

A mikro-RNS-ek patogenetikai szerepe és expressziós mintázata praeeclampsziában

Biró Orsolya ■ Rigó János Jr. dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A praeeclampsia súlyos anyai és magzati szövődeményekkel járó kórkép, mely a terhességek 3–8%-át érinti világszerte. Legfőbb tünetei a 20. terhességi hét után jelentkező magas vérnyomás és a kóros fehérjevizelés. A betegség kialakulásának oka a mai napig vitatott. A mikro-RNS-ek rövid, nem kódoló RNS-molekulák, amelyek fontos szerepet töltenek be az eukaryota gének posztranzkripció szabályozásában. Olyan alapvető élettani folyamatok finomhangolásában vesznek részt, mint a sejtciklus, a proliferáció, a differenciáció és a sejthalál. Genomszintű vizsgálatok során a placentában több száz mikro-RNS-t azonosítottak, melyek feltehetően részt vesznek a placentáció szabályozásában, és szükségesek a terhesség zavartalan lefolyásához. Több tanulmány számolt be a mikro-RNS-ek megváltozott expressziójáról terhességi kórképekben. A rendellenes mikro-RNS-szabályozás hozzájárulhat a praeeclampsia kialakulásához, mivel befolyásolja a trophoblastsejtek proliferációját, migrációját és invázióját, a spirális artériák remodellingjét és az angiogenezist. A placentáris mikro-RNS-ek egy része (például a *C19MC* mikro-RNS-klaszter tagjai) a trophoblastsejtek által termelt exoszómák révén kijut az anyai véráramba. Ezek az úgynevezett „keringő” mikro-RNS-ek stabilitásuk és specifikusságuk révén biomarkerként szolgálhatnak különböző placentaeredetű kórképek kimutatására. *Orv Hetil.* 2018; 159(14): 547–556.

Kulcsszavak: praeeclampsia, mikro-RNS, placenta, vérplazma

The pathogenetic role and expression profile of microRNAs in preeclampsia

Preeclampsia is the leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality that affects 3–8% of pregnancies worldwide. Its main symptoms include new onset of high blood pressure and proteinuria after 20 weeks of pregnancy. The cause of the disease is still debated. microRNAs are short, non-coding RNA molecules that play a pivotal part in the posttranscriptional regulation of eukaryotic genes. They are involved in fine-tuning of vital physiological processes such as cell cycle, proliferation, differentiation and cell death. In genomic studies, hundreds of microRNAs were detected in the placenta, which are supposed to regulate placental development and contribute to uncomplicated pregnancy. Several studies have reported changes in the expression of microRNAs in pregnancy. Abnormal microRNA expression may have a role in the development of preeclampsia as it affects the proliferation, migration, and invasion of the trophoblast cells, spiral artery remodeling, and angiogenesis. Some placental microRNAs (e.g., the *C19MC* microRNA cluster) are able to reach the maternal circulation through their release via exosomes from the trophoblast layer. These ‘circulating’ microRNA molecules can be applied as biomarkers for the detection of various placental disorders owing to their stability and specificity.

Keywords: preeclampsia, microRNA, placenta, blood plasma

Biró O, Rigó J Jr. [The pathogenetic role and expression profile of microRNAs in preeclampsia]. *Orv Hetil.* 2018; 159(14): 547–556.

(Beérkezett: 2017. december 12.; elfogadva: 2018. január 11.)

Rövidítések

CTB = cytotrophoblast; DGCR8 = DiGeorge syndrome critical region-8; EDTA = etilén-diamin-tetraecetsav; EFNA3 = ephrin-A3; EVT = extravillosus trophoblast; HOXA9 = homeobox-A9; HRE = hypoxiareszponzív elem; HSD17B1 = 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-1; HUVEC = (human umbilical vein endothelial cells) humán köldökvenaendothelsejt-tenyészet; ISCU = iron-sulfur cluster assembly enzyme; IUGR = (intrauterin growth restriction) intrauterin növekedési retardáció; IVF = *in vitro* fertilizáció; KCMF1 = potassium channel modulatory factor-1; miRISC = (miRNA-induced silencing complex) miRNS indukálta csendesítő komplex; miRNS = mikro-RNS; PLAP = placenta-alkalikusfoszfatáz; pre-miRNS = prekursor miRNS; pri-miRNS = primer miRNS; SGHPL4 = Saint Georges Hospital placental cell line-4; SOLiD = Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection; STB = syncytiotrophoblast; TLDA = TaqMan Low Density Array; TRBP = TAR RNA binding protein; TSG101 = tumor susceptibility gene 101; UTR = nem transzlálódó régió; VT = villosus trophoblast

A praeeclampsia súlyos anyai és magzati szövődményekkel járó kórkép, mely a terhességek 3–8%-át érinti világszerte [1]. A betegséget a terhesség 20. hete után jelentkező magas vérnyomás és proteinurea definiálja. Fehérjevizelés hiányában a diagnózis egyéb anyai szervi zavarok, mint például thrombocytopenia, a májfunkciók károsodása, veseelégtelenség, tüdőödéma és korábban nem tapasztalt agyi vagy látási zavarok megléte alapján állítható fel [2].

A betegség kialakulásának oka a mai napig vitatott, az általánosan elfogadott elmélet szerint a klinikai tünetegyüttes a placenta perfúziós zavarának következménye [3, 4]. Klinikai megjelenéstől függően korai és késői kezdetű formákat különíthetünk el [5]. A korai praeeclampsia esetében a tünetek a terhesség 34. hete előtt jelentkeznek, melyeket az elégtelen trophoblastinvázió és spirális artéria remodelling vált ki [6]. Az esetek számottevő része társul intrauterin növekedési retardációval (IUGR), illetve gyakran végződik koraszüléssel [6]. A késői kezdetű, kevésbé súlyos forma a 34. terhességi hét után jelentkezik, és vélhetően az anyai cardiovascularis maladaptáció következménye [6]. Mindkét típus fokozott rizikót jelent a későbbi szív- és érrendszeri betegségek kialakulására az anya számára [7].

A placenta perfúziós zavarának következtében fokozódik a trophoblasttörmelék kibocsátása az anyai keringésbe. A trophoblastrétegből ily módon különböző káros anyagok, antiangiogén faktorok, proinflammatorikus mediátorok és extracellularis vesiculák szabadulnak fel [8, 9]. Az anyában ennek hatására több szervrendszert érintő elváltozások alakulnak ki, melyeket endotheldiszfunkció, szisztémás gyulladás és az immunrendszer egyensúlyának felborulása jellemez [3].

