

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
6. September 2013 (06.09.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/127782 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C12N 15/113 (2010.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/053800

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2013 (26.02.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2012 101 557.0
27. Februar 2012 (27.02.2012) DE

(71) Anmelder: CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN
BERLIN [DE/DE]; Charitéplatz 1, 10117 Berlin (DE).
IKDT INSTITUT KARDIALE DIAGNOSTIK UND
THERAPIE GMBH [DE/DE]; Moltkestraße 31, 12203
Berlin (DE).

(72) Erfinder: KÜHL, Uwe; Borstellstraße 28, 12167 Berlin
(DE). SCHULTHEISS, Heinz-Peter; Klopstockstraße
15A, 14163 Berlin (DE). LABNER, Dirk;
Rotkehlchenweg 27, 14532 Stahnsdorf (DE). ROHDE,
Maria; Schlegelstraße 6, 10115 Berlin (DE).

(74) Anwalt: SOKOLOWSKI, Fabian; Patentanwälte,
Maikowski & Ninnemann, Postfach 15 09 20, 10671
Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF MICRO-RNAS OR GENES AS MARKERS FOR THE IDENTIFICATION, DIAGNOSIS AND THERAPY OF
INDIVIDUAL FORMS OF NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHIES OR STORAGE DISEASES OF THE HEART

(54) Bezeichnung : VERWENDUNG VON MICRORNAS ODER GENEN ALS MARKER ZUR IDENTIFIZIERUNG,
DIAGNOSE UND THERAPIE EINZELNER FORMEN NICHT-ISCHÄMISCHER KARDIOMYOPATHIEN ODER
SPEICHERERKRANKUNGEN DES HERZENS

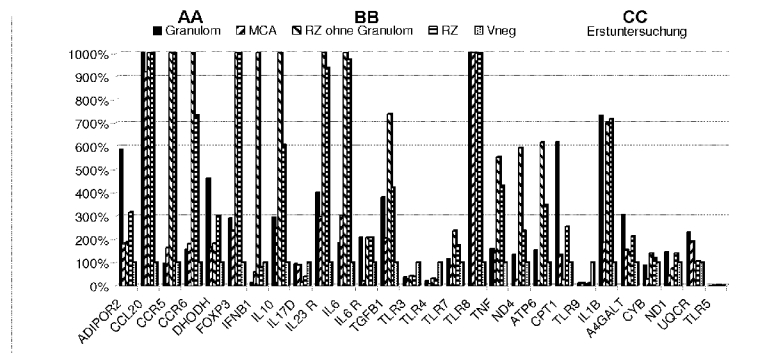


FIG 7

AA Granuloma
BB Without granuloma
CC Initial examination

(57) Abstract: The invention relates to the use of certain microRNAs and/or genes, both individually and as a combination of several, in the form of profiles as markers for identifying individual forms of non-ischemic cardiomyopathies or storage diseases of the heart, and to their use in diagnostic systems for identifying individual forms of non-ischemic cardiomyopathies or storage diseases of the heart, which includes at least some of these microRNAs and/or genes. The invention furthermore relates to a method for identifying and differentiating between individual forms of non-ischemic cardiomyopathies or storage diseases of the heart using at least individual ones of these microRNAs and/or genes. The invention further relates to a medicament which contains at least one nucleic acid which includes a sequence which is identical or complementary to the sequence of one of these microRNAs.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2013/127782 A2



(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)
- mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Regel 5 Absatz 2 Buchstabe a)

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter microRNAs und/oder Gene sowohl einzeln als auch in Kombination mehrerer in Form von Profilen als Marker zur Identifizierung einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens, und deren Verwendung in diagnostischen Systemen zur Identifizierung einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens, das zumindest einen Teil dieser microRNAs und/oder Gene aufweist. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Identifizierung und Unterscheidung einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens unter Verwendung zumindest einzelner dieser microRNAs und/oder Gene. Die Erfindung betrifft außerdem ein Medikament, das mindestens eine Nukleinsäure enthält, die eine Sequenz aufweist, die identisch oder komplementär zu der Sequenz einer dieser microRNAs ist.

Verwendung von microRNAs oder Genen als Marker zur Identifizierung, Diagnose und
Therapie einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien
oder Speichererkrankungen des Herzens

5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter microRNAs und spezifischer Gene als
10 Marker zur Identifizierung einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder
Speichererkrankungen des Herzens gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, ein
diagnostisches System zur Identifizierung unterschiedlicher Formen nicht-ischämischer
Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens gemäß dem Oberbegriff des
Anspruchs 4, ein Verfahren zur Identifizierung und Unterscheidung einzelner Formen nicht-
15 ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens gemäß dem
Oberbegriff des Anspruchs 11 und ein Medikament, welches microRNAs enthält, gemäß
dem Oberbegriff des Anspruchs 13. Die Erfindung betrifft ferner neuartige Verwendungen
des Genotyps in Bezug auf eine Deletion im CCR5-Gen als Biomarker gemäß den
Oberbegriffen der Ansprüche 14 und 15.

20

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind heute in den westlichen Ländern die mit Abstand häufigste
Todesursache. Die Inzidenz für Herzinsuffizienzen in Europa und den USA liegt bei 12 bzw.
15 Mio. Erkrankten. Mit ca. 4 Mio. (30%) erkrankten Patienten in Europa ist die dilatative
Kardiomyopathie (DCM) die häufigste Ausprägung der nicht-ischämischen Kardiomyopathie.
25 Die 5-Jahres-Überlebensrate bei dieser viral-entzündlich-induzierten Herzerkrankung liegt
ohne spezifische Behandlung bei 50 %. Weiterhin entwickelte sich die schwere
Herzschädigung bei 45% aller transplantationspflichtigen Patienten auf der Grundlage einer
vorliegenden DCM. Die hohe Inzidenz der nicht-ischämischen Kardiomyopathie und die
enormen gesundheitsökonomischen Folgen dieser Erkrankungen erfordern eine frühzeitige
30 und spezifische Diagnostik der einzelnen Unterformen und eine darauf basierende
zielführende Therapie. Dies gilt in gleicher Weise für Speichererkrankungen des Herzens,
wie etwa durch Amyloidose bedingte Kardiomyopathien.

Unter einer Kardiomyopathie versteht man Erkrankungen der Herzmuskulatur selbst, die
35 primär nicht als Folge von anderen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems entstanden
sind. Diese Erkrankungen beruhen also weder auf einer mechanischen Überlastung (z.B.

durch zu hohen Blutdruck oder einem Klappenfehler), noch auf einer Mangel durchblutung der Herzkranzgefäße (koronare Herzerkrankung).

Im Gegensatz zu den koronaren Herzerkrankungen mit vielfältigen Diagnosemöglichkeiten gibt es für die verschiedenen Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathien und Speichererkrankungen des Herzens bisher keine spezifischen, nicht-invasiven Diagnoseparameter. Aufgrund ihrer vielfältigen Entstehungsursachen können nicht-ischämische Kardiomyopathien und Speichererkrankungen des Herzens bisher nur mit invasiven Methoden (Myokardbiopsie) exakt diagnostiziert werden, mit dem Ziel, eine weitere Therapie-relevante Differenzierung der einzelnen Krankheitsbilder zu erreichen.

Derzeit geht man davon aus, dass neben den rein genetisch bedingten Formen Herzmuskelerkrankungen häufig durch eine Virusinfektion und/oder eine damit verbundene Entzündungsreaktion bedingt sind, wobei genetische Veranlagungen für den Verlauf der Erkrankung bedeutsam sein können. Diese sich überlappenden Krankheitsbilder sind bis heute pathogenetisch unzureichend aufgeklärt. Aus diesem Grund ist es wichtig, eine diagnostische Methodik zu entwickeln, die frühzeitig die unterschiedlichen Formen der klinisch nicht zu unterscheidenden Gruppen nicht-ischämischer Kardiomyopathien und Speichererkrankungen des Herzens diagnostizieren kann, um so frühestmöglich eine dem Patienten adäquate Therapie einleiten zu können.

Der Goldstandard für die Kardiomyopathie-Diagnostik ist die Herzmuskelbiopsie, welche aber nur in einzelnen kardiologischen Zentren und in wenigen Ländern und auch dort nur bei einer stark begrenzten Anzahl von Patienten durchgeführt wird. Zusätzlich erfolgt großteils nur eine histologische Begutachtung des Herzmaterials, ohne die notwendigen immunhistochemische Entzündungsdifferenzierung und die molekularbiologischen Untersuchungen auf virale Infektionen.

Bei der Häufigkeit der nicht-ischämischen Kardiomyopathien und Speichererkrankungen des Herzens und den enormen gesundheitsökonomischen Folgen wäre es aber wünschenswert, durch weniger invasive Untersuchungsmethoden frühzeitig gute von schlechter Prognose für die entsprechenden Patienten zu differenzieren und sie bei Bedarf dann einer spezifischen Therapie zuführen und irreversible Myokardschäden vermeiden zu können.

Weiterhin ist es wichtig zu wissen, welcher Patient auf welche Therapie anspricht. Erste Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Vorliegen individueller Genexpressionsmuster

möglicherweise mit einer genetischen Prädisposition assoziiert ist, welche die individuell erforderliche und wirksame Behandlung des Patienten beeinflussen kann.

Inzwischen sind microRNAs (miRNAs) als wichtige Regulatoren der genetischen Expression, auch in ihrer Bedeutung bei der Entstehung von Herzmuskelerkrankungen, erkannt worden. MicroRNAs sind einzelsträngige, kurze Ribonukleinsäure-Moleküle (RNA-Moleküle) mit 17 bis 24 Basen Länge, welche direkt in die Genregulation eingreifen. Hierbei werden insbesondere der Abbau der Ziel-RNA oder deren Translation gesteuert. MicroRNAs bilden einen neuen Regelkreislauf krankheitsbedingter und gewebespezifischer Genexpression. In zunehmendem Maße werden zirkulierende microRNAs im menschlichen Serum oder in peripheren Blutzellen als stabile Biomarker für die Diagnostik verschiedener Krankheiten und für das Monitoring angewandter Therapien verwendet.

Voellenkle et al. haben in der Publikation „MicroRNA signatures in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients“, *Physiol. Genomics* **42** (2010), Seiten 420-426, verschiedene microRNAs beschrieben, mittels derer gesunde Individuen von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM) oder mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (NIDCM) unterschieden werden konnten. Eine Unterscheidung zwischen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie war auf der Basis der identifizierten microRNAs jedoch nicht möglich.

Ikeda et al. haben in der Publikation „Altered microRNA expression in human heart disease“, *Physiol. Genomics* **31** (2007), Seiten 367-373, ebenfalls verschiedene microRNAs beschrieben, mittels derer zwischen unterschiedlichen Herzerkrankungen, nämlich der ischämischen Kardiomyopathie (ICM), der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) und der Aortenstenose (AS; diese Erkrankung zählt als Klappenfehler nicht zu den Kardiomyopathien) differenziert werden konnte.

Prasad et al. haben in der Publikation „Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling networks“, *J. Biol. Chem.* **284** (2009), Seiten 27487-27499, acht microRNAs identifiziert, deren Konzentration im Gewebe im Falle eines Herzversagens verändert ist. Dabei wurden jedoch nur Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie im Endstadium untersucht. Eine Unterscheidung verschiedener Herzmuskelerkrankungen untereinander war nicht Ziel dieser Publikation und wird entsprechend nicht beschrieben.

Aus der WO 2008/042231 A2 sind verschiedene Verfahren bekannt, die unter anderem die Beurteilung des Risikos einer Herzerkrankung, die Diagnose einer Herzerkrankung, die

Beurteilung der Effizienz der Behandlung einer Herzerkrankung und die Bestimmung des Typs einer Herzerkrankung betreffen. Dabei werden auch spezifische miRNAs zur Durchführung dieser Methoden herangezogen. Aus dieser internationalen Patentanmeldung ist es jedoch nicht bekannt, einzelne nicht-ischämische Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens zu identifizieren bzw. voneinander zu unterscheiden. Vielmehr wird auf eine gröbere Unterscheidung, unter anderem zwischen ischämischer Kardiomyopathie und dilatativer Kardiomyopathie abgezielt.

Aus der WO 2009/012468 A2 sind verschiedene miRNAs als Biomarker bekannt, die dazu eingesetzt werden, um allgemein ein Herzversagen zu diagnostizieren. Die in dieser internationalen Patentanmeldung beschriebene grobe Diagnostik betrifft eine Unterscheidung zwischen ischämischer Kardiomyopathie auf der einen Seite und idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie auf der anderen Seite. Es wird jedoch nicht beschrieben, unterschiedliche Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens zu identifizieren bzw. voneinander zu unterscheiden.

In der WO 2010/097471 sind Proteine beschrieben, die bei der Apoptose von Kardiomyozyten eine Rolle spielen. Diese Proteine werden dabei über miRNAs identifiziert, welche auch zur Behandlung von Herzversagen eingesetzt werden sollen. Eine Differentialdiagnose in Bezug auf unterschiedliche nicht-ischämische Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens wird indes nicht beschrieben.

Häufig treten auch Infektionen des Herzmuskels auf, die zunächst noch nicht zu einer klinisch diagnostizierbaren Kardiomyopathie führen. Im klinischen Befund zeigt sich also ein normal großes und normal leistungsfähiges Herz, das beispielsweise durch ein Virus infiziert ist. Diese Infektion kann nachfolgend zu einer Kardiomyopathie führen; sie stellt folglich eine Vorform der Kardiomyopathie dar. Frühzeitig erkannt und behandelt, lässt sich der Ausbruch einer Kardiomyopathie jedoch vermeiden.

Bislang ist es noch nicht gelungen, miRNA-basierte Diagnosen zu erstellen, mittels derer unterschiedliche Typen nicht-ischämischer Kardiomyopathien, Speichererkrankungen des Herzens und Infektionen des Herzmuskels ohne kardiomyopathische Ausprägungen identifiziert und voneinander unterschieden werden können.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete microRNAs und Gene für eine entsprechende Identifizierung und Unterscheidung nicht-ischämischer Kardiomyopathien, Speichererkrankungen des Herzens oder Infektionen des Herzmuskels

ohne kardiomyopathische Ausprägungen anzugeben sowie ein darauf basierendes, entsprechendes Diagnostiksystem bereitzustellen.

- Diese Aufgabe wird mit einer Verwendung bestimmter microRNAs gemäß dem Anspruch 1 gelöst. Demzufolge werden eine oder mehrere definierte microRNAs als Marker zur Identifizierung von nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens eingesetzt. Auf diese Weise ist eine Unterscheidung der einzelnen nicht-ischämischen Kardiomyopathien voneinander oder von Speichererkrankungen des Herzens oder der einzelnen Speichererkrankungen des Herzens voneinander möglich. Dabei ist die microRNA ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden microRNAs:

SEQ ID NO	Name der microRNA
1	hsa-miR-105-5p
2	hsa-miR-105-3p
3	hsa-miR-107
4	hsa-miR-1178
5	hsa-miR-1179
6	hsa-miR-1180
7	hsa-miR-1181
8	hsa-miR-1182
9	hsa-miR-1183
10	hsa-miR-1200
11	hsa-miR-1202
12	hsa-miR-1207-3p
13	hsa-miR-122-5p
14	hsa-miR-1224-3p
15	hsa-miR-1224-5p
16	hsa-miR-1225-3p
17	hsa-miR-1225-5p
18	hsa-miR-1226-3p
19	hsa-miR-1227
20	hsa-miR-1228-3p
21	hsa-miR-1229
22	hsa-miR-1231
23	hsa-miR-1233-1
24	hsa-miR-1234

25	hsa-miR-1236
26	hsa-miR-1237
27	hsa-miR-1243
28	hsa-miR-1244-1
29	hsa-miR-1245a
30	hsa-miR-1246
31	hsa-miR-1247-5p
32	hsa-miR-1248
33	hsa-miR-1249
34	hsa-miR-1252
35	hsa-miR-1253
36	hsa-miR-1254-1
37	hsa-miR-1255a
38	hsa-miR-1255-1
39	hsa-miR-1256
40	hsa-miR-1257
41	hsa-miR-1258
42	hsa-miR-1260a
43	hsa-miR-1261
44	hsa-miR-1262
45	hsa-miR-1263
46	hsa-miR-1265
47	hsa-miR-1266
48	hsa-miR-1268a
49	hsa-miR-1269a

50	hsa-miR-1270-1
51	hsa-miR-1271-5p
52	hsa-miR-1273c
53	hsa-miR-1275
54	hsa-miR-127-5p
55	hsa-miR-1276
56	hsa-miR-128
57	hsa-miR-1280
58	hsa-miR-1281
59	hsa-miR-1282
60	hsa-miR-1285-3p
61	hsa-miR-1288
62	hsa-miR-1290
63	hsa-miR-1291
64	hsa-miR-1293
65	hsa-miR-129-3p
66	hsa-miR-1294
67	hsa-miR-129-5p
68	hsa-miR-1296
69	hsa-miR-1299
70	hsa-miR-129-1-3p
71	hsa-miR-1301
72	hsa-miR-1302-1
73	hsa-miR-1303
74	hsa-miR-1305
75	hsa-miR-1306-3p
76	hsa-miR-1307-3p
77	hsa-miR-130b-3p
78	hsa-miR-130b-5p
79	hsa-miR-132-3p
80	hsa-miR-1321
81	hsa-miR-1322
82	hsa-miR-1323
83	hsa-miR-1324
84	hsa-miR-134
85	hsa-miR-135a-5p

86	hsa-miR-135a-3p
87	hsa-miR-135b-5p
88	hsa-miR-135b-3p
89	hsa-miR-136-5p
90	hsa-miR-136-3p
91	hsa-miR-138-5p
92	hsa-miR-141-3p
93	hsa-miR-141-5p
94	hsa-miR-142-3p
95	hsa-miR-1469
96	hsa-miR-146b-5p
97	hsa-miR-147a
98	hsa-miR-1470
99	hsa-miR-1471
100	hsa-miR-148a-3p
101	hsa-miR-148b-3p
102	hsa-miR-148b-5p
103	hsa-miR-149-5p
104	hsa-miR-149-3p
105	hsa-miR-151-3p
106	hsa-miR-151-5p
107	hsa-miR-153
108	hsa-miR-1539
109	hsa-miR-155-5p
110	hsa-miR-155-3p
111	hsa-miR-181c-5p
112	hsa-miR-181c-3p
113	hsa-miR-181d
114	hsa-miR-182-5p
115	hsa-miR-1825
116	hsa-miR-182-3p
117	hsa-miR-183-5p
118	hsa-miR-184
119	hsa-miR-186-5p
120	hsa-miR-187-3p
121	hsa-miR-187-5p

123	hsa-miR-188-3p
124	hsa-miR-188-5p
125	hsa-miR-18a-5p
126	hsa-miR-18a-3p
127	hsa-miR-18b-5p
128	hsa-miR-190a
129	hsa-miR-1909-5p
130	hsa-miR-190b
131	hsa-miR-1910
132	hsa-miR-1911-3p
133	hsa-miR-1912
134	hsa-miR-1913
135	hsa-miR-1914-5p
136	hsa-miR-1915-3p
137	hsa-miR-1915-5p
138	hsa-miR-192-5p
139	hsa-miR-192-3p
140	hsa-miR-193a-3p
141	hsa-miR-193a-5p
142	hsa-miR-193b-3p
143	hsa-miR-193b-5p
144	hsa-miR-194-5p
145	hsa-miR-194-3p
146	hsa-miR-196b-5p
147	hsa-miR-196b-3p
148	hsa-miR-1976
149	hsa-miR-198
150	hsa-miR-199b-5p
151	hsa-miR-200a-3p
152	hsa-miR-200b-3p
153	hsa-miR-200b-5p
154	hsa-miR-200c-3p
155	hsa-miR-202-3p
156	hsa-miR-203
157	hsa-miR-204-5p
158	hsa-miR-205-5p

159	hsa-miR-2054
160	hsa-miR-205-3p
161	hsa-miR-210
162	hsa-miR-2113
163	hsa-miR-2114-5p
164	hsa-miR-2115-3p
165	hsa-miR-2116-3p
166	hsa-miR-212-3p
167	hsa-miR-215
168	hsa-miR-216b
169	hsa-miR-218-5p
170	hsa-miR-219-2-3p
171	hsa-miR-219-5p
172	hsa-miR-223-3p
173	hsa-miR-2276
174	hsa-miR-2277-3p
175	hsa-miR-2278
176	hsa-miR-22-5p
177	hsa-miR-25-3p
178	hsa-miR-25-5p
179	hsa-miR-2909
180	hsa-miR-296-3p
181	hsa-miR-296-5p
182	hsa-miR-297
183	hsa-miR-298
184	hsa-miR-299-3p
185	hsa-miR-299-5p
186	hsa-miR-301a-3p
187	hsa-miR-301b
188	hsa-miR-302a-3p
189	hsa-miR-302a-5p
190	hsa-miR-302b-3p
191	hsa-miR-302b-5p
192	hsa-miR-302c-3p
193	hsa-miR-302c-5p
194	hsa-miR-302d-3p

195	hsa-miR-302d-5p
196	hsa-miR-302f
197	hsa-miR-31-5p
198	hsa-miR-3122
199	hsa-miR-3124-5p
200	hsa-miR-3130-5p
201	hsa-miR-3131
202	hsa-miR-3135a
203	hsa-miR-3140-3p
204	hsa-miR-3142
205	hsa-miR-3147
206	hsa-miR-3150b-3p
207	hsa-miR-3151
208	hsa-miR-3154
209	hsa-miR-3157-5p
210	hsa-miR-3162-5p
211	hsa-miR-3163
212	hsa-miR-3169
213	hsa-miR-3182
214	hsa-miR-3184-5p
215	hsa-miR-3185
216	hsa-miR-3188
217	hsa-miR-32-5p
218	hsa-miR-32-3p
219	hsa-miR-3200-3p
220	hsa-miR-323-3p
221	hsa-miR-323b-3p
222	hsa-miR-323b-5p
223	hsa-miR-324-3p
224	hsa-miR-324-5p
225	hsa-miR-325
226	hsa-miR-326
227	hsa-miR-328
228	hsa-miR-329
229	hsa-miR-330-3p
230	hsa-miR-331-3p

231	hsa-miR-331-5p
232	hsa-miR-337-5p
233	hsa-miR-338-3p
234	hsa-miR-338-5p
235	hsa-miR-339-3p
236	hsa-miR-339-5p
237	hsa-miR-33b-5p
238	hsa-miR-33b-3p
239	hsa-miR-340-5p
240	hsa-miR-340-3p
241	hsa-miR-345-5p
242	hsa-miR-346
243	hsa-miR-34a-5p
244	hsa-miR-34a-3p
245	hsa-miR-34b-3p
246	hsa-miR-34b-5p
247	hsa-miR-34c-3p
248	hsa-miR-34c-5p
249	hsa-miR-3616-5p
250	hsa-miR-362-3p
251	hsa-miR-362-5p
252	hsa-miR-363-3p
253	hsa-miR-363-5p
254	hsa-miR-365a-3p
255	hsa-miR-3650
256	hsa-miR-3652
257	hsa-miR-365a-5p
258	hsa-miR-3661
259	hsa-miR-3667-3p
260	hsa-miR-367-3p
261	hsa-miR-3673
262	hsa-miR-3675-5p
263	hsa-miR-3679-3p
264	hsa-miR-3686
265	hsa-miR-3689a-3p
266	hsa-miR-369-3p

267	hsa-miR-369-5p
268	hsa-miR-370
269	hsa-miR-371-3p
270	hsa-miR-371-5p
271	hsa-miR-372
272	hsa-miR-373-3p
273	hsa-miR-373-5p
274	hsa-miR-374a-5p
275	hsa-miR-374a-3p
276	hsa-miR-374b-3p
277	hsa-miR-375
278	hsa-miR-376a-3p
279	hsa-miR-376a-5p
280	hsa-miR-376b
281	hsa-miR-376c
282	hsa-miR-377-5p
283	hsa-miR-379-5p
284	hsa-miR-380-5p
285	hsa-miR-381
286	hsa-miR-383
287	hsa-miR-3913-5p
288	hsa-miR-3916
289	hsa-miR-3918
290	hsa-miR-3936
291	hsa-miR-3938
292	hsa-miR-3941
293	hsa-miR-409-3p
294	hsa-miR-409-5p
295	hsa-miR-410
296	hsa-miR-411-5p
297	hsa-miR-412
298	hsa-miR-421
299	hsa-miR-425-5p
300	hsa-miR-425-3p
301	hsa-miR-4256
302	hsa-miR-4257

303	hsa-miR-4270
304	hsa-miR-4281
305	hsa-miR-4288
306	hsa-miR-4296
307	hsa-miR-4306
308	hsa-miR-431-5p
309	hsa-miR-4310
310	hsa-miR-4316
311	hsa-miR-4319
312	hsa-miR-432-5p
313	hsa-miR-433
314	hsa-miR-448
315	hsa-miR-449a
316	hsa-miR-449b-3p
317	hsa-miR-450a-5p
318	hsa-miR-452-5p
319	hsa-miR-452-3p
320	hsa-miR-454-3p
321	hsa-miR-454-5p
322	hsa-miR-455-3p
323	hsa-miR-485-3p
324	hsa-miR-485-5p
325	hsa-miR-487a
326	hsa-miR-487b
327	hsa-miR-488-3p
328	hsa-miR-488-5p
329	hsa-miR-489
330	hsa-miR-490-3p
331	hsa-miR-490-5p
332	hsa-miR-491-3p
333	hsa-miR-491-5p
334	hsa-miR-493-3p
335	hsa-miR-494
336	hsa-miR-496
337	hsa-miR-497-5p
338	hsa-miR-497-3p

339	hsa-miR-498
340	hsa-miR-500a-5p
341	hsa-miR-500a-3p
342	hsa-miR-501-3p
343	hsa-miR-501-5p
344	hsa-miR-502-3p
345	hsa-miR-502-5p
346	hsa-miR-503
347	hsa-miR-504
348	hsa-miR-505-3p
349	hsa-miR-506-3p
350	hsa-miR-509-3-5p
351	hsa-miR-510
352	hsa-miR-511
353	hsa-miR-512-3p
354	hsa-miR-512-5p
355	hsa-miR-513a-5p
356	hsa-miR-513b
357	hsa-miR-513c-5p
358	hsa-miR-514a-3p
359	hsa-miR-515-3p
360	hsa-miR-516a-3p
361	hsa-miR-516b-5p
362	hsa-miR-516b-3p
363	hsa-miR-517a-3p
364	hsa-miR-517b-3p
365	hsa-miR-517c-3p
366	hsa-miR-518a-3p
367	hsa-miR-518b
368	hsa-miR-518c-5p
369	hsa-miR-518d-3p
370	hsa-miR-518e-3p
371	hsa-miR-518f-3p
372	hsa-miR-518f-5p
373	hsa-miR-519a-3p
374	hsa-miR-519b-3p

375	hsa-miR-519c-3p
376	hsa-miR-519d
377	hsa-miR-519e-3p
378	hsa-miR-520a-3p
379	hsa-miR-520a-5p
380	hsa-miR-520c-3p
381	hsa-miR-520d-3p
382	hsa-miR-520e
383	hsa-miR-520f
384	hsa-miR-521
385	hsa-miR-522-3p
386	hsa-miR-523-3p
387	hsa-miR-524-3p
388	hsa-miR-524-5p
389	hsa-miR-525-3p
390	hsa-miR-525-5p
391	hsa-miR-526a
392	hsa-miR-532-3p
393	hsa-miR-532-5p
394	hsa-miR-539-5p
395	hsa-miR-541-5p
396	hsa-miR-543
397	hsa-miR-545-5p
398	hsa-miR-548a-3p
399	hsa-miR-548a-5p
400	hsa-miR-548c-3p
401	hsa-miR-548d-3p
402	hsa-miR-548d-5p
403	hsa-miR-548e
404	hsa-miR-548k
405	hsa-miR-548n
406	hsa-miR-549
407	hsa-miR-550a-5p
408	hsa-miR-550a-3p
409	hsa-miR-551a
410	hsa-miR-551b-3p

411	hsa-miR-551b-5p
412	hsa-miR-555
413	hsa-miR-557
414	hsa-miR-558
415	hsa-miR-566
416	hsa-miR-567
417	hsa-miR-570-3p
418	hsa-miR-572
419	hsa-miR-573
420	hsa-miR-574-3p
421	hsa-miR-574-5p
422	hsa-miR-576-3p
423	hsa-miR-576-5p
424	hsa-miR-578
425	hsa-miR-579
426	hsa-miR-584-5p
427	hsa-miR-585
428	hsa-miR-589-5p
429	hsa-miR-589-3p
430	hsa-miR-590-3p
431	hsa-miR-590-5p
432	hsa-miR-592
433	hsa-miR-593-3p
434	hsa-miR-593-5p
435	hsa-miR-595
436	hsa-miR-596
437	hsa-miR-597
438	hsa-miR-598
439	hsa-miR-601
440	hsa-miR-602
441	hsa-miR-603
442	hsa-miR-604
443	hsa-miR-606
444	hsa-miR-607
445	hsa-miR-608
446	hsa-miR-610

447	hsa-miR-613
448	hsa-miR-614
449	hsa-miR-616-3p
450	hsa-miR-616-5p
451	hsa-miR-617
452	hsa-miR-618
453	hsa-miR-619
454	hsa-miR-620
455	hsa-miR-621
456	hsa-miR-625-5p
457	hsa-miR-625-3p
458	hsa-miR-626
459	hsa-miR-627
460	hsa-miR-628-3p
461	hsa-miR-628-5p
462	hsa-miR-629-3p
463	hsa-miR-630
464	hsa-miR-631
465	hsa-miR-634
466	hsa-miR-636
467	hsa-miR-637
468	hsa-miR-638
469	hsa-miR-641
470	hsa-miR-642a-5p
471	hsa-miR-644a
472	hsa-miR-645
473	hsa-miR-649
474	hsa-miR-650
475	hsa-miR-651
476	hsa-miR-652-3p
477	hsa-miR-653
478	hsa-miR-654-5p
479	hsa-miR-656
480	hsa-miR-657
481	hsa-miR-658
482	hsa-miR-659-3p

483	hsa-miR-660-5p
484	hsa-miR-662
485	hsa-miR-663b
486	hsa-miR-664-3p
487	hsa-miR-664-5p
488	hsa-miR-665
489	hsa-miR-668
490	hsa-miR-671-3p
491	hsa-miR-671-5p
492	hsa-miR-675-3p
493	hsa-miR-708-5p
494	hsa-miR-708-3p
495	hsa-miR-711
496	hsa-miR-718
497	hsa-miR-7-1-3p
498	hsa-miR-720
499	hsa-miR-7-2-3p
500	hsa-miR-744-5p
501	hsa-miR-744-3p
502	hsa-miR-758
503	hsa-miR-759
504	hsa-miR-760
505	hsa-miR-765
506	hsa-miR-766-3p
507	hsa-miR-767-3p
508	hsa-miR-769-3p
509	hsa-miR-769-5p
510	hsa-miR-770-5p

511	hsa-miR-874
512	hsa-miR-876-5p
513	hsa-miR-877-5p
514	hsa-miR-877-3p
515	hsa-miR-885-3p
516	hsa-miR-885-5p
517	hsa-miR-886-3p
518	hsa-miR-886-5p
519	hsa-miR-888-5p
520	hsa-miR-888-3p
521	hsa-miR-889
522	hsa-miR-891a
523	hsa-miR-892b
524	hsa-miR-9-5p
525	hsa-miR-920
526	hsa-miR-921
527	hsa-miR-922
528	hsa-miR-933
529	hsa-miR-935
530	hsa-miR-936
531	hsa-miR-938
532	hsa-miR-939
533	hsa-miR-940
534	hsa-miR-941-1
535	hsa-miR-942
536	hsa-miR-95
537	hsa-miR-96-5p

Die vorgenannten microRNA-Bezeichnungen sind dem Fachmann allgemein bekannte eindeutige Bezeichnungen unterschiedlicher microRNA-Sequenzen. Die jeweils hinter diesen

5 Bezeichnungen stehenden Sequenzen können beispielsweise in der frei zugänglichen Datenbank miRBase (unter der Internet-Adresse <http://www.mirbase.org> erreichbar) abgefragt werden. Sie sind zudem im beigefügten Sequenzprotokoll aufgelistet.

Sofern einzelne der vorgenannten Bezeichnungen sowohl für eine Stamm-Schlaufen-Struktur als auch für eine reife microRNA-Sequenz verwendet werden, ist jeweils die reife microRNA-Sequenz, die dem Fachmann auch unter der englischsprachigen Bezeichnung „mature sequence“ bekannt ist, als die hinter der jeweiligen Abkürzung stehende Sequenz zu verstehen. Dies ergibt sich auch aus dem beigefügten Sequenzprotokoll.

Die Aufgabe wird mit einer Verwendung bestimmter menschlicher Gene als Marker gemäß dem Anspruch 1 gleichermaßen gelöst. Wiederum werden ein oder mehrere definierte Gene als Marker zur Identifizierung einzelner nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens eingesetzt. Dabei sind die Gene ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den nachfolgend aufgelisteten Genen, wobei jeweils spezifische Abschnitte dieser Gene verwendet werden, die in dem beigefügten Sequenzprotokoll angegeben sind. Die verwendeten Abschnitte entsprechen in der Regel einem oder mehreren Exons dieser Gene. Die Gene ATP6, CYB, ND1 und ND4 sind mitochondrial kodierte Gene, bei denen keine Exons gibt, so dass sie in vollständiger Länge verwendet werden. Beim Gen TLR9 wird ebenfalls das Gen in vollständiger Länge verwendet.

SEQ ID NO	Name des Gens
538	A4GALT
539	ADIPOR2
540	ATP6
541	CCL20
542	CCR5
543	CCR6
544	CPT1
545	CYB
546	DHODH
547	FOXP3
548	IFNB1
549	IL10
550	IL17D
551	IL1B

552	IL23 R
553	IL6
554	IL6 R
555	ND1
556	ND4
557	TGFB1
558	TLR3
559	TLR4
560	TLR5
561	TLR7
562	TLR8
563	TLR9
564	TNF
565	UQCR

Diese Gene sind in der Literatur bereits hinlänglich beschrieben. Ihre jeweilige Struktur und Funktion kann beispielsweise der frei zugänglichen Datenbank „Gene“ des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI) entnommen werden, die unter der Internetadresse

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> erreicht werden kann. Bislang nicht bekannt war jedoch die vorliegend beanspruchte neuartige Verwendung dieser Gene (bzw. Abschnitte dieser Gene) zur Identifizierung von nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens.

5

Die beanspruchte Erfindung beruht auf dem Konzept, microRNAs und/oder Gene als Marker zu verwenden, um das Vorhandensein eines Subtyps (also einer Form) einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie oder einer Speichererkrankungen des Herzens zu identifizieren. Es geht vorliegend also nicht darum, gesunde Patienten von kranken Patienten zu unterscheiden oder beliebige Herzmuskelerkrankungen voneinander zu unterscheiden, sondern darum, spezifische Untergruppen bzw. Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien und Untergruppen bzw. Formen von Speichererkrankungen des Herzens sowie Untergruppen bzw. Formen von Infektionen des Herzmuskels, auch ohne kardiomyopathische Ausprägungen, zu identifizieren, was klinisch nicht möglich ist.

15

Werden die vorgenannten microRNAs oder Gene im Rahmen einer microRNA-Profil-Diagnostik oder Genexpressionsanalyse eingesetzt, ist es möglich, Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie, einer Speichererkrankung des Herzens oder einer Infektion des Herzmuskels ohne kardiomyopathische Ausprägungen frühzeitig zu identifizieren, in eine bestimmte Subgruppe zu klassifizieren und ebenfalls frühzeitig dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend gezielt zu behandeln. Dabei ist es möglich, die Gene als ergänzende Marker bei der microRNA-Profil-Diagnostik einzusetzen und umgekehrt.

20

Dazu werden vorzugsweise die Expressionsraten der vorgenannten microRNAs und Gene in quantitativer oder semi-quantitativer Weise bestimmt. Aus einer erhöhten Expression bestimmter microRNAs und/oder einer verminderten Expression anderer bestimmter microRNAs lässt sich dann eine bestimmte Form der nicht-ischämischen Kardiomyopathie oder eine Speichererkrankung des Herzens diagnostizieren.

25

Die vorgenannten Nukleinsäuren (microRNAs oder Gene) haben sich dabei als besonders gut geeignet für die spezifische Diagnostik einzelner nicht-ischämischer Kardiomyopathien und Speichererkrankungen des Herzens herausgestellt. Einige der Nukleinsäuren sind für bestimmte zu diagnostizierende Erkrankungen derart spezifisch, dass sie bereits allein als spezifischer Marker eingesetzt werden können. Andere Nukleinsäuren sind nicht für eine einzelne zu diagnostizierende Erkrankung spezifisch, sondern beispielsweise für zwei zu diagnostizierende Erkrankungen. Daher werden solche Nukleinsäuren vorzugsweise nicht alleine, sondern in Kombination mit anderen Nukleinsäuren aus der obigen Liste eingesetzt.

