

Bölüm 7

miRNA29 AİLESİ: DİYABETİK NEFROPATİDEKİ ROLLERİ

Destan KALAÇAY¹
Aysun HACİŞEVKİ²

GİRİŞ

Diyabetik Nefropati (DN), kalıtsal, çevresel ve diğer birçok faktörün etkili olduğu karmaşık, fiziksel ve biyolojik komplikasyonlarla karakterize bir sağlık sorunudur ve diyabet hastalarının yaklaşık %40'ında gelişir (1,2). Küçük kan damarlarının hasar görmesiyle meydana gelen DN, tip II diyabetin en sık rastlanılan, kaçınılmaz komplikasyonlarından birisidir ve son dönem böbrek hastalıklarının ilk sıralarında yer alır (3). Diyabetik nefropatinin doğal seyri, glomerüler hiperfiltrasyon, progresif albüminüri, azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve nihayetinde son dönem böbrek hastalığı (ESRD)'ni içerir. Diyabetle ilişkili metabolik değişiklikler, glomerüler hipertrofi, glomerüloskleroz, tübülointerstisyel enflamasyon ve fibrozise yol açar. DN, diyabetiklerde patolojik miktarlarda idrar albümin atılımı, diyabetik glomerüler lezyonların varlığı ve GFR kaybı ile karakterize bir sendromdur (1,2). Artan hiperglisemi, ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi, bazal membran geçirgenliğinin artması, birçok büyüme faktörü ve sitokinin uyarılmasına neden olur (4,5). Farklı evreleri bulunan DN'nin erken dönemlerinde de glomerüler hasar oluşur ve hemodinamik bütün süreçler değerlendirildiğinde bu hasarın etkileri gözlenebilir (6,7). Kesin tanısı biyopsi ile belirlenmesine rağmen bu teknik sık kullanılmaz. DN tanısı için güncel tanı kriterleri; kalıcı albuminüri ve/veya kalıcı GFR düşüklüğünü kapsamaktadır. Albuminüri, belirli bir zaman diliminde ölçülmek şartıyla idrarla birlikte atılan albümin oranının ≥ 30 mg/gün olması veya spot idrarla atılan albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması şeklinde tanımlanır. Düşük GFR ise kreatinin bazlı formülden hareketle elde edilen eGFR değerinin < 60 mL/dk/1.73m² olması şeklinde tanımlanır. Çeşitli ilgisiz hastalıkların neden olabileceği geçici anormallikler de yaygın olduğundan şikâyetle-

¹ Öğr. Gör., Destan KALAÇAY, Kafkas Üniversitesi Kars Meslek Yüksekokulu, Kars, destankalacay@gmail.com

² Doç. Dr., Aysun HACİŞEVKİ, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD, Ankara, abozkir@gazi.edu.tr

rin en az 3 ay süreyle devam ettiği teyit edilmelidir. (8). Ayrıca mikroalbüminüri DN kriteri olmasına rağmen, diyabetle ilişkisi olmayan böbrek hastalıklarında da gözlenebilir. Dolayısıyla mikroalbüminüri için DN'ye spesifik bir kriter olduğunu söylemek pek mümkün değildir (9).

Son zamanlarda DN'nin teşhisi için kullanılan metotların geliştirilmesi ve kesinliğinin artırılması amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır (10). Bu denemeler arasında en umut verici olanı, kodlanmayan RNA dizileri olarak bilinen mikroRNA (miRNA, miR)'lardır. miRNA'ların gen düzenlenmesinde aldıkları görevlerin yanı sıra DN ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla da gösterilmiş, DN ile olan yakın ilişkisi ve ekspresyon düzeylerinde gözlenen tutarlı değişim, biyobelirteç potansiyeline sahip olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır (11-14). İnsan genomunda binlerce miRNA keşfedilmiştir ve protein kodlayan mRNA'ların %90'dan fazlası, doku ve hücreye özgü bir şekilde miRNA'lar tarafından düzenlenebilmektedir. miRNA'lar, normalde mRNA'nın degradasyonuna ve/veya translasyonel inhibisyonuna yol açan hedef mRNA'ların genellikle 3' çevrilmemiş bölgesine (3'-UTR) bağlanan, 19-25 nükleotid uzunluğunda kodlanmayan RNA molekülleridir (15-18). Canlı organizmalarda gözlenen bu kodlanmayan RNA dizileri artık günümüzde anlamlı hale gelmeye başlamıştır. Bu kodlanmayan dizilerin birçok gen ekspresyonunun regülatörü olduğu kabul edilmiştir. Kontrol ettiği işlemler sayesinde hücre büyümesi, gelişmesi, farklılaşması gibi süreçlerde başrol oynadığı görülmüştür (19).

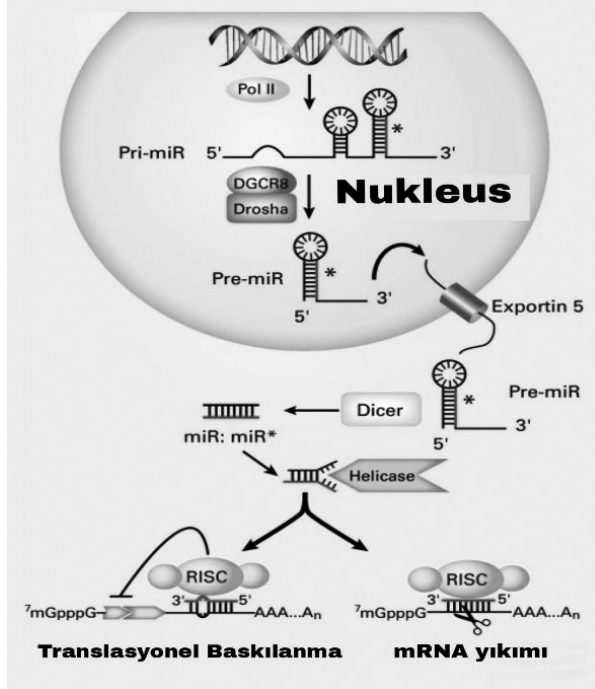
Canlı gelişiminde önemli bir rol oynayan miRNA, hücre içi immün mediyatör olarak görev almakta ve birçok hastalıkla ilişkili bulunmaktadır. Günümüzde hedef mRNA'lara bağlanıp gen ekspresyonunu düzenleyen birçok miRNA tanımlanmakla birlikte, miRNA'ların biyolojik fonksiyonları hakkında bilinenler tam anlamıyla yeterli değildir. miRNA'lar ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, birçok hastalık hakkında geniş bir bakış açısı yakalamamıza yardımcı olmakla birlikte, çalışmaların daha da spesifikleşmesi konu ile ilgili literatürün genişlemesi açısından elzemdir. Bu bölümde miR29 ailesi, ilgili bazı hastalıklar ve özellikle DN'deki rolüne odaklanılmıştır.