Extracellularis vesiculák

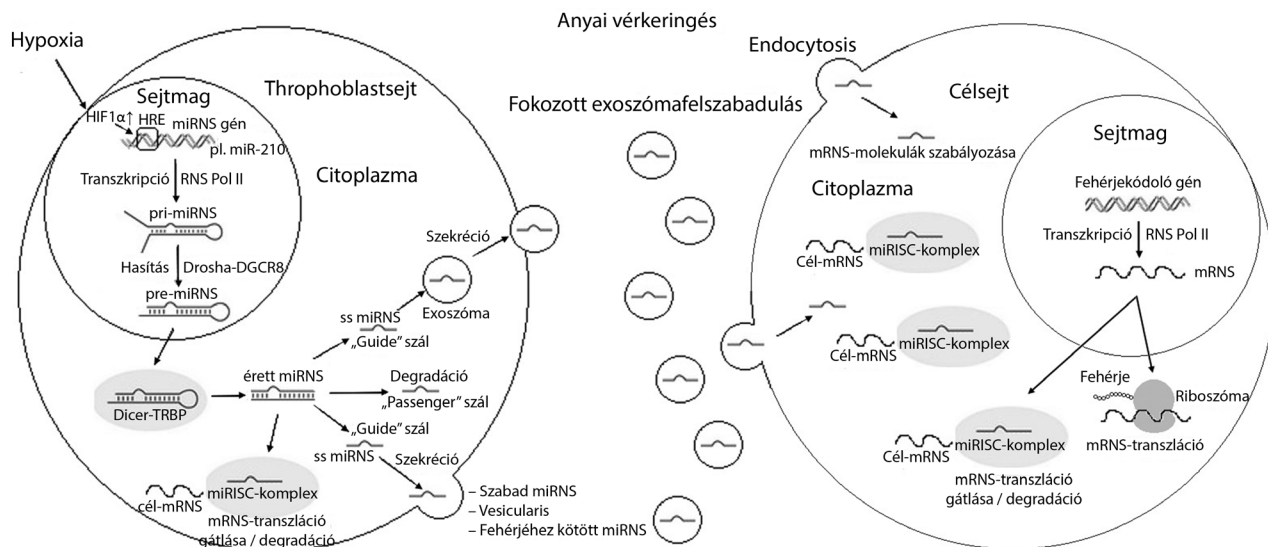
Az extracellularis vesiculák sejteredetű kettős foszfolipid-membránnal határolt struktúrák. Különböző tulajdonságaik alapján (méret, keletkezési mód és fehérjetartalom) több alcsoportba oszthatók: exoszómák, microvesiculák és apoptotikus testek. A vesiculák sejtbiológiai és élettani funkciói igen sokrétűek, termelődésük majdnem minden sejttypusban megfigyelhető [10]. Mindemellett számos betegségben potenciális diagnosztikai, prognosztikai és terápiás szereppel is bírnak. A kettős foszfolipidréteggel határolt exoszómák a legkisebb mérettartományú vesiculák (40–120 nm). Endoszomális eredetűek, a multivesicularis testek konstitutív vagy indukált exocytosisával ürülnek a sejten kívüli térbe [11]. Tartalmuk a forrás sejttypusoktól függően elég változatos, megtalálhatók bennük többek között kódoló és nem kódoló RNS-ek, illetve különböző típusú fehérjemolekulák. A sejtekből való szekréciót követően modulálhatják a szomszédos sejtek aktivitását, vagy a szervezeten belül távoli pontokra jutva, nem hormonális módon képesek intercellularis kommunikációra [12]. A különféle sejttypusokból származó exoszómák fehérjeinek összetétele nagy részben megegyezik, univerzális endoszomális fehérjemarkerek (például CD63, CD81 és TSG101) kimutatásával azonosíthatók [13]. A placentából felszabaduló exoszómák specifikus, placenta-alkalikusfoszfatáz (PLAP) marker protein alkalmazásával különíthetők el [14]. Élettani terhesség esetén a trophoblasteredetű exoszómák a 6. gesztációs héttől mutathatók ki az anyai keringésben [14]. Számuk a terhesség folyamán fokozatosan növekszik, és a szülés után 48 órán belül eliminálódnak a vérkeringésből [14].

A placenta által kibocsátott exoszómák szintje és azok tartalma információt nyújt a terhesség lefolyásáról, ezáltal biomarkerként szolgálhatnak különböző kórképek kimutatására. Praeeclampsiaiban a placentadiszfunkció a trophoblasteredetű vesiculák fokozott szekrécióját okozza, ami által megnövekszik az exoszomális faktorok, köztük a mikro-RNS-ek (miRNS) szintje is az anyai keringésben (1. ábra) [9]. Több tanulmány számolt be a miRNS-ek megváltozott expressziójáról praeeclampsiaiban [15–18] és egyéb terhességi kórképekben [19, 20].

miRNS-ek

Biogenezis és funkció

A miRNS-ek rövid (15–23 nukleotid), egyszálú nem kódoló RNS-molekulák, melyek fontos szerepet játszanak az eukaryota gének poszttranszkripció szabályozásában [21]. A miRBase adatbázisban 1881 humán miRNS-prekursor és 2588 érett miRNS található [22]. A miRNS-eket kódoló gének a genom intra- és intergenikus régióiban található; a legtöbb esetben a fehérjét kódoló gének intronikus szakaszain lokalizálódnak, ame-



1. ábra | miRNS-biogenesis, exozomális szekréció és hatásmechanizmus preeclampsziában a *hsa-miR-210* példáján keresztül

lyek a transzkripció során kivágódnak az mRNA előalakból. A miRNS-eket kódoló gének kisebb része önálló transzkripciós egységként működik, ezek a genom nem kódoló, intergenikus régióiban található [23].

A miRNS-ek prekursor alakja az mRNA-ektől eltérően kettős szálú, s többlépcsős érési folyamat során válnak egyszálúvá. Transzkripciójában a II-es típusú RNS-poli-meráz vesz részt, amely először úgynevezett „hajtű-prekuzort” hoz létre, a primer miRNS-t (pri-miRNS). A pri-miRNS-t, amely kódolhat egyetlen miRNS-t vagy akár egy miRNS-klasztert, még a sejtmagon belül a Drosha-DGCR8 komplex hasítja el. A keletkező intermedier terméket pre-miRNS-nek nevezzük. Ezután a sejtmagból a citoplazmába jutva a Dicer-TRBP komplex eltávolítja róla a terminális hurkot, 20–24 nukleotid hosszúságú kettős szálát eredményezve. A duplex ezután egy Argonata (Ago)-fehérjével kapcsolódik, majd a cél-mRNS-sel komplementer szál („guide strand”) kiválasztásával létrejön az effektorfunkciót ellátó miRISC (miRNS indukálta csendesítő komplex) ribonukleoproteinkomplex. A másik szál („passenger strand”) a folyamat során kiválik a komplexből, és degradálódik [23].