30

35

Aber auch bei spezifischen Nukleinsäuren bietet es sich zur Verfeinerung der Diagnostik an, diese nicht einzeln, sondern in Kombination mit anderen Nukleinsäuren der obigen Liste einzusetzen. Auf diese Weise lässt sich die Aussagekraft diagnostischer Tests stabilisieren.

- 5 Statt den microRNAs oder Genen können auch synthetische Nukleinsäuremoleküle eingesetzt werden, die eine identische oder komplementäre Sequenz zu den vorgenannten microRNAs oder Genen aufweisen.

10 Vorzugsweise werden die microRNAs und/oder Gene der obigen Liste in Form diagnostisch relevanter Profile eingesetzt. Ein solches Profil kann beispielsweise aus mindestens oder genau 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 oder aber allen microRNAs und/oder Genen der obigen Liste bestehen.

15 Dabei ist es möglich, je nach zu diagnostizierender Erkrankung, unterschiedliche microRNAs als Einzel-Marker bzw. in diagnostischen Profilen verschiedener microRNAs einzusetzen. Es ist aber auch möglich, ein komplexeres diagnostisches Profil unterschiedlicher microRNAs für die Diagnose der verschiedenen zu diagnostizierenden Erkrankungen einzusetzen. Dies hat den Vorteil, dass mit einem einzigen diagnostischen Profil unterschiedlichste Diagnosen erstellt werden können, ein derartiges Profil also universell innerhalb der gegebenen
20 Fragestellung einsetzbar ist.

Gleiches gilt analog auch für den Nachweis spezifischer Genexpression und den Einsatz entsprechender Gene. Der Nachweis der obengenannten microRNAs und die Bestimmung der jeweiligen Genexpressionen können jeweils individuell erfolgen. Komplexe
25 Diagnosesysteme bestehen aus Nachweiskomponenten für beide Nukleinsäuregruppen.

In einer Variante sind die nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens ausgewählt aus der Gruppe umfassend virusfreie dilatative Kardiomyopathie, virusbedingte oder virusfreie entzündungsinduzierte Kardiomyopathie, viralinduzierte
30 Kardiomyopathie, Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, entzündungsfreie Kardiomyopathie, Adenovirus-induzierte Kardiomyopathie, Enterovirus-induzierte Kardiomyopathie, Coxsackievirus-induzierte Kardiomyopathie (diese stellt eine Sonderform der Enterovirus-induzierte Kardiomyopathie dar), HHV6-Virus-induzierte Kardiomyopathie, chromosomal-integriertes HHV6 (ciHHV6) Virus-induzierte
35 Kardiomyopathie, Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie, Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen, Riesenzellmyokarditis und Amyloidose.

In einer weiteren Variante lassen sich einige der vorgenannten Erkrankungen noch feiner unterteilen und entsprechend genauer diagnostizieren. So ist vorzugsweise eine Unterscheidung der virusfreien dilatativen Kardiomyopathie in eine virusfreie dilatative Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards oder in eine virusfreie dilatative Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards möglich. Ferner ist es vorzugsweise möglich, die Enterovirus-(Coxsackievirus-) induzierte Kardiomyopathie in eine Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierte Kardiomyopathie mit Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem oder in eine Enterovirus-(Coxsackievirus-) induzierte Kardiomyopathie ohne Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem zu unterscheiden. Außerdem ist es vorzugsweise möglich, die Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie in eine Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards und mit normaler Ejektionsfraktion oder in eine Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards und einer eingeschränkten Ejektionsfraktion möglich. Vorzugsweise kann ferner die Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen in eine akute Myokarditis oder in eine Borderline-Myokarditis unterschieden werden. Eine Borderline-Myokarditis zeichnet sich durch viele Entzündungszellen im Herzmuskel aus, wobei keine Myozytenuntergänge nachweisbar sind. Die vorgenannten Aufgliederungen einzelner Erkrankungen in feinere Subklassen können in beliebiger Weise miteinander kombiniert werden.

20

Vorzugsweise werden nur Erkrankungen des Menschen berücksichtigt. So sind auch die microRNAs und Gene der obigen Liste durchweg als humane Sequenzen zu verstehen.

Vorzugsweise wird als eingeschränkte Ejektionsfraktion eine Ejektionsfraktion betrachtet, die weniger als 50 % der normalen Ejektionsfraktion beträgt.

In einer Variante ist die als Marker einzusetzende microRNA ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus all denjenigen microRNAs, denen für die Diagnose einer spezifischen nicht-ischämischer Kardiomyopathie oder einer spezifischen Speichererkrankung des Herzens in den Untersuchungen, die in den unten dargestellten Beispielen erläutert werden, die Punktzahl 1 oder 2 zugeordnet wurde. Hierbei handelt es sich um die folgenden microRNAs, die eine Auswahl aus den oben aufgelisteten microRNAs darstellen:

30

SEQ ID NO	Name der Sequenz
1	hsa-miR-105-5p
2	hsa-miR-105-3p
3	hsa-miR-107

4	hsa-miR-1178
6	hsa-miR-1180
9	hsa-miR-1183
10	hsa-miR-1200

11	hsa-miR-1202
12	hsa-miR-1207-3p
13	hsa-miR-122-5p
14	hsa-miR-1224-3p
15	hsa-miR-1224-5p
16	hsa-miR-1225-3p
17	hsa-miR-1225-5p
18	hsa-miR-1226-3p
19	hsa-miR-1227
20	hsa-miR-1228-3p
22	hsa-miR-1231
24	hsa-miR-1234
25	hsa-miR-1236
26	hsa-miR-1237
28	hsa-miR-1244-1
29	hsa-miR-1245a
30	hsa-miR-1246
31	hsa-miR-1247-5p
32	hsa-miR-1248
33	hsa-miR-1249
34	hsa-miR-1252
35	hsa-miR-1253
36	hsa-miR-1254-1
37	hsa-miR-1255a
38	hsa-miR-1255-1
39	hsa-miR-1256
40	hsa-miR-1257
41	hsa-miR-1258
42	hsa-miR-1260a
43	hsa-miR-1261
44	hsa-miR-1262
45	hsa-miR-1263
46	hsa-miR-1265
47	hsa-miR-1266
48	hsa-miR-1268a
49	hsa-miR-1269a

50	hsa-miR-1270-1
51	hsa-miR-1271-5p
52	hsa-miR-1273c
53	hsa-miR-1275
54	hsa-miR-127-5p
55	hsa-miR-1276
56	hsa-miR-128
57	hsa-miR-1280
58	hsa-miR-1281
59	hsa-miR-1282
60	hsa-miR-1285-3p
61	hsa-miR-1288
62	hsa-miR-1290
63	hsa-miR-1291
64	hsa-miR-1293
65	hsa-miR-129-3p
66	hsa-miR-1294
67	hsa-miR-129-5p
68	hsa-miR-1296
69	hsa-miR-1299
70	hsa-miR-129-1-3p
71	hsa-miR-1301
72	hsa-miR-1302-1
73	hsa-miR-1303
74	hsa-miR-1305
75	hsa-miR-1306-3p
76	hsa-miR-1307-3p
77	hsa-miR-130b-3p
78	hsa-miR-130b-5p
79	hsa-miR-132-3p
80	hsa-miR-1321
81	hsa-miR-1322
82	hsa-miR-1323
83	hsa-miR-1324
84	hsa-miR-134
85	hsa-miR-135a-5p

86	hsa-miR-135a-3p
87	hsa-miR-135b-5p
89	hsa-miR-136-5p
90	hsa-miR-136-3p
91	hsa-miR-138-5p
92	hsa-miR-141-3p
93	hsa-miR-141-5p
94	hsa-miR-142-3p
95	hsa-miR-1469
96	hsa-miR-146b-5p
97	hsa-miR-147a
98	hsa-miR-1470
99	hsa-miR-1471
100	hsa-miR-148a-3p
101	hsa-miR-148b-3p
102	hsa-miR-148b-5p
103	hsa-miR-149-5p
104	hsa-miR-149-3p
105	hsa-miR-151-3p
106	hsa-miR-151-5p
107	hsa-miR-153
108	hsa-miR-1539
109	hsa-miR-155-5p
110	hsa-miR-155-3p
111	hsa-miR-181c-5p
113	hsa-miR-181d
114	hsa-miR-182-5p
115	hsa-miR-1825
116	hsa-miR-182-3p
117	hsa-miR-183-5p
118	hsa-miR-184
119	hsa-miR-186-5p
120	hsa-miR-187-3p
121	hsa-miR-187-5p
123	hsa-miR-188-3p
124	hsa-miR-188-5p

125	hsa-miR-18a-5p
126	hsa-miR-18a-3p
127	hsa-miR-18b-5p
129	hsa-miR-1909-5p
130	hsa-miR-190b
132	hsa-miR-1911-3p
134	hsa-miR-1913
136	hsa-miR-1915-3p
137	hsa-miR-1915-5p
138	hsa-miR-192-5p
139	hsa-miR-192-3p
141	hsa-miR-193a-5p
142	hsa-miR-193b-3p
143	hsa-miR-193b-5p
144	hsa-miR-194-5p
145	hsa-miR-194-3p
146	hsa-miR-196b-5p
147	hsa-miR-196b-3p
148	hsa-miR-1976
149	hsa-miR-198
150	hsa-miR-199b-5p
151	hsa-miR-200a-3p
152	hsa-miR-200b-3p
153	hsa-miR-200b-5p
155	hsa-miR-202-3p
156	hsa-miR-203
157	hsa-miR-204-5p
158	hsa-miR-205-5p
159	hsa-miR-2054
160	hsa-miR-205-3p
161	hsa-miR-210
162	hsa-miR-2113
163	hsa-miR-2114-5p
164	hsa-miR-2115-3p
165	hsa-miR-2116-3p
166	hsa-miR-212-3p

167	hsa-miR-215
168	hsa-miR-216b
169	hsa-miR-218-5p
170	hsa-miR-219-2-3p
171	hsa-miR-219-5p
172	hsa-miR-223-3p
173	hsa-miR-2276
174	hsa-miR-2277-3p
175	hsa-miR-2278
176	hsa-miR-22-5p
177	hsa-miR-25-3p
178	hsa-miR-25-5p
179	hsa-miR-2909
180	hsa-miR-296-3p
181	hsa-miR-296-5p
182	hsa-miR-297
183	hsa-miR-298
184	hsa-miR-299-3p
185	hsa-miR-299-5p
186	hsa-miR-301a-3p
188	hsa-miR-302a-3p
189	hsa-miR-302a-5p
190	hsa-miR-302b-3p
191	hsa-miR-302b-5p
192	hsa-miR-302c-3p
193	hsa-miR-302c-5p
194	hsa-miR-302d-3p
195	hsa-miR-302d-5p
196	hsa-miR-302f
197	hsa-miR-31-5p
198	hsa-miR-3122
199	hsa-miR-3124-5p
200	hsa-miR-3130-5p
201	hsa-miR-3131
202	hsa-miR-3135a
203	hsa-miR-3140-3p

204	hsa-miR-3142
205	hsa-miR-3147
206	hsa-miR-3150b-3p
207	hsa-miR-3151
208	hsa-miR-3154
209	hsa-miR-3157-5p
210	hsa-miR-3162-5p
211	hsa-miR-3163
212	hsa-miR-3169
213	hsa-miR-3182
214	hsa-miR-3184-5p
215	hsa-miR-3185
216	hsa-miR-3188
217	hsa-miR-32-5p
218	hsa-miR-32-3p
219	hsa-miR-3200-3p
220	hsa-miR-323-3p
221	hsa-miR-323b-3p
222	hsa-miR-323b-5p
223	hsa-miR-324-3p
224	hsa-miR-324-5p
225	hsa-miR-325
226	hsa-miR-326
228	hsa-miR-329
229	hsa-miR-330-3p
230	hsa-miR-331-3p
231	hsa-miR-331-5p
232	hsa-miR-337-5p
233	hsa-miR-338-3p
234	hsa-miR-338-5p
235	hsa-miR-339-3p
236	hsa-miR-339-5p
237	hsa-miR-33b-5p
238	hsa-miR-33b-3p
239	hsa-miR-340-5p
240	hsa-miR-340-3p

241	hsa-miR-345-5p
242	hsa-miR-346
243	hsa-miR-34a-5p
244	hsa-miR-34a-3p
245	hsa-miR-34b-3p
246	hsa-miR-34b-5p
247	hsa-miR-34c-3p
248	hsa-miR-34c-5p
249	hsa-miR-3616-5p
250	hsa-miR-362-3p
251	hsa-miR-362-5p
252	hsa-miR-363-3p
253	hsa-miR-363-5p
254	hsa-miR-365a-3p
255	hsa-miR-3650
256	hsa-miR-3652
257	hsa-miR-365a-5p
258	hsa-miR-3661
259	hsa-miR-3667-3p
260	hsa-miR-367-3p
261	hsa-miR-3673
262	hsa-miR-3675-5p
263	hsa-miR-3679-3p
264	hsa-miR-3686
265	hsa-miR-3689a-3p
266	hsa-miR-369-3p
267	hsa-miR-369-5p
268	hsa-miR-370
269	hsa-miR-371-3p
270	hsa-miR-371-5p
271	hsa-miR-372
272	hsa-miR-373-3p
273	hsa-miR-373-5p
274	hsa-miR-374a-5p
275	hsa-miR-374a-3p
276	hsa-miR-374b-3p

277	hsa-miR-375
278	hsa-miR-376a-3p
279	hsa-miR-376a-5p
280	hsa-miR-376b
281	hsa-miR-376c
282	hsa-miR-377-5p
283	hsa-miR-379-5p
284	hsa-miR-380-5p
285	hsa-miR-381
286	hsa-miR-383
287	hsa-miR-3913-5p
288	hsa-miR-3916
289	hsa-miR-3918
290	hsa-miR-3936
291	hsa-miR-3938
292	hsa-miR-3941
293	hsa-miR-409-3p
294	hsa-miR-409-5p
295	hsa-miR-410
296	hsa-miR-411-5p
297	hsa-miR-412
298	hsa-miR-421
299	hsa-miR-425-5p
300	hsa-miR-425-3p
301	hsa-miR-4256
302	hsa-miR-4257
303	hsa-miR-4270
304	hsa-miR-4281
305	hsa-miR-4288
306	hsa-miR-4296
307	hsa-miR-4306
308	hsa-miR-431-5p
309	hsa-miR-4310
310	hsa-miR-4316
311	hsa-miR-4319
312	hsa-miR-432-5p

313	hsa-miR-433
314	hsa-miR-448
315	hsa-miR-449a
316	hsa-miR-449b-3p
317	hsa-miR-450a-5p
318	hsa-miR-452-5p
319	hsa-miR-452-3p
320	hsa-miR-454-3p
321	hsa-miR-454-5p
322	hsa-miR-455-3p
323	hsa-miR-485-3p
324	hsa-miR-485-5p
325	hsa-miR-487a
326	hsa-miR-487b
327	hsa-miR-488-3p
328	hsa-miR-488-5p
329	hsa-miR-489
330	hsa-miR-490-3p
331	hsa-miR-490-5p
332	hsa-miR-491-3p
334	hsa-miR-493-3p
335	hsa-miR-494
336	hsa-miR-496
337	hsa-miR-497-5p
338	hsa-miR-497-3p
339	hsa-miR-498
340	hsa-miR-500a-5p
341	hsa-miR-500a-3p
342	hsa-miR-501-3p
343	hsa-miR-501-5p
344	hsa-miR-502-3p
345	hsa-miR-502-5p
346	hsa-miR-503
347	hsa-miR-504
348	hsa-miR-505-3p
349	hsa-miR-506-3p

350	hsa-miR-509-3-5p
351	hsa-miR-510
353	hsa-miR-512-3p
354	hsa-miR-512-5p
355	hsa-miR-513a-5p
356	hsa-miR-513b
357	hsa-miR-513c-5p
358	hsa-miR-514a-3p
359	hsa-miR-515-3p
361	hsa-miR-516b-5p
362	hsa-miR-516b-3p
363	hsa-miR-517a-3p
364	hsa-miR-517b-3p
365	hsa-miR-517c-3p
366	hsa-miR-518a-3p
367	hsa-miR-518b
368	hsa-miR-518c-5p
369	hsa-miR-518d-3p
370	hsa-miR-518e-3p
371	hsa-miR-518f-3p
373	hsa-miR-519a-3p
375	hsa-miR-519c-3p
376	hsa-miR-519d
377	hsa-miR-519e-3p
378	hsa-miR-520a-3p
379	hsa-miR-520a-5p
380	hsa-miR-520c-3p
381	hsa-miR-520d-3p
382	hsa-miR-520e
383	hsa-miR-520f
384	hsa-miR-521
385	hsa-miR-522-3p
386	hsa-miR-523-3p
387	hsa-miR-524-3p
388	hsa-miR-524-5p
389	hsa-miR-525-3p

390	hsa-miR-525-5p
391	hsa-miR-526a
392	hsa-miR-532-3p
393	hsa-miR-532-5p
394	hsa-miR-539-5p
395	hsa-miR-541-5p
396	hsa-miR-543
398	hsa-miR-548a-3p
399	hsa-miR-548a-5p
400	hsa-miR-548c-3p
401	hsa-miR-548d-3p
402	hsa-miR-548d-5p
403	hsa-miR-548e
404	hsa-miR-548k
405	hsa-miR-548n
407	hsa-miR-550a-5p
408	hsa-miR-550a-3p
409	hsa-miR-551a
410	hsa-miR-551b-3p
411	hsa-miR-551b-5p
412	hsa-miR-555
413	hsa-miR-557
414	hsa-miR-558
415	hsa-miR-566
416	hsa-miR-567
417	hsa-miR-570-3p
418	hsa-miR-572
419	hsa-miR-573
420	hsa-miR-574-3p
421	hsa-miR-574-5p
422	hsa-miR-576-3p
423	hsa-miR-576-5p
424	hsa-miR-578
425	hsa-miR-579
426	hsa-miR-584-5p
427	hsa-miR-585

428	hsa-miR-589-5p
429	hsa-miR-589-3p
430	hsa-miR-590-3p
432	hsa-miR-592
433	hsa-miR-593-3p
434	hsa-miR-593-5p
435	hsa-miR-595
436	hsa-miR-596
437	hsa-miR-597
438	hsa-miR-598
441	hsa-miR-603
442	hsa-miR-604
443	hsa-miR-606
444	hsa-miR-607
445	hsa-miR-608
446	hsa-miR-610
447	hsa-miR-613
448	hsa-miR-614
449	hsa-miR-616-3p
450	hsa-miR-616-5p
451	hsa-miR-617
452	hsa-miR-618
453	hsa-miR-619
454	hsa-miR-620
455	hsa-miR-621
456	hsa-miR-625-5p
457	hsa-miR-625-3p
458	hsa-miR-626
459	hsa-miR-627
460	hsa-miR-628-3p
462	hsa-miR-629-3p
463	hsa-miR-630
464	hsa-miR-631
465	hsa-miR-634
466	hsa-miR-636
467	hsa-miR-637

468	hsa-miR-638
469	hsa-miR-641
470	hsa-miR-642a-5p
471	hsa-miR-644a
472	hsa-miR-645
473	hsa-miR-649
474	hsa-miR-650
475	hsa-miR-651
476	hsa-miR-652-3p
477	hsa-miR-653
478	hsa-miR-654-5p
480	hsa-miR-657
481	hsa-miR-658
482	hsa-miR-659-3p
483	hsa-miR-660-5p
484	hsa-miR-662
485	hsa-miR-663b
486	hsa-miR-664-3p
487	hsa-miR-664-5p
488	hsa-miR-665
489	hsa-miR-668
490	hsa-miR-671-3p
491	hsa-miR-671-5p
492	hsa-miR-675-3p
493	hsa-miR-708-5p
494	hsa-miR-708-3p
495	hsa-miR-711
497	hsa-miR-7-1-3p
498	hsa-miR-720
499	hsa-miR-7-2-3p
500	hsa-miR-744-5p
501	hsa-miR-744-3p
503	hsa-miR-759
504	hsa-miR-760

505	hsa-miR-765
506	hsa-miR-766-3p
507	hsa-miR-767-3p
508	hsa-miR-769-3p
509	hsa-miR-769-5p
510	hsa-miR-770-5p
512	hsa-miR-876-5p
513	hsa-miR-877-5p
514	hsa-miR-877-3p
515	hsa-miR-885-3p
516	hsa-miR-885-5p
517	hsa-miR-886-3p
518	hsa-miR-886-5p
519	hsa-miR-888-5p
520	hsa-miR-888-3p
521	hsa-miR-889
522	hsa-miR-891a
523	hsa-miR-892b
524	hsa-miR-9-5p
525	hsa-miR-920
526	hsa-miR-921
527	hsa-miR-922
528	hsa-miR-933
529	hsa-miR-935
530	hsa-miR-936
531	hsa-miR-938
532	hsa-miR-939
533	hsa-miR-940
534	hsa-miR-941-1
535	hsa-miR-942
536	hsa-miR-95
537	hsa-miR-96-5p

In einer Variante sind die als Marker einzusetzenden Nukleinsäuren ausgewählt aus der Gruppe, die gerade nicht diejenigen microRNAs oder Gene umfasst, denen für die Diagnose

einer spezifischen nicht-ischämischen Kardiomyopathie oder einer Speichererkrankung des Herzens in den Untersuchungen, die in den unten dargestellten Beispielen erläutert werden, die Punktzahl 3 oder 4 zugeordnet wurde. Dabei können sowohl einzelne, mehrere oder alle dieser mit den Punktzahlen 3 oder 4 versehenen microRNAs oder Gene vom Schutzbereich
5 ausgeschlossen sein.

Die Erfindung betrifft auch ein diagnostisches System zur Identifizierung einzelner nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens. Ein solches System weist mindestens 1 Sonde auf, die eine Sequenz aufweist, welche den microRNAs
10 oder Genen aus der Gruppe gemäß den obigen Erläuterungen entspricht oder zu diesen komplementär ist.

Vorzugsweise weist das diagnostische System mindestens oder genau 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 oder 600 derartige
15 Sonden auf. Ferner ist es möglich, dass sämtliche microRNAs/Gene der obigen Liste in identischer oder komplementärer Sequenz im diagnostischen System als Sonde enthalten sind. Das diagnostische System weist also eine bestimmbare Anzahl diagnostisch relevanter microRNA-Sequenzen und/oder Gensequenzen auf, die im System ein diagnostisch relevantes microRNA-Profil und/oder Genprofil darstellen. MicroRNA-Sequenzen können in
20 beliebiger Weise mit Gensequenzen gemeinsam verwendet werden.

In einer weiteren Variante weist das diagnostische System ein Mittel zur Detektion eines zusätzlichen prognostischen Markers auf. Dadurch ist es nicht nur möglich, Aussagen über eine bei einem Patienten vorhandene Krankheit zu treffen, sondern auch Aussagen zum
25 erwarteten Krankheitsverlauf zu treffen.

Vorzugsweise handelt es sich bei diesem prognostischen Marker um eine Deletion im CCR5-Gen, insbesondere um eine 32-Basenpaar-Deletion (CCR5-del-32-Marker). So konnten die Erfinder zeigen, dass eine solche Deletion ein positiver prognostischer Marker für das
30 Auftreten von Diabetes bei Patienten mit Kardiomyopathie, ein positiver prognostischer Marker für Infektionen des Myokards mit Enterovirusinfektionen und Erythrovirus-HHV6-Einzel- und Doppelinfektionen (häufigste kardiotope Viren) und ein positiver prognostischer Marker für die 7-Jahres-Mortalität von Patienten mit Kardiomyopathie ist. Das heißt, der CCR5-del-32-Marker ist ein positiver prognostischer Marker (Prädiktor) in Kardiomyopathie-
35 Patienten für eine geringere Mortalität, für weniger Infektionen des Myokards und für weniger systemische Erkrankungen wie etwa Diabetes.

In einem weiteren Erfindungsaspekt wird ein diagnostisches System zur Identifizierung des Genotyps in Bezug auf eine Deletion im CCR5-Gen bereitgestellt. Dieses diagnostische System umfasst mindestens eine Sonde, die eine Sequenz aufweist, welche einem Abschnitt des CCR5-Gens entspricht oder zu dieser komplementär ist. Die ausgewählte Sonde
5 ermöglicht dabei insbesondere die Bestimmung von Sequenzen eines Genabschnitts, innerhalb dessen die an sich bekannte 32-Basenpaar-Deletion auftritt.

Vorzugsweise liegt das diagnostische System in Form eines Kits zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vor, wobei die Sonden auch als Primer in Lösung
10 bereitgestellt werden. Auf diese Weise ist es besonders einfach möglich, in quantitativer Weise zu arbeiten, da mit Hilfe des Kits eine quantitative PCR durchgeführt werden kann. Durch den Einsatz von Trägerplatten mit einer großen Anzahl an Vertiefungen (beispielsweise 384, oder sogar 400-3000 Vertiefungen) können mit einem derartigen System zahlreiche PCRs gleichzeitig durchgeführt werden, so dass sich dieses System auch
15 für eine große Anzahl an Sonden eignet.

In einer alternativen bevorzugten Ausgestaltung liegt das diagnostische System in Form eines Nukleinsäure-Chips vor. Dabei kann insbesondere vorgesehen sein, dass mindestens
20 5 Sonden für jede nachzuweisende Nukleinsäure auf den Chip aufgetragen sind. Auf diese Weise lässt sich die Expression von microRNAs oder Genen bevorzugt semi-quantitativ messen. Ein Chip weist den Vorteil auf, dass das Vorhandensein zahlreicher verschiedener microRNAs in der untersuchten Probe gleichzeitig detektiert werden kann. Dabei ist die Anzahl gleichzeitig detektierbarer microRNAs noch weitaus größer als im Falle einer PCR. Insbesondere bei einer größeren Anzahl an Sonden (beispielsweise mehr als 25,
25 insbesondere aber mehr als 100 oder mehr als 1000 Sonden), bietet sich die Verwendung eines Chips aus Effizienzgründen besonders an.

Die beanspruchte Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Identifizierung und Unterscheidung einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder
30 Speichererkrankungen des Herzens, das die folgenden Schritte umfasst. Zunächst wird eine Probe bereitgestellt, die von einem Patienten, bei dem ein Verdacht auf das Vorliegen einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie oder einer Speichererkrankung des Herzens vorliegt, gewonnen wurde. Anschließend wird die Probe direkt oder nach vorangegangener biochemischer Modifikation mit mindestens einer Sonde in Kontakt gebracht, wobei die
35 Sonde eine Sequenz aufweist, welche den Sequenzen der microRNAs und/oder der Gene aus den obigen Listen entspricht oder zu diesen komplementär ist. Dieses Inkontaktbringen erfolgt unter Bedingungen, die eine Hybridisierung zwischen in der Probe enthaltenen

microRNAs und/oder Genen auf der einen Seite und der mindestens einen Sonde auf der anderen Seite erlauben. Danach wird ermittelt, ob eine Hybridisierung zwischen den microRNAs bzw. den Genen der Probe und der mindestens einen Sonde erfolgt ist. Anschließend wird anhand dieses Hybridisierungsergebnisses bestimmt, welche
5 microRNA(s) bzw. Gene in der Probe vorhanden ist/sind.

Vorzugsweise geschieht die Ermittlung einer erfolgten Hybridisierung in semi-quantitativer oder in quantitativer Weise.

- 10 Bei der Probe handelt es sich vorzugsweise um einen Total-RNA-Extrakt, der aus einer Gewebeprobe des Patienten stammt, welche neben der mRNA einen Anteil an microRNAs aufweist. Für den Nachweis der oben diskutierten Deletion im CCR5-Gen (CCR5-del-32) wird vorzugsweise genomische DNA als Probe verwendet. Die Gewebeprobe kann ein vollständiges Gewebe des Patienten wie etwa Herzmuskelgewebe oder Blut umfassen.
- 15 Alternativ kann die Gewebeprobe auch nur einen Teil eines Gewebes, wie etwa rote oder weiße Blutkörperchen oder Blutserum oder Blutplasma, umfassen. Die Gewebeprobe kann aber auch eine andere Körperflüssigkeit des Patienten umfassen, die nicht notwendigerweise ein Gewebe zu sein braucht. Bei der Gewebeprobe handelt es sich also um eine behandelte oder unbehandelte dem Patienten entnommene Probe. Aus dieser
- 20 Probe wird dann vor Beginn des Verfahrens ein RNA-Extrakt gewonnen, der als Probe im vorliegend beanspruchten Verfahren verwendet wird.

Die Erfindung betrifft auch ein Medikament zur Behandlung von nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens, das als pharmazeutisch aktive
25 Substanz mindestens eine Nukleinsäure enthält, die eine Sequenz aufweist, die identisch oder komplementär zu der Sequenz einer der microRNAs gemäß den obigen Erläuterungen ist oder auf andere Art die Bildung der microRNAs gemäß den obigen Erläuterungen beeinflusst.

- 30 Ein solches Medikament kann dazu dienen, den Gehalt einer bestimmten microRNA im Blut bzw. in den Zellen eines Patienten zu erhöhen, um so die positiven Eigenschaften dieser microRNA in Bezug auf ein spezifisches Krankheitsbild zu verstärken. Es kann auch dazu dienen, eine bestimmte microRNA, deren Gehalt bei einem bestimmten Krankheitsbild erhöht ist, durch Hybridisierung oder eine vergleichbare Interaktion zu eliminieren, um dem
- 35 negativen Effekt dieser microRNA auf das entsprechende Krankheitsbild entgegenzuwirken.

Vorzugsweise stellt die ausgewählte Nukleinsäure oder Gruppe von Nukleinsäuren den einzigen pharmazeutisch aktiven Bestandteil des entsprechenden Medikaments dar.

5 Das Medikament eignet sich vorzugsweise nicht nur zu therapeutischen Zwecken, sondern auch zu diagnostischen Zwecken.

Bevorzugte Ausgestaltungen der oben dargestellten und nachfolgend in Zusammenhang mit den Beispielen erläuterten Verwendung der microRNAs sind in analoger Weise auch auf das beanspruchte Medikament übertragbar. Dies betrifft insbesondere die Auswahl
10 entsprechender Nukleinsäure-Sequenzen oder Untergruppen von Sequenzen anhand der microRNAs, die als bevorzugt einzusetzen dargestellt sind.

Die Erfindung betrifft auch die therapeutische Nutzung der dargestellten microRNAs oder Nukleinsäure-Sequenzen, die zu diesen microRNAs identisch oder komplementär sind,
15 insbesondere zu Behandlung bzw. Therapie von nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Genotyps in Bezug auf eine Deletion im CCR5-Gen als Biomarker, um eine Entscheidungshilfe geben zu können, ob bei einem
20 Patienten eine Beta-Interferon-Therapie angezeigt ist oder nicht. Bei der Deletion handelt es sich vorzugsweise um die an sich bekannte 32-Basenpaar-Deletion im CCR5-Gen. Dabei wird der Genotyp in vitro anhand einer Patientenprobe bestimmt, die einem Patienten zuvor entnommen wurde; es erfolgt also keine Diagnose am Körper des Patienten. Die angebotene Entscheidungshilfe stellt auch insbesondere keine Therapie und keine therapeutische
25 Behandlung dar. Diese erfolgt erst, wenn unter Berücksichtigung der angebotenen Entscheidungshilfe eine unabhängige Therapieentscheidung getroffen wurde, und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Genotyps in Bezug auf eine Deletion im
30 CCR5-Gen als prognostischer Marker, der indikativ für eine erhöhte 7-Jahresmortalität und/oder eine Virusspontanelimination bei Kardiomyopathie-Patienten ist. Dabei bezieht sich dieser prognostische Marker insbesondere auf Patienten mit einer Enterovirus-(Coxsackievirus-) induzierten Kardiomyopathie.

35 Bevorzugte Ausgestaltungen der oben dargestellten und nachfolgend in Zusammenhang mit den Beispielen erläuterten Verwendung der microRNAs sind in analoger Weise auch auf eine entsprechende therapeutische Anwendung übertragbar.

Bei alledem wird eine Sequenz, die zu mindestens 90 %, insbesondere zu mindestens 95 % und ganz besonders zu mindestens 99 % identisch ist zu der Sequenz einer der genannten microRNAs oder Gene, als „identisch“ im Sinne der vorliegenden Erfindung angesehen.

5

Die vorliegende Erfindung soll anhand von Figuren und Beispielen näher erläutert werden. Es zeigen:

- 10 Fig. 1 eine graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathiepatienten mit unterschiedlichem CCR5-Genotyp,
- 15 Fig. 2 eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf Diabetes bei Kardiomyopathiepatienten,
- Fig. 3 eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf eine Doppelinfektion mit Erythrovirus und HHV6 bei Kardiomyopathiepatienten,
- 20 Fig. 4 eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf eine Enterovirusinfektion bei Kardiomyopathiepatienten,
- 25 Fig. 5 eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf die 7-Jahres-Mortalität bei Kardiomyopathiepatienten (allgemein),
- 30 Fig. 6A eine zweite graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf die 7-Jahres-Mortalität bei Kardiomyopathiepatienten mit myokardialer Enterovirusinfektion,
- Fig. 6B eine graphische Darstellung der Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf eine Spontanelimination des Enterovirus (Coxsackievirus) bei Kardiomyopathiepatienten mit myokardialer Enterovirusinfektion,

35

- Fig. 6C eine graphische Darstellung der Relevanz einer Spontanelimination des Enterovirus (Coxsackievirus) auf die 7-Jahres-Mortalität bei Kardiomyopathiepatienten mit myokardialer Enterovirusinfektion,
- 5 Fig. 6D eine graphische Darstellung der Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf die Überlebensrate von Kardiomyopathiepatienten mit myokardialer Erythrovirusinfektion,
- 10 Fig. 6E eine graphische Darstellung der Relevanz der Anzahl der Entzündungszellen auf die Überlebensrate von Kardiomyopathiepatienten mit myokardialer Erythrovirusinfektion,
- 15 Fig. 7 eine graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten mit akuter Myokarditis, Riesenzellmyokarditis ohne Granulome und Riesenzellmyokarditis mit Granulomen im Vergleich zu entzündungsfreien Patienten in einer Erstuntersuchung,
- 20 Fig. 8 eine graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten mit akuter Myokarditis, Riesenzellmyokarditis ohne Granulome und Riesenzellmyokarditis mit Granulomen im Vergleich zu entzündungsfreien Patienten in einer Nachfolgeuntersuchung,
- 25 Fig. 9 eine graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Riesenzellenmyokarditis-Patienten mit Granulom in einer Erstuntersuchung und einer Nachfolgeuntersuchung,
- 30 Fig. 10 eine graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei granulomfreien Riesenzellenmyokarditis-Patienten in einer Erstuntersuchung und einer Nachfolgeuntersuchung,
- 35 Fig. 11A eine schematische Übersichtsdarstellung über die Möglichkeiten einer Diagnose und Behandlung von Kardiomyopathien nach dem Stand der Technik (klinische Diagnostik ohne Myokardbiopsie) und

Fig. 11B eine schematische Übersichtsdarstellung über die Möglichkeiten einer Diagnose und Behandlung von Kardiomyopathien unter Berücksichtigung der vorliegenden Erfindung.

- 5 Die Figuren 1 bis 5 werden im Zusammenhang mit Beispiel 26 erläutert. Die Figuren 6 bis 9 werden im Zusammenhang mit Beispiel 27 erläutert.

Beispiel 1: Diagnose von Adenovirus-induzierten Kardiomyopathien mittels einer Biopsieprobe

10

Mehreren an einer Adenovirus-induzierten Kardiomyopathie erkrankten menschlichen Patienten wurden Herzmuskelbiopsien entnommen. Aus den einzelnen Biopsieproben wurde mittels dem Fachmann allgemein bekannter Standardverfahren jeweils ein Total-RNA-Extrakt (also ein Extrakt der gesamten RNA der jeweiligen Biopsie) gewonnen, der auch
15 microRNA-Bestandteile enthält. Dieser Total-RNA-Extrakt wurde anschließend mittels zweier Varianten auf das Vorhandensein bestimmter microRNAs untersucht.

Variante 1 (RNA-Chip)

20

Die RNA des Total-RNA-Extrakts wurde mit Biotin markiert, auf einen RNA-Chip aufgebracht und 16 Stunden inkubiert. Ein solcher RNA-Chip wird mitunter auch als DNA-Chip bezeichnet, da er DNA-Sonden enthält. Diese sind jedoch zum RNA-Nachweis vorgesehen, weshalb vorliegend die Bezeichnung „RNA-Chip“ verwendet wird. Während der Inkubation erfolgte eine Hybridisierung der in dem Total-RNA-Extrakt enthaltenen microRNA mit
25 komplementären DNA-Sonden auf dem RNA-Chip. Hybridisierte micro-RNA-Moleküle wurden anschließend mit dem Fluoreszenzfarbstoff Streptavidin-Phycoerythrin, welcher an Biotin bindet, detektiert. Durch Bestimmung der Fluoreszenzintensität des gebundenen Streptavidin-Phycoerythrins konnte die Menge der hybridisierten microRNA in semi-quantitativer Weise bestimmt werden.

