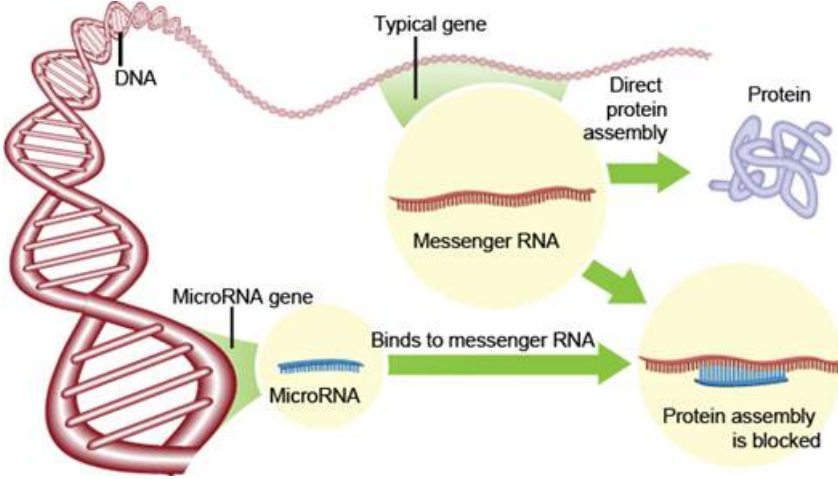


Kalp Yetersizliğinde Yeni Bir Ufuk: mikroRNA

Doç.Dr.Mehmet Birhan YILMAZ

Soru:MikroRNA nedir?

🔴 Mikro RNA (miRNA) ilk kez 1993 yılında keşfedilen, ancak isimlendirilmesi 2001 yılında gerçekleşen tek sıralı nükleotid dizisinden oluşan moleküllere verilen isimdir. Keşfedilmesi son 10 yılın en önemli buluşlarından biri olarak kabul edilmektedir. Yapısal olarak, 20-25 nükleotid uzunlukta tek sarmal RNA molekülleridir. Tüm ökaryotik hücrelerde bulunurlar. miRNA'lar, DNA'dan transkribe edilen genler tarafından (intron bölgesi) kodlanırlar. Proteine translasyon (son ürün) olmaz ve bu yüzden "non-coding RNA" parçacığı (protein ürüne dönüşmeyen RNA) olarak bilinirler. Genlerin protein ürünlere dönüşmesini düzenledikleri fark edilmiştir. Mesajcı RNA'ların (mRNA) bir bölgesine benzer nükleotid dizilimleri içerir. Bu sayede mRNA'ların protein ürün oluşturmalarını engeller, hatta mRNA'ya tamamlayıcı zincirler içerdiği için mRNA'nın yıkımını hızlandırabilirler. Nadiren "histon modifikasyonu" (DNA'yı paketleyen yapı) ve DNA metilasyonu üzerinden de etki göstererek hedef genlerin üretimini düzenler. mRNA'nın tersine (çok kararsız bir molekül, mRNA≠miRNA), endojen ribonükleaz aktivitesine karşı oldukça dayanıklı ve kararlı moleküllerdir, dolayısıyla sağlık ve hastalık durumlarında düzeyleri (plazmada) kolaylıkla tespit edilebilir.



Soru:İnsanda işlevi nedir?

🔴 İnsanda muhtemelen 1000'den fazla miRNA olduğu düşünülmektedir. Bu genler, tüm protein kodlayan genlerin yaklaşık 1/3'ünün işlevini düzenler. Bazı insan miRNA'ları, RNA polimeraz III ile transkribe olur. Her biri farklı genomik organizasyona ve farklı biyogenetik mekanizmalara sahip çok sayıda miRNA alt sınıfı vardır. Mikro RNA gelişimsel süreçte önemlidir. miRNA'lar kök hücreleri, embriyo, beyin, kalp, karaciğer de dahil olmak üzere tüm hayvan dokularının normal gelişiminden sorumludur. Özgül miRNA'lar gelişimsel süreçte özgül dokuların gelişimini kontrol eder. Örneğin, Drosophila'da miR-1 mutasyonları kardiyogenez ve kas gelişiminde defektler oluşturabilir. miR-155, immun yanıt ve lenfosit fonksiyonunda önemlidir. miR-375 beta hücrelerden insülin salgısını düzenliyor gözükmektedir. miRNA'ların büyük çoğunluğu kanser ile ilişkili genomik bölgelerde yerleşmiştir. Neredeyse tüm kanserlerde miRNA'ların anormal ekspresyonları görülür.