A miRNS-ek hatásukat negatív reguláció révén fejtik ki: az mRNA-szekvenciák nem transzlálódó végéhez (3'UTR) kötődve gátolják annak transzlációját, vagy teljes komplementaritás esetén degradálódást idéznek elő. A miRNS 5' vége tartalmazza az mRNA-szekvenciával komplementer, 7 nukleotid hosszúságú úgynevezett „seed” régiót. Egy mRNA számos miRNS-kötő helyet tartalmazhat, és egy miRNS több mRNA-célponttal is rendelkezhet, ami a génexpresszió finomhangolását teszi lehetővé [24, 25]. A miRNS-ek komplex szabályozási hálózatok részei, expressziós mintázataikra tér- és időbeli specificitás jellemző. Ugyanaz a miRNS különböző szövetekben eltérő módon fejeződik ki, más mRNA-

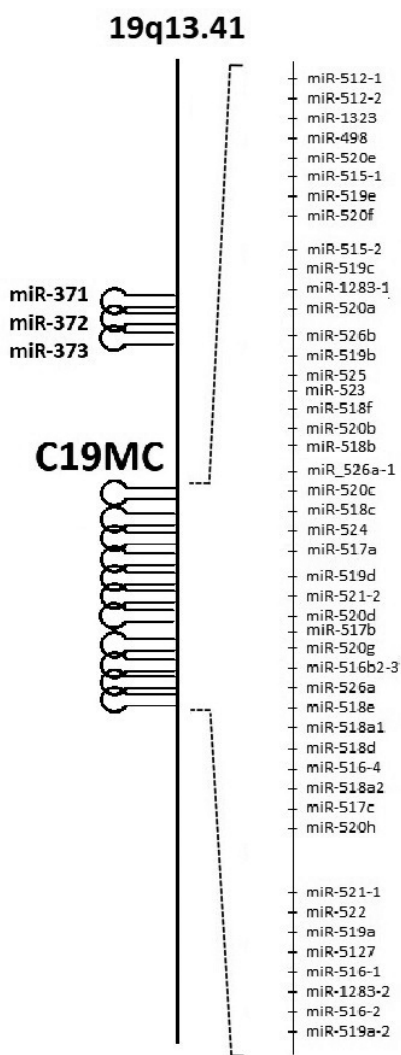
célpontokkal rendelkezhet, és ezáltal sokféle funkciót láthatnak el. Olyan alapvető élettani folyamatok irányításában vesznek részt, mint a sejtciklus, a proliferáció, a differenciáció és a sejthalál [25].

Placentában expresszáldó miRNS-ek, szerepük preeclampsziában

Genomszintű vizsgálatok során a placentában több száz miRNS-t azonosítottak [26], melyek egy része kizárólag a placentában, nagyobb hányaduk más szövetekben is kifejeződik. A terhesség folyamán betöltött funkciójuk a mai napig nem tisztázott, feltehetően részt vesznek a placentáció szabályozásában, és szükségesek a terhesség zavartalan lefolyásához [27].

A miRNS-biogenesis kanonikus útjában szereplő valamennyi kulcsmolekula szintén megtalálható a placentában [28]. Az Ago2-fehérjéről bebizonyították, hogy elengedhetetlen az egérembiogenesis korai stádiumaihoz [29], s mutációja a placenta fejlődési zavarához és embrionális halálhoz vezet [30]. A placentában expresszáldó miRNS-ek az evolúció késői szakaszában jelentek meg, és kizárólag az emlős fajokra jellemzőek [31]. A legnagyobb számban a villosustrophoblast (VT)-rétegben vannak jelen, és a terhesség különböző szakaszaiban eltérő módon fejeződik ki [16, 32]. A miRNS-ek szerepet játszanak a placenta génjeinek dinamikus szabályozásában, élettani koncentrációjuk különböző szignáltranszdukciós kaszkádok, illetve környezeti faktorkor (hypoxia, oxidatív stressz stb.) révén megváltozhat.

Léteznek úgynevezett placentaszpecifikus miRNS-ek, melyek egyéb szövetekben élettani körülmények között nem expresszáldódnak: a 14-es és 19-es kromoszómán elhelyezkedő miRNS-klaszterek (*CI4MC* és *CI9MC*),



2. ábra | A C19MC miRNS-klaszter

illetve a *miR-371-373*-család. A *C14MC* 34 érett miRNS-et foglal magában, a méhlepényes emlősök között evolúciósan konzervált [33]. A *C19MC* 46 különböző miRNS-hajtúszerkezetet tartalmaz, melyekről 59 érett miRNS képződik, s ezáltal a legnagyobb ismert miRNS-klaszter; kizárólag főemlősökben található meg (2. ábra) [34]. Mindkét klaszter genetikailag imprintált, ám a terhesség folyamán eltérő expressziós tendenciát mutatnak. A *C14MC* miRNS-ek az anyai allélről fejeződnek ki, szintjük az első trimeszterben a legmagasabb, majd a terhesség előrehaladtával fokozatosan csökken [32]. Ezzel szemben a *C19MC* miRNS-ek esetében az apai allél aktív [35], és expressziójuk korai aktivációt követően a gesztációs korrall fokozódik [32]. Élettani terhességben a növekvő tendencia az anyai vérkeringésben is mérhető [36, 37]. A *miR-371-373*-család szintén a 19-es kromoszómán helyezkedik el, terhességben betöltött funkciójáról azonban keveset tudunk [38]. A jelen kutatások középpontjában a *C19MC* áll, mivel a placentában expresszálandó miRNS-ek nagy százalékát e klaszter tagjai teszik ki. Bebizonyosodott, hogy ezek a

miRNS-ek elengedhetetlen funkciókat látnak el a terhesség folyamán, és kóros kifejeződésük feltehetően patogenetikai tényezőként jelölhető meg különböző terhességi kórképekben.

A miRNS-ek rendellenes expressziója hozzájárulhat a praeclampsia kialakulásához, mivel befolyásolják a trophoblastsejtek invázióját, a spirális artériák remodelingjét és az angiogenezist, illetve immunológiai szereppel is bírnak. Az 1. táblázatban a betegséggel mind ez idáig összefüggésbe hozott, ismert funkciójú és célpontú miRNS-ek listája látható [39–59]. A proangiogén/antiangiogén faktorok egyensúlyának megbomlása jól ismert jelenség praeclampsziában. Placentában és trophoblastsejtvonalakban számos, az angiogenezist befolyásolni képes miRNS-t (úgynevezett angiomiR-t) leírtak, úgymint a betegségben jelentősen megemelkedett *miR-155* és *miR-210* [41, 43, 44]. Sok miRNS-ről, köztük a *miR-17-92*-család tagjairól bebizonyosodott, hogy szabályozzák a trophoblastsejtek proliferációját, migrációját [53]. Élettani terhességben az immunológiai folyamatok irányítását számos kis szabályozó RNS-molekula végzi. Többek között a *miR-494*, a *miR-181a* és a *miR-152* különböző immunsejtek funkcióját szabályozza, melyek felborulása a praeclampsziára jellemző gyulladási reakciók kialakulásához vezethet [55–57].

A betegség hátterében álló komplex folyamatok feltérképezéséhez rendszerbiológiai megközelítés szükséges. Bioinformatikai eszközök segítségével miRNS-szabályozási hálózatok hozhatók létre. Saját vizsgálatunkban olyan kulcsfontosságú miRNS-mRNS interakciók feltérképezését tűztük ki célul, amelyek kapcsolódhatnak a betegség patomechanizmusához [60]. Nyilvánosan elérhető, lepényi miRNS- és génextpressziós profilok integrációjával miRNS-szabályozási hálózatot építettünk, és meghatároztuk a betegmintákban eltérő mintázatokat. Az azonosított miRNS-mRNS kölcsönhatásokból a *hsamiR-210* volt a hálózat legnagyobb fokszámú csomópontja, mely miRNS-nek a betegségben betöltött szerepe jól ismert.