30

Für die einzelnen Verfahrensschritte wurden vom jeweiligen Hersteller der RNA-Chips empfohlene Standardpuffer verwendet. Diese sind dem Fachmann allgemein geläufig. Für den mRNA-Nachweis wurden „Whole Genome Chips“ der Fa. Affymetrix und für die microRNA unter anderem microRNA-Chips der Firma febit biomed verwendet.

35

Variante 2 (PCR-Genkarte)

Die im Total-RNA-Extrakt enthaltene microRNA wurde zur Synthese von cDNA verwendet. Je nach Menge der erhaltenen cDNA wurde diese bei Bedarf präamplifiziert. Anschließend wurde die cDNA auf eine Karte aufgetragen und eine quantitative PCR durchgeführt. Auf diese Weise konnte eine relative Quantifizierung der einzelnen cDNAs in Echtzeit über die relative Fluoreszenz zu mitamplifizierten Haushaltsgenen (also zu konstitutiv exprimierten microRNAs) erfolgen.

Für die einzelnen Verfahrensschritte wurden vom jeweiligen Anbieter der Genkarten empfohlene Standardpuffer verwendet. Diese sind dem Fachmann allgemein geläufig. Unter anderem wurden Genkarten der Firma Applied Biosystems verwendet.

Durch eine ergänzende Anwendung der Verfahren nach Variante 1 und Variante 2 wurden zahlreiche microRNAs identifiziert, deren Expression im Vergleich zu Proben, die von Patienten mit anderen nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder einer Speichererkrankung des Herzens stammten, modifiziert war.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer Adenovirus-induzierten Kardiomyopathie modifiziert ist, aufgelistet. Ferner ist in dieser Tabelle angegeben, welcher Art diese Modifikation ist. Dazu wurde unter Berücksichtigung der in den nachfolgenden Beispielen erläuterten Ergebnissen ein Punktwert berechnet und ermittelt, ob die Expression der jeweiligen microRNA hoch oder herunter reguliert war.

Ein Punktwert von 1 bedeutet, dass die beobachtete Expressionsmodifikation spezifisch für eine der betrachteten nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens ist und nur bei dieser deutlich verändert auftritt. MicroRNAs, denen ein Punktwert von 1 zugeordnet ist, sind daher spezifische Marker für eine Adenovirus-induzierte Kardiomyopathie. Ihre Markerfunktion können diese microRNAs durch eine erhöhte Expression (Hochregulation) oder eine verminderte Expression (Herunterregulation) ausüben. Ein Punktwert von 1 bezeichnet mit anderen Worten microRNAs, die eine eindeutige Identifizierung eines Krankheitsbildes ermöglichen, selbst wenn nicht bekannt ist, welcher Art die beobachtete Modifikation der Expression ist.

Ein Punktwert von 2 bedeutet, dass die beobachtete Expressionsmodifikation spezifisch für zwei der betrachteten nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens ist und nur bei diesen beiden Erkrankungen auftritt. Dabei ist die Expression im Falle der ersten dieser beiden Erkrankungen erhöht und im Falle der zweiten dieser beiden Erkrankungen erniedrigt. MicroRNAs, denen ein Punktwert von 2 zugeordnet ist, sind daher

spezifische Marker für eine Adenovirus-induzierte Kardiomyopathie, sofern zusätzlich bekannt ist, ob ihre Expression hochreguliert oder aber herunterreguliert ist. Ein Punktwert von 2 bezeichnet mit anderen Worten microRNAs, die eine eindeutige Identifizierung eines Krankheitsbildes ermöglichen, sofern zusätzlich bekannt ist, welcher Art die beobachtete
5 Modifikation der Expression ist.

Ein Punktwert von 3 bedeutet, dass die beobachtete Expressionsmodifikation signifikant für mehrere der betrachteten nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens ist. Dabei ist die Expression im Falle zweier Erkrankungen gleichläufig
10 modifiziert, also entweder erhöht oder erniedrigt. Bei allen anderen Erkrankungen, bei denen die Expressionsmodifikation ebenfalls signifikant ist, ist die Expression gegenläufig modifiziert, also entweder erniedrigt oder erhöht. MicroRNAs, denen ein Punktwert von 3 zugeordnet ist, sind daher für sich allein genommen unspezifische Marker für eine Adenovirus-induzierte Kardiomyopathie, da sie auch ein anderes Krankheitsbild anzeigen
15 könnten. Zusammen mit einem weiteren microRNA-Marker, der entweder spezifisch oder aber ebenfalls unspezifisch ist, lässt sich jedoch bereits eine eindeutige Bestimmung einer Adenovirus-induzierten Kardiomyopathie ermöglichen. Dies gilt im Falle eines weiteren unspezifischen Markers jedoch nur, sofern dessen Expression bei anderen weiteren Erkrankungen modifiziert ist als denjenigen weiteren Erkrankungen, bei denen die
20 Expression des ersten unspezifischen Markers modifiziert ist.

Ein Punktwert von 4 bedeutet, dass die beobachtete Expressionsmodifikation signifikant für genau zwei der betrachteten nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens ist. Dabei ist die Expression in beiden Fällen gleichläufig
25 modifiziert, also entweder erhöht oder erniedrigt. MicroRNAs, denen ein Punktwert von 4 zugeordnet ist, sind daher für sich allein genommen unspezifische Marker für eine Adenovirus-induzierte Kardiomyopathie, da sie auch ein anderes Krankheitsbild anzeigen könnten. Zusammen mit einem weiteren microRNA-Marker, der entweder spezifisch oder aber ebenfalls unspezifisch ist, lässt sich jedoch bereits eine eindeutige Bestimmung einer
30 Adenovirus-induzierten Kardiomyopathie ermöglichen. Dies gilt im Falle eines weiteren unspezifischen Markers jedoch nur, sofern dessen Expression bei einer anderen weiteren Erkrankung modifiziert ist als derjenigen weiteren Erkrankung, bei der die Expression des ersten unspezifischen Markers gleichermaßen modifiziert ist.

Tabelle 1: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Adenovirus-induzierten Kardiomyopathie.

microRNA	Punktzahl	Expressions-modifikation		
hsa-let-7a-5p			3	hoch
hsa-let-7b-5p			3	hoch

hsa-let-7c	2	hoch
hsa-let-7e-5p	2	hoch
hsa-let-7f-5p	3	hoch
hsa-let-7g-5p	2	herunter
hsa-miR-100-5p	4	hoch
hsa-miR-100-3p	2	herunter
hsa-miR-101-2	3	herunter
hsa-miR-106a-5p	1	herunter
hsa-miR-106b-3p	1	hoch
hsa-miR-1179	3	herunter
hsa-miR-1225-3p	2	herunter
hsa-miR-1231	1	hoch
hsa-miR-1243	3	herunter
hsa-miR-1255-1	3	herunter
hsa-miR-125a-3p	3	herunter
hsa-miR-125a-5p	4	herunter
hsa-miR-125b-1-3p	2	herunter
hsa-miR-125b-2-3p	1	hoch
hsa-miR-126-3p	3	herunter
hsa-miR-1260a	2	herunter
hsa-miR-1271-5p	1	hoch
hsa-miR-1275	2	hoch
hsa-miR-1290	3	herunter
hsa-miR-129-3p	1	hoch
hsa-miR-1296	1	hoch
hsa-miR-1303	1	hoch
hsa-miR-1305	3	herunter
hsa-miR-1307-3p	1	hoch
hsa-miR-130a-3p	3	hoch
hsa-miR-133a	1	hoch
hsa-miR-133b	2	hoch
hsa-miR-134	3	hoch
hsa-miR-135b-5p	3	herunter
hsa-miR-136-3p	2	hoch
hsa-miR-138-5p	2	herunter
hsa-miR-139-3p	2	hoch
hsa-miR-139-5p	1	herunter
hsa-miR-141-3p	2	herunter
hsa-miR-144-3p	3	hoch
hsa-miR-144-5p	3	hoch
hsa-miR-145-5p	4	hoch
hsa-miR-145-3p	1	hoch
hsa-miR-146a-5p	4	herunter
hsa-miR-150-5p	2	herunter
hsa-miR-151-3p	1	hoch
hsa-miR-151-5p	1	hoch
hsa-miR-152	3	herunter
hsa-miR-155-5p	3	herunter
hsa-miR-15a-5p	3	hoch
hsa-miR-15b-5p	2	hoch
hsa-miR-17-5p	1	herunter
hsa-miR-181a-2-3p	2	hoch
hsa-miR-181a-3p	2	hoch
hsa-miR-182-5p	3	herunter
hsa-miR-183-5p	1	hoch
hsa-miR-184	3	herunter
hsa-miR-186-5p	4	herunter
hsa-miR-187-3p	2	hoch
hsa-miR-18b-5p	2	hoch

hsa-miR-190a	3	herunter
hsa-miR-190b	3	herunter
hsa-miR-191-5p	1	herunter
hsa-miR-1915-5p	1	herunter
hsa-miR-192-5p	3	herunter
hsa-miR-193a-3p	4	herunter
hsa-miR-193b-5p	2	hoch
hsa-miR-194-5p	4	herunter
hsa-miR-196b-5p	2	herunter
hsa-miR-197-3p	3	hoch
hsa-miR-199a-3p	3	hoch
hsa-miR-199a-5p	3	hoch
hsa-miR-199b-5p	4	hoch
hsa-miR-19a-3p	3	herunter
hsa-miR-19b-3p	1	hoch
hsa-miR-200b-3p	2	hoch
hsa-miR-200c-3p	3	hoch
hsa-miR-202-3p	2	herunter
hsa-miR-203	3	herunter
hsa-miR-204-5p	2	herunter
hsa-miR-206	3	herunter
hsa-miR-208a	1	herunter
hsa-miR-208b	3	herunter
hsa-miR-20a-3p	1	hoch
hsa-miR-20b-5p	3	herunter
hsa-miR-21-5p	1	hoch
hsa-miR-210	3	hoch
hsa-miR-212-3p	1	herunter
hsa-miR-214-5p	1	hoch
hsa-miR-215	2	hoch
hsa-miR-219-5p	1	hoch
hsa-miR-22-3p	2	hoch
hsa-miR-222-3p	4	herunter
hsa-miR-22-5p	2	hoch
hsa-miR-23b-3p	3	hoch
hsa-miR-24-3p	2	hoch
hsa-miR-24-2-5p	2	hoch
hsa-miR-25-3p	3	herunter
hsa-miR-26b-5p	3	herunter
hsa-miR-27a-3p	3	herunter
hsa-miR-27a-5p	1	hoch
hsa-miR-27b-5p	2	hoch
hsa-miR-296-5p	3	hoch
hsa-miR-299-5p	1	hoch
hsa-miR-29a-3p	4	herunter
hsa-miR-29a-5p	2	hoch
hsa-miR-29b-2-5p	2	hoch
hsa-miR-29c-3p	2	herunter
hsa-miR-301b	3	herunter
hsa-miR-302a-5p	1	hoch
hsa-miR-302b-3p	1	herunter
hsa-miR-302c-3p	3	herunter
hsa-miR-30a-5p	1	hoch
hsa-miR-30a-3p	2	hoch
hsa-miR-30-5p	2	hoch
hsa-miR-30e-3p	2	hoch
hsa-miR-32-5p	3	herunter
hsa-miR-320a	4	herunter
hsa-miR-320b	1	hoch

hsa-miR-324-3p	1	herunter
hsa-miR-324-5p	2	herunter
hsa-miR-337-5p	2	hoch
hsa-miR-338-5p	2	herunter
hsa-miR-339-3p	2	hoch
hsa-miR-339-5p	3	hoch
hsa-miR-340-5p	2	herunter
hsa-miR-340-3p	2	hoch
hsa-miR-345-5p	4	herunter
hsa-miR-346	4	herunter
hsa-miR-34b-3p	1	hoch
hsa-miR-362-3p	2	herunter
hsa-miR-362-5p	3	herunter
hsa-miR-363-3p	2	herunter
hsa-miR-363-5p	3	hoch
hsa-miR-365a-3p	2	hoch
hsa-miR-369-3p	3	herunter
hsa-miR-370	2	hoch
hsa-miR-372	2	herunter
hsa-miR-373-3p	1	hoch
hsa-miR-374a-5p	3	herunter
hsa-miR-376a-3p	2	herunter
hsa-miR-376c	3	herunter
hsa-miR-378a-3p	2	hoch
hsa-miR-378a-5p	2	hoch
hsa-miR-382	3	hoch
hsa-miR-409-3p	2	hoch
hsa-miR-410	2	herunter
hsa-miR-411-5p	3	herunter
hsa-miR-422a	3	herunter
hsa-miR-424-3p	1	hoch
hsa-miR-425-5p	3	hoch
hsa-miR-452-5p	4	herunter
hsa-miR-455-3p	1	hoch
hsa-miR-483-3p	3	hoch
hsa-miR-483-5p	2	herunter
hsa-miR-485-3p	2	herunter
hsa-miR-486-5p	3	hoch
hsa-miR-488-3p	3	herunter
hsa-miR-491-5p	4	herunter
hsa-miR-493-3p	4	herunter
hsa-miR-494	3	herunter
hsa-miR-495	2	herunter
hsa-miR-497-5p	1	hoch
hsa-miR-499-3p	1	hoch
hsa-miR-499-5p	3	hoch
hsa-miR-502-3p	2	herunter
hsa-miR-503	1	hoch
hsa-miR-504	1	hoch

hsa-miR-505-3p	3	hoch
hsa-miR-511	3	herunter
hsa-miR-516a-3p	3	herunter
hsa-miR-517a-3p	2	hoch
hsa-miR-517c-3p	3	herunter
hsa-miR-518f-3p	3	herunter
hsa-miR-519b-3p	3	herunter
hsa-miR-519d	2	herunter
hsa-miR-520c-3p	2	herunter
hsa-miR-520e	4	hoch
hsa-miR-523-3p	3	herunter
hsa-miR-532-5p	3	hoch
hsa-miR-542-3p	2	herunter
hsa-miR-545-5p	3	herunter
hsa-miR-549	3	herunter
hsa-miR-551b-3p	2	herunter
hsa-miR-576-3p	3	herunter
hsa-miR-590-5p	3	herunter
hsa-miR-597	2	herunter
hsa-miR-598	2	herunter
hsa-miR-601	3	herunter
hsa-miR-616-5p	1	hoch
hsa-miR-618	3	herunter
hsa-miR-625-5p	2	herunter
hsa-miR-627	3	herunter
hsa-miR-628-5p	3	herunter
hsa-miR-638	2	herunter
hsa-miR-642-5p	2	herunter
hsa-miR-652-3p	1	hoch
hsa-miR-656	3	herunter
hsa-miR-660-5p	3	hoch
hsa-miR-664-3p	2	hoch
hsa-miR-708-5p	3	hoch
hsa-miR-744-3p	2	hoch
hsa-miR-758	3	herunter
hsa-miR-760	1	herunter
hsa-miR-767-3p	2	herunter
hsa-miR-769-5p	2	hoch
hsa-miR-874	3	hoch
hsa-miR-886-5p	2	herunter
hsa-miR-93-3p	3	hoch
hsa-miR-942	1	hoch
hsa-miR-95	3	herunter
hsa-miR-98	3	hoch
hsa-miR-99a-5p	4	hoch
hsa-miR-99a-3p	2	hoch
hsa-miR-99b-5p	4	hoch
hsa-miR-99b-3p	1	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 1 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger

5 Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Adenovirus-induzierten Kardiomyopathie.

Beispiel 2: Diagnose von Enterovirus-induzierten (Coxsackievirus-induzierten) Kardiomyopathien mittels einer Biopsieprobe

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Enterovirus-induzierten Kardiomyopathie bzw. einer Coxsackievirus-induzierten Kardiomyopathie als Spezialfall der Enterovirus-induzierten Kardiomyopathie erkrankt waren. Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 2: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Enterovirus-(Coxsackievirus-) induzierten Kardiomyopathie.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-let-7a-5p	3	herunter
hsa-let-7d-5p	1	herunter
hsa-let-7e-5p	1	herunter
hsa-let-7f-5p	3	herunter
hsa-let-7g-5p	2	hoch
hsa-mir-100-5p	3	hoch
hsa-miR-103a-3p	3	hoch
hsa-mir-106b-5p	1	hoch
hsa-miR-1-1	2	hoch
hsa-miR-125a-5p	3	hoch
hsa-mir-125b-5p	3	hoch
hsa-mir-130a-3p	3	herunter
hsa-mir-130b-3p	1	herunter
hsa-mir-132-3p	1	herunter
hsa-miR-133a	1	herunter
hsa-mir-135b-5p	3	hoch
hsa-mir-141-3p	2	herunter
hsa-miR-146b-5p	4	herunter
hsa-mir-148a-3p	1	hoch
hsa-miR-152	3	hoch
hsa-mir-15b-5p	2	herunter
hsa-mir-181c-5p	1	hoch
hsa-mir-190a	3	hoch
hsa-miR-193a-3p	4	herunter
hsa-mir-194-5p	4	hoch
hsa-mir-196b-5p	2	hoch
hsa-miR-199b-5p	4	hoch
hsa-mir-202-3p	2	hoch
hsa-miR-210	3	hoch
hsa-mir-214-3p	3	hoch
hsa-mir-21-5p	3	hoch
hsa-mir-222-3p	4	herunter
hsa-mir-224-5p	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-330-3p	4	hoch
hsa-miR-339-5p	3	herunter
hsa-miR-34c-5p	2	hoch
hsa-miR-361-5p	1	herunter
hsa-miR-362-5p	3	hoch
hsa-mir-365a-3p	2	herunter
hsa-mir-367-3p	1	hoch
hsa-miR-369-3p	1	hoch
hsa-miR-372	2	hoch
hsa-miR-375	1	hoch
hsa-mir-376a-3p	2	hoch
hsa-mir-382-5p	3	hoch
hsa-miR-383	2	hoch
hsa-miR-410	2	hoch
hsa-miR-422a	2	hoch
hsa-miR-433	3	hoch
hsa-mir-450a-5p	1	herunter
hsa-mir-451a	1	hoch
hsa-miR-484	1	herunter
hsa-miR-485-3p	2	hoch
hsa-mir-493-3p	4	herunter
hsa-miR-501-5p	1	herunter
hsa-miR-502-5p	1	herunter
hsa-mir-505-3p	3	herunter
hsa-miR-511	3	hoch
hsa-mir-517a-3p	1	herunter
hsa-miR-518b	2	herunter
hsa-miR-520e	4	hoch
hsa-miR-520f	1	hoch
hsa-mir-523-3p	1	hoch
hsa-miR-532-5p	2	herunter
hsa-miR-548a-3p	1	hoch
hsa-miR-548c-3p	1	hoch

hsa-mir-25-3p	4	hoch
hsa-mir-26b-5p	1	hoch
hsa-mir-27a-3p	3	hoch
hsa-mir-30a-5p	4	hoch
hsa-mir-30b-5p	2	herunter
hsa-mir-30d-5p	4	hoch
hsa-mir-30e-3p	3	hoch
hsa-mir-31-5p	1	herunter
hsa-miR-320a	4	herunter
hsa-miR-323-3p	2	herunter
hsa-miR-324-5p	1	hoch

hsa-mir-551b-3p	2	hoch
hsa-miR-576-3p	2	hoch
hsa-miR-579	1	herunter
hsa-miR-597	2	hoch
hsa-miR-627	1	hoch
hsa-miR-637	1	hoch
hsa-mir-642a-5p	1	hoch
hsa-mir-652-3p	2	herunter
hsa-mir-660-5p	1	herunter
hsa-mir-99b-5p	4	hoch

Beispiel 3: Diagnose von Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathien mit Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem mittels einer Biopsieprobe

5

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie erkrankt waren, später aber eine Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem erfolgte. Diese Patienten bedürfen keiner medikamentösen Behandlung der Virusinfektion. Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 3 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

15 **Tabelle 3: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie mit Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem.**

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-let-7a-5p	3	hoch
hsa-let-7f-5p	3	hoch
hsa-miR-1-1	2	herunter
hsa-mir-100-5p	4	hoch
hsa-miR-103a-3p	2	hoch
hsa-miR-107	1	herunter
hsa-miR-1179	3	herunter
hsa-miR-1243	3	herunter
hsa-mir-1244-1	1	hoch
hsa-miR-1255a	1	herunter
hsa-mir-1255-1	3	herunter
hsa-miR-125a-3p	3	herunter
hsa-miR-125a-5p	4	herunter
hsa-mir-126-5p	2	herunter
hsa-miR-127-5p	1	herunter
hsa-miR-1290	3	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-320a	4	herunter
hsa-miR-331-3p	1	hoch
hsa-miR-338-3p	1	hoch
hsa-miR-34c-5p	2	hoch
hsa-miR-361-5p	2	hoch
hsa-mir-363-5p	3	hoch
hsa-miR-369-3p	3	herunter
hsa-mir-374a-3p	2	herunter
hsa-mir-379-5p	2	hoch
hsa-mir-382-5p	3	hoch
hsa-mir-411-5p	3	herunter
hsa-miR-422a	2	herunter
hsa-mir-425-5p	3	hoch
hsa-miR-433	2	hoch
hsa-mir-451a	1	herunter
hsa-mir-454-3p	2	herunter

hsa-miR-1305	3	herunter
hsa-mir-130b-3p	2	hoch
hsa-mir-132-3p	2	hoch
hsa-mir-135a-5p	2	herunter
hsa-mir-135b-5p	3	herunter
hsa-miR-140-3p	1	herunter
hsa-miR-140-5p	1	herunter
hsa-miR-142-3p	1	hoch
hsa-mir-143-3p	2	herunter
hsa-mir-145-5p	1	hoch
hsa-mir-146a-5p	4	herunter
hsa-mir-148b-5p	2	herunter
hsa-miR-152	3	herunter
hsa-mir-15a-5p	3	hoch
hsa-mir-16-5p	2	herunter
hsa-mir-182-5p	3	herunter
hsa-mir-186-5p	4	herunter
hsa-mir-187-3p	3	hoch
hsa-miR-190b	3	herunter
hsa-mir-192-5p	3	herunter
hsa-miR-193a-3p	4	herunter
hsa-mir-193b-3p	2	hoch
hsa-mir-194-5p	4	herunter
hsa-mir-195-5p	2	herunter
hsa-miR-198	1	hoch
hsa-miR-199a-3p	2	hoch
hsa-miR-199a-5p	3	hoch
hsa-mir-19a-3p	2	herunter
hsa-mir-19b-1-5p	1	herunter
hsa-mir-202-3p	3	herunter
hsa-miR-206	3	herunter
hsa-mir-20a-5p	2	herunter
hsa-mir-20b-5p	3	herunter
hsa-miR-210	3	hoch
hsa-mir-212-3p	2	hoch
hsa-mir-214-3p	1	herunter
hsa-mir-222-3p	4	herunter
hsa-mir-25-3p	3	herunter
hsa-mir-26a-5p	2	herunter
hsa-mir-26b-5p	3	herunter
hsa-miR-28-3p	2	hoch
hsa-mir-302c-3p	2	herunter
hsa-mir-32-5p	3	herunter

hsa-miR-483-3p	3	hoch
hsa-mir-488-3p	3	herunter
hsa-miR-489	2	herunter
hsa-miR-490-3p	2	hoch
hsa-miR-491-5p	4	herunter
hsa-miR-494	3	herunter
hsa-miR-499-5p	3	hoch
hsa-mir-500a-5p	2	hoch
hsa-miR-501-5p	1	hoch
hsa-miR-502-5p	2	hoch
hsa-miR-512-3p	1	herunter
hsa-miR-516a-3p	3	herunter
hsa-mir-517c-3p	3	herunter
hsa-mir-518e-3p	1	herunter
hsa-mir-518f-3p	3	herunter
hsa-miR-520e	4	hoch
hsa-mir-523-3p	3	herunter
hsa-miR-532-5p	2	hoch
hsa-mir-545-5p	3	herunter
hsa-miR-549	3	herunter
hsa-miR-579	2	hoch
hsa-miR-590-3p	2	herunter
hsa-miR-590-5p	3	herunter
hsa-miR-601	3	herunter
hsa-miR-618	3	herunter
hsa-mir-625-3p	2	herunter
hsa-miR-627	3	herunter
hsa-miR-628-3p	1	herunter
hsa-miR-636	1	herunter
hsa-miR-656	3	herunter
hsa-mir-660-5p	3	hoch
hsa-miR-671-3p	2	hoch
hsa-mir-708-5p	3	hoch
hsa-miR-720	2	hoch
hsa-miR-758	3	herunter
hsa-miR-885-5p	1	hoch
hsa-miR-886-5p	2	hoch
hsa-mir-9-5p	2	hoch
hsa-mir-93-5p	2	herunter
hsa-miR-95	3	herunter
hsa-miR-98	3	hoch
hsa-mir-99a-5p	4	hoch
hsa-mir-99b-5p	4	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabellen 2 oder 3 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Enterovirus-
5 (Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie, insbesondere einer Enterovirus- (Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie mit Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem.

Beispiel 4: Diagnose von Enterovirus-(Coxsackievirus-) induzierten Kardiomyopathien ohne Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem mittels einer Biopsieprobe

5

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie erkrankt waren, bei denen aber später keine Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem erfolgte, so dass sich eine behandlungsbedürftige

10 Viruspersistenz entwickelte.

Eine Unterscheidung zwischen Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie mit Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem und solchen ohne Spontanelimination des Virus ist aus wirtschaftlichen Gründen besonders interessant.

15 Denn bei derartigen Erkrankungen ohne Spontanelimination des Virus ist eine Beta-Interferon-Therapie zur Viruselimination erforderlich. Eine solche Therapie kostet rund 20.000 Euro pro Jahr. Wenn also frühzeitig auf einfachem Wege festgestellt werden kann, dass eine Spontanelimination des Enterovirus-(Coxsackievirus-) durch das patienteneigene Immunsystem erfolgt, können diese Kosten einer dann unnötigen Beta-Interferon-Therapie

20 eingespart werden.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 4 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1

25 verwiesen.

Tabelle 4: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie ohne Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-let-7a-5p	3	herunter
hsa-let-7b-5p	3	herunter
hsa-let-7c	1	herunter
hsa-let-7e-5p	1	herunter
hsa-let-7f-5p	3	herunter
hsa-let-7g-5p	2	hoch
hsa-miR-1-1	2	hoch
hsa-mir-100-3p	2	hoch
hsa-miR-101-2	3	hoch
hsa-miR-103a-3p	2	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-339-3p	2	herunter
hsa-miR-339-5p	3	herunter
hsa-mir-340-5p	2	hoch
hsa-miR-361-5p	1	herunter
hsa-miR-362-3p	2	hoch
hsa-miR-362-5p	3	hoch
hsa-mir-363-3p	2	hoch
hsa-mir-365a-3p	2	herunter
hsa-mir-367-3p	1	hoch
hsa-miR-369-3p	1	hoch

hsa-mir-10b-3p	2	hoch
hsa-miR-1179	3	hoch
hsa-miR-1225-3p	2	hoch
hsa-miR-1243	3	hoch
hsa-miR-1246	1	herunter
hsa-miR-1253	1	hoch
hsa-mir-1255-1	3	hoch
hsa-mir-125b-1-3p	2	hoch
hsa-mir-126-3p	3	hoch
hsa-mir-1260a	2	hoch
hsa-miR-1262	1	hoch
hsa-mir-126-5p	2	hoch
hsa-miR-1275	2	herunter
hsa-miR-128	1	hoch
hsa-miR-1290	3	hoch
hsa-miR-1305	3	hoch
hsa-mir-130a-3p	3	herunter
hsa-mir-130b-3p	1	herunter
hsa-mir-132-3p	1	herunter
hsa-miR-133a	1	herunter
hsa-miR-133b	2	herunter
hsa-miR-134	3	herunter
hsa-mir-135a-5p	2	hoch
hsa-mir-135b-5p	3	hoch
hsa-mir-136-3p	2	herunter
hsa-mir-138-5p	2	hoch
hsa-miR-139-5p	2	hoch
hsa-miR-140-5p	2	hoch
hsa-miR-142-3p	2	herunter
hsa-mir-144-3p	3	herunter
hsa-mir-144-5p	3	herunter
hsa-mir-148b-5p	2	hoch
hsa-mir-149-5p	1	herunter
hsa-mir-150-5p	2	hoch
hsa-miR-152	3	hoch
hsa-mir-155-5p	3	hoch
hsa-mir-15a-5p	3	herunter
hsa-mir-15b-5p	2	herunter
hsa-mir-16-5p	2	hoch
hsa-mir-16-1-3p	2	herunter
hsa-mir-181a-2-3p	2	herunter
hsa-mir-181a-3p	2	herunter
hsa-mir-181c-5p	1	hoch
hsa-mir-182-5p	3	hoch
hsa-miR-184	3	hoch
hsa-mir-186-5p	2	hoch
hsa-mir-18b-5p	2	herunter
hsa-mir-190a	3	hoch
hsa-miR-190b	3	hoch
hsa-mir-191-5p	2	hoch
hsa-mir-192-5p	3	hoch
hsa-mir-193b-3p	1	herunter
hsa-mir-193b-5p	2	herunter

hsa-miR-370	2	herunter
hsa-mir-373-3p	2	herunter
hsa-mir-374a-5p	3	hoch
hsa-mir-374a-3p	2	hoch
hsa-miR-375	1	hoch
hsa-mir-376a-3p	2	hoch
hsa-miR-376c	3	hoch
hsa-mir-378a-3p	2	herunter
hsa-mir-378a-5p	2	herunter
hsa-mir-379-5p	2	herunter
hsa-miR-381	2	hoch
hsa-mir-382-5p	3	herunter
hsa-miR-409-3p	2	herunter
hsa-miR-410	2	hoch
hsa-mir-411-5p	3	hoch
hsa-miR-422a	2	hoch
hsa-mir-425-5p	3	herunter
hsa-mir-425-3p	2	herunter
hsa-miR-433	2	herunter
hsa-miR-449a	1	hoch
hsa-mir-450a-5p	1	herunter
hsa-mir-451a	1	hoch
hsa-mir-454-3p	2	hoch
hsa-miR-483-3p	3	herunter
hsa-miR-483-5p	2	hoch
hsa-miR-484	1	herunter
hsa-miR-485-3p	2	hoch
hsa-miR-486-3p	2	herunter
hsa-miR-486-5p	3	herunter
hsa-miR-487a	1	hoch
hsa-miR-487b	1	hoch
hsa-mir-488-3p	3	hoch
hsa-miR-489	2	hoch
hsa-miR-490-3p	2	herunter
hsa-miR-494	3	hoch
hsa-miR-495	2	hoch
hsa-miR-499-5p	3	herunter
hsa-mir-500a-5p	2	herunter
hsa-miR-501-5p	1	herunter
hsa-miR-502-3p	2	hoch
hsa-miR-502-5p	1	herunter
hsa-mir-505-3p	3	herunter
hsa-miR-511	3	hoch
hsa-miR-515-3p	1	hoch
hsa-miR-516a-3p	3	hoch
hsa-mir-517c-3p	3	hoch
hsa-miR-518a-3p	1	hoch
hsa-miR-518b	2	herunter
hsa-mir-518f-3p	3	hoch
hsa-mir-519a-3p	2	hoch
hsa-miR-519b-3p	3	hoch
hsa-miR-519d	2	hoch
hsa-mir-519e-3p	1	hoch

hsa-mir-195-5p	2	hoch
hsa-mir-196b-5p	2	hoch
hsa-mir-197-3p	3	herunter
hsa-miR-199a-3p	2	herunter
hsa-miR-199a-5p	3	herunter
hsa-miR-199b-5p	3	herunter
hsa-mir-19a-3p	2	hoch
hsa-mir-19b-3p	2	herunter
hsa-mir-200b-3p	2	herunter
hsa-mir-200c-3p	3	herunter
hsa-mir-202-3p	2	hoch
hsa-mir-204-5p	1	hoch
hsa-miR-206	3	hoch
hsa-miR-208b	3	hoch
hsa-mir-20a-5p	2	hoch
hsa-mir-20b-5p	3	hoch
hsa-miR-210	3	herunter
hsa-mir-212-3p	2	herunter
hsa-miR-215	2	herunter
hsa-mir-218-5p	1	hoch
hsa-mir-22-3p	2	herunter
hsa-mir-224-5p	1	herunter
hsa-mir-23b-3p	3	herunter
hsa-mir-24-3p	2	herunter
hsa-mir-24-2-5p	2	herunter
hsa-mir-25-3p	3	hoch
hsa-mir-26a-5p	1	hoch
hsa-mir-26b-5p	1	hoch
hsa-mir-27a-3p	3	hoch
hsa-mir-27b-3p	1	hoch
hsa-mir-27b-5p	2	herunter
hsa-miR-28-3p	2	herunter
hsa-miR-296-5p	3	herunter
hsa-mir-29a-3p	2	hoch
hsa-mir-29a-5p	2	herunter
hsa-mir-29b-2-5p	2	herunter
hsa-miR-301b	3	hoch
hsa-mir-302a-3p	1	hoch
hsa-mir-302c-3p	2	hoch
hsa-mir-30a-3p	2	herunter
hsa-mir-30b-5p	2	herunter
hsa-mir-30e-3p	2	herunter
hsa-mir-31-5p	1	herunter
hsa-mir-32-5p	3	hoch
hsa-miR-323-3p	2	herunter
hsa-miR-324-3p	2	hoch
hsa-miR-324-5p	1	hoch
hsa-miR-330-3p	4	hoch
hsa-miR-331-5p	1	hoch
hsa-miR-337-5p	2	hoch
hsa-miR-338-5p	2	hoch

hsa-miR-520c-3p	2	hoch
hsa-miR-520d-3p	2	herunter
hsa-miR-520e	3	herunter
hsa-miR-520f	1	hoch
hsa-mir-522-3p	2	herunter
hsa-mir-523-3p	1	hoch
hsa-miR-532-5p	2	herunter
hsa-miR-542-3p	2	hoch
hsa-miR-543	1	herunter
hsa-mir-545-5p	3	hoch
hsa-miR-548a-3p	1	hoch
hsa-miR-548c-3p	1	hoch
hsa-miR-549	3	hoch
hsa-mir-551b-3p	2	hoch
hsa-miR-576-3p	2/3	herunter/hoch
hsa-miR-579	1	herunter
hsa-miR-590-3p	2	hoch
hsa-miR-590-5p	3	hoch
hsa-miR-597	2	hoch
hsa-miR-598	2	hoch
hsa-miR-601	3	hoch
hsa-miR-604	1	herunter
hsa-miR-618	3	hoch
hsa-mir-625-5p	2	hoch
hsa-mir-625-3p	2	hoch
hsa-miR-627	1	hoch
hsa-miR-628-5p	3	hoch
hsa-miR-638	2	hoch
hsa-mir-642a-5p	1	hoch
hsa-miR-651	1	hoch
hsa-miR-653	1	hoch
hsa-miR-656	3	hoch
hsa-mir-660-5p	1	herunter
hsa-mir-664-3p	2	herunter
hsa-miR-671-3p	2	herunter
hsa-mir-708-5p	3	herunter
hsa-mir-744-3p	2	herunter
hsa-miR-758	3	hoch
hsa-mir-766-3p	2	herunter
hsa-miR-767-3p	2	hoch
hsa-miR-769-5p	2	herunter
hsa-miR-874	3	herunter
hsa-miR-886-3p	1	herunter
hsa-mir-9-5p	2	herunter
hsa-mir-93-5p	2	hoch
hsa-mir-93-3p	3	herunter
hsa-miR-95	3	hoch
hsa-miR-98	3	herunter
hsa-mir-99a-5p	2	herunter
hsa-mir-99a-3p	2	herunter
hsa-mir-99b-5p	2	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 4 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie, insbesondere einer Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie ohne Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem.

Beispiel 5: Diagnose einer Amyloidose des Herzens mittels einer Biopsieprobe

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Amyloidose des Herzens erkrankt waren.

