erythrovirus im Myokard als neue Krankheitsentität

- In 10% Erythrovirus-DNA positivem Myokard wurde virale RNA detektiert
- Erythrovirale Replikation ist mit schweren Symptomen und erhöhter Gewebeschädigung assoziiert (Kühl et al. BRC 2013)
- Microarray-Analyse enthüllt differentielle Expression von microRNAs in EMB



Kühl et al. Herz 2012

- 29 deregulierte microRNAs sagen microRNA regulierte Zielkrankheiten vorher (Ingenuity Pathway Analysis Software)

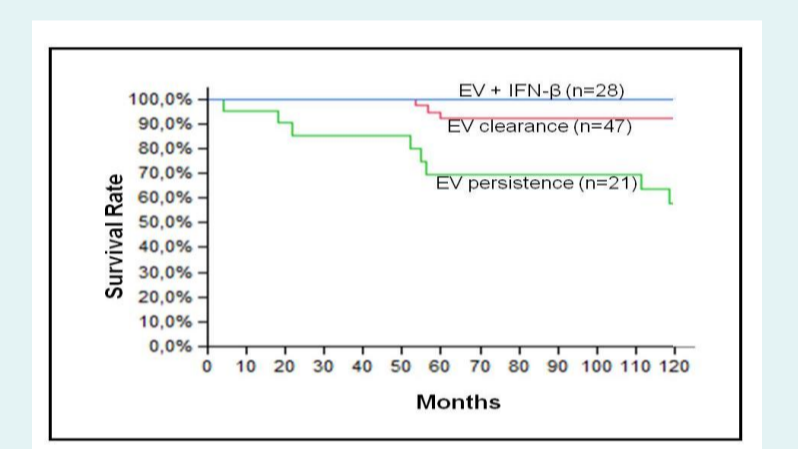
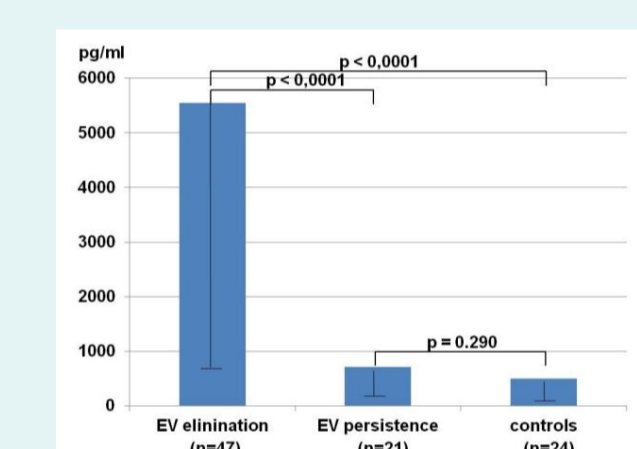


Kühl et al. Herz 2012

MicroRNA Muster bei Coxsackievirus-Infektionen

Erniedrigte Mortalität von Coxsackievirus-Infektionen durch Interferon-Behandlung

- Persistierende myokardiale Coxsackievirus-Infektion hat unbehandelt eine schlechte Prognose
- Spontane Eliminierung des Virus geht einher mit erhöhtem Interferon-beta Level im Serum und erniedrigter Mortalitätsrate



Kühl et al. JACC 2012

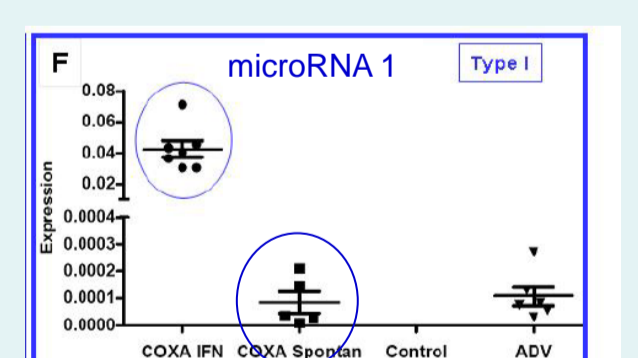
- Interferone-beta Behandlung führt zur Eliminierung des Virus und zur Verbesserung des Langzeitüberlebens

Vorhersage der Persistenz von Coxsackievirus-Infektionen mittels microRNA Profiling

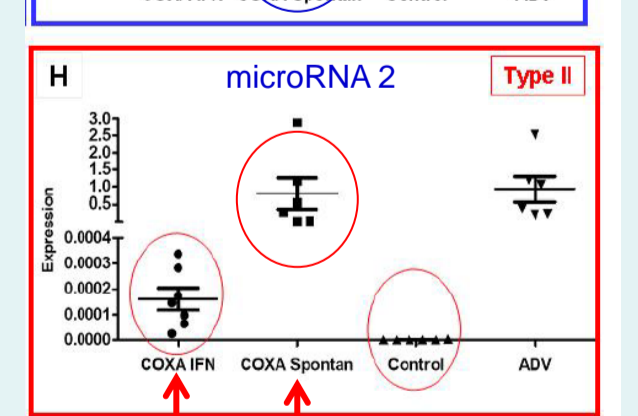
- Microarray-Analyse von Folgebiopsien von Patienten mit spontaner oder Interferon-beta behandelter Viruseliminierung deckt deregulierte microRNA-Muster auf

- Benutzung der microRNA-Profile als diagnostische Biomarker erlaubt eine Vorhersage für die Persistenz von Enteroviren im Myokard

- MicroRNA Typ 1: erhöht in Patienten mit viraler Persistenz



- MicroRNA Typ 2: erhöht in Patienten mit spontaner Eliminierung



- Vorhergesagte Prognose schon zum Zeitpunkt der ersten Biopsieentnahme erlaubt eine Entscheidung, ob eine medikamentöse Therapie die Langzeitüberlebensrate des Patienten verbessert

Kontakt:
IKDT Institut Kardiale Diagnostik und Therapie
Moltkestrasse 31, 12203 BERLIN
www.ikdt.de