Soru: Başka düzenleyici RNA molekülleri var mı?

🔴 siRNA (small interfering RNA) 20-25 nükleotid uzunlukta çift sarmal yapıda (miRNA tek sarmal) RNA molekülleridir. "RNA interferans" yolağının (gen ekspresyonunu baskılama yolağı) temel ayağını oluşturur.

Soru: Kalp Yetersizliğinde durum nedir?

🔴 Fetal gen programları ile yetersizlikteki kalpteki genetik olaylar arasında çok ciddi benzerlikler bulunmaktadır. Bu gen ekspresyonundaki benzerlik %85.5 oranda aynı yöndedir. miRNA hem hipertrofi hem de fibroziste önemli rol oynar. Kalp yetersizliğinde, α-MHC'nin (MHC: miyozin ağır zincir) ATP'yi daha yavaş hidrolize eden (enerji verimliliği düşük) β-MHC'ye (fetal) dönüştüğü bilinmektedir. Sağlıklı kalpte MHC ilişkili mikroRNA havuzunun %33'ünü α-MHC oluştururken, KY'de bu oran %2'ye düşmektedir. İnsan kalp yetersizliğinde, en azından 16 farklı mikro RNA'nın düzeylerinin değiştiği bilinmektedir.

Soru: Kalp Yetersizliği fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen ve şu ana dek tespit edilebilen miRNA'lar hangileridir?

- miR-21: Kardiyak fibroblast havuzunun büyümesinden sorumlu olabilir. Kalp yetersizliğinde üretimi artar ve anti-apoptotik role sahiptir (strese maruz kalmış miyositlerin yaşama tutunmasını sağlama rolü). Düzeyi, akut miyokard infarktüsü sonrası arada kalan bölgede (borderline zone) de artar.
- miR-23-24-27, beraber düzenlenirler ve hipertrofik yanıttan sorumludurlar. Özellikle miR-24, kardiyak gelişim için esansiyeldir.
- miR-1 pro-apoptotik, miR-133 anti-apoptotik mikroRNA'lardır.
- miR-199a'nın üretiminin azalması, hipoksik miyosit ölümünde çok önemlidir.
- miR-320, iskemi-reperfüzyon hasarında önemlidir. Aşırı üretilmesi hücre ölümüne yol açarken, baskılanması hücre korunumu sağlar.
- miR29 ailesi ve miR-25'in düzeylerinin artışı (transfeksiyon dahil), primer kardiyak fibroblastlarda kollajen gen ekspresyonunu artırır.
- miR-133a, kalpteki temel anti-fibrotik mikroRNA'dır.
- miR-208a, basınç yüküne karşı geliştirilen kardiyak fibrozis için gerekli moleküldür

Soru: MikroRNA neden bu kadar önemli?

🔴 Kalp Yetersizliği RAAS aksı üzerinden etkin ve başarılı biçimde tedavi edilebilen bir sendromdur. Son yıllarda yeni tedavi seçenekleri arayışında bir sona geldiği izlenimi doğmuş ve cihaz tedavisi öne geçmiştir. MikroRNA'lar gelişimsel açıdan mesajcı RNA'ların protein üretmesini düzenleyici rol üstlendiğinden, terapötik açıdan önemli olabilir. Özgül miRNA molekülleri, "antimiR" moleküllerle bloke edilebilir, ya da "miRmimic" ajanlarla, özgül miRNA'ların hedeflerindeki etki arttırılabilir. miRNA'ların kalp yetersizliğinde terapötik olarak kullanımı henüz emekleme aşamasındadır. KY'de hücresel tedavinin (hücresel transplantasyon) olası başarısının (farklılaşma-fonksiyon kazanma vs) mikroRNA yolağı üzerinden işlediği düşünülmektedir. Ancak başka alanlarda gelişmeler baş döndürücüdür. Örneğin, miR-122, hepatit C virüsünün replikasyonu için mutlak gereklidir. Bu mikroRNA partikülünün, yine nükleik asit yapısıyla bloke edilmesinde son aşamaya gelinmiştir. Miravirsen, (SC injection, SPC3649), şu anda klinik çalışmada test edilmektedir (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01200420)