Eine Amyloidose ist eine typische Speichererkrankung des Herzens und ist durch Amyloidablagerungen im Herzmuskel gekennzeichnet.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Amyloidose modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 5 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 5: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Amyloidose des Herzens.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1227	2	hoch
hsa-miR-1229	3	hoch
hsa-miR-1234	3	hoch
hsa-miR-1237	2	hoch
hsa-miR-1248	1	herunter
hsa-miR-1469	4	hoch
hsa-miR-152	4	herunter
hsa-mir-192-3p	3	hoch
hsa-miR-1976	3	hoch
hsa-mir-205-5p	2	hoch
hsa-miR-206	4	herunter
hsa-miR-208b	3	herunter
hsa-miR-28-5p	4	herunter
hsa-miR-320c	2	herunter
hsa-miR-328	3	hoch
hsa-miR-34c-3p	3	hoch
hsa-mir-376a-3p	1	herunter
hsa-mir-378a-3p	4	herunter
hsa-miR-423-5p	1	hoch
hsa-miR-483-3p	4	hoch
hsa-miR-485-3p	1	hoch

hsa-miR-499-3p	4	herunter
hsa-miR-542-5p	1	herunter
hsa-miR-602	3	hoch
hsa-miR-634	3	hoch
hsa-miR-657	1	hoch
hsa-mir-877-3p	3	hoch
hsa-miR-885-3p	1	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 5 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Speichererkrankung des Herzens, insbesondere einer Amyloidose des Herzens.

Beispiel 6: Diagnose einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen mittels einer Biopsieprobe

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer intramyokardialen Entzündung mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen erkrankt waren.

Ein erhöhtes Aufkommen von Entzündungszellen liegt dann vor, wenn im entzündeten Gewebe mehr als 14 Entzündungszellen pro mm² Gewebe vorhanden sind. Man spricht hierbei von einer Borderline-Myokarditis. Lassen sich zusätzlich noch histologisch Myozytenuntergänge nachweisen, spricht man von einer aktiven/akuten Myokarditis. Eine aktive Myokarditis liegt auch dann vor, wenn der histologische Nachweis eines Entzündungszellen-assoziierten Untergangs von Kardiomyozyten ohne Überschreiten der oben genannten Zellanzahl vorliegt.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 6 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 6: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-let-7d-5p	1	herunter
hsa-let-7e-5p	1	herunter
hsa-miR-1202	4	hoch
hsa-mir-1226-3p	3	herunter
hsa-miR-1276	1	hoch

hsa-mir-135b-3p	4	hoch
hsa-miR-1469	4	hoch
hsa-miR-152	4	herunter
hsa-mir-187-5p	4	hoch
hsa-mir-1915-3p	1	hoch
hsa-miR-206	4	herunter
hsa-miR-28-5p	4	herunter
hsa-mir-30d-5p	1	herunter
hsa-miR-320b	4	hoch
hsa-miR-371-5p	1	hoch
hsa-mir-378a-3p	4	herunter
hsa-miR-423-3p	1	herunter
hsa-miR-499-3p	4	herunter
hsa-miR-499-5p	1	herunter
hsa-mir-551b-5p	1	hoch
hsa-miR-630	1	hoch
hsa-miR-718	4	herunter
hsa-miR-921	1	hoch
hsa-mir-99a-5p	1	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 6 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Myokarditis mit einem hohen
5 Aufkommen an Entzündungszellen.

Beispiel 7: Diagnose einer Riesenzellmyokarditis mittels einer Biopsieprobe

10

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Riesenzellmyokarditis erkrankt waren.

15

Eine Riesenzellmyokarditis ist durch das Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen begleitend zu einer akuten Myokarditis im Herzmuskel gekennzeichnet. Da unbehandelte Riesenzellmyokarditiden meist einen fatalen Verlauf nehmen, muss diese Form der akuten Myokarditiden genau bestimmt werden, was bisher nur durch histologische Begutachtung von Paraffinschnitten möglich ist. Allerdings gelingt der Nachweis der mehrkernigen Riesenzellen nur selten. In Verdachtsfällen müssen oft 10 und mehr Herzmuskelbiopsien
20 aufgeschnitten werden, damit ein histologischer Beleg gefunden werden kann, was fast kein kardiologisches Zentrum weltweit durchführt.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Riesenzellmyokarditis modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 7 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

5 **Tabelle 7: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Riesenzellmyokarditis.**

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1224-3p	2	hoch
hsa-mir-1226-3p	3	hoch
hsa-mir-1228-3p	3	hoch
hsa-miR-1229	3	hoch
hsa-miR-1234	3	hoch
hsa-miR-1249	3	hoch
hsa-mir-1260a	3	hoch
hsa-miR-1281	2	hoch
hsa-mir-145-5p	1	herunter
hsa-miR-146b-5p	1	hoch
hsa-miR-1825	1	hoch
hsa-miR-1913	3	hoch
hsa-miR-1976	3	hoch
hsa-miR-208b	3	herunter
hsa-mir-2116-3p	3	hoch
hsa-mir-21-3p	1	hoch
hsa-mir-214-3p	4	hoch
hsa-mir-26b-5p	2	herunter
hsa-miR-296-3p	2	hoch
hsa-mir-29c-3p	1	herunter
hsa-mir-30a-5p	1	herunter
hsa-mir-30e-5p	1	herunter
hsa-miR-328	3	hoch
hsa-miR-422a	1	herunter
hsa-mir-449b-3p	2	hoch
hsa-miR-483-3p	4	hoch
hsa-miR-491-3p	2	herunter
hsa-miR-521	1	hoch
hsa-miR-532-3p	2	hoch
hsa-miR-574-3p	2	hoch
hsa-miR-634	3	hoch
hsa-mir-642a-5p	1	hoch
hsa-miR-663b	1	hoch
hsa-mir-7-1-3p	1	hoch
hsa-mir-7-2-3p	2	hoch
hsa-mir-744-5p	1	herunter
hsa-mir-766-3p	2	hoch
hsa-mir-877-3p	3	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 7 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Riesenzellmyokarditis.

Beispiel 8: Diagnose einer virusfreien, dilatativen Kardiomyopathie mit oder ohne Entzündung des Myokards mittels einer Biopsieprobe

5

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer virusfreien, dilatativen Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards oder an einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards erkrankt waren.

10

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen dilatativen Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 8 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

15 **Tabelle 8: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer dilatativen Kardiomyopathie mit oder ohne Entzündung des Myokards.**

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-let-7a-2-3p	1	herunter
hsa-let-7f-5p	1	hoch
hsa-let-7g-5p	2	hoch
hsa-miR-1180	1	hoch
hsa-miR-1181	4	herunter
hsa-miR-1183	1	hoch
hsa-miR-1202	4	hoch
hsa-miR-1207-3p	1	hoch
hsa-miR-1224-3p	2	herunter
hsa-miR-1225-3p	4	herunter
hsa-miR-1226-3p	3	herunter
hsa-miR-1227	2	herunter
hsa-miR-1228-3p	3	herunter
hsa-miR-1229	3	herunter
hsa-miR-1233-1	4	herunter
hsa-miR-1234	3	herunter
hsa-miR-1236	4	herunter
hsa-miR-1237	2	herunter
hsa-miR-1247-5p	1	herunter
hsa-miR-1249	3	herunter
hsa-miR-125a-3p	3	hoch
hsa-miR-1260a	3	herunter
hsa-miR-126-3p	1	hoch
hsa-miR-1266	4	hoch
hsa-miR-1280	2	herunter
hsa-miR-1281	2	herunter
hsa-miR-1285-3p	1	hoch
hsa-miR-1291	1	hoch
hsa-miR-129-1-3p	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-221-3p	1	herunter
hsa-miR-2277-3p	1	herunter
hsa-miR-26b-5p	2	hoch
hsa-miR-28-3p	4	hoch
hsa-miR-296-3p	2	herunter
hsa-miR-299-5p	2	herunter
hsa-miR-30a-3p	1	hoch
hsa-miR-30c-1-3p	1	hoch
hsa-miR-320b	4	hoch
hsa-miR-320c	2	hoch
hsa-miR-320d	1	hoch
hsa-miR-326	4	herunter
hsa-miR-328	3	herunter
hsa-miR-330-3p	4	herunter
hsa-miR-331-3p	1	herunter
hsa-miR-339-5p	1	herunter
hsa-miR-340-3p	1	herunter
hsa-miR-346	4	herunter
hsa-miR-34c-3p	3	herunter
hsa-miR-363-3p	1	hoch
hsa-miR-363-5p	3	herunter
hsa-miR-365a-3p	4	herunter
hsa-miR-449b-3p	2	herunter
hsa-miR-455-3p	1	hoch
hsa-miR-484	1	herunter
hsa-miR-485-5p	1	hoch
hsa-miR-490-3p	4	hoch
hsa-miR-490-5p	1	hoch
hsa-miR-524-5p	1	hoch

hsa-miR-129-3p	1	herunter
hsa-mir-130b-3p	4	hoch
hsa-mir-135b-3p	4	hoch
hsa-mir-135b-5p	1	herunter
hsa-mir-136-3p	1	herunter
hsa-mir-144-3p	2	hoch
hsa-mir-146a-5p	1	hoch
hsa-miR-1470	4	herunter
hsa-miR-1471	1	hoch
hsa-mir-150-5p	1	herunter
hsa-miR-151-3p	1	hoch
hsa-miR-1539	1	herunter
hsa-mir-181b-5p	1	hoch
hsa-mir-181c-5p	1	hoch
hsa-miR-181d	1	hoch
hsa-mir-1909-5p	1	herunter
hsa-miR-1910	4	herunter
hsa-miR-1913	3	herunter
hsa-mir-191-3p	1	hoch
hsa-mir-1914-5p	4	herunter
hsa-mir-192-3p	3	herunter
hsa-mir-196b-3p	1	herunter
hsa-miR-1976	3	herunter
hsa-mir-205-5p	2	herunter
hsa-miR-208b	3	hoch
hsa-miR-210	1	hoch
hsa-mir-2115-3p	1	hoch
hsa-mir-2116-3p	3	herunter
hsa-mir-21-5p	1	hoch
hsa-miR-219-5p	3	hoch

hsa-miR-532-3p	2	herunter
hsa-miR-532-5p	1	hoch
hsa-miR-548d-3p	4	herunter
hsa-mir-550a-3p	4	herunter
hsa-miR-551a	1	herunter
hsa-miR-574-3p	2	herunter
hsa-mir-593-5p	4	herunter
hsa-miR-596	4	herunter
hsa-miR-602	3	herunter
hsa-mir-616-5p	4	herunter
hsa-mir-629-3p	1	herunter
hsa-miR-631	1	herunter
hsa-miR-634	3	herunter
hsa-miR-636	1	herunter
hsa-mir-664-3p	4	herunter
hsa-mir-664-5p	1	hoch
hsa-miR-668	1	herunter
hsa-mir-675-3p	1	herunter
hsa-miR-718	4	herunter
hsa-miR-720	1	herunter
hsa-mir-7-2-3p	2	herunter
hsa-mir-744-3p	1	herunter
hsa-mir-766-3p	2	herunter
hsa-mir-877-3p	3	herunter
hsa-miR-885-5p	1	herunter
hsa-miR-886-3p	4	hoch
hsa-miR-891a	1	herunter
hsa-mir-92b-3p	4	herunter
hsa-miR-940	1	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 8 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie.

Beispiel 9: Diagnose einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie mittels einer Biopsieprobe

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie erkrankt waren.

Das Erythrovirus, das eine derartige Kardiomyopathie verursacht, tritt in zwei Subtypen auf, wobei der Genotyp 1 als Parvovirus B19 bzw. Erythrovirus B19 bekannt ist. Bei Myokardinfektionen spielt das Parvovirus jedoch nur eine untergeordnete Rolle, so dass vorliegend keine Unterscheidung des Erythrovirus in seine Genotypen erfolgen soll.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 9 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

5

Tabelle 9: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1280	2	hoch
hsa-mir-192-3p	3	herunter
hsa-mir-195-5p	1	herunter
hsa-miR-491-3p	2	hoch
hsa-miR-671-3p	1	hoch
hsa-miR-765	1	herunter
hsa-miR-886-3p	4	hoch
hsa-mir-96-5p	1	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 9 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie.

Beispiel 10: Diagnose einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards und mit normaler Ejektionsfraktion mittels einer Biopsieprobe

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards und mit normaler Ejektionsfraktion erkrankt waren.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 10 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 10: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards und mit normaler Ejektionsfraktion.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-100-5p	3	herunter
hsa-mir-105-5p	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-218-5p	1	herunter
hsa-miR-219-5p	3	herunter

hsa-mir-10b-5p	1	herunter
hsa-miR-1-1	3	herunter
hsa-mir-122-5p	1	herunter
hsa-miR-125a-5p	3	herunter
hsa-mir-125b-5p	3	herunter
hsa-miR-129-5p	1	herunter
hsa-mir-130a-3p	3	herunter
hsa-miR-133b	2	herunter
hsa-mir-145-5p	2	hoch
hsa-mir-147a	1	herunter
hsa-miR-152	3	herunter
hsa-miR-153	1	herunter
hsa-mir-155-5p	2	herunter
hsa-mir-17-5p	1	hoch
hsa-mir-182-3p	1	herunter
hsa-mir-182-5p	3	herunter
hsa-mir-187-3p	1	herunter
hsa-mir-18b-5p	1	herunter
hsa-mir-195-5p	3	herunter
hsa-miR-198	1	herunter
hsa-miR-199b-5p	1	herunter
hsa-mir-200a-3p	1	herunter
hsa-miR-203	2	herunter
hsa-mir-205-5p	1	herunter
hsa-miR-208a	3	herunter
hsa-miR-210	3	herunter
hsa-mir-214-3p	3	herunter

hsa-mir-23a-3p	2	herunter
hsa-mir-26a-5p	3	herunter
hsa-mir-26b-5p	3	herunter
hsa-mir-27a-3p	3	herunter
hsa-mir-27b-3p	3	herunter
hsa-miR-28-5p	1	herunter
hsa-mir-29c-3p	3	herunter
hsa-mir-301a-3p	2	herunter
hsa-mir-302b-5p	1	herunter
hsa-miR-324-5p	3	herunter
hsa-miR-325	1	herunter
hsa-miR-326	1	herunter
hsa-miR-329	1	herunter
hsa-miR-338-3p	2	herunter
hsa-miR-34c-5p	2	herunter
hsa-miR-361-5p	3	herunter
hsa-miR-369-3p	1	herunter
hsa-miR-369-5p	1	herunter
hsa-miR-371-3p	1	herunter
hsa-mir-374a-5p	3	herunter
hsa-miR-375	1	herunter
hsa-miR-376b	1	herunter
hsa-miR-381	1	herunter
hsa-mir-382-5p	3	herunter
hsa-miR-383	2	herunter
hsa-miR-433	3	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 10 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie, insbesondere einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards und mit normaler Ejektionsfraktion.

Beispiel 11: Diagnose einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards und mit eingeschränkter Ejektionsfraktion mittels einer Biopsieprobe

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards und mit eingeschränkter Ejektionsfraktion erkrankt waren.

Die bei den Patienten beobachtete Ejektionsfraktion betrug weniger als 50 % einer normalen Ejektionsfraktion.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 11 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

5 **Tabelle 11: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards und mit eingeschränkter Ejektionsfraktion.**

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-100-5p	3	hoch
hsa-mir-106b-5p	3	hoch
hsa-miR-1-1	3	hoch
hsa-miR-125a-5p	3	hoch
hsa-mir-125b-5p	3	hoch
hsa-mir-126-3p	3	hoch
hsa-mir-126-5p	4	hoch
hsa-mir-130a-3p	3	hoch
hsa-mir-130b-3p	3	hoch
hsa-miR-140-5p	4	hoch
hsa-miR-146b-5p	4	hoch
hsa-mir-148b-3p	1	hoch
hsa-miR-151-3p	4	hoch
hsa-miR-152	3	hoch
hsa-mir-15a-5p	4	hoch
hsa-mir-15b-5p	3	hoch
hsa-mir-16-5p	3	hoch
hsa-mir-181b-5p	3	hoch
hsa-miR-181d	4	hoch
hsa-mir-182-5p	3	hoch
hsa-mir-186-5p	4	hoch
hsa-mir-18a-5p	1	hoch
hsa-mir-190a	4	hoch
hsa-miR-193a-3p	4	hoch
hsa-mir-195-5p	3	hoch
hsa-mir-197-3p	4	hoch
hsa-miR-199a-3p	1	hoch
hsa-mir-19a-3p	2	hoch
hsa-mir-204-5p	4	hoch

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-208a	3	hoch
hsa-mir-20a-5p	1	hoch
hsa-miR-210	3	hoch
hsa-mir-214-3p	3	hoch
hsa-mir-22-3p	4	hoch
hsa-mir-224-5p	1	hoch
hsa-mir-23b-3p	3	hoch
hsa-mir-25-3p	4	hoch
hsa-mir-26a-5p	3	hoch
hsa-mir-26b-5p	3	hoch
hsa-mir-27a-3p	3	hoch
hsa-mir-27b-3p	3	hoch
hsa-miR-299-5p	2	hoch
hsa-mir-29c-3p	3	hoch
hsa-mir-30a-3p	4	hoch
hsa-mir-30e-5p	4	hoch
hsa-miR-324-3p	4	hoch
hsa-miR-328	3	hoch
hsa-miR-338-3p	2	hoch
hsa-miR-342-3p	1	hoch
hsa-miR-361-5p	3	hoch
hsa-mir-365a-3p	1	hoch
hsa-mir-374a-5p	3	hoch
hsa-mir-378a-5p	1	hoch
hsa-mir-379-5p	1	hoch
hsa-mir-411-5p	1	hoch
hsa-mir-425-3p	4	hoch
hsa-mir-425-5p	1	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 11 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie, insbesondere einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards und mit eingeschränkter Ejektionsfraktion.

15 Beispiel 12: Diagnose einer entzündungsinduzierten Kardiomyopathie mittels einer Biopsieprobe

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer entzündungsinduzierten Kardiomyopathie erkrankt waren.

- 5 Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen entzündungsinduzierten Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 12 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 12: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer entzündungsinduzierten Kardiomyopathie.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1-1	3	herunter
hsa-miR-103a-3p	3	herunter
hsa-mir-106b-5p	3	herunter
hsa-mir-126-3p	3	herunter
hsa-mir-146a-5p	1	herunter
hsa-mir-149-5p	1	herunter
hsa-miR-152	3	herunter
hsa-mir-15b-5p	3	herunter
hsa-mir-16-5p	3	herunter
hsa-mir-17-3p	1	herunter
hsa-mir-181b-5p	3	herunter
hsa-mir-195-5p	3	herunter
hsa-mir-19a-3p	2	herunter
hsa-mir-23b-3p	3	herunter
hsa-mir-26b-5p	3	herunter
hsa-mir-27b-3p	3	herunter
hsa-miR-296-5p	4	herunter
hsa-miR-328	3	herunter
hsa-miR-372	2	herunter
hsa-mir-374a-5p	3	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 12 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer entzündungsinduzierten Kardiomyopathie.

Beispiel 13: Diagnose einer viralinduzierten Kardiomyopathie mittels einer Biopsieprobe

- 20 Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer viralinduzierten Kardiomyopathie (hervorgerufen durch ein Erythrovirus oder ein Enterovirus) erkrankt waren.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen viralinduzierten Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 13 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

5

Tabelle 13: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer viralinduzierten Kardiomyopathie.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-100-5p	3	hoch
hsa-miR-103a-3p	3	hoch
hsa-mir-106b-5p	3	hoch
hsa-miR-1-1	3	hoch
hsa-miR-125a-5p	3	hoch
hsa-mir-126-5p	4	hoch
hsa-mir-130a-3p	3	hoch
hsa-mir-130b-3p	3	hoch
hsa-miR-133b	2	hoch
hsa-miR-140-5p	4	hoch
hsa-miR-146b-5p	4	hoch
hsa-miR-151-3p	4	hoch
hsa-miR-152	3	hoch
hsa-mir-15a-5p	4	hoch
hsa-mir-15b-5p	3	hoch
hsa-mir-16-5p	3	hoch
hsa-mir-181b-5p	3	hoch
hsa-miR-181d	4	hoch
hsa-mir-182-5p	3	hoch
hsa-mir-186-5p	4	hoch
hsa-mir-190a	4	hoch
hsa-mir-191-5p	1	hoch
hsa-miR-193a-3p	4	hoch
hsa-mir-194-5p	4	hoch
hsa-mir-195-5p	3	hoch
hsa-mir-197-3p	4	hoch
hsa-miR-203	2	hoch
hsa-mir-204-5p	4	hoch
hsa-miR-208a	3	hoch
hsa-miR-210	3	hoch
hsa-mir-214-3p	3	hoch

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-21-5p	3	hoch
hsa-miR-219-5p	3	hoch
hsa-mir-22-3p	4	hoch
hsa-mir-23a-3p	2	hoch
hsa-mir-23b-3p	3	hoch
hsa-mir-24-3p	1	hoch
hsa-mir-26a-5p	3	hoch
hsa-mir-26b-5p	3	hoch
hsa-mir-27a-3p	3	hoch
hsa-mir-27b-3p	3	hoch
hsa-mir-29c-3p	3	hoch
hsa-mir-301a-3p	2	hoch
hsa-mir-302d-3p	1	hoch
hsa-mir-30a-3p	4	hoch
hsa-mir-30a-5p	4	hoch
hsa-mir-30b-5p	1	hoch
hsa-mir-30c-5p	1	hoch
hsa-mir-30d-5p	4	hoch
hsa-mir-30e-3p	3	hoch
hsa-mir-30e-5p	4	hoch
hsa-miR-324-3p	4	hoch
hsa-miR-324-5p	3	hoch
hsa-miR-328	3	hoch
hsa-miR-34c-5p	2	hoch
hsa-miR-361-5p	3	hoch
hsa-miR-362-5p	1	hoch
hsa-miR-372	2	hoch
hsa-mir-374a-5p	3	hoch
hsa-mir-382-5p	3	hoch
hsa-mir-425-3p	4	hoch
hsa-miR-433	3	hoch

10 In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 13 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer viralinduzierten Kardiomyopathie.

Beispiel 14: Diagnose einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen mittels einer Blutzellenprobe

Der Nachweis spezifischer Genexpression oder microRNAs für verschiedene Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathie kann auch in Blutzellen erfolgen. Das entsprechende Muster der exprimierten Nukleinsäuren in Blutzellen unterscheidet sich deutlich von dem in Herzmuskelbiopsien.

Patienten, die an einer Myokarditis mit histologischem Nachweis von Myozytenuntergängen neben einem entzündlichen Infiltrat oder einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen erkrankt waren, wurde eine Blutprobe entnommen. Das Blut wird in speziellen Röhrchen abgenommen (PAXgene). Dabei erfolgt schon die Lyse der Erythrozyten, und die restlichen zellulären Bestandteile werden RNA-schonend stabilisiert. Anschließend werden die zellulären Bestandteile abzentrifugiert und gewaschen. Danach wird die RNA aus diesen zellulären Bestandteilen nach Protokoll isoliert, so dass ein Total-RNA-Extrakt analog zu Beispiel 1 gewonnen und nach den dort erläuterten Verfahren weiterverarbeitet und analysiert wird. Diese Verfahrensschritte wurden wiederum nach Standardmethoden durchgeführt, die dem Fachmann allgemein bekannt sind.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 14 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 14: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1202	2	herunter
hsa-miR-1224-3p	2	hoch
hsa-miR-1224-5p	2	herunter
hsa-miR-1246	3	herunter
hsa-miR-1247-5p	1	hoch
hsa-miR-1249	1	hoch
hsa-miR-125b-2-3p	1	hoch
hsa-miR-1275	1	herunter
hsa-miR-1280	2	hoch
hsa-miR-1281	2	hoch
hsa-miR-1322	1	hoch
hsa-miR-1470	1	hoch
hsa-miR-150-5p	2	hoch
hsa-miR-181a-2-3p	2	hoch

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-410	1	hoch
hsa-miR-421	2	hoch
hsa-miR-425-3p	3	herunter
hsa-miR-454-5p	1	hoch
hsa-miR-483-3p	2	hoch
hsa-miR-491-3p	1	herunter
hsa-miR-494	2	herunter
hsa-miR-495	1	hoch
hsa-miR-497-3p	2	hoch
hsa-miR-497-5p	1	hoch
hsa-miR-499-3p	2	hoch
hsa-miR-518b	2	hoch
hsa-miR-532-3p	2	hoch
hsa-miR-550a-5p	2	herunter

hsa-mir-187-5p	1	hoch
hsa-miR-1913	2	hoch
hsa-miR-193a-5p	2	herunter
hsa-mir-196b-3p	1	hoch
hsa-mir-214-3p	1	hoch
hsa-miR-296-3p	3	herunter
hsa-miR-296-5p	2	hoch
hsa-miR-323-3p	1	hoch
hsa-miR-329	2	hoch
hsa-miR-330-3p	1	hoch
hsa-mir-34a-3p	1	hoch
hsa-miR-34c-3p	1	hoch
hsa-miR-362-3p	2	hoch

hsa-mir-551b-3p	2	hoch
hsa-mir-584-5p	2	herunter
hsa-mir-593-5p	2	hoch
hsa-miR-603	2	hoch
hsa-miR-634	2	hoch
hsa-mir-642a-5p	2	hoch
hsa-miR-665	1	herunter
hsa-mir-744-5p	1	herunter
hsa-miR-767-3p	2	hoch
hsa-miR-922	1	hoch
hsa-miR-939	2	herunter
hsa-mir-99b-5p	1	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 14 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen.

Beispiel 15: Diagnose einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen ohne Myozytenuntergänge (Borderline-Myokarditis) mittels einer Blutzellenprobe

Es wurde analog zu Beispiel 14 vorgegangen, nur dass die Blutzellenproben Patienten entnommen wurden, die erhöhte Entzündungszellen ohne einen histologischen Nachweis von Myozytenuntergängen (Borderline-Myokarditis) im Herzmuskel aufwiesen.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 15 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 15: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen ohne Myozytenuntergänge.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1182	3	herunter
hsa-miR-1225-5p	2	herunter
hsa-mir-1226-3p	2	hoch
hsa-mir-1228-3p	2	hoch
hsa-miR-1234	1	hoch
hsa-miR-1253	2	hoch
hsa-mir-1254-1	2	herunter
hsa-miR-125a-3p	2	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-365a-5p	2	herunter
hsa-miR-370	2	herunter
hsa-miR-371-3p	1	hoch
hsa-miR-371-5p	2	herunter
hsa-mir-373-5p	2	herunter
hsa-miR-409-3p	2	herunter
hsa-miR-489	1	hoch
hsa-mir-505-3p	1	hoch

hsa-mir-1260a	2	hoch	hsa-mir-506-3p	2	hoch
hsa-miR-1266	2	herunter	hsa-miR-512-5p	2	hoch
hsa-mir-1271-5p	1	hoch	hsa-miR-513a-5p	2	herunter
hsa-miR-1288	2	hoch	hsa-miR-513b	2	herunter
hsa-mir-129-1-3p	1	hoch	hsa-mir-513c-5p	2	herunter
hsa-miR-129-3p	1	hoch	hsa-mir-516b-5p	2	herunter
hsa-miR-1303	2	herunter	hsa-mir-518c-5p	2	herunter
hsa-mir-1307-3p	2	herunter	hsa-mir-519e-3p	1	hoch
hsa-miR-1323	2	herunter	hsa-miR-542-5p	2	hoch
hsa-miR-1324	2	hoch	hsa-miR-548a-3p	1	hoch
hsa-mir-135a-3p	2	herunter	hsa-miR-548c-3p	1	hoch
hsa-miR-1469	2	herunter	hsa-miR-548d-3p	2	hoch
hsa-miR-1471	2	herunter	hsa-miR-551a	2	hoch
hsa-mir-150-3p	2	herunter	hsa-miR-557	2	herunter
hsa-mir-15b-3p	1	hoch	hsa-miR-558	2	hoch
hsa-mir-181a-3p	1	hoch	hsa-mir-570-3p	2	hoch
hsa-mir-181c-3p	3	hoch	hsa-mir-589-3p	2	hoch
hsa-miR-188-3p	2	hoch	hsa-mir-589-5p	2	hoch
hsa-mir-1915-3p	2	herunter	hsa-miR-607	2	hoch
hsa-mir-192-3p	2	hoch	hsa-mir-616-5p	2	hoch
hsa-mir-195-3p	2	herunter	hsa-miR-658	2	herunter
hsa-miR-198	2	herunter	hsa-mir-659-3p	2	herunter
hsa-mir-2114-5p	2	hoch	hsa-mir-664-5p	2	herunter
hsa-mir-2116-3p	2	hoch	hsa-miR-671-5p	2	herunter
hsa-mir-21-3p	2	hoch	hsa-mir-7-1-3p	2	hoch
hsa-miR-219-5p	2	hoch	hsa-miR-720	1	herunter
hsa-miR-2276	2	herunter	hsa-mir-7-2-3p	1	hoch
hsa-mir-30c-1-3p	1	herunter	hsa-mir-766-3p	1	hoch
hsa-miR-320a	2	herunter	hsa-miR-770-5p	2	hoch
hsa-miR-320b	4	herunter	hsa-mir-888-3p	2	hoch
hsa-miR-320c	2	herunter	hsa-mir-888-5p	2	hoch
hsa-miR-338-3p	1	hoch	hsa-miR-891a	1	hoch
hsa-mir-363-5p	1	herunter	hsa-mir-93-5p	1	herunter

Beispiel 16: Diagnose einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen mit nachweisbaren Myozytenuntergängen (aktive/akute Myokarditis) mittels einer Blutzellenprobe

Es wurde analog zu Beispiel 14 vorgegangen, nur dass die Blutzellenproben Patienten entnommen wurden, die eine erhöhte Anzahl von Entzündungszellen mit einen histologischen Nachweis von Myozytenuntergängen im Herzmuskel aufwiesen.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 16 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 16: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen mit Myozytenuntergängen.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1202	2	herunter
hsa-mir-1247-5p	1	hoch
hsa-mir-125b-2-3p	1	hoch
hsa-miR-1275	1	herunter
hsa-miR-1280	2	hoch
hsa-miR-1322	1	hoch
hsa-miR-1470	1	hoch
hsa-mir-187-5p	1	hoch
hsa-miR-1913	2	hoch
hsa-mir-196b-3p	1	hoch
hsa-mir-214-3p	1	hoch
hsa-miR-296-5p	2	hoch
hsa-miR-410	1	hoch
hsa-mir-454-5p	1	hoch
hsa-miR-491-3p	1	herunter
hsa-miR-494	2	herunter
hsa-mir-497-5p	1	hoch
hsa-miR-518b	2	hoch
hsa-mir-642a-5p	2	hoch
hsa-miR-665	1	herunter
hsa-miR-767-3p	2	hoch
hsa-miR-922	1	hoch
hsa-miR-939	2	herunter
hsa-mir-99b-5p	1	hoch

5

Beispiel 17: Diagnose eines entzündungsfreien Herzmuskels mittels einer Blutzellenprobe

Es wurde analog zu Beispiel 14 vorgegangen, nur dass die Blutzellenproben Patienten entnommen wurden, die kein erhöhtes Aufkommen von Entzündungszellen im Herzen aufwiesen.

10

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einem entzündungsfreien Herzmuskel vorliegen, sind in der nachfolgenden Tabelle 17 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

15

Tabelle 17: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einem entzündungsfreien Herzmuskel.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-105-3p	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-361-5p	2	hoch

hsa-miR-107	2	hoch
hsa-mir-10b-3p	1	herunter
hsa-miR-1225-5p	2	hoch
hsa-mir-122-5p	1	herunter
hsa-miR-1236	1	herunter
hsa-miR-1265	1	herunter
hsa-mir-1269a	1	herunter
hsa-miR-1282	1	herunter
hsa-miR-1293	1	herunter
hsa-miR-1294	1	herunter
hsa-miR-1322	2	herunter
hsa-miR-134	1	hoch
hsa-mir-143-5p	1	herunter
hsa-mir-146a-5p	1	hoch
hsa-miR-146b-5p	1	hoch
hsa-miR-152	1	hoch
hsa-mir-155-5p	2	hoch
hsa-mir-15b-3p	1	herunter
hsa-mir-185-3p	1	herunter
hsa-mir-1915-5p	2	herunter
hsa-mir-19b-3p	1	hoch
hsa-mir-23a-3p	2	hoch
hsa-mir-24-3p	2	hoch
hsa-mir-27a-5p	2	herunter
hsa-miR-297	2	herunter
hsa-mir-302b-3p	1	herunter
hsa-mir-302c-3p	1	herunter
hsa-miR-302f	1	herunter
hsa-mir-32-3p	1	herunter
hsa-mir-34a-5p	1	herunter
hsa-mir-34b-5p	2	herunter

hsa-mir-374b-3p	1	hoch
hsa-mir-377-5p	1	hoch
hsa-mir-380-5p	1	hoch
hsa-miR-409-3p	2	hoch
hsa-miR-409-5p	1	hoch
hsa-miR-422a	2	hoch
hsa-miR-449a	1	herunter
hsa-mir-452-5p	2	hoch
hsa-miR-485-5p	1	herunter
hsa-mir-488-3p	2	hoch
hsa-miR-502-3p	3	hoch
hsa-miR-509-3-5p	1	hoch
hsa-miR-512-3p	1	herunter
hsa-miR-515-3p	1	herunter
hsa-mir-518f-5p	3	hoch
hsa-miR-520a-3p	2	herunter
hsa-miR-520a-5p	1	hoch
hsa-miR-526a	2	hoch
hsa-miR-555	2	hoch
hsa-miR-574-5p	2	herunter
hsa-mir-593-3p	1	herunter
hsa-miR-608	2	herunter
hsa-miR-613	1	herunter
hsa-miR-617	2	herunter
hsa-mir-629-3p	1	herunter
hsa-miR-645	1	herunter
hsa-mir-708-3p	1	hoch
hsa-miR-892b	1	herunter
hsa-miR-933	1	hoch
hsa-miR-938	1	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 17 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung eines entzündungsfreien

5

Herzmuskels.

Beispiel 18: Diagnose einer Amyloidose des Herzens mittels einer Blutzellenprobe

- 10 Es wurde analog zu Beispiel 14 vorgegangen, nur dass die Blutzellenproben Patienten entnommen wurden, die an einer Amyloidose des Herzens erkrankt waren.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Amyloidose modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 18 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf

15 die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 18: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Amyloidose des Herzens.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1182	3	hoch
hsa-miR-1246	3	hoch
hsa-miR-1282	1	hoch
hsa-miR-1293	4	hoch
hsa-mir-16-5p	1	hoch
hsa-mir-181c-3p	3	herunter
hsa-miR-1912	3	herunter
hsa-mir-194-5p	2	herunter
hsa-miR-296-3p	3	hoch
hsa-miR-383	4	hoch
hsa-miR-501-3p	2	herunter
hsa-mir-593-3p	4	hoch
hsa-miR-618	1	hoch
hsa-miR-760	4	hoch
hsa-mir-99b-3p	4	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 18 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Speichererkrankung des Herzens, insbesondere einer Amyloidose des Herzens.