A *C19MC* miRNS-ek extravillosus trophoblast (EVT-) eredetű sejtvonalban történő expresszálatása (élettani körülmények között itt nem fejeződnek ki) a sejtek migrációs képességét csökkenti a proliferáció vagy apoptózis befolyásolása nélkül. Microarraytechnikával megerősítették, hogy a *C19MC*-klaszter tagjai a sejtek mozgásával kapcsolatos transzkriptumokat szabályozzák [61].

A *miR-517*-család tagjai (*miR-517a*, *miR-517b*, *miR-517c*) praeclampsia esetén a placentában magasabb koncentrációban található meg, továbbá azt is bebizonyították, hogy hypoxia hatására indukálódnak, és gátolják a trophoblastinváziót. Megemelkedett szintjük *in vitro* sejtmódelben a betegségben kulcsfontosságú szerepet játszó, antiangiogén sFlt1-fehérje fokozott termeléséhez vezet [62]. Kimutatták, hogy a *C19MC* miRNS-eknek a virális fertőzések elleni védekezésben is szerepük van. A klaszter tagjai trophoblasteredetű exoszómákba

1. táblázat | Praeclampsia kialakulásával és kórlefolásával összefüggésbe hozott, placentában expresszálódó miRNS-ek. ↑: emelkedés, ↓: csökkenés

Szabályozott funkció	miRNS-ek	Expresszió	Validált célpontok és útvonalak	Irodalom
Angiogenezis	<i>miR-16, miR-29b</i>	↑	VEGF-A, CCNE1	[39]
	<i>miR-494</i>	↑	CDK6/CYCD1	[40]
	<i>miR-17, miR-20a, miR-20b</i>	↑	Ephrin-B2, -B4	[39]
	<i>miR-155</i>	↑	CYR61 (→ VEGF↓)	[41]
	<i>miR-21</i>	↓	AKT és ERK1/2 útvonalak	[42]
	<i>miR-210</i>	↑	EFNA3, HOXA9, HSD17B1	[43, 44]
Trophoblastinvázió	<i>miR-125b-1-3p</i>	↑	S1PR	[45]
	<i>miR-34a</i>	↓	SERPINA3	[46]
	<i>miR-210</i>	↑	KCMF1	[47]
	<i>miR-155</i>	↑	CYCD1, eNOS	[48, 49]
	<i>miR-378a-5p, miR-376c, miR-21</i>	↓	ALK7, Nodal útvonal	[50–52]
	<i>miR-17-92-klaszter</i>	↑	hGCM1, hCYP19A1	[53]
Gyulladásos folyamatok	<i>miR-155</i>	↑	IRAKM, NKIRAS1, PTEN (→AP1/NFκB↑)	[54]
	<i>miR-494</i>	↑	PGE2	[55]
	<i>miR-181a</i>	↑	TGFβ-útvonal (TGFBRI, TGFBRAP1)	[56]
	<i>miR-152</i>	↑	HLA-G	[57]
	<i>miR-210</i>	↑	STAT6/IL4 útvonal	[58]
	<i>miR-125b-1-3p</i>	↑	SGPL1 (→IL8 ↑)	[59]

csomagolódnak, és a recipiens sejtekben autofágia indukálásával gátolják a vírusreplikációt [63, 64].

Összefoglalva elmondható, hogy a trophoblastsejtek szerteágazó funkciót látnak el, és hatásukat vesiculák révén közvetítik a placenta más részei, illetve az anyai sejtek felé. A placentában expresszálódó miRNS-ek jelentős része a syncytiotrophoblast (STB)-rétegből aktív vagy passzív szekréció révén kijut az anyai véráramba [9].

Keringő miRNS-ek a terhesség során, jelentőségük biomarkerként

A keringő miRNS-ek extracelluláris vesiculákba csomagolódva, lipoproteinhez vagy fehérjéhez (Ago) kötötten fordulnak elő, aminek köszönhetően a közegre jellemző nagyfokú RNáz-aktivitással szemben védelemmel élveznek. Stabilitásukat megőrzik olyan szélsőséges körülmények között is, mint a többszöri fagyasztási-olvasztási ciklusok, a magas, illetve alacsony pH és a hosszú tárolási idő [65, 66]. Ezen tulajdonságaikat kihasználva, a keringő miRNS-ek potenciális biomarkerként szolgálhatnak különböző kórképek diagnosztikájában, prognosztikájában és a terápiás hatás vizsgálatában.

A terhességgel összefüggésben lévő, de nem kizárólag placentaeredetű miRNS-ek az anyai vérben detektálhatók: mennyiségük a terhesség előrehaladtával megnő, majd a szülés után visszaáll a nem terhes egyénekben mért szintre. A placentaszpecifikus miRNS-ek a nem ter-

hes egyének vérében nem mutathatók ki, az anyai keringésben mérhetőek; mennyiségük a terhesség előrehaladtával megnő, szülés után pedig eliminálódnak a vérkeringésből. A praecelapsiában eltérő expressziót mutató keringő miRNS-ek a 2. táblázatban kerültek összefoglalásra [36, 44, 67–77].

A placentaszpecifikus mikro-RNS-ek keringésben mért koncentrációja korai lepényleválás esetén megváltozik. Egy vizsgálat során a *C19MC*-klaszter bizonyos tagjainak (*miR-515-3p*, *-517a*, *-517c* és *-518b*) plazmakoncentrációit mérték a 25. és a 40. terhességi hét között. Bebizonyították, hogy a keringő *miR-517c* szintje az anyai plazmában megnövekedett a lepényleválás következtében, aminek oka feltehetően a trophoblasttörmelék fokozott felszabadulása [78]. *In vitro* fertilizációs (IVF-) programban részt vevő terhesek keringésében már 2 héttel az implantáció után detektálhatók voltak *C19MC* miRNS-ek [37]. Szintjük a terhesség előrehaladtával mind a plazmában, mind izolált exoszómafrakcióban fokozatosan emelkedett. A klaszter korai megjelenése arra utal, hogy tagjai szerepet játszhatnak az anyai-magzati felszín kialakításában [37]. Humanizált egérmodellben lehetőség nyílt a placentaszpecifikus miRNS-ek anyai és magzati keringésben történő vizsgálatára. Az egerekben természetes körülmények között nem expresszálódik a *C19MC*-klaszter, azonban transzgenikus állatot létrehozva a humán szervezetnek megfelelő miRNS-mintázat figyelhető meg [79]. Nem terhes állatokban különböző szövetekben gyenge, míg terhe-

2. táblázat | Anyai keringésben eltérő expressziót mutató miRNS-ek praeclampsziában. ↑: emelkedés, ↓: csökkenés