MİRNA'LAR

miRNA'lar hayvan ve bitkilerin genomlarında kodlandığı halde, protein kodlamayan küçük yaklaşık 21 nt uzunluğunda, tek sarmallı interferans yapan RNA (RNAi) üyelerinden birisidir (20,21). Memelilerde protein ekspresyonunu kontrol eden binden fazla miRNA vardır ve her bir sürece bağlı olarak uzamsal ve niceliksel değişkenlikler gösterirler. Bu sebeple organizmaların çeşitli doku ve hücrelerinde bolca bulunur ve neredeyse bütün gelişimsel ve hücrenel süreçlerde etkili olurlar (22).

miRNA'lar, ilk olarak 2008 yılında Lawrie ve ark. tarafından hastaların serumunda diffüz büyük B hücreli lenfomanın incelenmesi için kullanılmış ve günümüze kadar biyobelirteç olarak çok sayıda hastalık için literatürde yer almıştır. Bu yeni moleküller, çeşitli rahatsızlıklarda biyobelirteç olarak bir dizi avantaja sahiptir (23). miRNA'ların genlerinin yaklaşık dörtte biri pre-miRNA'ların intron bölgelerinde bulunur. Geri kalan kısım ise genomda kümelenmiş halde bulunurlar ve pri-miRNA'lar olarak adlandırılırlar (24,25). Kaynağı neresi olursa olsun miRNA'lar olgunlaşmak için bir takım enzim kompleksleri tarafından işlenirler (24,26,27). Başlangıçta miRNA geninden RNA polimeraz II (Pol II) tarafından transkripte edilen pri-miRNA, bir poli Adenin (poli A) kuyruğu ve şapkası bulunan, saç tokası benzeri bir yapıya sahiptir (23,26). Ortaya çıkan yapı mikro-işlemci (Drosha-DGCR8 kompleksi) tarafından tanımlanır ve işlenmeye başlar, pri-miRNA'nın ribonükleotik katalizi, yapıdan kısalmasına ve sap ilmek yapısının sadeleşmesine neden olur böylece miRNA öncüsü pre-miRNA'lar meydana gelir. pre-miRNA'lar, RAN-GTP kompleksi ile birleşen Ekspörtin 5 (Exp-5) yolu ile sitoplazmaya taşınır (28) ve Dicer (ribonükleaz enzimi) tarafından parçalanır. Bir ucunda Argonaute proteini bulunan RNA indüklü susturma kompleksi (RISC) pre-miRNA'ya bağlanarak yaklaşık 22 nt uzunluğunda kök ilmek yapılı tek sarmallı miRNA'ları oluşturur (29,30). Şekil 1'de miRNA biyogenezi, işlenmesi ve olgunlaşması (31) gösterilmiştir.

Drosha ve Dicer enzim kompleksleri, miRNA üretiminde kritik öneme sahiptir. İki enzimin aktivasyonları için DGCR8 ve transaktivasyona duyarlı RNA bağlayıcı protein (TRBP)'e ihtiyaç duyarlar (32). Drosha, DGCR8'in mRNA'sında bulunan saç tokası motifleri parçalayarak DGCR8 bozulmasını teşvik eder, böylece histolojik seviyesini kontrol edebilir. DGCR8 ise Drosha'nın stabilizasyonu için onun orta bölgesi ile etkileşime girer. Dicer aktivasyonu ile TRBP ekspresyon düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır. TRBP ekspresyonunun azalması Dicer'in fonksiyonlarında azalışa neden olur (32,33).



Şekil 1. mikroRNA'ların biyogenez, işlenme ve olgunlaşması; miRNA sentezi nükleusta miRNA genlerinden sorumlu bölgelerin RNA pol II tarafından transkripte edilmesiyle başlar. Drosha oluşan pri-RNA'lar pri miRNA üzerinde mikroişlemci olarak görev görür ve 3' çıkıntıları olan pre-miRNA'ları oluşturur. Exp-5 kapısı ile sitoplazmaya taşınan pre-miRNA'lar Dicer enziminin aktivitesi ile olgunlaşır. Kılavuz tek iplik yapısına sahip olgun miRNA RISC kompleksi ile birleşerek RNA interferans işlemi yapma kapasitesine sahip olur (31).

MİRNA'LARIN İŞLEVLERİ

miRNA'ların en belirgin fizyolojik etkileri, gen ekspresyonunun post transkripsiyon basamağını inhibe etmesidir. Bu şekilde ürettiği veya daha uzak bölgelerde eşleştiği mRNA'ların miktarını ve translasyonunu azaltabilir (34,35). miRNA'lar genellikle hedef gen bölgesinin 3'UTR bölgesine bağlanarak etkili olurlar. Ayrıca etki ettikleri mRNA'ların bozulmasını indükleyerek protein sentezine dâhil olmasını engelleyebilirler. Bu sayede oluşabilecek anormal protein sentezini translasyon basamağından önce bloke ederek bir bakıma kontrol mekanizması olarak görev yaparlar (34,36). miRNA'ların 5'UTR bölgesine bağlandığı birkaç örnek de mevcuttur, hatta bazı durumlarda mRNA kodlama bölgesine bağlanarak gen susturması yaptığı gözlemlenmiştir, fakat bu tür bağlanmaların bütün miRNA'lar için geçerli olduğunu söylemek için yeterli veri yoktur (37,38). miRNA'ların diğer bir etki mekanizması, mRNA'nın dilimlenerek degradasyonudur, ki bu memelilerde

çok nadir kullanılan bir mekanizmadır. miRNA ile mRNA arasındaki baz eşleşmesinin fazla olması ve endonükleotik parçalayıcı mekanizmanın Argonaute proteinine bağlı olması, dilimlenmenin tercih edilmemesine neden olur. miRNA'lar genelde trinükleotid tekrar içeren gen 6A (TNRC6) adaptör proteinine bağlanır ve bu protein mRNA'nın poli A kuyruğuna saldırır, kısalan poli A kuyruğu mRNA'nın kararsızlaşmasına veya verimin azalmasına neden olur (34,35,39). Sağlıklı canlı organizmanın homeostazında birçok miRNA belirli seviyede üretilirken, bazı miRNA'ların ekspresyonunda gözlenen anomali bir takım sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. miRNA'lar, proteinlerin hücrel dozlarını kontrol etmede etkili mekanizmalardan birisidir (40).

miRNA'lar sadece hedef genlerine bağlanarak organizmada modülatör olarak görev yapmazlar, kendi biyogenezlerinin kontrolü ile organizmada kontrol edilebilirler. Bu durum, biyogenezi etkileyen faktörlerin vücutta birçok metabolik olaya doğrudan müdahil olabileceğini bize gösterir. Örneğin biyogenezde rol alan pol II enziminin transkripsiyon faktörleri miRNA transkripsiyonunu doğrudan etkiler, miRNA'ların bazılarında ait promotör bölgeler anlamlı genlere ait intron bölgelerinde bulunur, bu durumda p53, myc, MYOD1 gibi transkripsiyon faktörleri ve DNA metilasyonu gibi modifikasyonlar miRNA ekspresyonuna doğrudan katkıda bulunur (41).

MİR29 AİLESİ

İlk miR29 dizisi, 2001 yılında ortaya çıktıktan hemen sonra aynı tohum dizisine sahip diğer miR29 üyeleri de keşfedildi. İlk keşfedilen klon, miR29-a olarak tanımlandı ve miR29 teriminin aslında bir grup miRNA dizisini temsil ettiği görüldü (42). miR29 ailesi; miR29-a, miR29-b, miR29-c'yi içeren miRNA kümesini temsil eder, ayrıca miR29-b kendi içerisinde miR29-b1 ve miR29-b2 olarak iki alt RNA dizisine ayrılır (36). Temel olarak ortak tohum dizilerine sahip olmalarına rağmen farklı dizilimlere sahiptirler. Bu durum genel olarak aynı gen dizeleri ile etkileşimlere girmelerini sağlar. miR29 ailesi "AGCACCA" dizisini ortak paylaşır ve miR29-a/c 22 nükleotid, miR29-b ise 23 nükleotidden oluşur (19). Fakat bu benzerliğe rağmen miR29-a/b/c farklı hastalıklarda rol oynarlar. Farklı oranlarda olmasına rağmen nükleus ve sitoplazmada lokalize durumdadırlar.