Beispiel 19: Diagnose einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie mit oder ohne Entzündung des Myokards mittels einer Blutzellenprobe

Es wurde analog zu Beispiel 14 vorgegangen, nur dass die Blutzellenproben Patienten entnommen wurden, die an einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards oder an einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards erkrankt waren.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen dilatativen Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 19 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 19: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer dilatativen Kardiomyopathie mit oder ohne Entzündung des Myokards in Blutzellen.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-let-7a-2-3p	1	herunter
hsa-let-7d-3p	1	hoch
hsa-let-7e-3p	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-320a	2	hoch
hsa-miR-320b	4	herunter
hsa-mir-323b-5p	1	hoch

hsa-let-7e-5p	1	hoch
hsa-miR-103a-3p	1	herunter
hsa-mir-105-5p	2	herunter
hsa-miR-1182	3	hoch
hsa-miR-1183	2	hoch
hsa-miR-1200	1	herunter
hsa-miR-1202	2	hoch
hsa-miR-1207-3p	1	herunter
hsa-miR-1224-3p	2	herunter
hsa-miR-1224-5p	2	hoch
hsa-miR-1225-5p	2	hoch
hsa-mir-1226-3p	2	herunter
hsa-mir-1228-3p	2	herunter
hsa-miR-1231	1	hoch
hsa-miR-1248	2	hoch
hsa-miR-1253	2	herunter
hsa-mir-1254-1	2	hoch
hsa-miR-125a-3p	2	hoch
hsa-mir-125b-1-3p	1	hoch
hsa-mir-125b-5p	1	herunter
hsa-mir-1260a	2	herunter
hsa-miR-1261	1	hoch
hsa-miR-1266	2	hoch
hsa-mir-1268a	2	hoch
hsa-mir-1270-1	1	hoch
hsa-miR-1280	2	herunter
hsa-miR-1281	2	herunter
hsa-miR-1288	2	herunter
hsa-miR-1293	4	hoch
hsa-miR-129-5p	1	hoch
hsa-miR-1303	2	hoch
hsa-mir-1306-3p	1	hoch
hsa-mir-1307-3p	2	hoch
hsa-miR-1321	1	hoch
hsa-miR-1323	2	hoch
hsa-miR-1324	2	herunter
hsa-miR-134	1	hoch
hsa-mir-135a-3p	2	hoch
hsa-mir-136-3p	2	hoch
hsa-mir-136-5p	1	herunter
hsa-miR-1469	2	hoch
hsa-mir-146a-5p	1	hoch
hsa-miR-146b-5p	1	hoch
hsa-miR-1471	2	hoch
hsa-mir-150-3p	2	hoch
hsa-mir-150-5p	2	herunter
hsa-miR-1539	1	herunter
hsa-mir-17-5p	1	hoch
hsa-mir-181a-2-3p	2	herunter
hsa-mir-181c-3p	3	herunter
hsa-miR-184	1	hoch
hsa-miR-188-3p	2	herunter
hsa-mir-18a-3p	2	herunter

hsa-miR-324-5p	1	herunter
hsa-miR-329	2	herunter
hsa-miR-331-3p	1	herunter
hsa-miR-339-5p	2	herunter
hsa-mir-33b-3p	1	herunter
hsa-mir-34a-5p	1	hoch
hsa-miR-361-3p	2	herunter
hsa-miR-362-3p	2	herunter
hsa-mir-365a-5p	2	hoch
hsa-miR-370	2	hoch
hsa-miR-371-5p	2	hoch
hsa-mir-373-5p	2	hoch
hsa-mir-378a-5p	1	herunter
hsa-miR-383	4	hoch
hsa-miR-409-3p	2	hoch
hsa-miR-421	2	herunter
hsa-miR-422a	1	herunter
hsa-mir-425-3p	3	hoch
hsa-mir-432-5p	1	hoch
hsa-miR-483-3p	2	herunter
hsa-miR-483-5p	2	hoch
hsa-miR-484	2	herunter
hsa-mir-488-5p	2	herunter
hsa-miR-494	2	hoch
hsa-mir-497-3p	2	herunter
hsa-miR-498	1	hoch
hsa-miR-499-3p	2	herunter
hsa-miR-504	1	herunter
hsa-mir-506-3p	2	herunter
hsa-miR-512-5p	2	herunter
hsa-miR-513a-5p	2	hoch
hsa-miR-513b	2	hoch
hsa-mir-513c-5p	2	hoch
hsa-mir-516b-5p	2	hoch
hsa-miR-518b	2	herunter
hsa-mir-518c-5p	2	hoch
hsa-miR-519d	2	herunter
hsa-miR-521	2	herunter
hsa-miR-526a	1	hoch
hsa-miR-532-3p	2	herunter
hsa-mir-541-5p	1	hoch
hsa-miR-542-5p	2	herunter
hsa-miR-548d-3p	2	herunter
hsa-mir-550a-3p	1	herunter
hsa-mir-550a-5p	2	hoch
hsa-miR-551a	2	herunter
hsa-mir-551b-3p	2	herunter
hsa-mir-551b-5p	2	hoch
hsa-miR-557	2	hoch
hsa-miR-558	2	herunter
hsa-miR-566	1	herunter
hsa-mir-570-3p	2	herunter
hsa-mir-584-5p	2	hoch

hsa-mir-1911-3p	1	herunter
hsa-miR-1912	3	herunter
hsa-miR-1913	2	herunter
hsa-mir-191-3p	1	hoch
hsa-mir-1915-3p	2	hoch
hsa-mir-192-3p	2	herunter
hsa-miR-193a-5p	2	hoch
hsa-mir-193b-5p	1	hoch
hsa-mir-194-3p	1	hoch
hsa-mir-195-3p	2	hoch
hsa-miR-1976	2	herunter
hsa-miR-198	2	hoch
hsa-miR-199a-3p	2	hoch
hsa-miR-199b-3p	2	hoch
hsa-mir-202-3p	1	hoch
hsa-mir-205-3p	1	hoch
hsa-mir-205-5p	2	herunter
hsa-mir-20a-5p	1	hoch
hsa-miR-2113	1	hoch
hsa-mir-2114-5p	2	herunter
hsa-mir-21-3p	2	herunter
hsa-mir-21-5p	1	hoch
hsa-miR-219-2-3p	1	hoch
hsa-miR-219-5p	2	herunter
hsa-mir-221-3p	1	hoch
hsa-mir-222-3p	1	hoch
hsa-mir-223-3p	1	herunter
hsa-miR-2276	2	hoch
hsa-mir-2277-3p	1	herunter
hsa-mir-23a-5p	2	hoch
hsa-mir-25-5p	1	hoch
hsa-mir-27a-3p	3	hoch
hsa-mir-27b-3p	2	hoch
hsa-mir-27b-5p	1	hoch
hsa-miR-296-3p	3	hoch
hsa-miR-296-5p	2	herunter
hsa-miR-298	1	hoch
hsa-miR-299-3p	1	hoch
hsa-mir-302c-5p	1	hoch
hsa-mir-302d-5p	1	hoch
hsa-mir-30a-5p	1	hoch
hsa-mir-30b-3p	2	hoch
hsa-mir-30c-2-3p	1	hoch

hsa-mir-589-3p	2	herunter
hsa-mir-589-5p	2	herunter
hsa-mir-593-3p	4	hoch
hsa-mir-593-5p	2	herunter
hsa-miR-596	1	herunter
hsa-miR-603	2	herunter
hsa-miR-604	1	hoch
hsa-miR-607	2	herunter
hsa-miR-608	1	hoch
hsa-mir-616-3p	1	hoch
hsa-mir-616-5p	2	herunter
hsa-mir-625-3p	2	herunter
hsa-miR-628-3p	1	hoch
hsa-miR-630	1	hoch
hsa-miR-634	2	herunter
hsa-miR-637	2	hoch
hsa-miR-641	1	herunter
hsa-mir-642a-5p	2	herunter
hsa-miR-645	1	hoch
hsa-miR-658	2	hoch
hsa-mir-659-3p	2	hoch
hsa-miR-662	1	herunter
hsa-mir-664-5p	2	hoch
hsa-miR-671-5p	2	hoch
hsa-miR-711	1	hoch
hsa-mir-7-1-3p	2	herunter
hsa-miR-760	4	hoch
hsa-miR-765	1	hoch
hsa-miR-767-3p	2	herunter
hsa-miR-769-3p	1	hoch
hsa-miR-770-5p	2	herunter
hsa-mir-877-5p	2	hoch
hsa-miR-885-3p	1	hoch
hsa-mir-888-3p	2	herunter
hsa-mir-888-5p	2	herunter
hsa-miR-892b	1	herunter
hsa-miR-920	1	hoch
hsa-mir-92a-2-5p	1	hoch
hsa-mir-92b-3p	2	herunter
hsa-miR-936	2	hoch
hsa-miR-939	2	hoch
hsa-miR-940	1	herunter
hsa-mir-99b-3p	4	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 19 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer virusfreien dilatativen

Beispiel 20: Diagnose einer ciHHV6-induzierten Kardiomyopathie mittels einer Blutzellenprobe

Es wurde analog zu Beispiel 14 vorgegangen, nur dass die Blutzellenproben Patienten entnommen wurden, die an einer ciHHV6-induzierten Kardiomyopathie erkrankt waren.

ciHHV6 bezeichnet eine Sonderform des humanen Herpesvirus 6. Dieses Virus hat die Eigenschaft, sich in die Chromosomen des Wirts einzulagern; man spricht hier von chromosomaler Integration des HHV6 (ciHHV6).

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen ciHHV6-induzierten Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 20 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 20: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer HHV6-induzierten Kardiomyopathie in Blutzellen.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-103a-2-5p	1	hoch
hsa-mir-106b-3p	1	hoch
hsa-miR-1257	1	herunter
hsa-miR-1258	1	herunter
hsa-miR-128	1	hoch
hsa-miR-1299	1	herunter
hsa-miR-140-3p	2	hoch
hsa-mir-141-3p	1	herunter
hsa-miR-151-3p	1	hoch
hsa-mir-182-5p	1	hoch
hsa-mir-183-5p	1	hoch
hsa-mir-185-5p	1	hoch
hsa-miR-188-5p	1	hoch
hsa-mir-18a-3p	2	hoch
hsa-mir-191-5p	1	hoch
hsa-mir-192-5p	1	hoch
hsa-mir-194-5p	2	hoch
hsa-mir-196b-5p	1	herunter
hsa-miR-199a-3p	2	herunter
hsa-miR-199b-3p	2	herunter
hsa-miR-203	1	herunter
hsa-miR-210	1	hoch
hsa-mir-2116-3p	2	herunter
hsa-mir-221-5p	1	hoch
hsa-mir-25-3p	1	hoch
hsa-mir-27a-3p	3	herunter
hsa-mir-27b-3p	2	herunter
hsa-mir-29a-5p	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-423-3p	1	hoch
hsa-mir-425-3p	3	hoch
hsa-mir-425-5p	1	hoch
hsa-miR-484	2	hoch
hsa-miR-486-5p	2	hoch
hsa-mir-500a-3p	1	hoch
hsa-miR-501-3p	2	hoch
hsa-miR-502-3p	1	hoch
hsa-mir-514a-3p	1	hoch
hsa-mir-517b-3p	1	hoch
hsa-mir-517c-3p	1	hoch
hsa-miR-518a-3p	1	hoch
hsa-mir-519a-3p	1	hoch
hsa-miR-520e	1	hoch
hsa-miR-520f	1	hoch
hsa-miR-524-3p	1	hoch
hsa-miR-525-3p	1	hoch
hsa-miR-525-5p	1	hoch
hsa-miR-532-5p	1	hoch
hsa-miR-548k	1	hoch
hsa-miR-576-5p	1	herunter
hsa-miR-578	1	hoch
hsa-miR-585	1	hoch
hsa-miR-606	1	herunter
hsa-miR-610	1	herunter
hsa-miR-619	1	hoch
hsa-miR-620	2	herunter
hsa-miR-650	1	hoch

hsa-mir-29c-5p	1	hoch
hsa-miR-320c	2	hoch
hsa-miR-324-3p	1	hoch
hsa-miR-339-3p	1	hoch
hsa-miR-339-5p	2	hoch
hsa-mir-345-5p	1	hoch
hsa-miR-361-3p	2	hoch
hsa-miR-362-5p	1	hoch
hsa-miR-375	1	herunter
hsa-miR-376b	1	herunter

hsa-mir-652-3p	1	hoch
hsa-miR-653	1	herunter
hsa-mir-708-3p	1	hoch
hsa-miR-759	1	herunter
hsa-miR-886-5p	1	hoch
hsa-miR-889	1	herunter
hsa-mir-92a-3p	1	hoch
hsa-mir-92b-3p	2	hoch
hsa-mir-93-3p	1	hoch
hsa-mir-941-1	1	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 20 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer HHV6-induzierten Kardiomyopathie, insbesondere einer Kardiomyopathie mit ciHHV6-Ausprägung.

Beispiel 21: Diagnose einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards mittels einer Blutserumprobe

10

Der Nachweis spezifischer microRNAs für verschiedene Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathie kann auch in Serum erfolgen. Das entsprechende Muster der exprimierten Nukleinsäuren im Serum unterscheidet sich von dem in Herzmuskelbiopsien oder in Blutzellen.

15

Patienten, die an einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards erkrankt waren, wurde eine Blutprobe entnommen. Diese Blutprobe wurde zur Gerinnung gebracht und durch eine Zentrifugation in Blutserum und zelluläre Bestandteile aufgetrennt. Diese Verfahrensschritte wurden wiederum nach Standardmethoden durchgeführt, die dem Fachmann allgemein bekannt sind.

20

Aus dem Blutserum wurde dann ein Total-RNA-Extrakt analog zu Beispiel 1 gewonnen und nach den dort erläuterten Verfahren weiterverarbeitet und analysiert.

25

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei solchen dilatativen Kardiomyopathien modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 21 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 21: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer dilatativen Kardiomyopathie mit oder ohne Entzündung des Myokards.

30

microRNA	Punktzahl	Expressions-modifikation
hsa-let-7b-5p	1	herunter
hsa-let-7i-3p	1	hoch
hsa-mir-105-5p	1	herunter
hsa-miR-1-1	1	herunter
hsa-miR-1178	1	herunter
hsa-miR-1200	1	herunter
hsa-miR-1202	2	hoch
hsa-miR-1224-3p	2	herunter
hsa-miR-1249	1	herunter
hsa-mir-1255-1	1	herunter
hsa-mir-125b-1-3p	3	hoch
hsa-mir-125b-2-3p	1	herunter
hsa-miR-1275	1	herunter
hsa-miR-1296	1	herunter
hsa-miR-1301	1	hoch
hsa-miR-1305	1	herunter
hsa-miR-1322	1	herunter
hsa-miR-133b	1	herunter
hsa-mir-135a-3p	1	herunter
hsa-miR-139-5p	1	hoch
hsa-miR-146b-5p	1	herunter
hsa-mir-148a-3p	1	hoch
hsa-mir-149-3p	1	herunter
hsa-mir-187-5p	1	hoch
hsa-mir-18b-5p	1	hoch
hsa-mir-191-3p	1	herunter
hsa-mir-191-5p	1	herunter
hsa-mir-197-3p	1	herunter
hsa-mir-204-5p	1	hoch
hsa-mir-214-3p	1	hoch
hsa-miR-2278	2	herunter
hsa-mir-23b-3p	1	herunter
hsa-mir-26a-1-3p	1	hoch
hsa-mir-26a-5p	1	herunter
hsa-miR-297	1	herunter
hsa-mir-3124-5p	1	hoch
hsa-miR-3131	1	herunter
hsa-mir-3135a	1	hoch
hsa-miR-3147	2	herunter
hsa-mir-3150b-3p	1	herunter
hsa-miR-3151	1	herunter
hsa-miR-3154	1	herunter
hsa-mir-3157-5p	1	hoch
hsa-mir-3162-5p	1	herunter
hsa-miR-3163	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressions-modifikation
hsa-mir-33b-5p	1	hoch
hsa-mir-340-3p	2	herunter
hsa-miR-342-5p	1	herunter
hsa-miR-361-5p	1	herunter
hsa-miR-3616-5p	1	hoch
hsa-miR-3650	1	herunter
hsa-miR-3652	1	herunter
hsa-miR-3673	2	hoch
hsa-miR-3679-3p	1	herunter
hsa-miR-3686	1	hoch
hsa-mir-374a-5p	1	herunter
hsa-mir-376a-5p	1	hoch
hsa-miR-3936	1	herunter
hsa-miR-3941	1	herunter
hsa-miR-412	1	herunter
hsa-mir-425-5p	1	herunter
hsa-miR-4257	1	herunter
hsa-miR-4270	1	herunter
hsa-miR-4281	1	herunter
hsa-miR-4310	1	hoch
hsa-mir-431-5p	1	hoch
hsa-miR-4316	1	herunter
hsa-miR-4319	1	herunter
hsa-miR-449a	1	hoch
hsa-mir-449b-3p	1	herunter
hsa-mir-452-3p	1	hoch
hsa-mir-454-5p	2	herunter
hsa-miR-455-3p	1	hoch
hsa-miR-496	1	herunter
hsa-miR-510	1	herunter
hsa-miR-518d-3p	1	herunter
hsa-miR-520c-3p	2	hoch
hsa-mir-522-3p	1	hoch
hsa-miR-532-3p	1	herunter
hsa-miR-548a-5p	3	hoch
hsa-miR-548k	1	herunter
hsa-miR-572	1	herunter
hsa-miR-590-3p	2	hoch
hsa-miR-592	1	herunter
hsa-miR-595	2	herunter
hsa-miR-610	1	herunter
hsa-miR-614	1	herunter
hsa-miR-621	1	hoch
hsa-miR-628-3p	1	herunter
hsa-miR-665	1	herunter

hsa-miR-3185	1	herunter
hsa-miR-3200-3p	1	hoch
hsa-miR-323b-5p	1	hoch
hsa-mir-33b-3p	1	hoch

hsa-miR-676-5p	1	hoch
hsa-miR-935	1	hoch
hsa-mir-93-5p	1	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 21 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer virusfreien dilatativen Kardiomyopathie.

Beispiel 22: Diagnose einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen mittels einer Blutserumprobe

Es wurde analog zu Beispiel 21 vorgegangen, nur dass die Blutserumproben Patienten entnommen wurden, die an einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen erkrankt waren. Analog zählt hierzu der histologische Nachweis von entzündungszell-assoziiertem Untergang von Kardiomyozyten ohne Überschreiten der oben genannten Zellanzahl.

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 22 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 22: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-101-2	1	herunter
hsa-miR-1202	2	herunter
hsa-miR-1224-3p	2	hoch
hsa-mir-1245a	1	herunter
hsa-miR-1252	1	herunter
hsa-miR-1256	1	herunter
hsa-mir-125b-1-3p	3	hoch
hsa-miR-1263	1	herunter
hsa-mir-1268a	1	hoch
hsa-miR-1273c	1	herunter
hsa-miR-1290	1	hoch
hsa-mir-129-1-3p	1	herunter

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-346	1	herunter
hsa-miR-3661	1	herunter
hsa-miR-3673	2	herunter
hsa-miR-3675-5p	1	herunter
hsa-miR-3689a-3p	1	hoch
hsa-mir-377-5p	1	herunter
hsa-mir-379-5p	1	herunter
hsa-miR-383	1	herunter
hsa-miR-3916	1	herunter
hsa-miR-3918	1	herunter
hsa-mir-424-3p	1	herunter
hsa-miR-4256	1	herunter

hsa-mir-1302-1	1	herunter
hsa-miR-1303	1	hoch
hsa-mir-1306-3p	1	herunter
hsa-mir-130b-5p	1	herunter
hsa-miR-1321	1	herunter
hsa-mir-138-5p	1	hoch
hsa-mir-141-5p	1	herunter
hsa-miR-1539	1	herunter
hsa-mir-155-3p	1	herunter
hsa-miR-184	1	herunter
hsa-miR-188-5p	1	hoch
hsa-miR-190b	1	hoch
hsa-mir-194-3p	1	herunter
hsa-mir-19b-1-5p	1	herunter
hsa-mir-200b-5p	2	hoch
hsa-mir-2114-5p	1	herunter
hsa-miR-216b	1	herunter
hsa-mir-224-5p	1	herunter
hsa-miR-2278	2	hoch
hsa-miR-3122	2	herunter
hsa-miR-3130-5p	1	herunter
hsa-mir-3140-3p	1	hoch
hsa-miR-3142	1	herunter
hsa-miR-3147	2	hoch
hsa-miR-3169	1	herunter
hsa-miR-3182	1	herunter
hsa-miR-3182	1	hoch
hsa-mir-3184-5p	1	herunter
hsa-miR-3188	1	hoch
hsa-mir-335-3p	1	hoch
hsa-mir-340-3p	2	hoch

hsa-miR-4288	1	herunter
hsa-mir-454-5p	2	hoch
hsa-mir-493-3p	1	hoch
hsa-miR-498	1	herunter
hsa-mir-517c-3p	1	herunter
hsa-mir-518f-3p	1	herunter
hsa-mir-519a-3p	1	herunter
hsa-miR-519c-3p	1	herunter
hsa-miR-520c-3p	2	herunter
hsa-miR-521	1	herunter
hsa-miR-548a-5p	2	hoch
hsa-miR-548d-5p	1	hoch
hsa-miR-548e	1	herunter
hsa-miR-558	1	herunter
hsa-miR-573	1	hoch
hsa-miR-574-5p	1	hoch
hsa-miR-590-3p	2	herunter
hsa-mir-593-3p	1	hoch
hsa-miR-595	2	hoch
hsa-miR-597	1	herunter
hsa-miR-608	1	hoch
hsa-miR-626	1	herunter
hsa-miR-649	1	herunter
hsa-miR-654-5p	1	herunter
hsa-mir-708-5p	1	herunter
hsa-miR-876-5p	1	herunter
hsa-mir-877-3p	1	herunter
hsa-miR-891a	1	herunter
hsa-mir-9-5p	1	hoch
hsa-mir-96-5p	1	hoch
hsa-mir-99a-5p	1	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 22 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Myokarditis mit einem hohen
5 Aufkommen an Entzündungszellen.

Beispiel 23: Diagnose einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen ohne Myozytenuntergänge mittels einer Blutserumprobe

Es wurde analog zu Beispiel 21 vorgegangen, nur dass die Blutserumproben Patienten entnommen wurden, die an einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen erkrankt waren.

- 5 Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 23 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

10 **Tabelle 23: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen ohne Myozytenuntergänge im Blutserum.**

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-101-2	1	herunter
hsa-miR-1202	2	herunter
hsa-miR-1224-3p	2	hoch
hsa-mir-1245a	1	herunter
hsa-miR-1256	1	herunter
hsa-mir-125b-1-3p	3	hoch
hsa-miR-1263	1	herunter
hsa-mir-1268a	1	hoch
hsa-miR-1290	1	hoch
hsa-miR-1303	1	hoch
hsa-mir-130b-5p	1	herunter
hsa-mir-138-5p	1	hoch
hsa-mir-141-5p	1	herunter
hsa-miR-1539	1	herunter
hsa-mir-155-3p	1	herunter
hsa-miR-190b	1	hoch
hsa-mir-19b-1-5p	1	herunter
hsa-mir-200b-5p	2	hoch
hsa-mir-2114-5p	1	herunter
hsa-miR-216b	1	herunter
hsa-miR-2278	2	hoch
hsa-miR-3130-5p	1	herunter
hsa-mir-3140-3p	1	hoch
hsa-miR-3147	2	hoch
hsa-miR-3169	1	herunter
hsa-miR-3182	2	hoch
hsa-mir-3184-5p	1	herunter
hsa-miR-3188	1	hoch
hsa-mir-335-3p	1	hoch

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-mir-340-3p	2	hoch
hsa-miR-346	1	herunter
hsa-miR-3673	2	herunter
hsa-miR-3689a-3p	1	hoch
hsa-miR-383	1	herunter
hsa-miR-3918	1	herunter
hsa-mir-424-3p	1	herunter
hsa-miR-4256	1	herunter
hsa-mir-454-5p	2	hoch
hsa-mir-493-3p	1	hoch
hsa-mir-518f-3p	1	herunter
hsa-mir-519a-3p	1	herunter
hsa-miR-520c-3p	2	herunter
hsa-miR-521	1	herunter
hsa-miR-548a-5p	3	hoch
hsa-miR-548e	1	herunter
hsa-miR-558	1	herunter
hsa-miR-574-5p	1	hoch
hsa-mir-593-3p	1	hoch
hsa-miR-595	2	hoch
hsa-miR-597	1	herunter
hsa-miR-608	1	hoch
hsa-miR-626	1	herunter
hsa-miR-649	1	herunter
hsa-miR-654-5p	1	herunter
hsa-mir-708-5p	1	herunter
hsa-mir-9-5p	1	hoch
hsa-mir-96-5p	2	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 23 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen, jedoch ohne Myozytenuntergänge.

Beispiel 24: Diagnose einer Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen und Zelluntergängen im Herzmuskel mittels einer Blutserumprobe

5

Es wurde analog zu Beispiel 21 vorgegangen, nur dass die Blutserumproben Patienten entnommen wurden, die an einer Myokarditis mit histologischem Nachweis von entzündungszell-assoziiertem Untergang von Kardiomyozyten, auch ohne Überschreiten der oben genannten Zellanzahl erkrankt waren.

10

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 24 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

15

Tabelle 24: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Myokarditis mit einem hohen Aufkommen an Entzündungszellen und Myozytenuntergängen.

MicroRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-1252	1	herunter
hsa-mir-125b-1-3p	3	herunter
hsa-miR-1273c	1	herunter
hsa-mir-129-1-3p	1	herunter
hsa-mir-1302-1	1	herunter
hsa-mir-1306-3p	1	herunter
hsa-miR-1321	1	herunter
hsa-miR-184	1	herunter
hsa-miR-188-5p	1	hoch
hsa-mir-194-3p	1	herunter
hsa-mir-224-5p	1	herunter
hsa-miR-3122	2	herunter
hsa-miR-3142	1	herunter
hsa-miR-3182	2	herunter
hsa-miR-3661	1	herunter
hsa-miR-3675-5p	1	herunter
hsa-mir-377-5p	1	herunter
hsa-mir-379-5p	1	herunter
hsa-miR-3916	1	herunter
hsa-miR-4288	1	herunter
hsa-miR-498	1	herunter
hsa-mir-517c-3p	1	herunter
hsa-miR-519c-3p	1	herunter
hsa-miR-548a-5p	3	herunter
hsa-miR-548d-5p	1	hoch
hsa-miR-573	1	hoch
hsa-miR-590-3p	2	herunter

hsa-miR-876-5p	1	herunter
hsa-mir-877-3p	1	herunter
hsa-miR-891a	1	herunter
hsa-mir-96-5p	2	hoch
hsa-mir-99a-5p	1	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 24 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Myokarditis mit einem hohen
5 Aufkommen an Entzündungszellen und gleichzeitigen Zelluntergängen im Herzmuskel.

Beispiel 25: Diagnose eines entzündungsfreien Herzmuskels mittels einer Blutserumprobe

- 10 Es wurde analog zu Beispiel 21 vorgegangen, nur dass die Blutserumproben Patienten entnommen wurden, die kein erhöhtes Aufkommen an Entzündungszellen des Herzens aufwiesen.

- Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei entzündungsfreiem Herzmuskel
15 vorliegen, sind in der nachfolgenden Tabelle 25 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

Tabelle 25: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Amyloidose des Herzens.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-miR-103a-2-5p	1	herunter
hsa-mir-125b-1-3p	3	herunter
hsa-miR-1323	1	herunter
hsa-mir-135b-5p	1	herunter
hsa-mir-18a-5p	1	herunter
hsa-mir-200a-3p	1	herunter
hsa-mir-200b-5p	2	herunter
hsa-miR-203	1	hoch
hsa-miR-2054	1	herunter
hsa-miR-2909	1	herunter
hsa-miR-302f	1	herunter
hsa-miR-3122	2	hoch
hsa-miR-323b-3p	1	herunter
hsa-mir-32-5p	1	herunter
hsa-miR-326	1	herunter
hsa-mir-363-3p	1	hoch
hsa-mir-365a-3p	1	herunter

hsa-miR-3667-3p	1	hoch
hsa-mir-3913-5p	1	herunter
hsa-miR-3938	1	herunter
hsa-miR-4296	1	herunter
hsa-miR-4306	1	hoch
hsa-miR-448	1	herunter
hsa-miR-484	1	hoch
hsa-mir-516b-3p	1	herunter
hsa-mir-539-5p	1	herunter
hsa-miR-548n	1	hoch
hsa-miR-567	1	herunter
hsa-mir-644a	1	herunter
hsa-mir-92b-5p	1	hoch
hsa-miR-938	1	herunter

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 25 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Myokarditis ohne erhöhtes
5 Aufkommen an Entzündungszellen.

Beispiel 26: CCR5 del 32 als unabhängiger prognostischer Marker bei Patienten mit Kardiomyopathien

Neben einer genetischen Mitverursachung von Kardiomyopathien werden Kardiomyopathien auch durch virale Infektionen des Herzens oder Entzündungs-assoziierte Prozesse im betroffenen Myokard entwickelt. Ein bekannter Polymorphismus im Gen des CC-Chemokin-Rezeptors 5 (CCR5), der eine Deletion von 32 Basenpaaren Länge in diesem Gen betrifft,
10 führt zu einem in seiner Funktion beeinträchtigten Korezeptor für Makrophagen. Dadurch ergibt sich ein Schutz gegen virale Infektionen. Ferner wird die Entzündungsantwort bei systemischen Erkrankungen dadurch moduliert. Diese 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens ist beispielsweise von Prahalad: „Negative association between the chemokine receptor CCR5-Δ32 polymorphism and rheumatoid arthritis: A meta-analysis“, Genes Immun.
15 2006, 7(3): 264–268 und der darin genannten Literatur beschrieben.

Zum Nachweis der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens wurde ein Primerpaar verwendet, dessen Sequenzen im beigefügten Sequenzprotokoll aufgelistet sind. Mittels Primer 1 (SEQ ID NO: 566) und Primer 2 (SEQ ID NO: 567) war es möglich, ein PCR-
20 Produkt (SEQ ID NO: 568) zum Nachweis der 32-Basenpaar-Deletion herzustellen.

Die Figur 1 zeigt eine graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten. Die Namen der untersuchten Gene sind auf der x-Achse angegeben. Die Genexpression der betrachteten Gene bei Patienten, deren CCR5-Gen dem Wildtyp entsprach (in beiden Allelen des Gens lag keine Deletion vor), wurde auf 100 % gesetzt. Zahlreiche der vorliegend betrachteten Gene wurden bei Patienten, die heterozygot für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens waren, stärker als bei Wildtyp-Patienten exprimiert. Einige Gene wurden bei den heterozygoten Patienten aber auch schwächer als bei Wildtyp-Patienten exprimiert.

Es ist davon auszugehen, dass die in der Figur 1 angegebenen Gene, deren Expression bei den heterozygoten Patienten modifiziert ist, einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Kardiomyopathiepateinten haben. Sie eignen sich daher als prognostische Marker zur Bestimmung des Krankheitsverlaufs.

Die Figur 2 zeigt eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf Diabetes bei Kardiomyopathiepateinten. Von 427 untersuchten Patienten waren 46 Diabetiker. 41 dieser Diabetiker zeigten den Wildtyp im CCR-Gen. 5 Diabetiker waren heterozygot für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens. Kein Diabetiker war homozygot für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens. Demgegenüber standen 296 Wildtyp-Patienten ohne Diabetes, 80 für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens heterozygote Patienten ohne Diabetes und 5 für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens homozygote Patienten ohne Diabetes.

Damit waren 12,2 % der Wildtyppatienten Diabetiker, aber nur 5,9 % der heterozygoten Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kardiomyopathiepateint zusätzlich an Diabetes erkrankt ist, ist also im Falle heterozygoter Patienten signifikant niedriger.

Die Figur 3 zeigt eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf eine Doppelinfektion mit Erythrovirus und HHV6 (den beiden am häufigsten im Myokard nachgewiesenen Viren) bei Patienten mit einer klinisch manifesten dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Bei 84 Patienten wurde eine Doppelinfektion des Myokards nachgewiesen. 52 Wildtyp-Patienten zeigten keine Doppelinfektion, während 16 Wildtyppatienten eine Doppelinfektion aufwiesen. Von 16 für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens heterozygote Patienten wies keiner eine Doppelinfektion auf.

Damit waren 23,5 % der Wildtyppatienten zusätzlich von einer Doppelinfektion betroffen, während keine heterozygoten Patienten Doppelinfektionen aufwiesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kardiomyopathiepatient zusätzlich an einer Doppelinfektion erkrankt ist, ist also im Falle heterozygoter Patienten signifikant niedriger.

5

Die Figur 4 zeigt eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf eine Enterovirusinfektion bei Kardiomyopathiepatienten. Bei 84 Patienten mit einer klinisch manifesten dilatativen Kardiomyopathie (DCM) wurde eine Untersuchung auf eine Enterovirusinfektion im Myokard
10 vorgenommen. 60 Wildtyp-Patienten zeigten keine Enterovirusinfektion, während 7 Wildtyppatienten eine Enterovirusinfektion aufwiesen. Von 16 für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens heterozygote Patienten wies keiner eine Enterovirusinfektion auf. 1 für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens homozygoter Patient wies eine Enterovirusinfektion auf.

15

Damit waren 10,4 % der Wildtyppatienten zusätzlich von einer Enterovirusinfektion betroffen, während keine heterozygoten Patienten Enterovirusinfektionen aufwiesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kardiomyopathiepatient zusätzlich an einer Enterovirusinfektion erkrankt ist, ist also im Falle heterozygoter Patienten signifikant niedriger.

20

Die Figur 5 zeigt eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf die 7-Jahres-Mortalität bei Kardiomyopathiepatienten. Bei 268 Patienten lagen Mortalitätsdaten vor. 195 Wildtyp-Patienten lebten auch noch innerhalb von 7 Jahren, während 19 Wildtyppatienten während
25 dieses Zeitraums starben. Bei insgesamt 50 für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens heterozygoten Patienten und insgesamt 4 für die 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens homozygoten Patienten traten überhaupt keine Todesfälle innerhalb von 7 Jahren auf.

Damit verstarben 8,9 % der Wildtyppatienten innerhalb von 7 Jahren, während keine
30 heterozygoten Patienten und keine homozygoten Patienten verstarben. Die Wahrscheinlichkeit, eine Kardiomyopathie zumindest während eines Zeitraums von 7 Jahren zu überleben, ist also im Falle heterozygoter oder homozygoter Patienten signifikant größer als bei Wildtyppatienten.

35 Beispiel 26A: CCR5 del 32 als prognostischer Marker bei Patienten mit Enterovirus-induzierter Kardiomyopathie

Es wurde analog zu den Beispielen 3, 4 und 26 vorgegangen. Das heißt, es wurden solchen Patienten Biopsieproben entnommen, die an einer Enterovirus-(Coxsackievirus-) induzierten Kardiomyopathie erkrankt waren. Dabei wurden einerseits solche Patienten ausgewählt, bei denen später eine Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem erfolgte. Ferner wurden Patienten ausgewählt, bei denen eine Viruspersistenz über einen längeren Zeitraum bestand, so dass eine Beta-Interferon-Therapie indiziert war. Weiterhin wurde die 7-Jahres-Mortalität für diese Patienten bestimmt. Bei diesen Patienten wurde der CCR5-Genotyp bestimmt (Wildtyp – ohne Veränderung der Gensequenz; Hetero oder Mutation – eine Deletion von 32 Basenpaaren Länge in diesem Gen auf mindestens einem Chromosom).

Eine Unterscheidung zwischen Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierten Kardiomyopathie mit Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem und solchen ohne Spontanelimination des Virus ist aus wirtschaftlichen Gründen besonders interessant. Denn bei derartigen Erkrankungen ohne Spontanelimination des Virus ist eine Beta-Interferon-Therapie zur Viruselimination erforderlich. Eine solche Therapie kostet rund 20.000 Euro pro Jahr. Wenn also frühzeitig auf einfachem Wege festgestellt werden kann, dass eine Spontanelimination des Enterovirus (Coxsackievirus) durch das patienteneigene Immunsystem erfolgt, können diese Kosten einer dann unnötigen Beta-Interferon-Therapie eingespart werden.

Die Figur 6A zeigt eine graphische Darstellung der prognostischen Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf die 7-Jahres-Mortalität bei Kardiomyopathiepateinten, Wie sich aus diesen Daten ergibt, verstirbt kein Patient mit der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens (Genotyp Hetero oder Mutation) in der 7-Jahres-Frist. Bei den Patienten mit Wildtyp-Genotyp versterben hingegen ca. 24%.

Die Figur 6B zeigt eine graphische Darstellung der Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf eine Spontanelimination des Enterovirus (Coxsackievirus) bei Kardiomyopathiepateinten mit myokardialer Enterovirusinfektion. Wie sich aus diesen Daten ergibt, eliminieren alle Patienten mit dem Genotyp Hetero oder Mutation das Enterovirus spontan. Bei den Patienten mit dem Wildtyp-Genotyp kommt es hingegen nur bei ca. 25% der Patienten zu einer Spontanelimination. Die restlichen Patienten sind therapiepflichtig (Therapie mit Beta-Interferon).

Die Figur 6C zeigt eine graphische Darstellung der Relevanz einer Spontanelimination des Enterovirus (Coxsackievirus) auf die 7-Jahres-Mortalität bei Kardiomyopathiepateinten mit

myokardialer Enterovirusinfektion. Von Patienten mit einer Enteroinfektion und Spontanelimination des Virus versterben nur ca. 6% (alles nur Wildtyp-Patienten). Von den Patienten mit Viruspersistenz versterben hingegen ca. 35%. Eine Persistenz des Enterovirus resultiert also in einer deutlich höheren Mortalität der Patienten. Wenn der Patient das Virus nicht selber eliminieren kann, muss eine Behandlung mit Beta-Interferon für eine Virusentfernung eingeleitet werden. Patienten nach Behandlung mit Beta-Interferon zeigen eine signifikant bessere Überlebensrate als Patienten mit Viruspersistenz.

Die Bestimmung des Biomarkers „CCR5-Genotyp“ bei einer nachgewiesenen myokardialen Enterovirus-Infektion erlaubt die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Interferon-Therapie und somit eine Prognose zur Mortalität bei unbehandelten Patienten im Sinne der personalisierten Medizin oder als Companion-Diagnostikum für das Pharmazeutikum Beta-Interferon.

Beispiel 26B: CCR5 del 32 als prognostischer Marker bei Patienten mit Erythrovirus-(Parvovirus B19-) induzierter Kardiomyopathie

Es wurde analog zu den Beispielen 3, 4 und 26 vorgegangen. Das heißt, es wurden solchen Patienten Biopsieproben entnommen, die an einer Erythrovirus-(Parvovirus B19-) induzierten Kardiomyopathie erkrankt waren. Weiterhin wurde die 5-Jahres-Mortalität für diese Patienten bestimmt. Bei diesen Patienten wurde der CCR5-Genotyp (Wildtyp – ohne Veränderung der Gensequenz; Hetero oder Mutation – eine Deletion von 32 Basenpaaren Länge in diesem Gen auf mindestens einem Chromosom) bestimmt.