Gesztációs kor	Mintatípus	Módszer	Szint	miRNS-ek	Irodalom
1. trimeszter	Szérum	TLDA, RT-PCR-validálás	↑ ↓	<i>miR-1233, miR-520a, miR-210</i> <i>miR-144</i>	[67]
1–2. trimeszter	EDTA-plazma	RT-PCR	↑	<i>miR-516-5p, miR-517*, miR-518b, miR-520a*, miR-520b, miR-525, miR-526a</i>	[36, 68]
2–3. trimeszter	Szérum	RT-PCR	↑	<i>miR-210</i>	[69]
2–3. trimeszter	Plazma	RT-PCR	↑ ↓	<i>miR-210</i> <i>miR-18a, miR-19b1, miR-92a-1</i>	[70]
3. trimeszter	Szérum	Új generációs szekvenálás (NGS)	↑ ↓	<i>miR-521, miR-520b, miR-517c, miR-519d, miR-520g, miR-517b, miR-542-3p, miR-136, let-7f1*, miR-518e, let-7a*, miR-125b, miR-125a-5p, miR-519a, miR-29a</i> <i>let-7f, miR-223, miR-1260, let7d, miR-320c, miR-185, miR-1272</i>	[71]
3. trimeszter	EDTA-plazma	RT-PCR	↑	<i>miR-516-5p, miR-517*, miR-520a*, miR-525, miR-526a</i>	[72]
3. trimeszter	EDTA-plazma	RT-PCR	↑ ↓	<i>miR-210</i> <i>miR-152</i>	[73]
3. trimeszter	EDTA-plazma	Microarray, RT-PCR-validálás	↑	<i>miR-574-5p, miR-26a, miR-181a, miR-130b, miR-103, miR-342-3p, miR-24</i>	[74]
3. trimeszter	EDTA-plazma	RT-PCR	↑	<i>miR-210</i>	[44]
3. trimeszter	EDTA-plazma	SOLiD-szekvenálás, RT-PCR-validálás	↑ ↓	<i>miR-141 és miR-29a</i> <i>miR-144</i>	[75]
3. trimeszter	Plazma	RT-PCR	↑	<i>miR-181a-5p, miR-195-5p, miR-155-5p, miR-17-5p, miR-126-3p, miR-221-3p</i>	[76]
3. trimeszter	Exoszóma	RT-PCR	↑	<i>miR-210</i>	[77]

RT-PCR = valós idejű polimeráz-lánreakció

sekben fokozott lepényi expressziót írtak le. A miRNS-ek funkcionális hatásaira a tanulmányban nem tértek ki. Kimutatták, hogy a placentaszpecifikus miRNS-ek elsősorban az anyai keringésben jelennek meg, ám az anyai eredetű miRNS-ek mind a placenta irányába, mind a magzati oldalra vándorolhatnak. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a terhességgel összefüggésben lévő miRNS-ek az anyai-magzati felszínnek közötti kommunikáció egy eddig ismeretlen, nem hormonális módját határozzák meg.

Hromadnikova munkacsoportja jelentős munkát végzett a placentaszpecifikus miRNS-ek tanulmányozásában. Eredményeik szerint a *C19MC* bizonyos tagjai biomarkerként szolgálhatnak nem csak a praeclampsia, hanem az IUGR és a gesztációs hypertonia kórképek előjelzésére is [36, 68, 80]. A vizsgált miRNS-ek szintje jelentősen megemelkedik a terhesség korai szakaszában, ami lehetőséget adhat az élettani és kóros kimenetelű terhességek elkülönítésére. Már fennálló betegség esetén csak a praeclampsziás csoportban figyeltek meg szignifikáns különbséget [72].

Saját kutatásunk részeként meghatároztuk a *miR-517*-es miRNS-család tagjainak expressziós mintázatát pla-

centa- és anyai exoszómamintákban. Az eredményeket összehasonlítottuk praeclampsziás és élettani terhességben, illetve az egyazon egyéntől származó placenta- és exoszómaminták között. A placentában mért *hsa-miR-517a/b*, a *hsa-miR-517c* és a *hsa-miR-517-5p* szintje a betegcsoportban 2–3-szor magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. Meglepő módon az exoszómaminták között még hangsúlyosabb eltérés mutatkozott, mivel mindhárom miRNS expressziója 4–6-szor nagyobb volt a betegcsoportban. A párhuzamos placenta- és exoszómamintákban meghatározott miRNS-szintek nem vagy csak gyengén korreláltak egymással, ami alapján feltételezhető, hogy szekréciójuk aktív, irányított folyamatok révén valósul meg [81].

A *hsa-miR-210* patogenetikai szerepe és expressziós mintázata praeclampsziában

A *hsa-miR-210* a leggyakrabban praeclampsziával összefüggésbe hozott miRNS. Több kutatás is megerősítette, hogy a betegség fennállásakor mind a placentában, mind az anyai vérben megemelkedik a szintje [15]. Ez a miRNS egy úgynevezett „hypoxamiR”, neve a hypoxiás

állapotra való érzékenységből adódik [82]. A jól ismert HIF1 α transzkripció faktor közvetlenül a miRNS-promóter hypoxiaresponzív eleméhez (HRE) kötődik, aminek hatására a miRNS-transzkripció indukálódik (1. ábra) [83, 84]. Ezt a jelenséget számos sejttípusban megfigyelték, beleértve a trophoblast- és az endothelsejteket is. Praeclampsziában a placenta kóros fejlődése ischaemiás környezet kialakulásához vezet, ami hatással lehet a kibocsátott extracelluláris vesiculák mennyiségére és tartalmára is.

Saját vizsgálatunkban a miRNS exoszomális mennyiségét vetettük össze különböző típusú terhességi magas vérnyomásos és kontrollcsoportok keringésében. Azt találtuk, hogy mind az össz-miRNS-koncentráció, mind a *miR-210*-szint emelkedett praecclampsia esetén, s ez a kórkép súlyosságával tovább fokozódik [77]. Eredményeink alapján elmondható, hogy a hypoxiaszenzitív miRNS exoszómákba csomagolódnak, aminek szerepe lehet a betegség patomechanizmusában.

Az intenzív kutatások ellenére még nem áll rendelkezésünkre bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a miRNS hozzájárul-e a betegség kialakulásához, vagy inkább annak következménye. Eddig több mint hatvan gént validáltak kísérletesen a *miR-210* célpontjaként, és ennél még több prediktált interakcióban vesz részt [85, 86]. A szabályozott fehérjék fontos szerepet játszanak különböző sejtfolyamatokban, például apoptózisban, proliferációban és metabolizmusban.