miR29 ailesinin güçlü antifibröz etkilerini en yoğun gösterdiği dokulardan birisi böbrek olarak bildirilmiştir ve proapoptik etkili olduğu bilinmektedir (43-45). Bu durum böbrek çalışmalarında miR29'u daha ilgi çekici hale getirir. Ekspresyon seviyeleri çeşitli biyolojik süreçler tarafından dinamik olarak düzenlenen miR29'un metabolik işlevleri, kapsamlı biçimde araştırılmaya devam

edilmektedir. Bugüne kadar elde edilen veriler, genellikle miR29'un baskılandığı veya ekspresyon seviyelerinin artış gösterdiği çalışmalardır. Gözlemlenen fizyolojik, patolojik, histolojik veya genetik değişimler, miR29 ailesinin genel işlevlerini değerlendirmek için kullanılabilir. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda miR29 baskılanmasının, hipertrofi (Nppa, Myh7) ve fibröz doku (Col1a1, Col1a2, Col3a1) oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (46). Fare akciğer hücre lizatlarında miR29 antagomirlerinin kollajen-1 oluşumunu teşvik ederek akciğerde tümör hücrelerinin metastazını indüklediği görülmüştür, bu çıkarım miR29'un anti-fibrojenik ve antionkojenik niteliklerini destekler (47). miR29'un baskılanması ile ADAMTS-7'nin ekspresyonu ve vasküler düz kasların kalsifikasyonu arttırılır (48). miR29 null farelerin kemik büyümesi kontrolsüz devam eder ve miR29, wnt sinyal yolu üzerinden osteoblast farklılaşmasında etkili olur (49). Artan miR29 seviyesi ile insülin sinyal yolağında kilit role sahip Akt3 proteinin aktivasyonu arasında ters korelasyon olduğu açıktır. miR29'un Akt üzerindeki inhibe edici etkisi, hücre bölünmesini düzenleyerek iskelet kasının farklılaşmasında etkili rol oynamasına neden olur (50). miR29'un susturulması Akt seviyesinde değişime sebep olmaz fakat aktivasyonunda azalmaya neden olur, ki miRNA'ların proteinlerin aktivasyonlarına etkisi hala tam olarak açıklanamamıştır. miR29, doğrudan Akt'yi hedeflemeden insülin sinyal yollarında bulunan ara ürünlere etki ederek insülin seviyesinde azalmaya neden olur (51,52).

miR29-a, pankreas B adacıklarında en bol bulunan miRNA'lardandır ve önemli fizyolojik işlevlere sahiptir. miR29-a null fareler miR29-a pozitif fareler ile kıyaslandığında yüksek açlık kan glukozuna sahip olmalarına karşın düşük insülin seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Fakat bu durum miR29-c null fareler için geçerli değildir (53). Farelerde miR29'un inhibisyonu, vücutta parathormon aracılı kemik anabolizmasını arttırır (54). miR29'un baskılanması, farelerin yaşam sürelerini azaltır ayrıca dalak, lenf düğümleri ve timusta hücre sayısının azalmasına neden olur. Bu sebeple bağışıklık ve otoimmünite mekanizmalarında görevli T hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasında etkilidir (55).

MİR29 VE İLGİLİ BAZI HASTALIKLAR

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarında meydana gelen hasar ile aşamalı olarak böbreğin işlevsiz hale geldiği bir dizi hastalığı tanımlar. Her kademede meydana gelen hasarın boyutu miRNA ekspresyonları tarafından ifade edilebilir (56). miR29'un birçok veri tabanı incelendiğinde kronik böbrek hastalarında aşağı regülasyonu kararlılıkla gösterilmiştir (57). Tümör baskılayıcı genlerin aktivasyonunda miRNA'ların kullanımı, günümüzde miRNA'ların önemini arttırmaktadır (58). miR-29'un hücre döngüsünde görev alarak, tümör baskılayıcı rolü

olduğu (59), Wnt/B-katenin sinyalini inhibe ettiği (60) ve tümör baskılayıcı p58 aktivasyonunu arttırarak antionkojenik modülasyonda görev aldığı gösterilmiştir (61). Birçok malignitede c-Myc seviyesinde artış gözlenir (62-64). miR29-b1 ve miR29-a'nın promotör bölgesinin, c-Myc'nin E-box bağlanma bölgesi ile eşleşiyor olması, kanserli hücrelerde miR29'ların baskılanmasına neden olur (36,62,65).

miR29-a'nın nörodejeneratif ve insülin sekresyonuna bağlı süreçlerde etkili olduğu (66,67), miR29-c'nin ise kardiyak hastalıklar, nörodejeneratif ve diyabetik nefropatiye neden olan diyabetik süreçlerde etkili olduğu bilinmektedir (45,68,69). miR29 ailesinin önemli aktivasyon gösterdiği diğer bir sağlık sorunu da Alzheimer hastalığı ve BACE-1 protein ekspresyonundan sorumlu gen bölgesidir. Çalışmalardan elde edilen bulgular Alzheimer hastalarında ekspresyonu artan BACE-1'in miR29-c tarafından baskılanabileceğini göstermektedir (70).

miR29-c'nin eksojen olarak baskılandığı çalışmada, otoimmün doğal öldürücü (NK) hücrelerde fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gözlemlenmiştir (44). Çalışmalar miRNA'ların NK hücre fonksiyonu ve gelişiminde etkili olduğu (71,72) ayrıca miR-29 ailesinin, NK hücrelerinin anti-tümör etkinliğine katkısının olduğunu göstermektedir (73). İnsan T hücresi lösemi virüsü tip 1 bulaşı olan hastalarda miR29-c ekspresyonu belirgin biçimde artar. Bu çalışmada miR29-c seviyesinin belirlenmesi bulaşı olan bireylerin tanısında umut vermektedir (74). Benzer yarar, hepatit B virüsü bulaşı olan bireylerin karaciğerlerinde fibrotik evreleri ve nekroenflamasyon dereceleri ile serum miR29 seviyeleri arasında ters korelasyon gözlenmesine dayanır, dolayısıyla miRNA'nın yeni bir biyobelirteç olabileceği şeklinde yorumlanabilir (75). İnfluenza A virüsünün bulaşmış olduğu bireylerde miR29-c aşırı ekspresyonunun proenflamatuvar mekanizmaları tetiklediği ve antiviral etki gösterebileceği düşüncesini ortaya atılmıştır (76). Patojen kaynaklı hücre enfeksiyonu durumunda miR29-c seviyesinde azalış gözlenir. Ayrıca hücre içi bağışıklık mekanizmasında kritik öneme sahip interferon- γ (IF- γ) miR29-c için hedef gen durumundadır. Bu sebeple IF- γ ile miR29-c arasında ters korelasyon vardır (77).

miRNA'ların doğal süreçler ile ekspresyonları, stimülasyonları, inhibisyonları ya da eksozomal transferleri, birçok hücre içi yolağa etki ederek sitokinler, kemokinler, interlökinler veya transkripsiyon faktörleri gibi moleküllerin ekspresyonlarında değişikliğe neden olabilirler. Aşağı akış yollarında birçok sitokin ve transkripsiyon faktörü bulunan pro-apoptopik Map2k6 ekspresyonunun, miR29 nakavt farelerde arttığı gözlenmiştir (78). Benzer şekilde miR29-c inhibisyonunun BV-2 hücrelerinde mikroglial enflamasyonu aktive ederek IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca enflamasyon sırasında ekspresyonları artan TXNIP, NLRP3, ASC gibi

pro-enflamatuvar proteinlerin miktarlarında da artış gözlenir (79). NF-κB sinyal sisteminin monomer üyesi olan p65'in nükleer translokasyonunun, hedef proteinler ile eşleşerek hücre içi yolakları etkilediği bilinmekte, ayrıca RNAi stratejileri ile p65 inhibisyon çalışmaları yapılmaktadır (80,81). miR29 seviyesinin artması ile birlikte NF-κB p65 seviyesinde azalma gözlenir ve NF-κB p65'in sitoplazmadan nükleusa translokasyonu engellenir. NFAT5 gen bölgesi, miR29-c için hedef gen bölgelerinden birisidir ve muhtemel olarak NFAT5 inhibisyonu üzerinden bazı sitokinlerin bastırılmasına neden olur, bu durum NFAT5 nakavt hücrelerde gözlenen azalmış TNF-α, IL-1β ve IL-6 seviyelerini ile açıklanabilir (79). Tablo 1'de miR29'un ekspresyon değişimi gösterdiği bazı hastalıklar verilmiştir.