Die Figur 6D zeigt eine graphische Darstellung der Relevanz der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens auf die Überlebensrate von Kardiomyopathiepatienten mit myokardialer Erythrovirusinfektion. Von den Patienten mit Erythrovirus-(Parvovirus B19-) induzierter Kardiomyopathie verstirbt kein Patient mit der 32-Basenpaar-Deletion des CCR5-Gens, während bei den Wildtyp-Patienten über 6 % innerhalb von 5 Jahren versterben. Diese Mortalität hängt mit einer gleichzeitig vorliegenden erhöhten Anzahl von Entzündungszellen zusammen.

Die Figur 6E zeigt eine graphische Darstellung der Relevanz der Anzahl der Entzündungszellen auf die Überlebensrate von Kardiomyopathiepatienten mit myokardialer Erythrovirusinfektion. Patienten mit Wildtyp-Genotyp und mit entzündlichen Infiltraten kleiner gleich 10 Zellen pro mm² Myokardfläche versterben deutlich seltener als Patienten mit dem gleichen CCR5-Genotyp, aber hohen Zahlen an Entzündungszellen im Myokard.

- Die Bedeutung der myokardialen Erythrovirus-Infektion basiert auf einer Häufigkeit von 50 % viruspositiven Herzmuskelbiopsien. Durchschnittlich weisen bis zu 90 % aller Patienten den CCR5-Genotyp Wildtyp auf. Von 4 Mio. DCM-Patienten in Europa weisen ca. 1.8 Mio. den CCR5-Genotyp Wildtyp auf. Statistisch versterben von dieser Gruppe ca. 100.000 Patienten innerhalb von 5 Jahren. Eine bessere Voraussage der Überlebenschancen entsprechender Kardiomyopathiepationen würde also zahlreiche Patienten betreffen und damit einen hohen Nutzen haben.
- 10 Damit eignet sich der Biomarker „CCR5-Genotyp“ bei einer nachgewiesenen myokardialen Erythrovirus-Infektion als prognostischer Marker, um die Überlebensrate entsprechender Kardiomyopathiepationen voraussagen zu können. Ferner eignet sich die Bestimmung der Anzahl an Entzündungszellen ebenso als prognostischer Marker, um die Überlebensrate entsprechender Kardiomyopathiepationen voraussagen zu können. In einer Variante betrifft
- 15 die vorliegende Erfindung die Verwendung dieser prognostischen Marker, um die Überlebensrate entsprechender Patienten voraussagen zu können.

Beispiel 27: Differentielle Regulation von Genen in Biopsien bei aktiver Myokarditis, Riesenzellmyokarditis und granulomatöser Riesenzellmyokarditis

- 20 Eine Riesenzellmyokarditis ist durch das Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen begleitend zu einer akuten Myokarditis im Herzmuskel gekennzeichnet. Da unbehandelte Riesenzellmyokarditiden meist einen fatalen Verlauf nehmen, muss diese Form der akuten Myokarditiden genau bestimmt werden, was bisher nur durch histologische Begutachtung von Paraffinschnitten möglich ist. Allerdings gelingt der Nachweis der mehrkernigen Riesenzellen nur selten. In Verdachtsfällen müssten 10 und mehr Herzmuskelbiopsien aufgeschnitten werden, damit ein histologischer Beleg gefunden werden kann, was fast kein kardiologisches Zentrum weltweit durchführt.
- 30 Die Figur 7 zeigt eine graphische Darstellung der im Rahmen einer Erstuntersuchung quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten. Dabei wurden Patienten mit einer akuten Myokarditis (MCA), Patienten mit einer Riesenzellmyokarditis ohne Granulom (RZ ohne Granulom), Patienten mit einer Riesenzellmyokarditis mit Granulom (granulomatöse Riesenzellmyokarditis) und
- 35 Patienten, die weder an einer akuten Myokarditis noch an einer Riesenzellmyokarditis noch an einer granulomatösen Riesenzellmyokarditis erkrankt waren und zudem virusnegativ waren (Vneg), untersucht. Die Untersuchung erfolgte an aus Myokardbiopsien gewonnener

RNA. In der Figur 7 sind unter der Bezeichnung RZ zudem die Gruppen der Patienten mit einer Riesenzellmyokarditis ohne Granulom sowie der Patienten mit einer Riesenzellmyokarditis mit Granulom zusammengefasst.

- 5 Es zeigte sich, dass auf der Basis unterschiedlicher Gene eine Unterscheidung zwischen der einfachen Riesenzellmyokarditis und der granulomatösen Riesenzellmyokarditis getroffen werden konnte. Setzt man beispielsweise einen Grenzwert bei ca. 800 % der gewöhnlichen Genexpression, ist nur bei der Riesenzellmyokarditis ohne Granulom eine höhere Expression der Gene CCR5, CCR6, FOXP3, IFNB1, IL10, IL23R und IL6 zu beobachten,
- 10 nicht jedoch bei der granulomatösen Riesenzellmyokarditis. Die vorgenannten Gene können daher einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander zur Diagnose der einfachen Riesenzellmyokarditis und/oder zur Unterscheidung zwischen der einfachen und der granulomatösen Riesenzellmyokarditis eingesetzt werden. Auffallend ist ferner, dass die Expression einiger TLR-Gene gegenüber der Kontrollgruppe Vneg herunterreguliert ist.
- 15 Ferner sind aus der Figur 7 einige Gene ersichtlich, deren Expression bei der granulomatösen Riesenzellmyokarditis erhöht ist, bei der Riesenzellmyokarditis ohne Granulom jedoch nicht. Auch diese Gene eignen sich zur Unterscheidung beider Erkrankungen. Dabei kann die Schwelle, ab der eine Erhöhung der Genexpression berücksichtigt werden soll, weitgehend beliebig festgelegt werden, sofern sich bei
- 20 Anwendung dieser Schwelle noch statistisch signifikante Ergebnisse erhalten lassen.

Die Figur 8 zeigt eine graphische Darstellung der im Rahmen einer Nachfolgeuntersuchung quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten. Die Nachfolgeuntersuchung erfolgte zwischen 1 Monat und 2

25 Jahren nach der Erstuntersuchung. Die verwendeten Abkürzungen entsprechen den in der Figur 7 verwendeten Bezeichnungen. Um im Rahmen einer Nachfolgeuntersuchung Unterscheidungen zwischen einer gewöhnlichen Riesenzellmyokarditis und einer granulomatösen Riesenzellmyokarditis treffen zu können, sollte die Schwelle vorzugsweise auf weniger als 800 % der gewöhnlichen Genexpression festgesetzt werden. Dann eignen

30 sich für eine entsprechende Unterscheidung beispielsweise die Gene CCL20, IL17D, IL23R, TLR8, TNF, ND4, CPT1 und CYB.

Die Figur 9 zeigt eine graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten mit Riesenzellen mit

35 Granulom in einer Erstuntersuchung und einer Nachfolgeuntersuchung. Die Nachfolgeuntersuchung erfolgte zwischen 1 Monat und 2 Jahren nach der Erstuntersuchung. Das Vorgehen erfolgte analog zu dem in Bezug auf die Figur 7 erläuterten Vorgehen. Es

zeigte sich, dass unter anderem die Gene CCR5, FOXP3, IFNB1, IL23R, TLR5, TLR7, ND4, ATP6, CYB und ND1 bei der Nachfolgeuntersuchung signifikant stärker oder schwächer exprimiert wurden als dies noch bei der Erstuntersuchung der Patienten der Fall war. Daher eignen sich auch diese Gene einzeln oder in Kombination miteinander zur Diagnose und
5 Überwachung von Riesenzellenmyokarditiden mit Granulom.

Die Figur 10 zeigt eine weitere graphische Darstellung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten mit Riesenzellen ohne Granulom in einer Erstuntersuchung und einer Nachfolgeuntersuchung.
10 Die Nachfolgeuntersuchung erfolgte zwischen 1 Monat und 2 Jahren nach der Erstuntersuchung. Das Vorgehen erfolgte analog zu dem in Bezug auf die Figur 7 erläuterten Vorgehen. Es zeigte sich, dass unter anderem die Gene CCL20, CCR5, CCR6, FOXP3, IFNB1, IL10, IL17D, IL23 R, IL6, IL6 R, TGFB1, TLR3, TLR7, TLR8, TNF, ND4, ATP6, CPT1, TLR9, IL1B, ND1 und UQCR bei der Nachfolgeuntersuchung signifikant stärker oder
15 schwächer exprimiert wurden als dies noch bei der Erstuntersuchung der Patienten der Fall war. Daher eignen sich auch diese Gene einzeln oder in Kombination miteinander zur Diagnose und Überwachung von Riesenzellenmyokarditiden ohne Granulom.

Die nachfolgenden Tabellen 26 und 27 zeigen eine Auflistung der quantitativ bestimmten differentiellen Genexpression verschiedener Gene bei Kardiomyopathie-Patienten (analog zu
20 den in den Figuren 7, 8 und 9 dargestellten Ergebnissen). Dabei wurden Patienten mit einer akuten/aktiven Myokarditis (MCA), Patienten mit einer Riesenzellmyokarditis (RZ) ohne Granulom und Patienten mit einer Riesenzellmyokarditis mit Granulom (granulomatöse Riesenzellmyokarditis) untersucht. Die Auflistung betrifft Gene, welche zur differentiellen
25 Primärdiagnose der Myokarditiden (Tabelle 26) und für die anschließenden Nachfolgediagnosen zum Monitoring von akuten/aktiven Myokarditiden, bei Riesenzellmyokarditen mit und ohne Granulom (Tabelle 27) genutzt werden können. Die Untersuchung erfolgte an aus Myokardbiopsien gewonnener RNA.

30 In einer Variante werden nur solche Gene einzeln oder in beliebiger Kombination als Marker verwendet, denen in der Tabelle 26 und/oder der Tabelle 27 eine Punktzahl von 1 und/oder 2 zugeordnet wurde.

Tabelle 26: Zur diagnostischen Unterscheidung von akuten Myokarditiden und Riesenzellenmyokarditiden mit und ohne Granulom geeignete Gene für die Primärdiagnose.
35

Gen	Vneg	Granulom	MCA	RZ	Granulom	MCA	RZ	Punktzahl
A4GALT	100,0%	293,0%	146,9%	136,9%	hoch			1
ADIPOR2	100,0%	648,5%	83,1%	206,4%	hoch		hoch	2

ATP6 (x100)	100,0%	290,0%	49,0%	1000,0%	herunter	herunter	herunter	2
CCL20	100,0%	174,6%	172,2%	18645,6%			hoch	1
CCR5	100,0%	98,3%	226,7%	2938,4%		hoch	hoch	1
CCR6	100,0%	82,9%	95,2%	953,4%			hoch	1
CPT1	100,0%	656,5%	139,2%	27,8%	hoch		herunter	1
CYB	100,0%	2439,1%	689,6%	8370,3%	hoch	hoch	hoch	2
DHODH	100,0%	1282,6%	619,5%	497,8%	hoch	hoch	hoch	2
FOXP3	100,0%	291,7%	109,7%	8440,9%	hoch		hoch	2
IFNB1	100,0%	11,7%	203,0%	12100,2%	herunter		hoch	1
IL10	100,0%	320,8%	166,8%	4413,4%			hoch	1
IL17D	100,0%	69,0%	65,5%	11,3%			herunter	1
IL1B	100,0%	718,0%	368,5%	685,2%	hoch	hoch	hoch	2
IL23 R	100,0%	581,2%	311,7%	3487,5%	hoch	hoch	hoch	2
IL6	100,0%	187,8%	349,2%	1858,0%			hoch	1
IL6 R	100,0%	162,9%	54,7%	162,2%	hoch		hoch	3
ND1	100,0%	1139,0%	257,5%	897,0%	hoch		hoch	1
ND4 (x100)	100,0%	149,0%	24,0%	473,0%	herunter	herunter	herunter	2
TGFB1	100,0%	393,0%	133,5%	760,5%	hoch		hoch	3
TLR3	100,0%	35,4%	28,8%	47,3%	herunter	herunter	herunter	3
TLR4	100,0%	20,4%	7,5%	32,9%	herunter	herunter	herunter	3
TLR5	100,0%	190,2%	318,2%	1118,0%			hoch	1
TLR7	100,0%	115,5%	86,6%	526,2%			hoch	1
TLR8	100,0%	4077,7%	1359,8%	38457,3%	hoch	hoch	hoch	2
TLR9	100,0%	11,3%	6,9%	4,0%	herunter	herunter	herunter	2
TNF	100,0%	93,3%	95,9%	305,8%			hoch	2
UQCR	100,0%	352,4%	496,4%	143,7%	hoch	hoch		2

Tabelle 27: Zur diagnostischen Unterscheidung von akuten Myokarditiden und Riesenzellenmyokarditiden mit und ohne Granulom geeignete Gene (Nachfolgediagnose).

Gen	RZ	Granulom	MCA	RZ	Granulom	MCA	Punktzahl
A4GALT	103.47%	46.45%	79.26%		herunter		1
ADIPOR2	115.76%	50.56%	116.62%		herunter		1
ATP6 (x100)	326.07%	437.79%	538.11%	hoch	hoch	hoch	2
CCL20		30779.95%	42.34%		hoch	herunter	1
CCR5	3.40%	459.53%	65.89%	herunter	hoch		1
CCR6		916.99%	37.17%		hoch	herunter	1
CPT1	939.06%	46.54%	237.03%	hoch	herunter	hoch	1
CYB		526.17%	242.46%		hoch	hoch	2
DHODH	144.58%	130.12%	136.60%				3
FOXP3	2.32%	444.08%	18.72%	herunter	hoch	herunter	1
IFNB1	375.07%	338.84%	134.99%	hoch	hoch		2
IL10	11.20%	134.05%	61.79%	herunter			1
IL17D	119.21%	123.65%	91.24%				3

IL1B	16.12%	109.26%	82.31%	herunter			1
IL23 R	2.17%	1326.84%	23.97%	herunter	hoch	herunter	1
IL6		1155.02%	40.28%		hoch	herunter	2
IL6 R	21.50%	98.06%	237.29%	herunter		hoch	1
ND1		107.05%	52.39%				3
ND4 (x100)	495.01%	548.59%	393.22%	hoch	hoch	hoch	2
TGFB1	40.81%	94.29%	31.28%	herunter		herunter	2
TLR3		465.64%	61.39%		hoch		1
TLR4		173.99%	9.10%		hoch	herunter	1
TLR5		1151.79%	55.72%		hoch		1
TLR7		1396.71%	28.42%		hoch	herunter	1
TLR8		1004.15%	27.54%		hoch	herunter	1
TLR9		21.97%	80.44%		herunter		2
TNF		258.13%	69.33%		hoch		2
UQCR	169.88%	107.79%	167.87%	hoch			3

Beispiel 28: Diagnose von Erythrovirus-induzierten) Kardiomyopathien mittels einer Biopsieprobe

5

Es wurde analog zu Beispiel 1 vorgegangen, nur dass die Biopsieproben Patienten entnommen wurden, die an einer Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie mit Virusreplikation erkrankt waren. Die Virusreplikation lässt sich anhand von Virus-RNA im Patientengewebe nachweisen.

10

Die identifizierten microRNAs, deren Expression bei einer solchen Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie modifiziert sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 28 aufgelistet. Hinsichtlich der Punktwerte wird auf die Erläuterungen zu Beispiel 1 verwiesen.

15

Für die Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie mit Virusreplikation gibt es heutzutage die Therapieoption der Behandlung mit dem Replikationshemmer Telbivudine, welcher zur Verhinderung der Virusvermehrung und dadurch zu einer Verbesserung der klinischen Symptome innerhalb sehr kurzer Behandlungszeiträume führt.

20

Tabelle 28: Expressionsmodifikationen von microRNAs bei einer Erythrovirusinduzierten Kardiomyopathie mit Virusreplikation.

microRNA	Punktzahl	Expressionsmodifikation
hsa-let-7i	2	hoch
hsa-let-7i-3p	1	hoch
hsa-miR-101	4	hoch

hsa-miR-125a-5p	4	hoch
hsa-miR-1293	1	herunter
hsa-miR-151-3p	3	hoch
hsa-miR-15a-5p	4	hoch
hsa-miR-15b-5p	4	hoch
hsa-miR-17-5p	1	hoch
hsa-miR-181c-5p	1	hoch
hsa-miR-1913	3	herunter
hsa-miR-19b-3p	2	hoch
hsa-miR-208b	2	hoch
hsa-miR-221-5p	1	hoch
hsa-miR-27a-3p	3	hoch
hsa-miR-28-3p	4	hoch
hsa-miR-297	1	herunter
hsa-miR-30a-3p	1	hoch
hsa-miR-30a-5p	1	hoch
hsa-miR-331-3p	1	hoch
hsa-miR-361-5p	1	hoch
hsa-miR-374b-3p	2	hoch
hsa-miR-423-3p	2	hoch
hsa-miR-627	2	herunter
hsa-miR-92a-2-5p	3	herunter
hsa-miR-93	4	hoch
hsa-miR-98	4	hoch
hsa-miR-99a-5p	4	hoch

In einer Variante bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der in der Tabelle 28 mit einem Punktwert von 1 und/oder 2 versehenen microRNAs einzeln oder in beliebiger Kombination miteinander als Marker zur Identifizierung einer Erythrovirus-induzierten Kardiomyopathie mit Virusreplikation.

Zusammenfassende Erläuterung der Vorteile der vorliegenden Erfindung

Die Figur 11A zeigt eine schematische Übersichtsdarstellung über die Möglichkeiten, die gemäß dem Stand der Technik derzeit für eine Diagnose und Behandlung der verschiedenen Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien existieren. So kann bei den unterschiedlichsten Kardiomyopathien in der Klinik lediglich ein gemeinsamer klinischer Phänotyp einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) unklarer Genese erkannt werden. Aufgrund einer allgemeinen unspezifischen Diagnose der entsprechenden Kardiomyopathie existiert auch keine spezifische Therapieoption. In der Folge werden die unterschiedlichsten Kardiomyopathien mittels einer konventionellen Herzinsuffizienztherapie behandelt. Anhand des unspezifischen Phänotyps kann nicht entschieden werden, ob eine zusätzliche antivirale Therapie oder eine zusätzliche immunsuppressive Therapie von Nutzen wäre. Damit besteht für die unterschiedlichen Kardiomyopathien keine an den jeweiligen Krankheitsverlauf

angepasste Therapieoption, weshalb der Therapieerfolg insgesamt verhältnismäßig schlecht ist.

Die Figur 11B zeigt eine schematische Übersichtsdarstellung über die Möglichkeiten, die zur Diagnose und Behandlung unterschiedlicher Kardiomyopathien existieren, wenn die vorliegende Erfindung bei der Diagnose berücksichtigt wird. Denn dann wird nicht mehr unspezifisch in „gesundes Herz“ und „krankes Herz“ unterschieden, vielmehr erfolgt eine Feindiagnostik im Hinblick auf die unterschiedlichen Typen von Kardiomyopathien. Dies wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die Figur 11B noch näher erläutert.

Eine bei einem Patienten auftretende Kardiomyopathie kann unterschiedliche Ursachen haben. Beispielsweise kann eine Virusinfektion, eine Entzündung oder eine Speichererkrankung bzw. eine Autoimmunerkrankung ursächlich sein. Durch eine Feindiagnostik der Kardiomyopathie dahingehend, ob eine Entzündung vorliegt oder keine Entzündung vorliegt, kann bereits eine erste Differenzialdiagnose in Bezug auf die bei dem Patienten aufgetretene Kardiomyopathie erreicht werden. Kardiomyopathien, bei denen es keine Anzeichen für eine Entzündung gibt, können virusassoziiert oder virusfrei verlaufen. Bei virusnegativen Kardiomyopathien kann man in Kardiomyopathien mit einem geringen Myokardschaden und solche mit einem schweren Myokardschaden unterscheiden.

Eine virusnegative Kardiomyopathie mit einem geringen Myokardschaden kann auch als eine ausgeheilte Myokarditis, die keiner weiteren Behandlung bedarf, bezeichnet werden. Durch eine entsprechende Feindiagnostik kann der Patient vor der Anwendung einer nur unspezifischen konventionellen Herzinsuffizienztherapie bewahrt werden. Bei einer virusnegativen Kardiomyopathie ohne Entzündung mit einem ausgeprägten Myokardschaden liegt eine dilatative Kardiomyopathie vor, die dann mittels konventioneller Herzinsuffizienztherapie behandelt werden kann. Ist hingegen bei einem Patienten eine Kardiomyopathie festgestellt worden, bei der keine Entzündung festgestellt werden konnte, aber das Vorhandensein von Viren diagnostiziert wurde, zeigt dies eine virale Herzmuskelerkrankung an, die neben einer konventionellen Herzinsuffizienztherapie zusätzlich mit einer antiviralen Therapie behandelt werden kann oder muss.

Wird bei einer Kardiomyopathie eine Entzündung festgestellt, kann wiederum in einen virus-positiven und einen virus-negativen Verlauf unterschieden werden. Bei einem virus-positiven Verlauf liegt abermals eine chronisch-virale Herzmuskelerkrankung vor, so dass sich wiederum eine antivirale Therapie in Ergänzung einer konventionellen Herzinsuffizienztherapie anbietet. Bei einem virusnegativen Verlauf einer entzündlichen

Kardiomyopathie kann in eine Kardiomyopathie mit einem schweren Myokardschaden und in eine Kardiomyopathie mit einem geringen Myokardschaden differenziert werden. Eine derartige Kardiomyopathie mit einem schweren Myokardschaden ist eine entzündliche Kardiomyopathie, bei der neben einer konventionellen Herzinsuffizienztherapie auch eine
5 immunsuppressive Therapie durchgeführt werden sollte.

Bei einer virusnegativen Kardiomyopathie mit Entzündung und geringem Myokardschaden handelt es sich um eine Myokarditis, die sich im Phänotyp von einer dilatativen Kardiomyopathie unklarer Genese unterscheidet. Gleichfalls wird sie jedoch mittels einer
10 konventionellen Herzinsuffizienztherapie behandelt werden. Eine zusätzliche immunsuppressive Therapie ist ebenfalls möglich.

Bei einem Vergleich der Figuren 11A und 11B wird deutlich, welche Vorteile eine Feindiagnostik unterschiedlicher Kardiomyopathien bzw. Speichererkrankungen des Herzens mit sich bringt. Denn nur mittels einer derartigen Feindiagnostik ist es möglich, jedem
15 Patienten eine zielgerichtete Therapie anbieten zu können, die die bestmögliche Aussicht auf Heilung bietet. Zudem kann mittels einer entsprechenden Feindiagnostik eine unnötige und unwirksame Therapie bestimmter Kardiomyopathien vermieden werden, was sowohl den Körper der Patienten entlastet als auch für geringere Ausgaben im Gesundheitssystem sorgt.

In der nachfolgenden Tabelle 29 ist eine Übersicht der unterschiedlichen Kardiomyopathien dargestellt, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung voneinander unterschieden werden können. Die meisten dieser Erkrankungen können zwar grundsätzlich auch durch eine Biopsiediagnostik mittels klassischer Histologie – gegebenenfalls ergänzt durch eine
25 Polymerase-Kettenreaktion (PCR) – diagnostiziert werden. Dies ist allerdings weitaus aufwendiger als eine miRNA-Diagnose. Zudem kann mittels der klassischen Methoden keine Coxsackievirus-induzierte Kardiomyopathie mit Spontanelimination und keine Coxsackievirus-induzierte Kardiomyopathie mit Viruspersistenz diagnostiziert werden. Dies ist nur mittels der vorliegend dargestellten miRNA-Diagnostik möglich.

Eine derartige Feindiagnostik dieser beiden Coxsackievirus-induzierten Kardiomyopathien ist jedoch von entscheidender Bedeutung. Denn während bei der Coxsackievirus-induzierten Kardiomyopathie mit Spontanelimination eine gute Prognose bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs vorliegt, ist die Prognose über den weiteren Krankheitsverlauf bei einer
35 Coxsackievirus-induzierten Kardiomyopathie mit Viruspersistenz schlecht. Bei Viruspersistenz ist zudem eine antivirale Therapie dringend geboten, während bei einer Spontanelimination des Virus eine antivirale Therapie nicht erforderlich ist. Hier hängt also

von einer hinreichend feinen Diagnostik ab, ob der betreffende Patient mit der für ihn geeigneten und sinnvollen Therapie behandelt werden kann oder nicht.

Wie aus der Tabelle 29 ebenfalls ersichtlich ist, ist es für keine der unterschiedlichen
5 Kardiomyopathien möglich, aufgrund eines klinischen Befundes eine Therapieentscheidung zu treffen. Dies ist vielmehr nur nach einer hinreichend feinen miRNA-Diagnostik möglich.

In der Spalte „Therapieoption“ sind verschiedene Möglichkeiten zur Therapie der
betreffenden Kardiomyopathie angegeben. Dabei stellen die in nicht hinterlegten Feldern
10 angegebenen Therapieoptionen echte Optionen dar, also Therapien, die gemacht werden können. Demgegenüber stellen die als „Indikationen“ schraffiert hinterlegten Therapieoptionen solche Therapien dar, die gemacht werden müssen, um das Leben des Patienten nicht zu gefährden. Da eine entsprechende Therapie jedoch nur vorgenommen
15 werden kann, wenn zuvor eine entsprechend feine Diagnose erstellt wurde, zeigt dies abermals, wie wichtig eine Feindiagnostik unterschiedlicher Kardiomyopathien und Speichererkrankungen des Herzens mittels Myokardbiopsie und microRNA-Diagnostik ist.

In den letzten vier Spalten der Tabelle 29 ist angegeben, welche Beispiele der vorliegenden
Patentanmeldung welche spezifische Kardiomyopathie betreffen. Aufgrund dieser Korrelation
20 ist leicht ersichtlich, wie wirkungsvoll und leistungsstark eine miRNA-basierte Diagnostik unterschiedlicher Kardiomyopathien ist.

Tabelle 29: Übersicht der unterschiedlichen Kardiomyopathien, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung voneinander unterschieden werden können.

Unterteilung	Subklasse der Kardiomyopathien	Methode der Diagnose	Unterscheidungsmerkmal	klinisch diagnostizierbar	durch Biopsie-diagnostik diagnostizierbar	durch microRNA-Profil diagnostizierbar	Prognose	Therapieoption	Aufgrund Klinik-Therapie-entscheidung	Aufgrund microRNA-Therapie-entscheidung	Beispiel (Biopsie)	Beispiel (Blut)	Beispiel (Serum)	Beispiel Genprofil Riesenzellen (Biopsie)
	Klinischer Phänotyp DCM unklare Genese	Klinik	unspezifische Diagnose eines multifaktoriellen Krankheitsgeschehen	ja			unklar	nur konventionelle Herzinsuffizienztherapie	nein					
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (DCM, ohne Virusinfektion, ohne Entzündung)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, PCR, ICH, Histo	Klinisch dilatiertes Herz ohne Virus ohne Entzündung	nein	ja	ja		nur konventionelle Herzinsuffizienztherapie	nein	ja		21		
DCM	Inflammatorische Dilatative Kardiomyopathie (DCM), ohne Virusinfektion, mit Entzündung	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, PCR, ICH, Histo	DCM mit Entzündungszellen im Myokard	nein	ja	ja		Immunsuppression	nein	ja				
DCM	Kardiomyopathie mit eingeschränkter LVEF (unter 50%)	Klinik-EKG,	klinisch EF unter 50%	nein	ja	ja		nur konventionelle Herzinsuffizienztherapie	nein	ja				
DCM	Virusfrei, Dilatative Kardiomyopathie allgemein, DCM/DCM, ohne Virusinfektion, mit und ohne Entzündung	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, PCR, ICH, Histo	klinische DCM und keine virus-positive PCR	nein	ja	ja		nur konventionelle Herzinsuffizienztherapie	nein	ja	8	19		
Entzündung	Aktive akute Myokarditis (MCA)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	viele Entzündungszellen in Histologie und Immunhistochemie mit Zelluntergängen	nein	ja	ja		Immunsuppression	nein	ja		16	24	27
Entzündung	Borderline-Myokarditis (BL)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	viele Entzündungszellen in Histologie und Immunhistochemie ohne Zelluntergänge	nein	ja	ja		Immunsuppression	nein	ja		15	23	
Entzündung	Entzündungsfreie Kardiomyopathie	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	keine Entzündungszellen in Histologie und Immunhistochemie	nein	ja	ja		nur konventionelle Herzinsuffizienztherapie	nein	ja			25	
Entzündung	Entzündungs-induzierte Kardiomyopathie	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	Immun-histologischer Nachweis von intramyokardialer Entzündung	nein	ja	ja		Immunsuppression	nein	ja	12			
Entzündung	granulomatöser Riesenzellmyokarditis / Kardiale Sarkoidose (CS)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	Riesenzellen im Myokard mit Granulom	nein	ja	ja	schlecht	Indikation Immunsuppression	nein	ja	7			27
Entzündung	Idiopathische Riesenzellmyokarditis (IGCM)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	Riesenzellen im Myokard, keine Sarkoidose	nein	ja	ja	schlecht	Indikation Immunsuppression	nein	ja	7			27
Entzündung	Myokarditis mit massiven Entzündungszellen (MCA-BL)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	viele Entzündungszellen in Histologie und Immunhistochemie mit oder ohne Zelluntergänge	nein	ja	ja	schlecht	Indikation Immunsuppression	nein	ja	6	14	22	
Entzündung	Riesenzellmyokarditis (GCM)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	Riesenzellen im Myokard	nein	ja	ja	schlecht	Indikation Immunsuppression	nein	ja	7			27
Entzündung	Zustand mit Ausschluss einer Myokarditis (MCMo)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, PCR, ICH, Histo	keine Anzeichen einer Myokarditis in Biopsie	nein	ja	ja		Immunsuppression	nein	ja				
Speicher	Amyloidose	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, ICH, Histo	Nachweis von Amyloid in Myokard	nein	ja	ja	schlecht	Transplantation	nein	ja	5	18		
Virus	Adenovirus-induzierte Kardiomyopathie (ADV)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, PCR	PCR-positiv für Adenovirus	nein	ja	ja	schlecht	Indikation antivirale Therapie	nein	ja	1			
Virus	CHHV6-induzierte Kardiomyopathie (CHHV6)	Klinik-EKG, Biopsiediagnostik, PCR	PCR-positiv für HHV6, QPCR über 50000 Kopien /µg DNA	nein	ja	ja	schlecht	antivirale Therapie	nein	ja		20		

Virus	Coxsackievirus-induzierte Kardiomyopathie (Cox)	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR	PCR-positiv für Coxsackievirus	nein	ja	ja	schlecht	Induktion antivirale Therapie	nein	ja	2			
Virus	Coxsackievirus-induzierte Kardiomyopathie (Cox) mit Spontanreimination	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR	PCR-positiv für Coxsackievirus	nein	nein	ja	gut	antivirale Therapie nicht erforderlich	nein	ja	3			
Virus	Coxsackievirus-induzierte Kardiomyopathie (Cox) mit Viruspersistenz	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR	PCR-positiv für Coxsackievirus	nein	nein	ja	schlecht	Induktion antivirale Therapie	nein	ja	4			
Virus	Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR	PCR-positiv für Erythrovirus	nein	ja	ja	schlecht	antivirale Therapie	nein	ja	9			
Virus	Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie mit Entzündung und eingeschränkter LVEF (unter 50%)	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR, ICH, Histo	PCR-positiv für Erythrovirus, mit Entzündung in der Histologie oder Immunhistochemie	nein	ja	ja	schlecht	antivirale Therapie	nein	ja	11			
Virus	Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie ohne Entzündung mit normaler EF	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR, ICH, Histo	PCR-positiv für Erythrovirus, ohne Entzündung in der Histologie und Immunhistochemie	nein	ja	ja	schlecht	antivirale Therapie	nein	ja	10			
Virus	Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie mit Virusreplikation	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR	PCR-positiv für Erythrovirus und Virus-RNA	nein	ja	ja	schlecht	Induktion antivirale Therapie	nein	ja	28			
Virus	Viral-induzierte Kardiomyopathie	Klinik: EKG, Biopsiediagnostik: PCR	mindestens eine virus-positive PCR	nein	ja	ja	schlecht	antivirale Therapie	nein	ja	13			

* * * * *

Patentansprüche

1. Nukleinsäure zur Verwendung als Marker zur Identifizierung einzelner Formen nicht-
5 ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens, wobei die
Nukleinsäure eine Sequenz aufweist, die identisch oder komplementär ist zu der
Sequenz

a) einer microRNA, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus hsa-miR-105-5p
10 (SEQ ID NO: 1), hsa-miR-105-3p (SEQ ID NO: 2), hsa-miR-107 (SEQ ID NO: 3),
hsa-miR-1178 (SEQ ID NO: 4), hsa-miR-1179 (SEQ ID NO: 5), hsa-miR-1180 (SEQ
ID NO: 6), hsa-miR-1181 (SEQ ID NO: 7), hsa-miR-1182 (SEQ ID NO: 8), hsa-miR-
1183 (SEQ ID NO: 9), hsa-miR-1200 (SEQ ID NO: 10), hsa-miR-1202 (SEQ ID NO:
11), hsa-miR-1207-3p (SEQ ID NO: 12), hsa-miR-122-5p (SEQ ID NO: 13), hsa-miR-
15 1224-3p (SEQ ID NO: 14), hsa-miR-1224-5p (SEQ ID NO: 15), hsa-miR-1225-3p
(SEQ ID NO: 16), hsa-miR-1225-5p (SEQ ID NO: 17), hsa-miR-1226-3p (SEQ ID
NO: 18), hsa-miR-1227 (SEQ ID NO: 19), hsa-miR-1228-3p (SEQ ID NO: 20), hsa-
miR-1229 (SEQ ID NO: 21), hsa-miR-1231 (SEQ ID NO: 22), hsa-miR-1233-1 (SEQ
ID NO: 23), hsa-miR-1234 (SEQ ID NO: 24), hsa-miR-1236 (SEQ ID NO: 25), hsa-
20 miR-1237 (SEQ ID NO: 26), hsa-miR-1243 (SEQ ID NO: 27), hsa-miR-1244-1 (SEQ
ID NO: 28), hsa-miR-1245a (SEQ ID NO: 29), hsa-miR-1246 (SEQ ID NO: 30), hsa-
miR-1247-5p (SEQ ID NO: 31), hsa-miR-1248 (SEQ ID NO: 32), hsa-miR-1249 (SEQ
ID NO: 33), hsa-miR-1252 (SEQ ID NO: 34), hsa-miR-1253 (SEQ ID NO: 35), hsa-
miR-1254-1 (SEQ ID NO: 36), hsa-miR-1255a (SEQ ID NO: 37), hsa-miR-1255-1
25 (SEQ ID NO: 38), hsa-miR-1256 (SEQ ID NO: 39), hsa-miR-1257 (SEQ ID NO: 40),
hsa-miR-1258 (SEQ ID NO: 41), hsa-miR-1260a (SEQ ID NO: 42), hsa-miR-1261
(SEQ ID NO: 43), hsa-miR-1262 (SEQ ID NO: 44), hsa-miR-1263 (SEQ ID NO: 45),
hsa-miR-1265 (SEQ ID NO: 46), hsa-miR-1266 (SEQ ID NO: 47), hsa-miR-1268a
(SEQ ID NO: 48), hsa-miR-1269a (SEQ ID NO: 49), hsa-miR-1270-1 (SEQ ID NO:
30 50), hsa-miR-1271-5p (SEQ ID NO: 51), hsa-miR-1273c (SEQ ID NO: 52), hsa-miR-
1275 (SEQ ID NO: 53), hsa-miR-127-5p (SEQ ID NO: 54), hsa-miR-1276 (SEQ ID
NO: 55), hsa-miR-128 (SEQ ID NO: 56), hsa-miR-1280 (SEQ ID NO: 57), hsa-miR-
1281 (SEQ ID NO: 58), hsa-miR-1282 (SEQ ID NO: 59), hsa-miR-1285-3p (SEQ ID
NO: 60), hsa-miR-1288 (SEQ ID NO: 61), hsa-miR-1290 (SEQ ID NO: 62), hsa-miR-
35 1291 (SEQ ID NO: 63), hsa-miR-1293 (SEQ ID NO: 64), hsa-miR-129-3p (SEQ ID
NO: 65), hsa-miR-1294 (SEQ ID NO: 66), hsa-miR-129-5p (SEQ ID NO: 67), hsa-
miR-1296 (SEQ ID NO: 68), hsa-miR-1299 (SEQ ID NO: 69), hsa-miR-129-1-3p