A KCMF1 protoonkogén fehérje, különböző epitheleredetű daganatokban serkenti a proliferációt, migrációt és inváziót [87]. *Luo és mtsai* HTR8/SVneo trophoblastsejtvonalon végzett vizsgálatukban kimutatták, hogy a *miR-210* képes a KCMF1 lecsendesítésére, ami csökkent trophoblastinvázióhoz vezet [47]. Placéntában a *miR-210* upregulációja mitokondriális diszfunkcióhoz és oxidatív stresszhez vezethet egy az energiatermelésben fontos szerepet játszó fehérje gátlása révén [88]. *Lee és mtsai* igazolták, hogy az ISCU-fehérje a *miR-210* szabályozása alatt áll SWAN71-trophoblast- és BeWo-choriocarcinoma-sejtvonalakban, továbbá a miRNS-mRNS párnak a placéntában mért expressziója fordítottan arányos praecclampsziás csoportban [89]. A *miR-210* és *miR-518c* (a *C19MC* tagja) célpontja a *HSD17B1*-gén által kódolt enzim, mely túlnyomórészt a placéntában fejeződik ki, és szteroidhormonok bioszintézisében vesz részt. A fehérje szintjének csökkenése már a praecclampsia klinikai tüneteinek megjelenése előtt kimutatható, ezért potenciális prognosztikai markerként szolgálhat [40]. Az *EFNA3*- és a *HOXA9*-gén is a *miR-210* célpontját képezi, s szintén fontos szerepet töltenek be a vascularisatio és a sejtek migrációja szempontjából, különösen a szív- és érrendszerben [44]. *Kopriva és mtsai* a terhességi kórkép immunológiai vonatkozásaira irányuló kutatásokat végeztek. Igazolták, hogy a TLR3-receptor aktivációja praecclampsziára jellemző tünetek (endotheldiszfunkció, hypertonia és proteinurea) megjelenését idézi elő terhes egerekben. SGHPL4 típusú hu-

mán cytotrophoblast (CTB)-sejtvonalon azt is bizonyították, hogy a TLR3-aktiváció *miR-210*-expressziót indukál, ami a STAT6/IL4 útvonal gátlása révén gyulladásos állapot kialakulásához vezet [58]. *Anton és mtsai* primer EVT sejtkultúrájában vizsgálták a *miR-210*-overexpresszió hatását. Azt találták, hogy önmagában a miRNS hatását modellező „mimic” transzfekciója is elegendő volt a trophoblastinvázió gátlásához, ami szintén a patogén szerepet támasztja alá. Feltételezéseik szerint a *miR-210* hatását az ERK/MAPK jelátviteli útvonal mediálja. A miRNS biomarker-szerepének meghatározására második trimeszteri szérummintákon prospektív kohorszvizsgálatot végeztek, és azt találták, hogy a *miR-210* szintje már hónapokkal a betegség megjelenése előtt megemelkedik [69].

Terápiás lehetőségek

A trophoblasteredetű extracelluláris vesiculák szerepének megértése élettani és kóros terhességben hozzájárulhat az új terápiás szerek fejlesztéséhez, melyek elősegíthetik a káros elemek semlegesítését, illetve a jótékony hatású faktorok felszabadítását. *Nadkarni és mtsai* kimutatták, hogy a rekombináns humán plazma-gelzolin korlátozza a spontán vesicula és a bennük lévő toxikus anyagok felszabadulását, beleértve az antiangiogén és proinflammatorikus tényezőket [90]. *Salomon és mtsai* placentaeredetű exoszómák bioaktivitását tanulmányozták humán köldökvenaendothelsejt-tenyészetben (HUVEC). Azt állapították meg, hogy az ilyen típusú vesiculákkal való inkubáció fokozza az endothelsejtek migrációját. Érdekes módon az exoszómák bioaktivitása az első trimeszterben volt a legnagyobb, és a terhesség előrehaladtával csökkent [14]. Ezek alapján feltételezhető, hogy a terhesség korai szakaszában a trophoblasteredetű exoszómák elősegítik az anyai érrendszer adaptációját.

A miRNS-ek heterogenitásának hátterében álló folyamatok feltárása szintén fontos feladat, mivel ezzel lehetővé válik a betegséget kialakító molekuláris interakciók pontosabb megismerése. A miRNS-szabályozási hálózatok feltérképezéséhez rendszerbiológiai szemlélet szükséges, mely magában foglalja nagy áteresztőképességű omikai technikák (genomika, transzkriptomika, proteomika stb.) és a nagy mennyiségű adatok feldolgozásához elengedhetetlen bioinformatikai eszközök alkalmazását.

Következtetés

A jövőben teret nyerhetnek a miRNS-terápiás lehetőségek: az úgynevezett miRNS-„mimic”-ek növelik az előnyös tulajdonságú miRNS-ek szintjét, míg az „antagomiR”-ek csökkentik a káros miRNS-ek expresszióját. Az előbbire példaként szolgál a már említett *C19MC* miRNS-ek antivirális védekezésben való alkalmazása, mely szabadalmi oltalom alatt áll (US9593334 B2). Ahhoz, hogy ezek az eszközök különböző terhességi kórképekben is alkalmazhatók legyenek, a klinikai vizs-