Tablo 1. miR29 ekspresyonunun değişim gösterdiği bazı hastalıklar					
İfade	Örnek	Materyal	Hedef Bölge	Hastalık	Kaynak
Artış	Fare	B hücresi hücre hattı	RAG1↓, RAG-2→	T-hücreli Lösemi, KLL	(82)
Artış	Fare	Kardiyak fibroblast hücre hattı	TGFB-2↓, MMP-2↓, Smad3↓	Kardiyak Fibrozis	(83)
Artış	İnsan	T Hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre hattı	TFAP2C↓, GPX1↓	T-hücreli akut lenfoblastik lösemi	(84)
Azalış	Fare	Nazofaringeal karsinom hücre hattı	ITGB1↑, MDR1↑	Nazofaringeal karsinom	(85)
Azalış	İnsan	Lens epitel hücre hattı	FOS↑, KCNQ1OT1↑	Yaşa bağlı katarakt	(86)
Artış	İnsan	İnfluenza A virüsü ile muamele A549 hücre hattı	BCL2L2↓	İnfluenza A virüsü	(76)
Artış	İnsan	SH-SY5Y, HEK-293T hücre hattı	BACE1↓	Alzheimer hastalığı	(70)
Artış	İnsan	Plazma, idrar tortusu, böbrek dokusu, plazma	TPP↓	Tip 2 DM, DN	(87)
Azalış	İnsan	HT93 APL blast hücre hattı	DNMT↓	Akut promiyelositik lösemi	(88)

Tablo 1. Devamı

Azalış	İnsan	Kolorektal kanser hücre hattı	GNA13 ↓ (ERK/GSK3β/β-katenin), PTP4A ↓ (AKT/GSK3β/β-katenin)	Kolorektal kanser, karaciğer metastazı	(89)
Artış	İnsan	İnsan kemik iliği mezenkimal kök hücreler	CNOT6 ↓ (p53-p21, p16-pRB)	Mezenkimal kök hücrelerde yaşlanma	(90)
Azalış	Fare	Sağ karotid arteri ve juguler veni	PGC-1α ↑	Derin hipotermi, nörolojik yaralanma	
Azalış	İnsan	Hepatoselüler karsinom hücre hattı	↑TNFA, ↑IP3	HBV	(91)

(RAG: Rekombinasyon aktive edici gen, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, TGFB-2: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 2, MMP-2: Matriks metalloproteinaz-2, TFAP2C:AP2-gama, aktive edici protein 2, GPX-1: Glutatyonperoksidaz 1, ITGB1: Integrin beta-1, MDR1: Çoklu İlaç dirençli protein-1, FOS: FBJ murinosteosarkomviralonkogen homoloğu, KCNQ1OT1: KCNQ1 örtüşen transkript 1, BCL2L2: Bcl-2 benzeri protein 2, BACE1: Beta-sekretaz-1, TPP: tristetraprolin, APL: akut promiyelositik lösemi, DNMT: DNA metiltransferaz, GNA13: Guanin nükleotid bağlayıcı protein alfa13, PTP4A: Protein tirozinfosfataz tip IVA, CNAOT6: CCR4-NOT transkripsiyon kompleksi alt birimi 6, PGC-1α: Peroksizomproliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1-alfa, HBV: Hepatit B virüsü, TNFAIP3: Tümör nekroz faktör alfa ile indüklenen protein 3).

DİYABETİK NEFROPATİDE MİR29

Diyabetik böbrek fonksiyon bozuklukları, genellikle az miktarda tedavi yöntemi bulunan, akut veya kalıcı hasarın sebep olduğu sağlık sorunlarıdır. Yüksek mortalitenin temelinde erken teşhis sorunu ve tedavinin yetersizliği yatmaktadır. miRNA'ların birçok süreçte görev alan moleküller olduğu bilinmektedir. Bu durumda patojenik miRNA'ların belirlenmesi, bunların nakavt edilmesi veya yeniden ekspresyonlarının düzenlenmesi önemli bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir (92). Diyabetin genel olarak ortaya koyduğu tabloda gözlenen hiperglisemi ve sitokin varlığı miR29 seviyesinde artışa neden olur. Artan miR29, B hücre apoptozuna katkıda bulunur (93). miR29 antisensleri, albüminüri ve böbrek mezanijyal matriks birikiminin hafifletilmesinde önemli katkı sağlar (69).

Diyabetin ortaya çıkmasında temel sebep olarak gösterilen glukoz seviyesindeki artış, insülin sekresyonunun bozulması, insülin salınımının artması, artmış B hücrelerinin aktivasyonu, bu hücrelerin hızla tükenmesi ile sonuçlanır. miR29'un yüksek glukoz seviyesi ile ekspresyonunun arttığı, bu artışın beta hücrelerinde disfonksiyona neden olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (93,94). Osteonektin,

glukoz alımı ve GLUT-4 üzerinde ekspresyon arttırıcı etkisi olması sebebiyle obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların metabolizmasında etkilidir. miR29 ailesinin SPARC üzerindeki inhibe edici etkisi, glukoz alımı ve GLUT-4 üzerinde negatif düzenleyici rol oynadığını göstermektedir (95). Aynı zamanda azalmış miR29 ekspresyonlarının obez bireyler için biyobelirteç olabileceğine dair çalışmalar vardır (96,97). İnsülin reseptör substratı-1 (IRS-1), IRS-1 geninden kodlanan bir proteindir, IRS-1'in ekspresyon defekti, insülin direncinin temelinde yatan önemli etkenlerden biridir. Artmış miR29-a'nın IRS-1 ekspresyonunu post transkripsiyonel baskılaması, insülin direncinin altında yatan paydaşlardan birinin de miR29-a olabileceğine işaret eder (98). Ayrıca miR29, TNF reseptörü ile ilişkili faktör 3 (TRAF3)'ü baskılayarak, makrofaj üretimine katkıda bulunur. TRAF3, IL-6 ve TNF- α 'nın salgılanmasına katkıda bulunarak, insülin direncinin oluşmasında görev alır (99). Akt, büyüme faktörü tarafından aktive edilerek hücre çoğalması, insüline yanıt olarak glukozun hücre içine alınması gibi süreçlerde görev alan sitozolik bir proteindir (100). Birçok çalışmada miR29 ailesinin Akt proteinini doğrudan hedef aldığı ve yukarı akış yönünde düzenleyerek etki ettiği gösterilmiştir (101,102). Fakat ratlar üzerinde yapılan bir çalışma, hiperglisemi durumunda indüklenmiş miR29'un insülin bağımlı glukoz alımını inhibe ederek insülin direncine katkıda bulunduğunu, fakat insülin blokajının Akt aracılığıyla olmadığını göstermiştir (51).