(SEQ ID NO: 70), hsa-miR-1301 (SEQ ID NO: 71), hsa-miR-1302-1 (SEQ ID NO: 72), hsa-miR-1303 (SEQ ID NO: 73), hsa-miR-1305 (SEQ ID NO: 74), hsa-miR-1306-3p (SEQ ID NO: 75), hsa-miR-1307-3p (SEQ ID NO: 76), hsa-miR-130b-3p (SEQ ID NO: 77), hsa-miR-130b-5p (SEQ ID NO: 78), hsa-miR-132-3p (SEQ ID NO: 79), hsa-miR-1321 (SEQ ID NO: 80), hsa-miR-1322 (SEQ ID NO: 81), hsa-miR-1323 (SEQ ID NO: 82), hsa-miR-1324 (SEQ ID NO: 83), hsa-miR-134 (SEQ ID NO: 84), hsa-miR-135a-5p (SEQ ID NO: 85), hsa-miR-135a-3p (SEQ ID NO: 86), hsa-miR-135b-5p (SEQ ID NO: 87), hsa-miR-135b-3p (SEQ ID NO: 88), hsa-miR-136-5p (SEQ ID NO: 89), hsa-miR-136-3p (SEQ ID NO: 90), hsa-miR-138-5p (SEQ ID NO: 91), hsa-miR-141-3p (SEQ ID NO: 92), hsa-miR-141-5p (SEQ ID NO: 93), hsa-miR-142-3p (SEQ ID NO: 94), hsa-miR-1469 (SEQ ID NO: 95), hsa-miR-146b-5p (SEQ ID NO: 96), hsa-miR-147a (SEQ ID NO: 97), hsa-miR-1470 (SEQ ID NO: 98), hsa-miR-1471 (SEQ ID NO: 99), hsa-miR-148a-3p (SEQ ID NO: 100), hsa-miR-148b-3p (SEQ ID NO: 101), hsa-miR-148b-5p (SEQ ID NO: 102), hsa-miR-149-5p (SEQ ID NO: 103), hsa-miR-149-3p (SEQ ID NO: 104), hsa-miR-151-3p (SEQ ID NO: 105), hsa-miR-151-5p (SEQ ID NO: 106), hsa-miR-153 (SEQ ID NO: 107), hsa-miR-1539 (SEQ ID NO: 108), hsa-miR-155-5p (SEQ ID NO: 109), hsa-miR-155-3p (SEQ ID NO: 110), hsa-miR-181c-5p (SEQ ID NO: 111), hsa-miR-181c-3p (SEQ ID NO: 112), hsa-miR-181d (SEQ ID NO: 113), hsa-miR-182-5p (SEQ ID NO: 114), hsa-miR-1825 (SEQ ID NO: 115), hsa-miR-182-3p (SEQ ID NO: 116), hsa-miR-183-5p (SEQ ID NO: 117), hsa-miR-184 (SEQ ID NO: 118), hsa-miR-186-5p (SEQ ID NO: 119), hsa-miR-187-3p (SEQ ID NO: 120), hsa-miR-187-5p (SEQ ID NO: 121), hsa-miR-188-3p (SEQ ID NO: 123), hsa-miR-188-5p (SEQ ID NO: 124), hsa-miR-18a-5p (SEQ ID NO: 125), hsa-miR-18a-3p (SEQ ID NO: 126), hsa-miR-18b-5p (SEQ ID NO: 127), hsa-miR-190a (SEQ ID NO: 128), hsa-miR-1909-5p (SEQ ID NO: 129), hsa-miR-190b (SEQ ID NO: 130), hsa-miR-1910 (SEQ ID NO: 131), hsa-miR-1911-3p (SEQ ID NO: 132), hsa-miR-1912 (SEQ ID NO: 133), hsa-miR-1913 (SEQ ID NO: 134), hsa-miR-1914-5p (SEQ ID NO: 135), hsa-miR-1915-3p (SEQ ID NO: 136), hsa-miR-1915-5p (SEQ ID NO: 137), hsa-miR-192-5p (SEQ ID NO: 138), hsa-miR-192-3p (SEQ ID NO: 139), hsa-miR-193a-3p (SEQ ID NO: 140), hsa-miR-193a-5p (SEQ ID NO: 141), hsa-miR-193b-3p (SEQ ID NO: 142), hsa-miR-193b-5p (SEQ ID NO: 143), hsa-miR-194-5p (SEQ ID NO: 144), hsa-miR-194-3p (SEQ ID NO: 145), hsa-miR-196b-5p (SEQ ID NO: 146), hsa-miR-196b-3p (SEQ ID NO: 147), hsa-miR-1976 (SEQ ID NO: 148), hsa-miR-198 (SEQ ID NO: 149), hsa-miR-199b-5p (SEQ ID NO: 150), hsa-miR-200a-3p (SEQ ID NO: 151), hsa-miR-200b-3p (SEQ ID NO: 152), hsa-miR-200b-5p (SEQ ID NO: 153), hsa-miR-200c-3p (SEQ ID NO: 154), hsa-miR-202-3p (SEQ ID NO: 155), hsa-miR-203 (SEQ ID NO: 156), hsa-miR-204-5p (SEQ ID

NO: 157), hsa-miR-205-5p (SEQ ID NO: 158), hsa-miR-2054 (SEQ ID NO: 159),
hsa-miR-205-3p (SEQ ID NO: 160), hsa-miR-210 (SEQ ID NO: 161), hsa-miR-2113
(SEQ ID NO: 162), hsa-miR-2114-5p (SEQ ID NO: 163), hsa-miR-2115-3p (SEQ ID
NO: 164), hsa-miR-2116-3p (SEQ ID NO: 165), hsa-miR-212-3p (SEQ ID NO: 166),
5 hsa-miR-215 (SEQ ID NO: 167), hsa-miR-216b (SEQ ID NO: 168), hsa-miR-218-5p
(SEQ ID NO: 169), hsa-miR-219-2-3p (SEQ ID NO: 170), hsa-miR-219-5p (SEQ ID
NO: 171), hsa-miR-223-3p (SEQ ID NO: 172), hsa-miR-2276 (SEQ ID NO: 173),
hsa-miR-2277-3p (SEQ ID NO: 174), hsa-miR-2278 (SEQ ID NO: 175), hsa-miR-22-
5p (SEQ ID NO: 176), hsa-miR-25-3p (SEQ ID NO: 177), hsa-miR-25-5p (SEQ ID
10 NO: 178), hsa-miR-2909 (SEQ ID NO: 179), hsa-miR-296-3p (SEQ ID NO: 180),
hsa-miR-296-5p (SEQ ID NO: 181), hsa-miR-297 (SEQ ID NO: 182), hsa-miR-298
(SEQ ID NO: 183), hsa-miR-299-3p (SEQ ID NO: 184), hsa-miR-299-5p (SEQ ID
NO: 185), hsa-miR-301a-3p (SEQ ID NO: 186), hsa-miR-301b (SEQ ID NO: 187),
hsa-miR-302a-3p (SEQ ID NO: 188), hsa-miR-302a-5p (SEQ ID NO: 189), hsa-miR-
15 302b-3p (SEQ ID NO: 190), hsa-miR-302b-5p (SEQ ID NO: 191), hsa-miR-302c-3p
(SEQ ID NO: 192), hsa-miR-302c-5p (SEQ ID NO: 193), hsa-miR-302d-3p (SEQ ID
NO: 194), hsa-miR-302d-5p (SEQ ID NO: 195), hsa-miR-302f (SEQ ID NO: 196),
hsa-miR-31-5p (SEQ ID NO: 197), hsa-miR-3122 (SEQ ID NO: 198), hsa-miR-3124-
5p (SEQ ID NO: 199), hsa-miR-3130-5p (SEQ ID NO: 200), hsa-miR-3131 (SEQ ID
20 NO: 201), hsa-miR-3135a (SEQ ID NO: 202), hsa-miR-3140-3p (SEQ ID NO: 203),
hsa-miR-3142 (SEQ ID NO: 204), hsa-miR-3147 (SEQ ID NO: 205), hsa-miR-3150b-
3p (SEQ ID NO: 206), hsa-miR-3151 (SEQ ID NO: 207), hsa-miR-3154 (SEQ ID NO:
208), hsa-miR-3157-5p (SEQ ID NO: 209), hsa-miR-3162-5p (SEQ ID NO: 210), hsa-
miR-3163 (SEQ ID NO: 211), hsa-miR-3169 (SEQ ID NO: 212), hsa-miR-3182 (SEQ
25 ID NO: 213), hsa-miR-3184-5p (SEQ ID NO: 214), hsa-miR-3185 (SEQ ID NO: 215),
hsa-miR-3188 (SEQ ID NO: 216), hsa-miR-32-5p (SEQ ID NO: 217), hsa-miR-32-3p
(SEQ ID NO: 218), hsa-miR-3200-3p (SEQ ID NO: 219), hsa-miR-323-3p (SEQ ID
NO: 220), hsa-miR-323b-3p (SEQ ID NO: 221), hsa-miR-323b-5p (SEQ ID NO: 222),
hsa-miR-324-3p (SEQ ID NO: 223), hsa-miR-324-5p (SEQ ID NO: 224), hsa-miR-
30 325 (SEQ ID NO: 225), hsa-miR-326 (SEQ ID NO: 226), hsa-miR-328 (SEQ ID NO:
227), hsa-miR-329 (SEQ ID NO: 228), hsa-miR-330-3p (SEQ ID NO: 229), hsa-miR-
331-3p (SEQ ID NO: 230), hsa-miR-331-5p (SEQ ID NO: 231), hsa-miR-337-5p
(SEQ ID NO: 232), hsa-miR-338-3p (SEQ ID NO: 233), hsa-miR-338-5p (SEQ ID
NO: 234), hsa-miR-339-3p (SEQ ID NO: 235), hsa-miR-339-5p (SEQ ID NO: 236),
35 hsa-miR-33b-5p (SEQ ID NO: 237), hsa-miR-33b-3p (SEQ ID NO: 238), hsa-miR-
340-5p (SEQ ID NO: 239), hsa-miR-340-3p (SEQ ID NO: 240), hsa-miR-345-5p
(SEQ ID NO: 241), hsa-miR-346 (SEQ ID NO: 242), hsa-miR-34a-5p (SEQ ID NO:

243), hsa-miR-34a-3p (SEQ ID NO: 244), hsa-miR-34b-3p (SEQ ID NO: 245), hsa-miR-34b-5p (SEQ ID NO: 246), hsa-miR-34c-3p (SEQ ID NO: 247), hsa-miR-34c-5p (SEQ ID NO: 248), hsa-miR-3616-5p (SEQ ID NO: 249), hsa-miR-362-3p (SEQ ID NO: 250), hsa-miR-362-5p (SEQ ID NO: 251), hsa-miR-363-3p (SEQ ID NO: 252),
5 hsa-miR-363-5p (SEQ ID NO: 253), hsa-miR-365a-3p (SEQ ID NO: 254), hsa-miR-3650 (SEQ ID NO: 255), hsa-miR-3652 (SEQ ID NO: 256), hsa-miR-365a-5p (SEQ ID NO: 257), hsa-miR-3661 (SEQ ID NO: 258), hsa-miR-3667-3p (SEQ ID NO: 259), hsa-miR-367-3p (SEQ ID NO: 260), hsa-miR-3673 (SEQ ID NO: 261), hsa-miR-3675-5p (SEQ ID NO: 262), hsa-miR-3679-3p (SEQ ID NO: 263), hsa-miR-3686
10 (SEQ ID NO: 264), hsa-miR-3689a-3p (SEQ ID NO: 265), hsa-miR-369-3p (SEQ ID NO: 266), hsa-miR-369-5p (SEQ ID NO: 267), hsa-miR-370 (SEQ ID NO: 268), hsa-miR-371-3p (SEQ ID NO: 269), hsa-miR-371-5p (SEQ ID NO: 270), hsa-miR-372 (SEQ ID NO: 271), hsa-miR-373-3p (SEQ ID NO: 272), hsa-miR-373-5p (SEQ ID NO: 273), hsa-miR-374a-5p (SEQ ID NO: 274), hsa-miR-374a-3p (SEQ ID NO: 275),
15 hsa-miR-374b-3p (SEQ ID NO: 276), hsa-miR-375 (SEQ ID NO: 277), hsa-miR-376a-3p (SEQ ID NO: 278), hsa-miR-376a-5p (SEQ ID NO: 279), hsa-miR-376b (SEQ ID NO: 280), hsa-miR-376c (SEQ ID NO: 281), hsa-miR-377-5p (SEQ ID NO: 282), hsa-miR-379-5p (SEQ ID NO: 283), hsa-miR-380-5p (SEQ ID NO: 284), hsa-miR-381 (SEQ ID NO: 285), hsa-miR-383 (SEQ ID NO: 286), hsa-miR-3913-5p (SEQ ID NO: 287), hsa-miR-3916 (SEQ ID NO: 288), hsa-miR-3918 (SEQ ID NO: 289),
20 hsa-miR-3936 (SEQ ID NO: 290), hsa-miR-3938 (SEQ ID NO: 291), hsa-miR-3941 (SEQ ID NO: 292), hsa-miR-409-3p (SEQ ID NO: 293), hsa-miR-409-5p (SEQ ID NO: 294), hsa-miR-410 (SEQ ID NO: 295), hsa-miR-411-5p (SEQ ID NO: 296), hsa-miR-412 (SEQ ID NO: 297), hsa-miR-421 (SEQ ID NO: 298), hsa-miR-425-5p (SEQ ID NO: 299), hsa-miR-425-3p (SEQ ID NO: 300), hsa-miR-4256 (SEQ ID NO: 301),
25 hsa-miR-4257 (SEQ ID NO: 302), hsa-miR-4270 (SEQ ID NO: 303), hsa-miR-4281 (SEQ ID NO: 304), hsa-miR-4288 (SEQ ID NO: 305), hsa-miR-4296 (SEQ ID NO: 306), hsa-miR-4306 (SEQ ID NO: 307), hsa-miR-431-5p (SEQ ID NO: 308), hsa-miR-4310 (SEQ ID NO: 309), hsa-miR-4316 (SEQ ID NO: 310), hsa-miR-4319 (SEQ ID NO: 311), hsa-miR-432-5p (SEQ ID NO: 312), hsa-miR-433 (SEQ ID NO: 313),
30 hsa-miR-448 (SEQ ID NO: 314), hsa-miR-449a (SEQ ID NO: 315), hsa-miR-449b-3p (SEQ ID NO: 316), hsa-miR-450a-5p (SEQ ID NO: 317), hsa-miR-452-5p (SEQ ID NO: 318), hsa-miR-452-3p (SEQ ID NO: 319), hsa-miR-454-3p (SEQ ID NO: 320), hsa-miR-454-5p (SEQ ID NO: 321), hsa-miR-455-3p (SEQ ID NO: 322), hsa-miR-485-3p (SEQ ID NO: 323), hsa-miR-485-5p (SEQ ID NO: 324), hsa-miR-487a (SEQ ID NO: 325), hsa-miR-487b (SEQ ID NO: 326), hsa-miR-488-3p (SEQ ID NO: 327),
35 hsa-miR-488-5p (SEQ ID NO: 328), hsa-miR-489 (SEQ ID NO: 329), hsa-miR-490-

3p (SEQ ID NO: 330), hsa-miR-490-5p (SEQ ID NO: 331), hsa-miR-491-3p (SEQ ID NO: 332), hsa-miR-491-5p (SEQ ID NO: 333), hsa-miR-493-3p (SEQ ID NO: 334), hsa-miR-494 (SEQ ID NO: 335), hsa-miR-496 (SEQ ID NO: 336), hsa-miR-497-5p (SEQ ID NO: 337), hsa-miR-497-3p (SEQ ID NO: 338), hsa-miR-498 (SEQ ID NO: 339), hsa-miR-500a-5p (SEQ ID NO: 340), hsa-miR-500a-3p (SEQ ID NO: 341), hsa-miR-501-3p (SEQ ID NO: 342), hsa-miR-501-5p (SEQ ID NO: 343), hsa-miR-502-3p (SEQ ID NO: 344), hsa-miR-502-5p (SEQ ID NO: 345), hsa-miR-503 (SEQ ID NO: 346), hsa-miR-504 (SEQ ID NO: 347), hsa-miR-505-3p (SEQ ID NO: 348), hsa-miR-506-3p (SEQ ID NO: 349), hsa-miR-509-3-5p (SEQ ID NO: 350), hsa-miR-510 (SEQ ID NO: 351), hsa-miR-511 (SEQ ID NO: 352), hsa-miR-512-3p (SEQ ID NO: 353), hsa-miR-512-5p (SEQ ID NO: 354), hsa-miR-513a-5p (SEQ ID NO: 355), hsa-miR-513b (SEQ ID NO: 356), hsa-miR-513c-5p (SEQ ID NO: 357), hsa-miR-514a-3p (SEQ ID NO: 358), hsa-miR-515-3p (SEQ ID NO: 359), hsa-miR-516a-3p (SEQ ID NO: 360), hsa-miR-516b-5p (SEQ ID NO: 361), hsa-miR-516b-3p (SEQ ID NO: 362), hsa-miR-517a-3p (SEQ ID NO: 363), hsa-miR-517b-3p (SEQ ID NO: 364), hsa-miR-517c-3p (SEQ ID NO: 365), hsa-miR-518a-3p (SEQ ID NO: 366), hsa-miR-518b (SEQ ID NO: 367), hsa-miR-518c-5p (SEQ ID NO: 368), hsa-miR-518d-3p (SEQ ID NO: 369), hsa-miR-518e-3p (SEQ ID NO: 370), hsa-miR-518f-3p (SEQ ID NO: 371), hsa-miR-518f-5p (SEQ ID NO: 372), hsa-miR-519a-3p (SEQ ID NO: 373), hsa-miR-519b-3p (SEQ ID NO: 374), hsa-miR-519c-3p (SEQ ID NO: 375), hsa-miR-519d (SEQ ID NO: 376), hsa-miR-519e-3p (SEQ ID NO: 377), hsa-miR-520a-3p (SEQ ID NO: 378), hsa-miR-520a-5p (SEQ ID NO: 379), hsa-miR-520c-3p (SEQ ID NO: 380), hsa-miR-520d-3p (SEQ ID NO: 381), hsa-miR-520e (SEQ ID NO: 382), hsa-miR-520f (SEQ ID NO: 383), hsa-miR-521 (SEQ ID NO: 384), hsa-miR-522-3p (SEQ ID NO: 385), hsa-miR-523-3p (SEQ ID NO: 386), hsa-miR-524-3p (SEQ ID NO: 387), hsa-miR-524-5p (SEQ ID NO: 388), hsa-miR-525-3p (SEQ ID NO: 389), hsa-miR-525-5p (SEQ ID NO: 390), hsa-miR-526a (SEQ ID NO: 391), hsa-miR-532-3p (SEQ ID NO: 392), hsa-miR-532-5p (SEQ ID NO: 393), hsa-miR-539-5p (SEQ ID NO: 394), hsa-miR-541-5p (SEQ ID NO: 395), hsa-miR-543 (SEQ ID NO: 396), hsa-miR-545-5p (SEQ ID NO: 397), hsa-miR-548a-3p (SEQ ID NO: 398), hsa-miR-548a-5p (SEQ ID NO: 399), hsa-miR-548c-3p (SEQ ID NO: 400), hsa-miR-548d-3p (SEQ ID NO: 401), hsa-miR-548d-5p (SEQ ID NO: 402), hsa-miR-548e (SEQ ID NO: 403), hsa-miR-548k (SEQ ID NO: 404), hsa-miR-548n (SEQ ID NO: 405), hsa-miR-549 (SEQ ID NO: 406), hsa-miR-550a-5p (SEQ ID NO: 407), hsa-miR-550a-3p (SEQ ID NO: 408), hsa-miR-551a (SEQ ID NO: 409), hsa-miR-551b-3p (SEQ ID NO: 410), hsa-miR-551b-5p (SEQ ID NO: 411), hsa-miR-555 (SEQ ID NO: 412), hsa-miR-557 (SEQ ID NO: 413), hsa-miR-558 (SEQ ID NO: 414), hsa-miR-566 (SEQ ID NO: 415), hsa-

miR-567 (SEQ ID NO: 416), hsa-miR-570-3p (SEQ ID NO: 417), hsa-miR-572 (SEQ ID NO: 418), hsa-miR-573 (SEQ ID NO: 419), hsa-miR-574-3p (SEQ ID NO: 420), hsa-miR-574-5p (SEQ ID NO: 421), hsa-miR-576-3p (SEQ ID NO: 422), hsa-miR-576-5p (SEQ ID NO: 423), hsa-miR-578 (SEQ ID NO: 424), hsa-miR-579 (SEQ ID NO: 425), hsa-miR-584-5p (SEQ ID NO: 426), hsa-miR-585 (SEQ ID NO: 427), hsa-miR-589-5p (SEQ ID NO: 428), hsa-miR-589-3p (SEQ ID NO: 429), hsa-miR-590-3p (SEQ ID NO: 430), hsa-miR-590-5p (SEQ ID NO: 431), hsa-miR-592 (SEQ ID NO: 432), hsa-miR-593-3p (SEQ ID NO: 433), hsa-miR-593-5p (SEQ ID NO: 434), hsa-miR-595 (SEQ ID NO: 435), hsa-miR-596 (SEQ ID NO: 436), hsa-miR-597 (SEQ ID NO: 437), hsa-miR-598 (SEQ ID NO: 438), hsa-miR-601 (SEQ ID NO: 439), hsa-miR-602 (SEQ ID NO: 440), hsa-miR-603 (SEQ ID NO: 441), hsa-miR-604 (SEQ ID NO: 442), hsa-miR-606 (SEQ ID NO: 443), hsa-miR-607 (SEQ ID NO: 444), hsa-miR-608 (SEQ ID NO: 445), hsa-miR-610 (SEQ ID NO: 446), hsa-miR-613 (SEQ ID NO: 447), hsa-miR-614 (SEQ ID NO: 448), hsa-miR-616-3p (SEQ ID NO: 449), hsa-miR-616-5p (SEQ ID NO: 450), hsa-miR-617 (SEQ ID NO: 451), hsa-miR-618 (SEQ ID NO: 452), hsa-miR-619 (SEQ ID NO: 453), hsa-miR-620 (SEQ ID NO: 454), hsa-miR-621 (SEQ ID NO: 455), hsa-miR-625-5p (SEQ ID NO: 456), hsa-miR-625-3p (SEQ ID NO: 457), hsa-miR-626 (SEQ ID NO: 458), hsa-miR-627 (SEQ ID NO: 459), hsa-miR-628-3p (SEQ ID NO: 460), hsa-miR-628-5p (SEQ ID NO: 461), hsa-miR-629-3p (SEQ ID NO: 462), hsa-miR-630 (SEQ ID NO: 463), hsa-miR-631 (SEQ ID NO: 464), hsa-miR-634 (SEQ ID NO: 465), hsa-miR-636 (SEQ ID NO: 466), hsa-miR-637 (SEQ ID NO: 467), hsa-miR-638 (SEQ ID NO: 468), hsa-miR-641 (SEQ ID NO: 469), hsa-miR-642a-5p (SEQ ID NO: 470), hsa-miR-644a (SEQ ID NO: 471), hsa-miR-645 (SEQ ID NO: 472), hsa-miR-649 (SEQ ID NO: 473), hsa-miR-650 (SEQ ID NO: 474), hsa-miR-651 (SEQ ID NO: 475), hsa-miR-652-3p (SEQ ID NO: 476), hsa-miR-653 (SEQ ID NO: 477), hsa-miR-654-5p (SEQ ID NO: 478), hsa-miR-656 (SEQ ID NO: 479), hsa-miR-657 (SEQ ID NO: 480), hsa-miR-658 (SEQ ID NO: 481), hsa-miR-659-3p (SEQ ID NO: 482), hsa-miR-660-5p (SEQ ID NO: 483), hsa-miR-662 (SEQ ID NO: 484), hsa-miR-663b (SEQ ID NO: 485), hsa-miR-664-3p (SEQ ID NO: 486), hsa-miR-664-5p (SEQ ID NO: 487), hsa-miR-665 (SEQ ID NO: 488), hsa-miR-668 (SEQ ID NO: 489), hsa-miR-671-3p (SEQ ID NO: 490), hsa-miR-671-5p (SEQ ID NO: 491), hsa-miR-675-3p (SEQ ID NO: 492), hsa-miR-708-5p (SEQ ID NO: 493), hsa-miR-708-3p (SEQ ID NO: 494), hsa-miR-711 (SEQ ID NO: 495), hsa-miR-718 (SEQ ID NO: 496), hsa-miR-7-1-3p (SEQ ID NO: 497), hsa-miR-720 (SEQ ID NO: 498), hsa-miR-7-2-3p (SEQ ID NO: 499), hsa-miR-744-5p (SEQ ID NO: 500), hsa-miR-744-3p (SEQ ID NO: 501), hsa-miR-758 (SEQ ID NO: 502), hsa-miR-759 (SEQ ID NO: 503), hsa-miR-760 (SEQ ID NO: 504), hsa-miR-765 (SEQ ID NO: 505),

hsa-miR-766-3p (SEQ ID NO: 506), hsa-miR-767-3p (SEQ ID NO: 507), hsa-miR-769-3p (SEQ ID NO: 508), hsa-miR-769-5p (SEQ ID NO: 509), hsa-miR-770-5p (SEQ ID NO: 510), hsa-miR-874 (SEQ ID NO: 511), hsa-miR-876-5p (SEQ ID NO: 512), hsa-miR-877-5p (SEQ ID NO: 513), hsa-miR-877-3p (SEQ ID NO: 514), hsa-miR-885-3p (SEQ ID NO: 515), hsa-miR-885-5p (SEQ ID NO: 516), hsa-miR-886-3p (SEQ ID NO: 517), hsa-miR-886-5p (SEQ ID NO: 518), hsa-miR-888-5p (SEQ ID NO: 519), hsa-miR-888-3p (SEQ ID NO: 520), hsa-miR-889 (SEQ ID NO: 521), hsa-miR-891a (SEQ ID NO: 522), hsa-miR-892b (SEQ ID NO: 523), hsa-miR-9-5p (SEQ ID NO: 524), hsa-miR-920 (SEQ ID NO: 525), hsa-miR-921 (SEQ ID NO: 526), hsa-miR-922 (SEQ ID NO: 527), hsa-miR-933 (SEQ ID NO: 528), hsa-miR-935 (SEQ ID NO: 529), hsa-miR-936 (SEQ ID NO: 530), hsa-miR-938 (SEQ ID NO: 531), hsa-miR-939 (SEQ ID NO: 532), hsa-miR-940 (SEQ ID NO: 533), hsa-miR-941-1 (SEQ ID NO: 534), hsa-miR-942 (SEQ ID NO: 535), hsa-miR-95 (SEQ ID NO: 536) und hsa-miR-96-5p (SEQ ID NO: 537) oder

b) eines menschlichen Gens, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Genen: A4GALT (SEQ ID NO: 538), ADIPOR2 (SEQ ID NO: 539), ATP6 (SEQ ID NO: 540), CCL20 (SEQ ID NO: 541), CCR5 (SEQ ID NO: 542), CCR6 (SEQ ID NO: 543), CPT1 (SEQ ID NO: 544), CYB (SEQ ID NO: 545), DHODH (SEQ ID NO: 546), FOXP3 (SEQ ID NO: 547), IFNB1 (SEQ ID NO: 548), IL10 (SEQ ID NO: 549), IL17D (SEQ ID NO: 550), IL1B (SEQ ID NO: 551), IL23 R (SEQ ID NO: 552), IL6 (SEQ ID NO: 553), IL6 R (SEQ ID NO: 554), ND1 (SEQ ID NO: 555), ND4 (SEQ ID NO: 556), TGFB1 (SEQ ID NO: 557), TLR3 (SEQ ID NO: 558), TLR4 (SEQ ID NO: 559), TLR5 (SEQ ID NO: 560), TLR7 (SEQ ID NO: 561), TLR8 (SEQ ID NO: 562), TLR9 (SEQ ID NO: 563), TNF (SEQ ID NO: 564) und UQCRC1 (SEQ ID NO: 565).

2. Nukleinsäure zur Verwendung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend virusfreie dilatative Kardiomyopathie, virusbedingte oder virusfreie entzündungsinduzierte Kardiomyopathie, viralinduzierte Kardiomyopathie, Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, entzündungsfreie Kardiomyopathie, Adenovirus-induzierte Kardiomyopathie, Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierte Kardiomyopathie, HHV6-Virus-induzierte Kardiomyopathie, Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie, Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen, Riesenzellmyokarditis und Amyloidose.

3. Nukleinsäure zur Verwendung gemäß Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die virusfreie dilatative Kardiomyopathie eine virusfreie dilatative Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards oder eine virusfreie dilatative Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards ist, dass die Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierte Kardiomyopathie eine Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierte Kardiomyopathie mit Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem oder eine Enterovirus-(Coxsackievirus-)induzierte Kardiomyopathie ohne Spontanelimination des Virus durch das patienteneigene Immunsystem ist, dass die Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie eine Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie ohne Entzündung des Myokards und mit normaler Ejektionsfraktion oder eine Erythrovirus-induzierte Kardiomyopathie mit Entzündung des Myokards und einer eingeschränkten Ejektionsfraktion ist und/oder dass die Myokarditis mit hohem Aufkommen von Entzündungszellen eine akute/aktive Myokarditis oder eine Borderline-Myokarditis ist.
4. Diagnostisches System zur Identifizierung einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens, mit mindestens einer Sonde, die eine Sequenz aufweist, welche einer Sequenz der microRNAs oder den Genen aus der Gruppe gemäß Anspruch 1 entspricht oder zu dieser komplementär ist.
5. Diagnostisches System gemäß Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass es ein Mittel zur Detektion eines zusätzlichen prognostischen Markers aufweist.
6. Diagnostisches System gemäß Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass der prognostische Marker eine Deletion im CCR5-Gen ist.
7. Diagnostisches System gemäß Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass der prognostische Marker indikativ für eine erhöhte 7-Jahresmortalität, das Auftreten von Diabetes und/oder das Auftreten von Einzel- oder Doppelinfektionen des Herzmuskels mit Enteroviren, Erythroviren und/oder HHV6 bei Kardiomyopathie-Patienten ist.
8. Diagnostisches System zur Identifizierung des Genotyps in Bezug auf eine Deletion im CCR5-Gen, mit mindestens einer Sonde, die eine Sequenz aufweist, welche einem Abschnitt des CCR5-Gens entspricht oder zu dieser komplementär ist.
9. Diagnostisches System gemäß einem der Ansprüche 4 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass das System ein Kit zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion ist und die Sonden als Primer in Lösung vorliegen.

10. Diagnostisches System gemäß einem der Ansprüche 4 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass das System einen microRNA-Chip aufweist, auf den die Sonden aufgetragen sind.

11. Verfahren zur Identifizierung und Unterscheidung einzelner Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens, umfassend die folgenden Schritte:

- Bereitstellung einer Probe, die von einem Patienten, bei dem ein Verdacht auf das Vorliegen einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie oder einer Speichererkrankung des Herzens vorliegt, gewonnen wurde,
- Inkontaktbringen der Probe mit mindestens einer Sonde, die eine Sequenz aufweist, welche den Sequenzen der microRNAs oder Genen aus der Gruppe gemäß Anspruch 1 entspricht oder zu diesen komplementär ist, unter Bedingungen, die eine Hybridisierung zwischen in der Probe enthaltenen microRNAs und/oder Genen und der mindestens einen Sonde erlauben,
- Ermittlung einer erfolgten Hybridisierung zwischen microRNAs und/oder Genen der Probe und der mindestens einen Sonde und
- Bestimmung des Vorhandenseins einer microRNA und/oder eines Gens in der Probe anhand des Hybridisierungsergebnisses des vorherigen Schritts.

12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Ermittlung einer erfolgten Hybridisierung semi-quantitativ oder quantitativ erfolgt.

13. Medikament zur Behandlung von nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Speichererkrankungen des Herzens, enthaltend mindestens eine Nukleinsäure, die eine Sequenz aufweist, die identisch oder komplementär zu der Sequenz einer der microRNAs gemäß Anspruch 1 ist.

14. Verwendung des Genotyps in Bezug auf eine Deletion im CCR5-Gen als Biomarker, um eine Entscheidungshilfe geben zu können, ob bei einem Patienten eine Beta-Interferon-Therapie angezeigt ist oder nicht.

15. Verwendung des Genotyps in Bezug auf eine Deletion im CCR5-Gen als prognostischer Marker, der indikativ für eine erhöhte 7-Jahresmortalität und/oder eine Virusspontanelimination bei Kardiomyopathie-Patienten ist.