gálatoknak kiemelt hangsúlyt kell fektetniük a lehetséges úgynevezett „off target” hatások minimalizálására, az időzítés és az adagolás pontos beállítására. A komoly mellékhatásokat elkerülendő, rendkívül fontos a szervezetbe jutó miRNS-ek célba juttatásának optimalizálása és az egyéb szövetekben esetlegesen kiváltott károsodások kiküszöbölése.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása a KI13023 sz. OTKA-támogatásban részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők a kézirat elkészítésében egyenlő arányban vettek részt. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33: 130–137.
- [2] Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4: 97–104.
- [3] Alasztics B, Kukor Z, Pánczél Z, et al. The pathophysiology of preeclampsia in view of the two-stage model. [A preeclampsia kórétetana a kétlépcsős modell tükrében.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 1167–1176. [Hungarian]
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 1122–1131.
- [5] Redman CW. Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 7: 58.
- [6] Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011; 66: 497–506.
- [7] Craici I, Wagner S, Garovic VD. Review: Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008; 2: 249–259.
- [8] Alasztics B, Gullai N, Molvarec A, et al. The role of angiogenic factors in preeclampsia. [Az angiogén faktorok szerepe preeclampsziában.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1860–1866. [Hungarian]
- [9] Escudero CA, Herlitz K, Troncoso F, et al. Role of extracellular vesicles and microRNAs on dysfunctional angiogenesis during preeclamptic pregnancies. *Front Physiol.* 2016; 7: 98.
- [10] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013; 200: 373–383.
- [11] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014; 30: 255–289.
- [12] Turchinovich A, Samatov TR, Tonevitsky AG, et al. Circulating miRNAs: Cell-cell communication function? *Front Genet.* 2013; 4: 119.
- [13] Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E968–E977.
- [14] Salomon C, Torrez MJ, Kobayashi M, et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration. *PLoS ONE* 2014; 9: e98667.
- [15] Sheikh AM, Small HY, Currie G, et al. Systematic review of micro-RNA expression in pre-eclampsia identifies a number of common pathways associated with the disease. *PLoS ONE* 2016; 11: e0160808.
- [16] Bounds KR, Chiasson VL, Pan LJ, et al. MicroRNAs: New players in the pathobiology of preeclampsia. *Front Cardiovasc Med.* 2017; 4: 60.
- [17] Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, et al. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: Potential role of exosomal microRNAs across gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 3182–3194.
- [18] Murphy MS, Tayade C, Smith GN. Maternal circulating microRNAs and pre-eclampsia: Challenges for diagnostic potential. *Mol Diagn Ther.* 2017; 21: 23–30.
- [19] Nothnick WB. MicroRNAs and endometriosis: Distinguishing drivers from passengers in disease pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2017; 35: 173–180.
- [20] Poirier C, Desgagné V, Guérin R, et al. MicroRNAs in pregnancy and gestational diabetes mellitus: Emerging role in maternal metabolic regulation. *Curr Diab Rep.* 2017; 17: 35.
- [21] Butz H, Patócs A. Technical aspects related to the analysis of circulating microRNAs. In: Igaz P. (ed.) *Circulating microRNAs in disease diagnostics and their potential biological relevance.* *Experientia Supplementum* 106. Springer, Basel, 2015; pp. 55–71.
- [22] miRBase. Homo sapiens miRNAs (1881 sequences). Available from: http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa [accessed: September 26, 2017].
- [23] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ, et al. The long and short of microRNA. *Cell* 2013; 153: 516–519.
- [24] Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet.* 2008; 2008: 102–114.
- [25] Nagy Z, Igaz P. Introduction to microRNAs: Biogenesis, action, relevance of tissue microRNAs in disease pathogenesis, diagnosis and therapy – The concept of circulating microRNAs. In: Igaz P. (ed.) *Circulating microRNAs in disease diagnostics and their potential biological relevance.* *Experientia Supplementum* 106. Springer, Basel, 2015; 106: 3–30.
- [26] Mouillet JF, Ouyang Y, Coyne CB, et al. MicroRNAs in placental health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: S163–S172.
- [27] Fu G, Brkić J, Hayder H, et al. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 5519–5544.
- [28] Mouillet JF, Chu T, Sadovsky Y. Expression patterns of placental microRNAs. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2011; 91: 737–743.
- [29] Lykke-Andersen K, Gilchrist MJ, Grabarek JB, et al. Maternal argonaute 2 is essential for early mouse development at the maternal-zygotic transition. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 4383–4392.
- [30] Cheloufi S, Dos Santos CO, Chong MM, et al. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature* 2010; 465: 584–589.
- [31] Morales-Prieto DM, Ospina-Prieto S, Schmidt A, et al. Elsevier trophoblast research award lecture: Origin, evolution and future of placenta miRNAs. *Placenta* 2014; 35: S39–S45.
- [32] Morales-Prieto DM, Chaiwangyen W, Ospina-Prieto S, et al. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells. *Placenta* 2012; 33: 725–734.
- [33] Seitz H, Royo H, Bortolin ML, et al. A large imprinted microRNA gene cluster at the mouse Dlk1-Gtl2 domain. *Genome Res.* 2004; 14: 1741–1748.
- [34] Bortolin-Cavaille ML, Noguier-Dance M, Weber M, et al. C19MC microRNAs are processed from introns of large Pol-II, non-protein-coding transcripts. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37: 3464–3473.
- [35] Noguier-Dance M, Abu-Amro S, Al-Khtib M, et al. The primate-specific microRNA gene cluster (C19MC) is imprinted in the placenta. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 3566–3582.
- [36] Hromadnikova I, Kotlabova K, Doucha J, et al. Absolute and relative quantification of placenta-specific microRNAs in mater-

- nal circulation with placental insufficiency-related complications. *J Mol Diagnostics* 2012; 14: 160–167.
- [37] Dumont TM, Mouillet JF, Bayer A, et al. The expression level of C19MC miRNAs in early pregnancy and in response to viral infection. *Placenta* 2017; 53: 23–29.
- [38] Schönleben M, Morales-Prieto DM, Markert U, et al. Association of the miR-371–3 cluster and trophoblast migration. *J Reprod Immunol.* 2016; 115: 57.
- [39] Wang W, Feng L, Zhang H, et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E1051–E1059.
- [40] Chen S, Zhao G, Miao H, et al. MicroRNA-494 inhibits the growth and angiogenesis-regulating potential of mesenchymal stem cells. *FEBS Lett.* 2015; 589: 710–717.
- [41] Zhang Y, Diao Z, Su L, et al. MicroRNA-155 contributes to preeclampsia by down-regulating CYR61. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 466.e1–466.e7.
- [42] Liu LZ, Li C, Chen Q, et al. MiR-21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF-1 α expression. *PLoS ONE* 2011; 6: e19139.
- [43] Ishibashi O, Ohkuchi A, Ali MM, et al. Hydroxysteroid (17- β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: A novel marker for predicting preeclampsia. *Hypertension* 2012; 59: 265–273.
- [44] Zhang Y, Fei M, Xue G, et al. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease. *J Cell Mol Med.* 2012; 16: 249–259.
- [45] Li Q, Pan Z, Wang X, et al. miR-125b-1-3p inhibits trophoblast cell invasion by targeting sphingosine-1-phosphate receptor 1 in preeclampsia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 453: 57–63.
- [46] Doridot L, Houry D, Gaillard H, et al. miR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics* 2014; 9: 142–151.
- [47] Luo R, Shao X, Xu P, et al. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1. *Hypertension* 2014; 64: 839–845.
- [48] Li X, Li C, Dong X, et al. MicroRNA-155 inhibits migration of trophoblast cells and contributes to the pathogenesis of severe preeclampsia by regulating endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med Rep.* 2014; 10: 550–554.
- [49] Dai Y, Diao Z, Sun H, et al. MicroRNA-155 is involved in the remodelling of human-trophoblast-derived HTR-8/SVneo cells induced by lipopolysaccharides. *Hum Reprod.* 2011; 26: 1882–1891.
- [50] Luo L, Ye G, Nadeem L, et al. MicroRNA-378a-5p promotes trophoblast cell survival, migration and invasion by targeting Nodal. *J Cell Sci.* 2012; 125: 3124–3132.
- [51] Chaiwangyen W, Ospina-Prieto S, Photini SM, et al. Dissimilar microRNA-21 functions and targets in trophoblastic cell lines of different origin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015; 68: 187–196.
- [52] Fu G, Ye G, Nadeem L, et al. MicroRNA-376c impairs transforming growth factor- β and Nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion. *Hypertension* 2013; 61: 864–872.
- [53] Kumar P, Luo Y, Tudela C, et al. The c-Myc-regulated microRNA-17-92 (miR-17-92) and miR-106a-363 clusters target hCYP19A1 and hGCM1 to inhibit human trophoblast differentiation. *Mol Cell Biol.* 2013; 33: 1782–1796.
- [54] Xue P, Zheng M, Diao Z, et al. miR-155* mediates suppressive effect of PTEN 3'-untranslated region on AP-1/NF- κ B pathway in HTR-8/SVneo cells. *Placenta* 2013; 34: 650–656.
- [55] Zhao G, Miao H, Li X, et al. TGF- β 3-induced miR-494 inhibits macrophage polarization via suppressing PGE2 secretion in mesenchymal stem cells. *FEBS Lett.* 2016; 590: 1602–1613.
- [56] Liu L, Wang Y, Fan H, et al. MicroRNA-181a regulates local immune balance by inhibiting proliferation and immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 1756–1770.
- [57] Zhu X, Han T, Wang X, et al. Overexpression of miR-152 leads to reduced expression of human leukocyte antigen-G and increased natural killer cell mediated cytotoxicity in JEG-3 cells. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 592.e1–592.e7.
- [58] Kopriva SE, Chiasson VL, Mitchell BM, et al. TLR3-induced placental miR-210 down-regulates the STAT6/interleukin-4 pathway. *PLoS ONE* 2013; 8: e67760.
- [59] Yang W, Wang A, Zhao C, et al. miR-125b enhances IL-8 production in early-onset severe preeclampsia by targeting sphingosine-1-phosphate lyase 1. *PLoS ONE* 2016; 11: e0166940.
- [60] Biró O, Nagy B, Rigó J. Identifying miRNA regulatory mechanisms in preeclampsia by systems biology approaches. *Hypertens Pregnancy* 2017; 36: 90–99.
- [61] Xie L, Mouillet JF, Chu T, et al. C19MC microRNAs regulate the migration of human trophoblasts. *Endocrinology* 2014; 155: 4975–4985.
- [62] Anton L, Olarerin-George AO, Hogenesch JB, et al. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *PLoS ONE* 2015; 10: e0122707.
- [63] Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet J-F, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 12048–12053.
- [64] Mouillet JF, Ouyang Y, Bayer A, et al. The role of trophoblastic microRNAs in placental viral infection. *Int J Dev Biol.* 2014; 58: 281–289.
- [65] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008; 18: 997–1006.
- [66] Gilad S, Meiri E, Yogev Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS ONE* 2008; 3: e3148.
- [67] Ura B, Feriutto G, Monasta L, et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014; 53: 232–234.
- [68] Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, et al. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171756.
- [69] Anton L, Olarerin-George AO, Schwartz N, et al. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol.* 2013; 183: 1437–1445.
- [70] Xu P, Zhao Y, Liu M, et al. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy. *Hypertension* 2014; 63: 1276–1284.
- [71] Yang Q, Lu J, Wang S, et al. Application of next-generation sequencing technology to profile the circulating microRNAs in the serum of preeclampsia versus normal pregnant women. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2167–2173.
- [72] Hromadnikova I, Kotlabova K, Ondrackova M, et al. Circulating C19MC microRNAs in preeclampsia, gestational hypertension, and fetal growth restriction. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 186041.
- [73] Gunel T, Zeybek YG, Akçakaya P, et al. Serum microRNA expression in pregnancies with preeclampsia. *Genet Mol Res.* 2011; 10: 4034–4040.
- [74] Wu L, Zhou H, Lin H, et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. *Reproduction* 2012; 143: 389–397.
- [75] Zhu S, Cao L, Zhu J, et al. Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. *Clin Chim Acta* 2013; 424: 66–72.
- [76] Murphy MS, Casselman RC, Tayade C, et al. Differential expression of plasma microRNA in preeclamptic patients at delivery