Diyabetin şekillenmesinde kesin olarak bilinen bir diğer etken ise pankreas fonksiyon bozukluğudur. Pankreas disfonksiyonu ile birlikte bazı miRNA ekspresyonlarının değiştiği ve bunlar arasında miR29-c'nin de dikkate değer ölçüde azaldığı bilinir (103). Hasarlı pankreas adacıklarının neden olduğu sonuçların benzeri insülin gen ekspresyonundaki azalma ile gözlenebilir ve insülinin gen ekspresyonunun miRNA'lar ile doğrudan bağlantılı olduğu açıktır (104). Pankreas adacıklarında konumlanan miR29 ailesinde gözlenen artış, Mcl-1 gen bölgesinin baskılanmasına neden olur. Pankreas B adacıklarının gelişiminde rol olan Mcl-1'in baskılanması B hücrelerinin ölümü ile sonuçlanır (105). Artmış doku enflamasyonu özellikle B hücrelerinin bağlantılı olduğu bölgelerde, insülin metabolizmasında bozulmalara sebebiyet verebilir. Farelerin B-adacıklarından kültürlenen çalışmada, yüksek düzeydeki glukoz ile insülin sekresyonunun arttığı ve bununla birlikte miR29-a seviyesinin 2-3 katına çıktığı gözlemlenmiştir. Bu durum normal fizyolojik durumlarda da miRNA seviyelerinin insülin sekresyonu ile ilgili olabileceğini gösterir (106).

DN ile yeniden şekillenen böbreğin patolojik durumunu en iyi anlatan süreçlerden birisi renal fibroz oluşumudur (107). Profibrotik büyüme faktörleri renal iskemiye teşvik eder, bu durumun sonucu olarak azalan nefron hücreleri başına

mekanik iş artar ve böbrek fonksiyonlarında kayıp gözlenebilir (108). Yüksek kan glukozu, serbest yağ asitleri, ileri glikasyon ürünleri, miyofibroblastlar, hücre dışı matriks ürünleri ve enflamatuvar hücrelerin birikmesi renal fibrözün altındaki mekanizmalardır (109). Epitelyal mezenkimal geçişin sebep olduğu renal fibröz hasarında miR29 ailesinin renoprotektif etkisi, hücre dışı matriks genlerini hedeflemesi ile ilişkili olabilir. Hücre dışı matriks genlerine etki edebilmesi miR29 ailesi etki alanının genişlemesine neden olur (43). ECM düzenlenmesinde kollajen ve izoformlarının ekspresyonları oldukça önemlidir. Kollajene ait olduğu bilinen 20 gen bölgesini miR29'un hedef aldığı varsayılır. Diğer miRNA'ların bu sayıya yaklaşmadığı düşünüldüğünde, miR29'un ECM regülasyonu için eşsiz olduğu söylenebilir (110). Dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1)'in vasküler endotelial büyümede, renal fibröz ve glomerüler genişlemede etkili olduğu düşünülmektedir (111). Fibrotik böbrekte TGF- β 1 özellikle kollajen I indükleyicisi konumundadır. miR29-c'nin yıkılması kollajen I ekspresyonunu artırırken, miR29-c ekspresyonundaki artışın TGF- β 1'in neden olduğu kollajen ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (112). Ayrıca yüksek glukoz durumunda da TGF- β 1 sentezi artmaktadır. TGF- β 1'in miR29 ailesinin negatif düzenleyici olması miR29-a'nın baskılanmasına neden olur. miR-29a'nın hedeflerinden olan kolajen IV seviyesi artar ve proksimal tübül hücrelerinde kollajen birikmesiyle sonuçlanır (113). Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β)'nin dekapentaplejik homolog 3 (Smad3) sinyal yolunu kullanarak miR29 seviyesini azalttığı düşünülmektedir (114). miR-29b'nin TGF- β 1/Smad/ bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) sinyal yolunu da inhibe ederek keloid oluşunu engellediği gösterilmiştir. Bu durumda hasarlı dokunun sağlıklı onarımı için miR29'un önemli etkenlerden olduğu söylenebilir (115). Chunyan ve ark., histolojik fibröz ve renal fonksiyon bozukluğu ile miR29-c seviyesinde ölçülen azalmanın anlamlı bir korelasyon gösterdiğini belirtmiş ve üriner miR29 ölçümünün, renal fibrözün şiddetini belirlemek için invaziv biyobelirteç olabileceğini vurgulamışlardır (116,117). Bunların yanı sıra ECM genlerinin hedef alınarak miR29-c ekspresyonunun artırılması renal fibrözün hafifletilmesi sürecinde etkili olabilir (118).

Podositlerin yıkımı DN'li bireylerde belirgin olarak ortaya çıkan sorunlardan biridir. miRNA'ların özellikle yüksek glukoz kaynaklı renal tübül hücrelerinde gözlenen apoptozda düzenleyici olabileceğine dair kanıtlar vardır (119,120). miRNA'ların DN'nin seyrinde önemli roller üstlendiği son çalışmalarda gösterilirken (121,122), miR29'un podosit apoptozuyla doğrudan ilişkili olduğuna dair çalışmalar artmıştır. Fare modelinde miR29-c'nin podosit apoptozunu ve albumüriyi azalttığı, ayrıca sprouty homolog 1 (Spry1)'i hedef alarak Rho kinaz kaskadını indüklediği gösterilmiştir (69). Benzer çalışmada yüksek glukoz uygulanan fare-

lerde miR29-a'nın azaldığı ve podositlerde otofaji belirteçlerinin arttığı elektron mikroskopuyla gösterilmiştir (123). Histon deasetilaz-4'ün neden olduğu nefrin asetilasyonu ve ubiquitinasyon, miR29-a tarafından zayıflatılır. Bu sebeple miR29-a'nın podosit hasarı ve böbrek fonksiyonları için koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (124).

Diyabetin gelişmesiyle gözlenen komplikasyonlar genellikle mikro veya makrovasküler semptomlar şeklinde tanımlanır. DN, diyabetin mikrovasküler semptomlarından ve özellikle 5. evresinde gözlenen makroalbuminüri ile hipertansiyon gözle görülür biçimde ortaya çıkar (125). Hipertansiyonun oluşma sürecinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin aşırı aktivitesi, vasküler endotel bozukluklar, hasarlı trombositler ve renal vazokonstriksiyon oldukça etkilidir (126). RAAS, sodyum dengesi ve kan basıncını düzenleyerek tansiyon mekanizmasının merkezinde rol alır (127). Ayrıca anjiyotensin II (Ang II)'nin vasküler düz kas hücrelerinde sinyal akışını bozarak hipertofi ve ateroskleroza neden olduğu da bilinir (128). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), RAAS sisteminin merkezinde bulunur. ACE inhibiyonu veya Ang II reseptör antagonistleri mikroalbuminüriyi yavaşlatarak renoprotektif etki sağlarlar (129,130). Ang II reseptörlerinin aktifleşmesi ile MAPK, ERK, NF-kB gibi birçok sinyal yolları akış ürünlerinin salınımlarını uyarırlar. Bu sinyal yollarının düzenlenmesinde etkili birçok miRNA'nın etkin şekilde görev alması, bazı miRNA'lar ile Ang II arasında da ilişki kurulabileceği düşüncesine neden olur. miR29-b, IGF1, PI₃K (p85α) ve YinYang 1'i hedefleyerek Ang II kaynaklı atrofiyi indükler. miR29-b inhibitörlerinin, bir Ang II blokeri olan peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama (PPAR-γ) üzerine indükleyici etkisi, Ang II'nin sebep olduğu doku hasarının azalmasında etkili olabilir (131). Benzer bir çalışmada ise hipertansif ratlarda miR29 antagonistlerinin kullanımının, arteriyel sistolik basıncı azalttığı görülmüştür. miR29-b'nin inhibisyonu, CTRP6/ERK/PPAR-γ ekseninin aktiflenmesi ile sonuçlanır böylece Ang II kaynaklı hipertansiyon ve vasküler disfonksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunur (132). miR29 ailesinin diğer üyelerinin kullanıldığı çalışmada ise daha farklı sonuçlar elde edilmiştir. TGF-β kaynaklı fibrozda Ang II'nin miR29a-c ekspresyonlarını azalttığı gösterilmiştir (133). Ang II reseptör blokörlerinin kullanıldığı çalışma, Ang II ve miRNA'lar arasında bağlantı olduğunu açıkça göstermektedir (134).