* * * * *

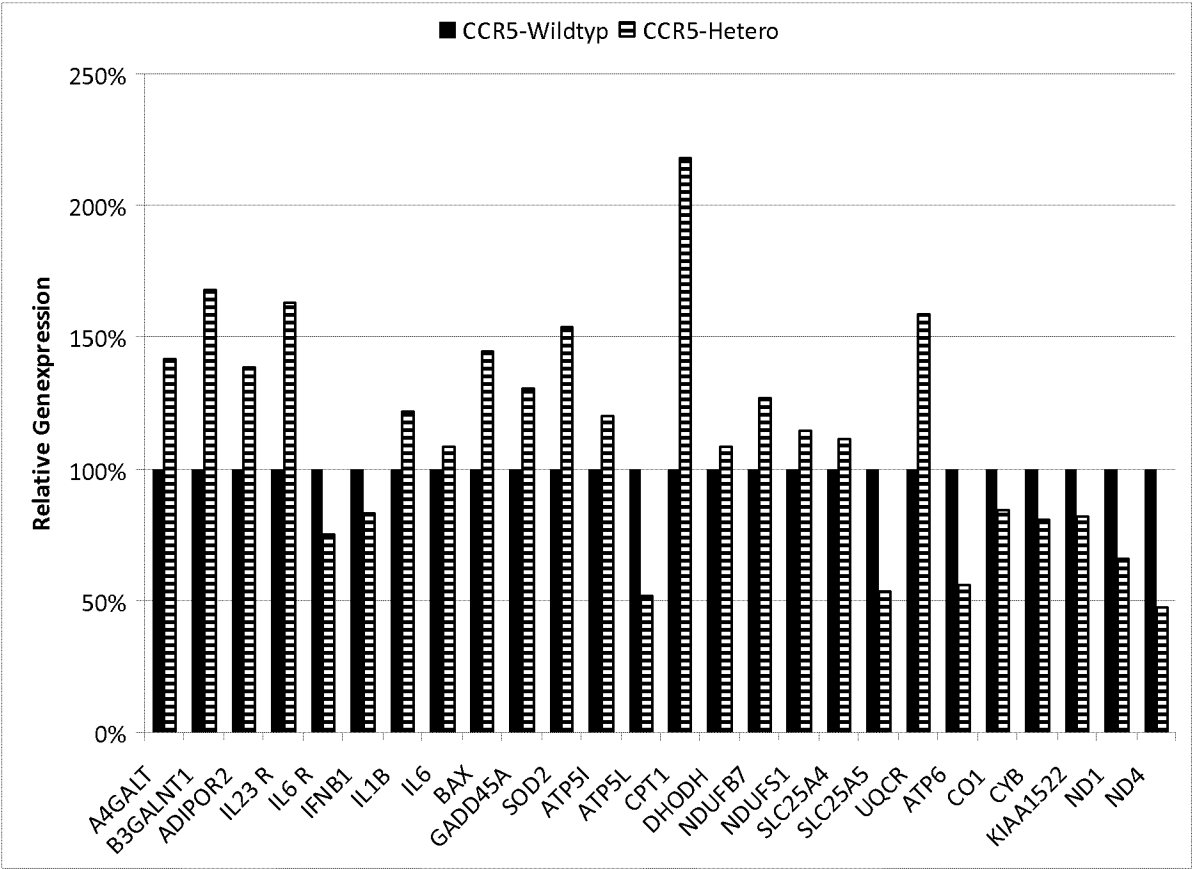


FIG 1

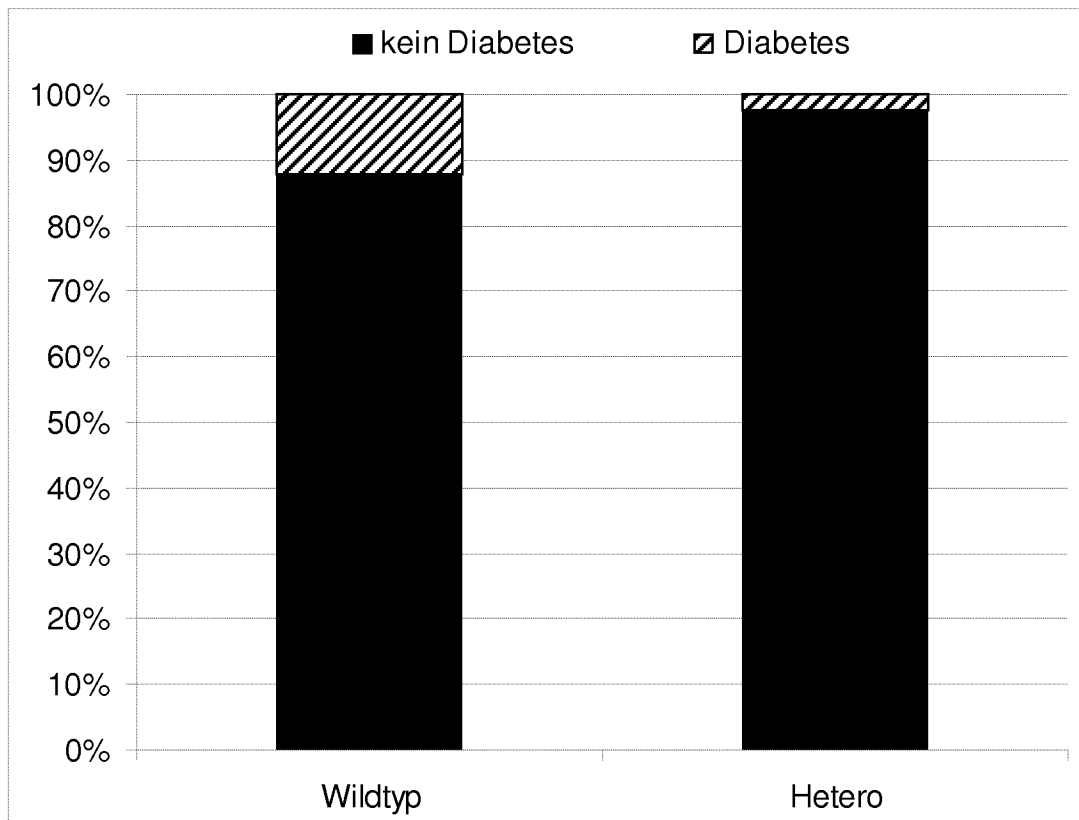


FIG 2

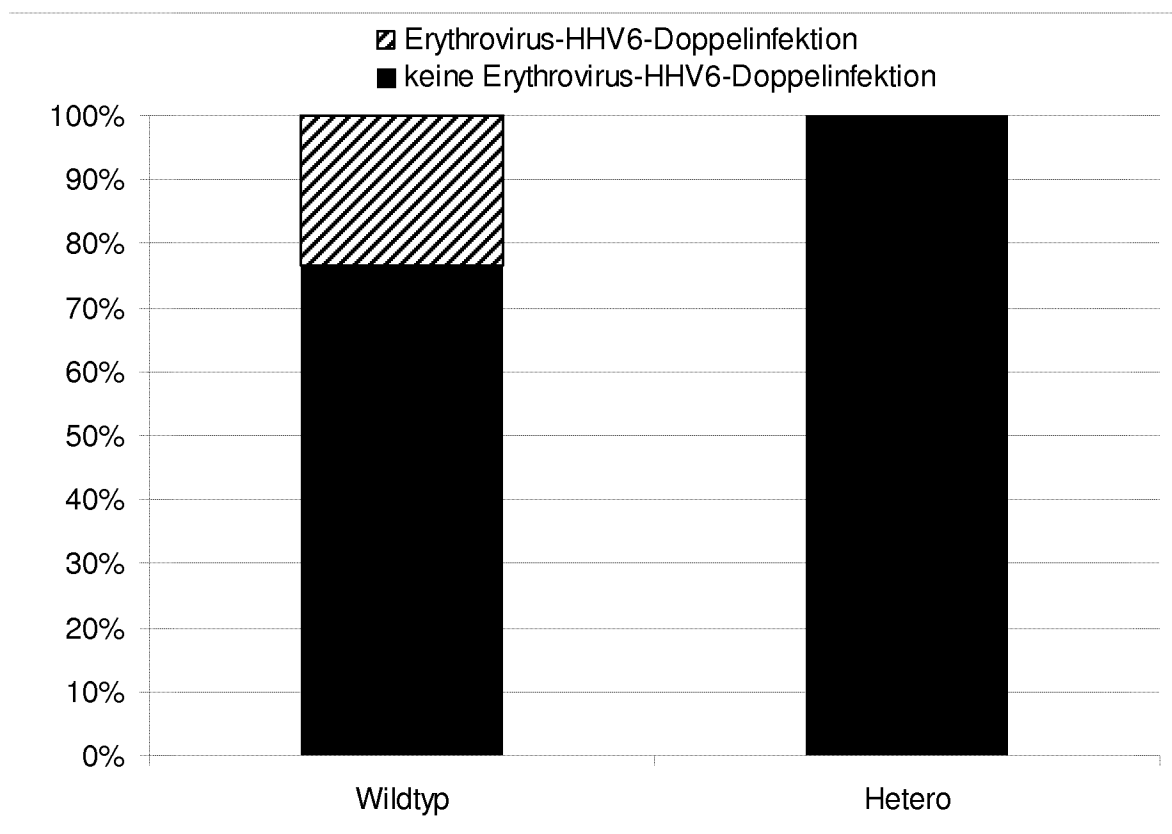


FIG 3

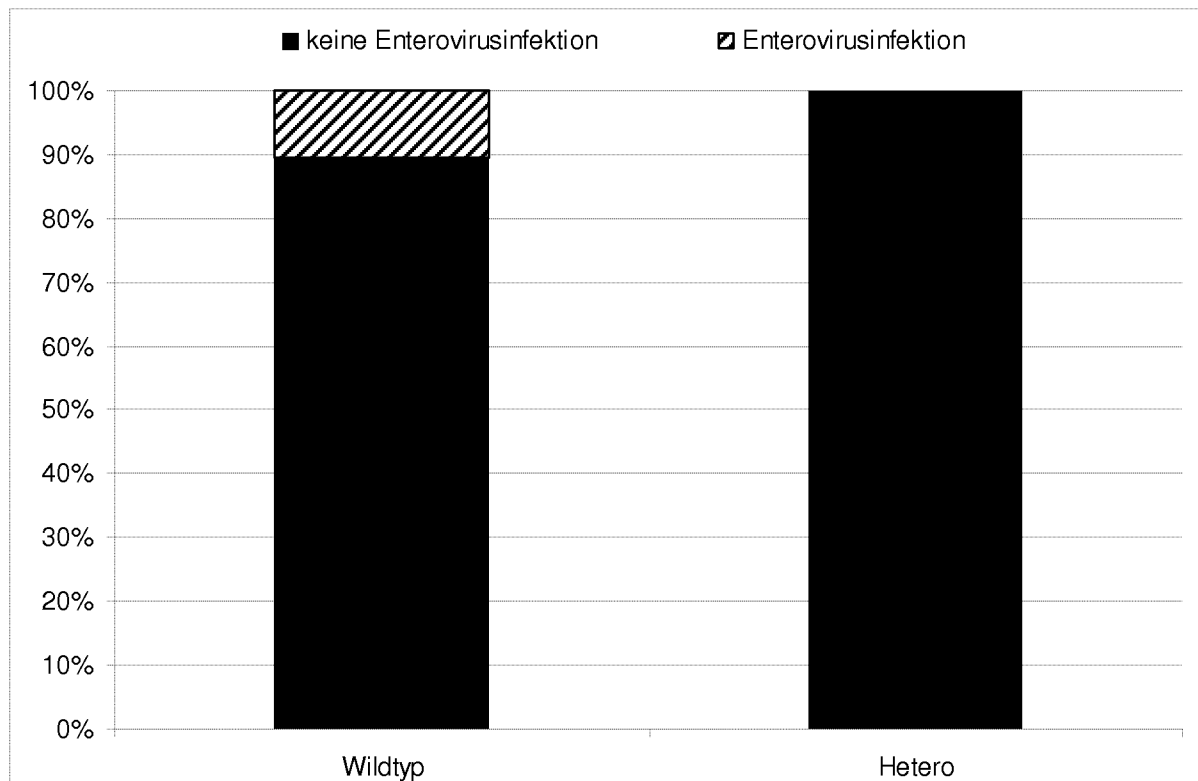


FIG 4

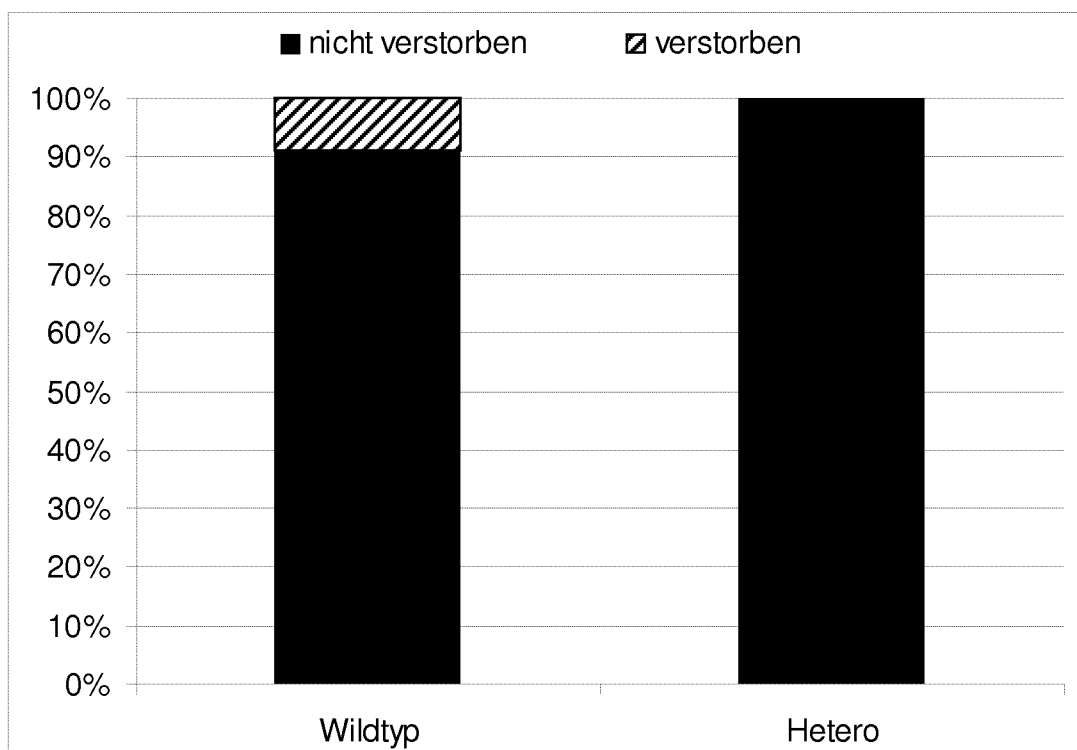


FIG 5

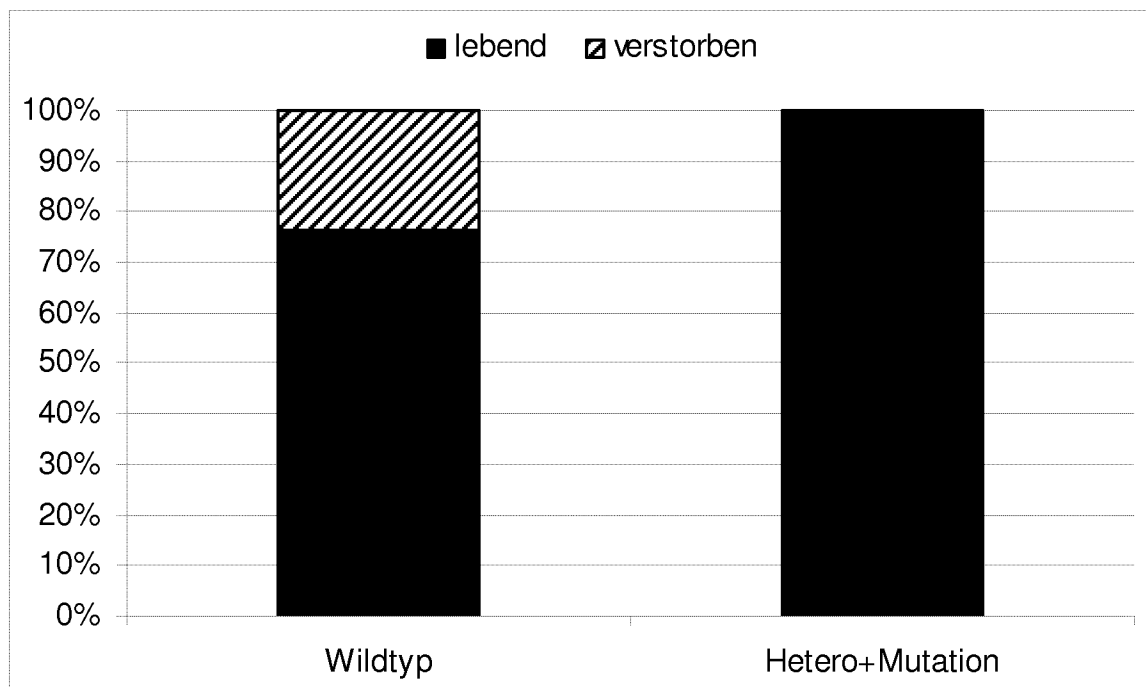


FIG 6A

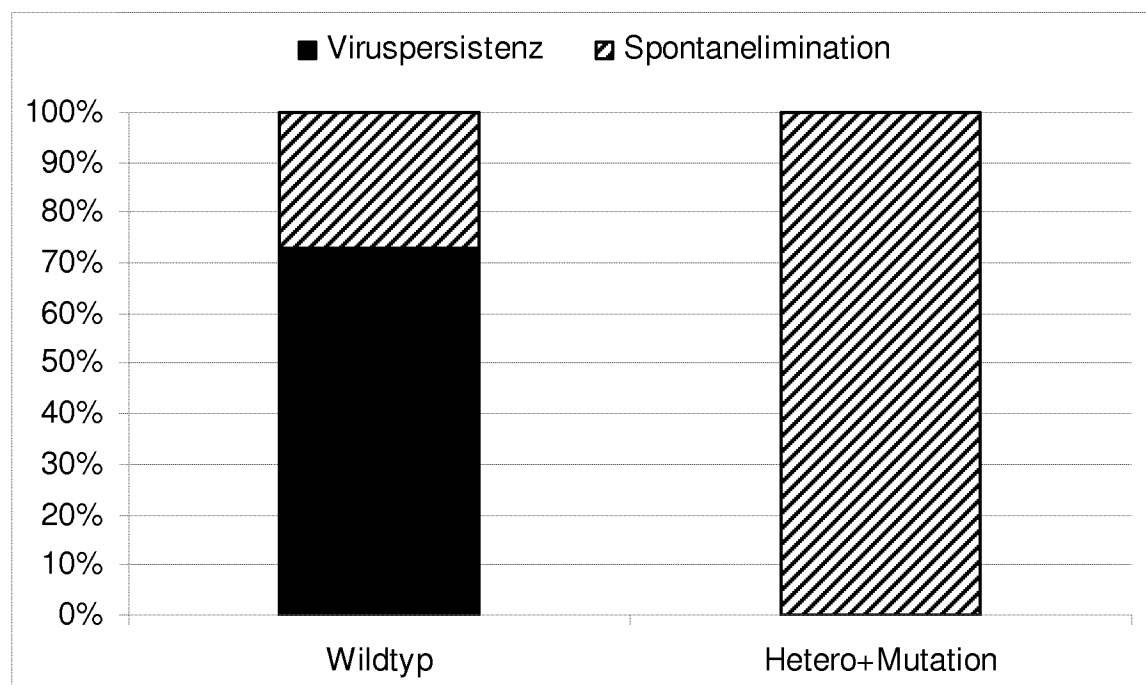


FIG 6B

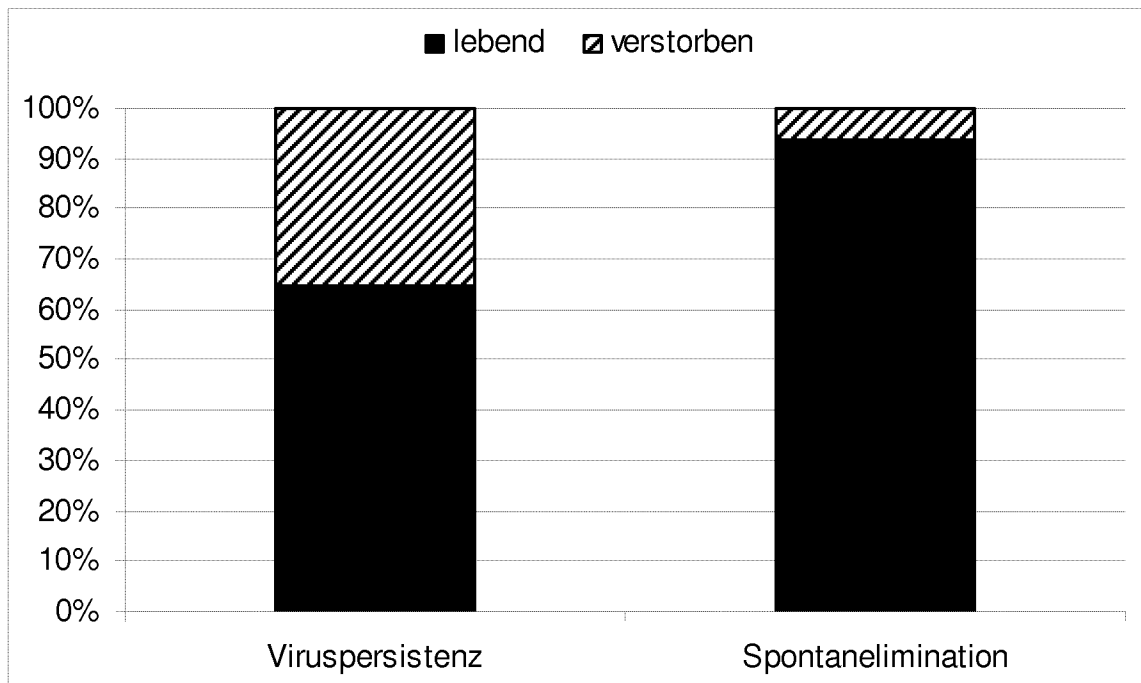


FIG 6C



FIG 6D

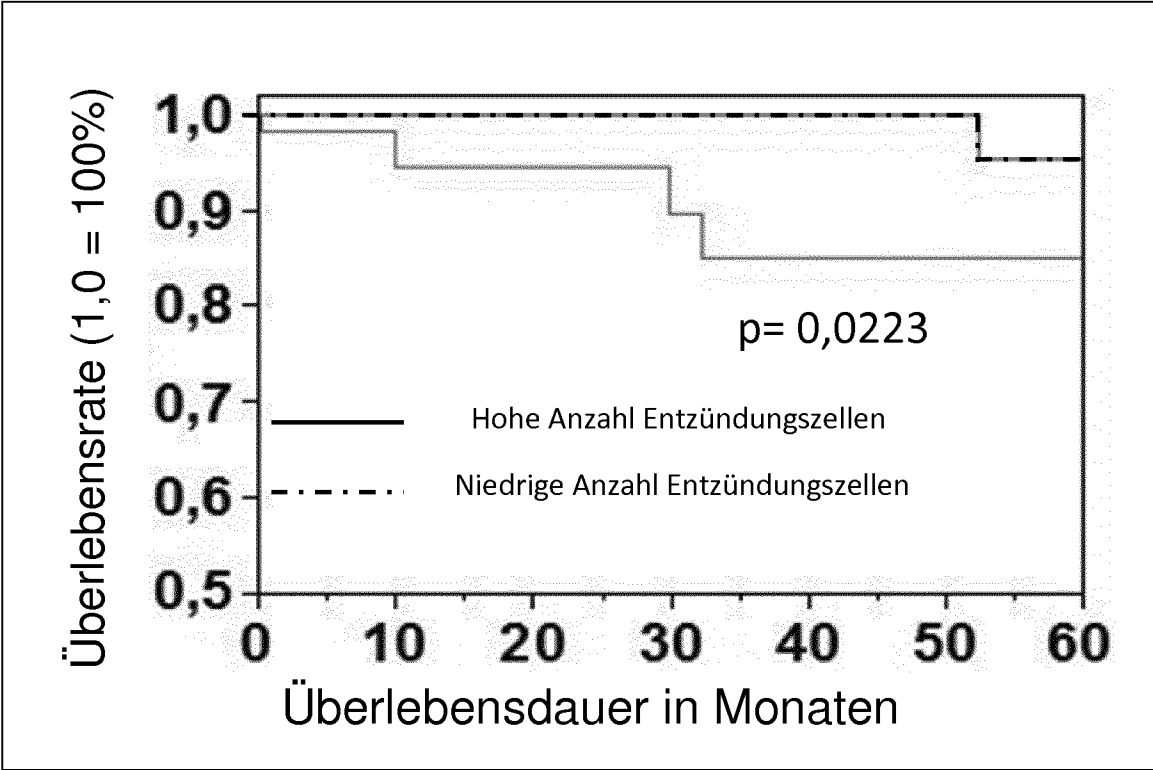


FIG 6E

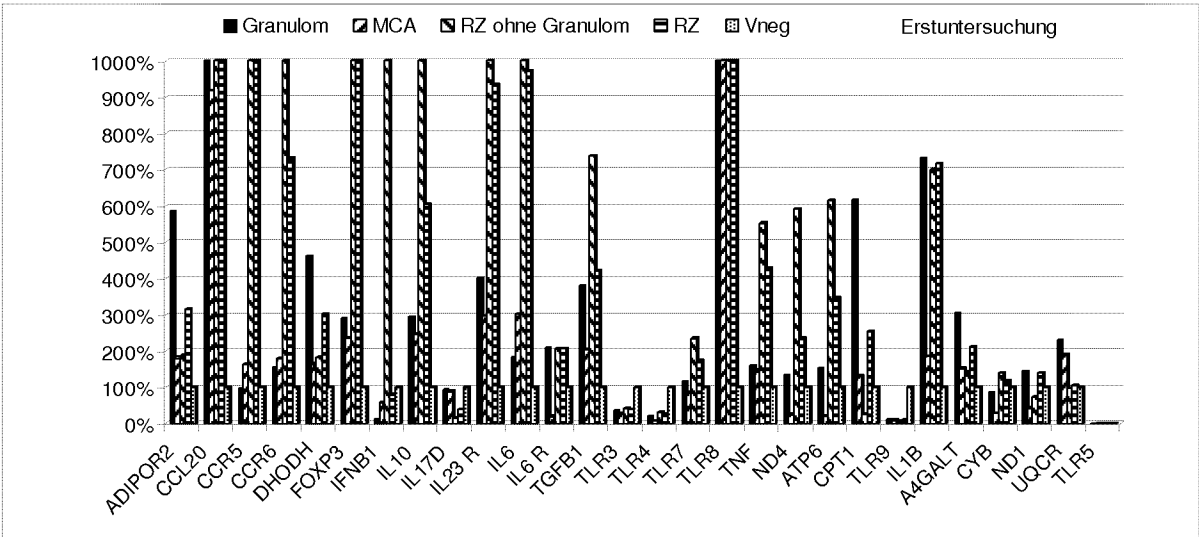


FIG 7

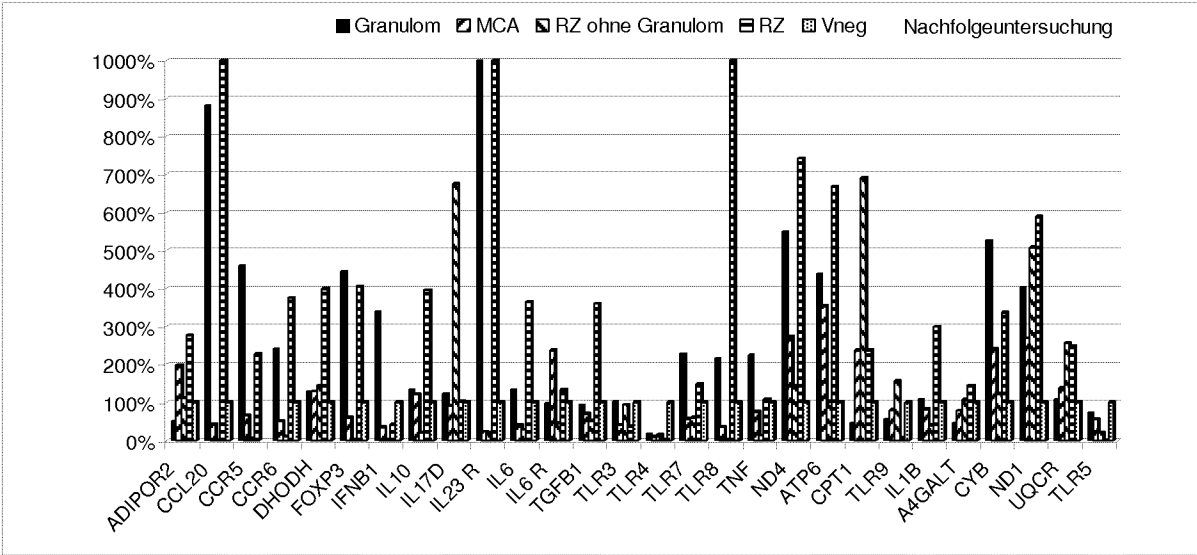


FIG 8

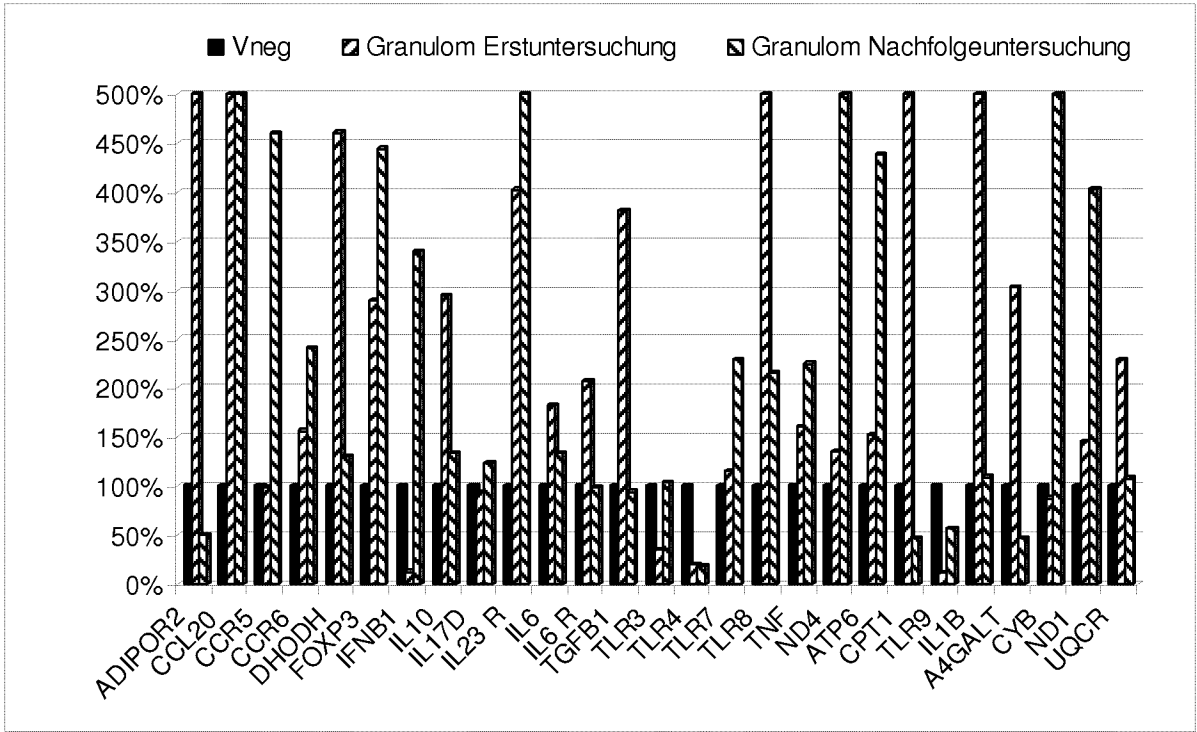


FIG 9

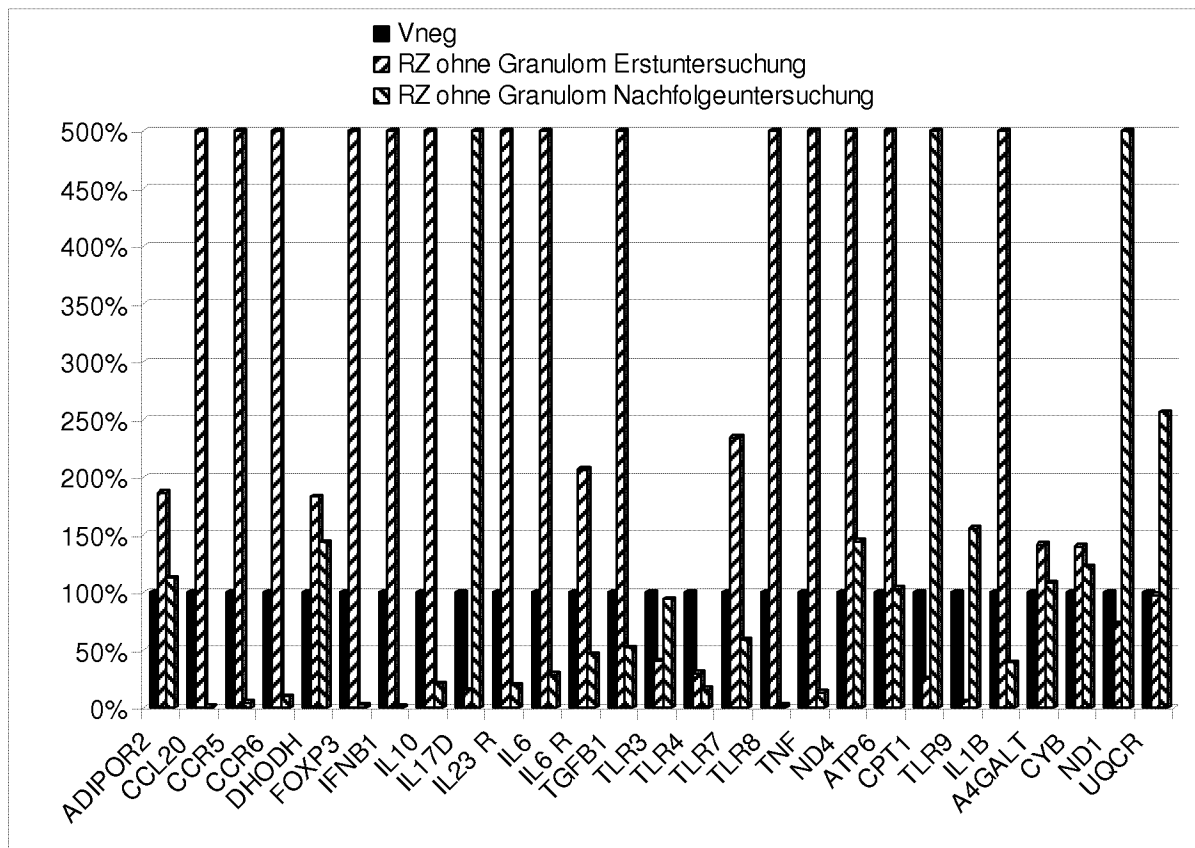


FIG 10

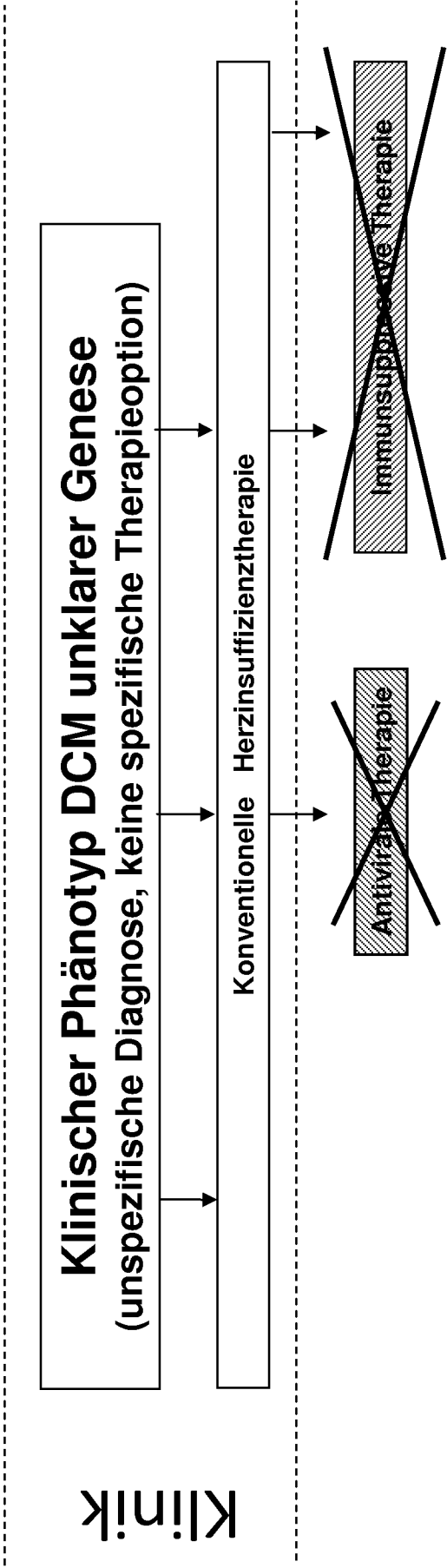


FIG 11A

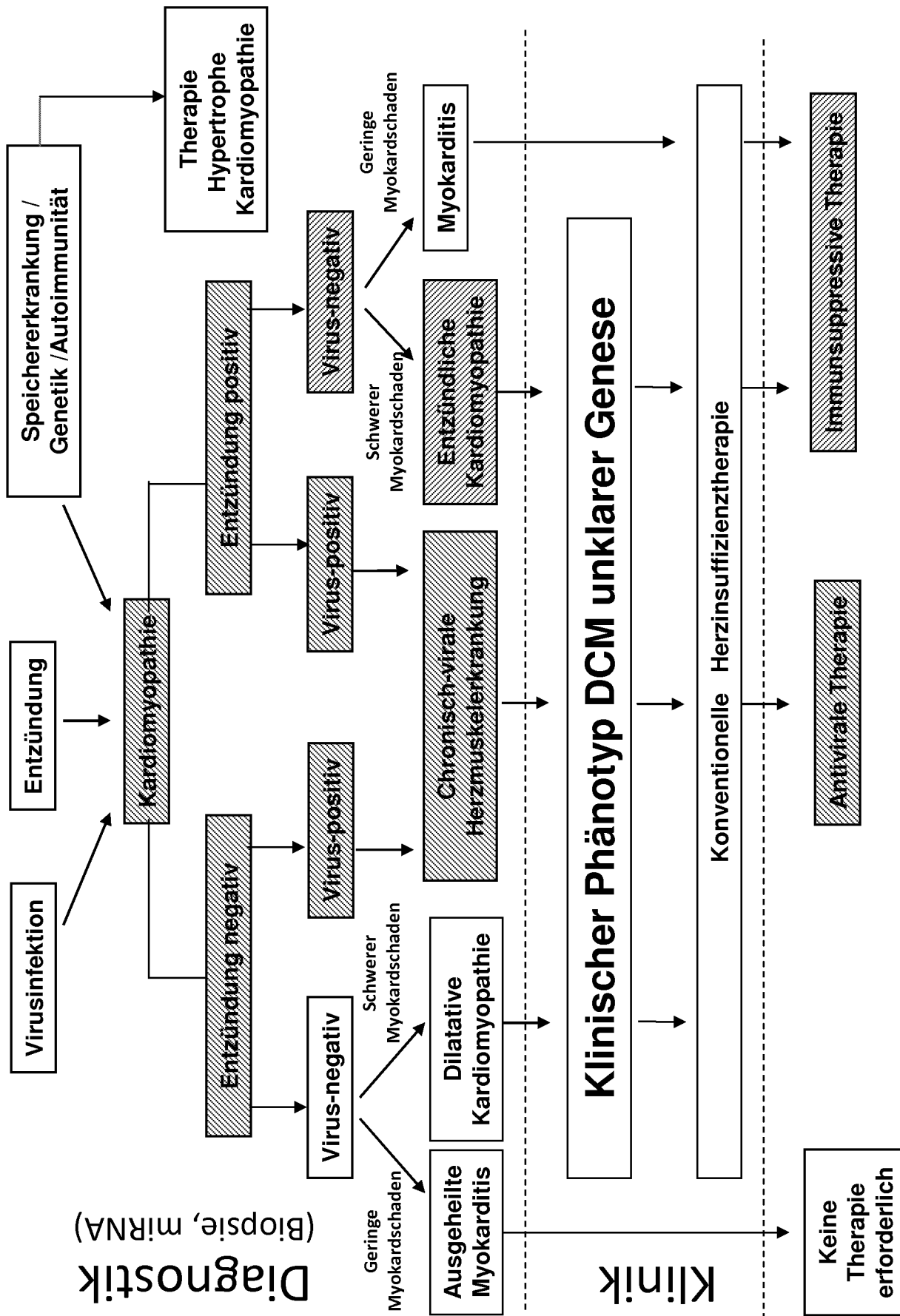


FIG 11B