- and 1 year postpartum. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 367.e1–367.e9.
- [77] Biró O, Alasztics B, Molvarec A, et al. Various levels of circulating exosomal total-miRNA and miR-210 hypoxamiR in different forms of pregnancy hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10: 207–212.
- [78] Miura K, Higashijima A, Murakami Y, et al. Circulating levels of pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs in pregnant women with placental abruption. *Reprod Sci.* 2017; 24: 148–155.
- [79] Chang G, Mouillet J-F, Mishima T, et al. Expression and trafficking of placental microRNAs at the fetomaternal interface. *FASEB J.* 2017; 31: 2760–2770.
- [80] Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, et al. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs can predict subsequent onset of gestational hypertension. *PLoS ONE* 2014; 9: e113735.
- [81] Biró O, Fóthi Á, Alasztics B, et al. The expression profile of miR-517 family members in preeclamptic placenta and circulating exosome samples. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 9: 46.
- [82] Chan SY, Loscalzo J. MicroRNA-210: a unique and pleiotropic hypoxamiR. *Cell Cycle* 2010; 9: 1072–1083.
- [83] Huang X, Le QT, Giaccia AJ. MiR-210-micromanager of the hypoxia pathway. *Trends Mol Med.* 2010; 16: 230–237.
- [84] Huang X, Ding L, Bennewith KL, et al. Hypoxia-inducible miR-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation. *Mol Cell* 2009; 35: 856–867.
- [85] miRWalk2.0: a comprehensive atlas of predicted and validated miRNA-target interactions. Available from: <http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/> [accessed: September 26, 2017].
- [86] miRTarBase: the experimentally validated microRNA-target interactions database. Available from: <http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/> [accessed: September 26, 2017].
- [87] Beilke S, Oswald F, Genze F, et al. The zinc-finger protein KCMF1 is overexpressed during pancreatic cancer development and downregulation of KCMF1 inhibits pancreatic cancer development in mice. *Oncogene* 2010; 29: 4058–4067.
- [88] Muralimanoharan S, Maloyan A, Mele J, et al. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta* 2012; 33: 816–823.
- [89] Lee DC, Romero R, Kim JS, et al. miR-210 targets iron-sulfur cluster scaffold homologue in human trophoblast cell lines. *Am J Pathol.* 2011; 179: 590–602.
- [90] Nadkarni NA, Rajakumar A, Mokhashi N, et al. Gelsolin is an endogenous inhibitor of syncytiotrophoblast extracellular vesicle shedding in pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2016; 6: 333–339.

(Biró Orsolya,
Budapest, Baross u. 27., 1088
e-mail cím: biro.orsolya@noi1.sote.hu)

MEGHÍVÓ

Markusovszky Lajos-emlékülés

2018. május 3. (csütörtök) 11 óra

Aesculap Akadémia konferenciaterme
(Budapest XI., Halmi u. 20–22.–Tétényi út 12–16. sarok)

A Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Akadémiai Kiadó meghívja Önt az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottságának és Szerkesztőségének hagyományos évi Markusovszky Lajos-emlékülésére, melyet az Orvosi Hetilap alapítója halálának 125. évfordulója tiszteletére rendezünk.

PROGRAM

Főszerkesztői köszöntés és beszámoló

Prof. Dr. Papp Zoltán

A Markusovszky Lajos Alapítvány és a Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány 2018. évi kitüntetéseinek ünnepélyes átadása

- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-emlékérem”
- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díj”
- A referensek munkájának elismerése
- „Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány-díj”

Markusovszky Lajos-emlékelőadás

Kiss László dr.: A himlő elleni védőoltás magyarországi története

Az Orvosi Hetilap értékelése

Dr. Réffy Balázs, az Akadémiai Kiadó vezérigazgatója

Fogadás

Az ünnepségre szeretettel várjuk!

Kérjük, jelezze részvételi szándékát Budai Editnél az edit.budai@akademiai.hu e-mail címen.