SONUÇ

miRNA'lar, mRNA'nın bozulmasına yol açarak mRNA'yı düzenleme ve ayrıca protein seviyelerini ayarlama rolüne sahip, 17-25 nükleotidden oluşan küçük, kodlamayan RNA'ların bir sınıfını temsil etmektedir. İlk olarak 1993'te keşfedilmiş ve

Caenorhabditis elegans'ta tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarda miRNA kodlayan dizilerin insan genomunun %1'ini oluşturduğu gösterilmiştir. Bu yeni molekül sınıfı, çeşitli rahatsızlıkların saptanmasında biyobelirteç olarak bir dizi avantaja sahiptir.

Hastalıkların prognozlarının genetik düzeyde incelenmesi, son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. miRNA gibi ideal biyobelirteç sayılabilecek metabolik bir regülatörün keşfi, bütün hastalık veya sendromların tekrar gündeme alınmasına neden olabilir. DN hastalığının tüm mekanizmalarını aydınlatmak için miRNA tabanlı çalışma sayısı yeterli değildir. miRNA ve DN arasındaki karmaşık ilişkinin tüm etkenlerinin açıklığa kavuşması, hastalığın ilerlemesini durdurma ve tedavide miRNA'ların terapötik olarak kullanılması, ayrıca miRNA'nın DN'li bireylerde epigenetik etkilerinin de araştırılması muhtemelen DN' nin dünya üzerinde neden olduğu sağlık yükünü hafifletebilir.

Günümüzde elde edilen veriler, nefropatili bireylerde birçok miRNA ekspresyonunda artış veya azalış saptandığını göstermektedir. Bunlar DN'nin erken dönem teşhisine olanak sunmaları açısından çok değerli gelişmelerdir. Ayrıca az sayıda da olsa bazı miRNA terapötiklerinin, DN ve neden olduğu diğer komplikasyonları hafifletebildiklerine dair kanıtlar da vardır. Bu sebeple çeşitli amplifikasyon yöntemleri kullanılarak yeni miRNA'ların keşfi, DN sürecindeki ekspresyonlarının belirlenmesi ve terapötik olarak kullanılan miRNA'ların arttırılması DN'nin patogenezi için önemli dönüm noktalarından olacaktır. Mevcut teknikler ve çalışmalar ilerledikçe, miRNA'ların kişiselleştirilmiş hasta profillerinin geliştirilmesinde rutin bir yaklaşım haline geleceği, çok sayıda miRNA'dan oluşan çok belirteçli panellerin kullanılması ile hastalığın ilerlemesinin teşhisi ve prognozu için invaziv olmayan bir yöntem sağlayabileceği öngörülmektedir. Dolayısıyla gelecekte hedeflenen terapötik müdahalelere izin verebilecek olması da umut vericidir.

KAYNAKÇA

1. Lim AK. Diabetic nephropathy – complications and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2014;7:361-381. doi:10.2147/IJNRD.S40172
2. Han E, Yun Y, Kim G, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Diabetic Nephropathy Progression in Patients with Diabetes and Hypertriglyceridemia. *PLOS ONE.* 2016;11(5):e0154683. doi:10.1371/journal.pone.0154683
3. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(8):444-452. doi:10.1038/ncpendmet0894
4. Habib HA, Heeba GH, Khalifa MMA. Comparative effects of incretin-based therapy on early-onset diabetic nephropathy in rats: Role of TNF- α , TGF- β and c-caspase-3. *Life Sci.* 2021;278:119624. doi:10.1016/j.lfs.2021.119624
5. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3 suppl 1):S30-S33.

6. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement 2):64-78. doi:10.2337/diab.32.2.S64
7. O'Bryan GT, Hostetter TH. The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 1997;17(2):93-100.
8. Amy K. M, Katherine R. T, George L. B. Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. uptodate. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis/print?search=diabetic%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(5):364-368. doi:10.1007/s11906-010-0133-3
10. Papadopoulou-Marketou N, Kanaka-Gantenbein C, Marketos N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(5):326-342. doi:10.1080/10408363.2017.1377682
11. Chen X, Zhao L, Xing Y, Lin B. Down-regulation of microRNA-21 reduces inflammation and podocyte apoptosis in diabetic nephropathy by relieving the repression of TIMP3 expression. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:7-14. doi:10.1016/j.biopha.2018.09.007
12. Conserva F, Barozzino M, Pesce F, et al. Urinary miRNA-27b-3p and miRNA-1228-3p correlate with the progression of Kidney Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):11357. doi:10.1038/s41598-019-47778-1
13. Kim H, Bae YU, Jeon JS, et al. The circulating exosomal microRNAs related to albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *J Transl Med*. 2019;17(1):236. doi:10.1186/s12967-019-1983-3
14. Nossier AI, Shehata NI, Morsy SM, et al. Determination of certain urinary microRNAs as promising biomarkers in diabetic nephropathy patients using gold nanoparticles. *Anal Biochem*. 2020;609:113967. doi:10.1016/j.ab.2020.113967
15. Chien HY, Chen CY, Chiu YH, et al. Differential microRNA Profiles Predict Diabetic Nephropathy Progression in Taiwan. *Int J Med Sci*. 2016;13(6):457-465. doi:10.7150/ijms.15548
16. Miranda KC, Huynh T, Tay Y, et al. A Pattern-Based Method for the Identification of MicroRNA Binding Sites and Their Corresponding Heteroduplexes. *Cell*. 2006;126(6):1203-1217. doi:10.1016/j.cell.2006.07.031
17. Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*. 2010;466(7308):835-840. doi:10.1038/nature09267
18. Baek D, Villén J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output. *Nature*. 2008;455(7209):64-71. doi:10.1038/nature07242
19. Liu MN, Luo G, Gao WJ, et al. miR-29 family: A potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2021;166:105510. doi:10.1016/j.phrs.2021.105510
20. Lim LP, Lau NC, Weinstein EG, et al. The microRNAs of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*. 2003;17(8):991-1008. doi:10.1101/gad.1074403
21. Valencia-Quintana R, Ocampo IUB, Castañeda GG, et al. miRNAs: A potentially valuable tool in pesticide toxicology assessment-current experimental and epidemiological data review. *Chemosphere*. Published online January 29, 2022:133792. doi:10.1016/j.chemosphere.2022.133792
22. Wiemer EAC. miRNAs and cancer. *J RNAi Gene Silenc Int J RNA Gene Target Res*. 2006;2(2):173-174.
23. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*. 2020;9(2):276. doi:10.3390/cells9020276
24. Gregory RI, Yan K ping, Amuthan G, et al. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*. 2004;432(7014):235-240. doi:10.1038/nature03120
25. Patel V, Noureddine L. MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(4):410-416. doi:10.1097/MNH.0b013e328354e559

26. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003;425(6956):415-419. doi:10.1038/nature01957
27. Saini HK, Griffiths-Jones S, Enright AJ. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(45):17719-17724. doi:10.1073/pnas.0703890104
28. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA, et al. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 2004;432(7014):231-235. doi:10.1038/nature03049
29. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-524. doi:10.1038/nrm3838
30. Newman MA, Hammond SM. Emerging paradigms of regulated microRNA processing. *Genes Dev*. 2010;24(11):1086-1092. doi:10.1101/gad.1919710
31. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in Cancer: Small Molecules With a Huge Impact. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5848-5856. doi:10.1200/JCO.2009.24.0317
32. Kim Y, Yeo J, Lee JH, et al. Deletion of Human tarbp2 Reveals Cellular MicroRNA Targets and Cell-Cycle Function of TRBP. *Cell Rep*. 2014;9(3):1061-1074. doi:10.1016/j.celrep.2014.09.039
33. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010;11(9):597-610. doi:10.1038/nrg2843
34. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004;116(2):281-297. doi:10.1016/S0092-8674(04)00045-5
35. Ruiz GP, Camara H, Fazolini NPB, et al. Extracellular miRNAs in redox signaling: Health, disease and potential therapies. *Free Radic Biol Med*. 2021;173:170-187. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.004
36. Wang Y, Zhang X, Li H, et al. The role of miRNA-29 family in cancer. *Eur J Cell Biol*. 2013;92(3):123-128. doi:10.1016/j.ejcb.2012.11.004
37. Rigoutsos I. New tricks for animal microRNAs: targeting of amino acid coding regions at conserved and nonconserved sites. *Cancer Res*. 2009;69(8):3245-3248. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0352
38. Tay Y, Zhang J, Thomson AM, et al. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*. 2008;455(7216):1124-1128. doi:10.1038/nature07299
39. Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, et al. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab*. 2019;30(4):656-673. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.011
40. Iranzad R, Motavalli R, Ghassabi A et al. Roles of microRNAs in renal disorders related to primary podocyte dysfunction. *Life Sci*. 2021;277:119463. doi:10.1016/j.lfs.2021.119463
41. Wu KJ. The role of miRNA biogenesis and DDX17 in tumorigenesis and cancer stemness. *Biomed J*. 2020;43(2):107-114. doi:10.1016/j.bj.2020.03.001
42. Lagos-Quintana M. Identification of Novel Genes Coding for Small Expressed RNAs. *Science*. 2001;294(5543):853-858. doi:10.1126/science.1064921
43. Kriegel AJ, Liu Y, Fang Y, et al. The miR-29 family: Genomics, cell biology, and relevance to renal and cardiovascular injury. *Physiol Genomics*. 2012;44(4):237-244. doi:10.1152/physiolgenomics.00141.2011
44. Lee CC, Ho KH, Huang TW, et al. A regulatory loop among CD276, miR-29c-3p, and Myc exists in cancer cells against natural killer cell cytotoxicity. *Life Sci*. 2021;277:119438. doi:10.1016/j.lfs.2021.119438
45. Zong Y, Yu P, Cheng H, et al. miR-29c regulates NAV3 protein expression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2015;1624:95-102. doi:10.1016/j.brainres.2015.07.022
46. Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling. *Nat Commun*. 2017;8(1):1614. doi:10.1038/s41467-017-01737-4
47. Yan Y, Du C, Duan X, et al. Inhibiting collagen I production and tumor cell colonization in the lung via miR-29a-3p loading of exosome-/liposome-based nanovesicles. *Acta Pharm Sin B*. Published online August 19, 2021. doi:10.1016/j.apsb.2021.08.011

48. Du Y, Gao C, Liu Z, et al. Upregulation of a Disintegrin and Metalloproteinase With Thrombospondin Motifs-7 by miR-29 Repression Mediates Vascular Smooth Muscle Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(11):2580-2588. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300206
49. Kapinas K, Kessler C, Ricks T, et al. miR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. *J Biol Chem.* 2010;285(33):25221-25231. doi:10.1074/jbc.M110.116137
50. Wei W, He HB, Zhang WY, et al. miR-29 targets Akt3 to reduce proliferation and facilitate differentiation of myoblasts in skeletal muscle development. *Cell Death Dis.* 2013;4(6):e668-e668. doi:10.1038/cddis.2013.184
51. He A, Zhu L, Gupta N, et al. Overexpression of Micro Ribonucleic Acid 29, Highly Up-Regulated in Diabetic Rats, Leads to Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2007;21(11):2785-2794. doi:10.1210/me.2007-0167
52. Pekarsky Y, Santanam U, Cimmino A, et al. Tcl1 expression in chronic lymphocytic leukemia is regulated by miR-29 and miR-181. *Cancer Res.* 2006;66(24):11590-11593. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3613
53. Dooley J, Garcia-Perez JE, Sreenivasan J, et al. The microRNA-29 Family Dictates the Balance Between Homeostatic and Pathological Glucose Handling in Diabetes and Obesity. *Diabetes.* 2016;65(1):53-61. doi:10.2337/db15-0770
54. Hrdlicka HC, Pereira RC, Shin B, et al. Inhibition of miR-29-3p isoforms via tough decoy suppresses osteoblast function in homeostasis but promotes intermittent parathyroid hormone-induced bone anabolism. *Bone.* 2021;143:115779. doi:10.1016/j.bone.2020.115779
55. Smith KM, Guerau-de-Arellano M, Costinean S, et al. miR-29ab1 Deficiency Identifies a Negative Feedback Loop Controlling Th1 Bias That Is Dysregulated in Multiple Sclerosis. *J Immunol.* 2012;189(4):1567-1576. doi:10.4049/jimmunol.1103171
56. Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. miR-223 and other miRNAs evaluation in chronic kidney disease: Innovative biomarkers and therapeutic tools. *Non-Coding RNA Res.* 2019;4(1):30-35. doi:10.1016/j.ncrna.2019.01.002
57. Gholaminejad A, Abdul Tehrani H, Gholami Fesharaki M. Identification of candidate microRNA biomarkers in renal fibrosis: a meta-analysis of profiling studies. *Biomarkers.* 2018;23(8):713-724. doi:10.1080/1354750X.2018.1488275
58. Duda P, Akula SM, Abrams SL, et al. GSK-3 and miRs: Master regulators of therapeutic sensitivity of cancer cells. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 2020;1867(10):118770. doi:10.1016/j.bbamcr.2020.118770
59. Garzon R, Heaphy CEA, Havelange V, et al. MicroRNA 29b functions in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2009;114(26):5331-5341. doi:10.1182/blood-2009-03-211938
60. Tan M, Wu J, Cai Y. Suppression of Wnt signaling by the miR-29 family is mediated by demethylation of WIF-1 in non-small-cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;438(4):673-679. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.123
61. Park SY, Lee JH, Ha M, et al. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85a and CDC42. *Nat Struct Mol Biol.* 2009;16(1):23-29. doi:10.1038/nsmb.1533
62. Chang TC, Yu D, Lee YS, et al. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet.* 2008;40(1):43-50. doi:10.1038/ng.2007.30
63. Tsuboi K, Hirayoshi K, Takeuchi K, et al. Expression of the c-myc gene in human gastrointestinal malignancies. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;146(2):699-704. doi:10.1016/0006-291X(87)90585-7
64. Muto T, Guillamot M, Yeung J, et al. TRAF6 functions as a tumor suppressor in myeloid malignancies by directly targeting MYC oncogenic activity. *Cell Stem Cell.* 2022;29(2):298-314.e9. doi:10.1016/j.stem.2021.12.007
65. Mott JL, Kurita S, Cazanave SC, et al. Transcriptional suppression of mir-29b-1/mir-29a promoter by c-Myc, hedgehog, and NF-kappaB. *J Cell Biochem.* 2010;110(5):1155-1164. doi:10.1002/jcb.22630

66. Pandey AK, Verma G, Vig S, et al. miR-29a levels are elevated in the db/db mice liver and its overexpression leads to attenuation of insulin action on PEPCK gene expression in HepG2 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;332(1):125-133. doi:10.1016/j.mce.2010.10.004
67. Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, et al. Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neurone navigator 3. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2010;36(4):320-330. doi:10.1111/j.1365-2990.2010.01076.x
68. Lew WYW, Bayna E, Molle ED, et al. Myocardial Fibrosis Induced by Exposure to Subclinical Lipopolysaccharide Is Associated with Decreased miR-29c and Enhanced NOX2 Expression in Mice. *PLOS ONE.* 2014;9(9):e107556. doi:10.1371/journal.pone.0107556
69. Long J, Wang Y, Wang W, et al. MicroRNA-29c is a signature microRNA under high glucose conditions that targets Sprouty homolog 1, and its in vivo knockdown prevents progression of diabetic nephropathy. *J Biol Chem.* 2011;286(13):11837-11848. doi:10.1074/jbc.M110.194969
70. Zong Y, Wang H, Dong W, et al. miR-29c regulates BACE1 protein expression. *Brain Res.* 2011;1395:108-115. doi:10.1016/j.brainres.2011.04.035
71. Cichocki F, Felices M, McCullar V, et al. Cutting Edge: MicroRNA-181 Promotes Human NK Cell Development by Regulating Notch Signaling. *J Immunol.* 2011;187(12):6171-6175. doi:10.4049/jimmunol.1100835
72. Saultz JN, Freud AG, Mundy-Bosse BL. MicroRNA regulation of natural killer cell development and function in leukemia. *Mol Immunol.* 2019;115:12-20. doi:10.1016/j.molimm.2018.07.022
73. Kang SG, Liu WH, Lu P, et al. MicroRNAs of the miR-17 92 family are critical regulators of TFH differentiation. *Nat Immunol.* 2013;14(8):849-857. doi:10.1038/ni.2648
74. Fayyad-Kazan M, ElDirani R, Hamade E, et al. Circulating miR-29c, miR-30c, miR-193a-5p and miR-885-5p: Novel potential biomarkers for HTLV-1 infection diagnosis. *Infect Genet Evol.* 2019;74:103938. doi:10.1016/j.meegid.2019.103938
75. Huang C, Zheng JM, Cheng Q, et al. Serum microRNA-29 levels correlate with disease progression in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Dig Dis.* 2014;15(11):614-621. doi:10.1111/1751-2980.12185
76. Zhang X, Dong C, Sun X, et al. Induction of the cellular miR-29c by influenza virus inhibits the innate immune response through protection of A20 mRNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(1):755-761. doi:10.1016/j.bbrc.2014.06.059
77. Feng Y, Weng H, Ling L, et al. Modulating the gut microbiota and inflammation is involved in the effect of Bupleurum polysaccharides against diabetic nephropathy in mice. *Int J Biol Macromol.* 2019;132:1001-1011. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.03.242
78. Tang C, Ou J, Kou L, et al. Circ_016719 plays a critical role in neuron cell apoptosis induced by I/R via targeting miR-29c/Map2k6. *Mol Cell Probes.* 2020;49:101478. doi:10.1016/j.mcp.2019.101478
79. Wang R, Li Q, He Y, et al. miR-29c-3p inhibits microglial NLRP3 inflammasome activation by targeting NFAT5 in Parkinson's disease. *Genes Cells.* 2020;25(6):364-374. doi:10.1111/gtc.12764
80. Kanazawa T, Hamasaki T, Endo T, et al. Functional peptide nanocarriers for delivery of novel anti-RelA RNA interference agents as a topical treatment of atopic dermatitis. *Int J Pharm.* 2015;489(1):261-267. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.003
81. Giridharan S, Srinivasan M. Mechanisms of NF- κ B p65 and strategies for therapeutic manipulation. *J Inflamm Res.* 2018;11:407-419. doi:10.2147/JIR.S140188
82. Kumari R, Roy U, Desai S, et al. MicroRNA miR-29c regulates RAG1 expression and modulates V(D)J recombination during B cell development. *Cell Rep.* 2021;36(2):109390. doi:10.1016/j.celrep.2021.109390
83. Liang J nan, Zou X, Fang X hong, et al. The Smad3-miR-29b/miR-29c axis mediates the protective effect of macrophage migration inhibitory factor against cardiac fibrosis. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2019;1865(9):2441-2450. doi:10.1016/j.bbadis.2019.06.004
84. Zhuang M, Chaolumen Q, Li L, et al. MiR-29b-3p cooperates with miR-29c-3p to affect the malignant biological behaviors in T-cell acute lymphoblastic leukemia via TFAP2C/GPX1 axis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;527(2):511-517. doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.170

85. Huang L, Hu C, Chao H, et al. miR-29c regulates resistance to paclitaxel in nasopharyngeal cancer by targeting ITGB1. *Exp Cell Res.* 2019;378(1):1-10. doi:10.1016/j.yexcr.2019.02.012
86. Yao L, Yang L, Song H, et al. MicroRNA miR-29c-3p modulates FOS expression to repress EMT and cell proliferation while induces apoptosis in TGF- β 2-treated lens epithelial cells regulated by lncRNA KCNQ1OT1. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110290. doi:10.1016/j.biopha.2020.110290
87. Guo J, Li J, Zhao J, et al. MiRNA-29c regulates the expression of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy by targeting tristetraprolin. *Sci Rep.* 2017;7(1):2314. doi:10.1038/s41598-017-01027-5
88. Batliner J, Jenal M, Fey MF, et al. Mir-29c and Mir-424 Are Novel Myeloid Differentiation-Associated MicroRNAs in Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood.* 2008;112(11):3346. doi:10.1182/blood.V112.11.3346.3346
89. Zhang JX, Mai SJ, Huang XX, et al. MiR-29c mediates epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal carcinoma metastasis via PTP4A and GNA13 regulation of β -catenin signaling. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2196-2204. doi:10.1093/annonc/mdu439
90. Shang J, Yao Y, Fan X, et al. miR-29c-3p promotes senescence of human mesenchymal stem cells by targeting CNOT6 through p53-p21 and p16-pRB pathways. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 2016;1863(4):520-532. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.01.005
91. Wang CM, Wang Y, Fan CG, et al. miR-29c targets TNFAIP3, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;411(3):586-592. doi:10.1016/j.bbrc.2011.06.191
92. Bhatt K, Mi QS, Dong Z. microRNAs in kidneys: biogenesis, regulation, and pathophysiological roles. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2011;300(3):F602-F610. doi:10.1152/ajprenal.00727.2010
93. Roggli E, Gattesco S, Caille D, et al. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic β -cell dysfunction in prediabetic NOD mice. *Diabetes.* 2012;61(7):1742-1751. doi:10.2337/db11-1086
94. Bagge A, Clausen TR, Larsen S, et al. MicroRNA-29a is up-regulated in beta-cells by glucose and decreases glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;426(2):266-272. doi:10.1016/j.bbrc.2012.08.082
95. Song H, Ding L, Zhang S, et al. MiR-29 family members interact with SPARC to regulate glucose metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;497(2):667-674. doi:10.1016/j.bbrc.2018.02.129
96. Ghafouri-Fard S, Taheri M. The expression profile and role of non-coding RNAs in obesity. *Eur J Pharmacol.* 2021;892:173809. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173809
97. Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, et al. MiRNA Expression Profile of Human Subcutaneous Adipose and during Adipocyte Differentiation. *PLOS ONE.* 2010;5(2):e9022. doi:10.1371/journal.pone.0009022
98. Yang WM, Jeong HJ, Park SY, et al. Induction of miR-29a by saturated fatty acids impairs insulin signaling and glucose uptake through translational repression of IRS-1 in myocytes. *FEBS Lett.* 2014;588(13):2170-2176. doi:10.1016/j.febslet.2014.05.011
99. Sun Y, Zhou Y, Shi Y, et al. Expression of miRNA-29 in Pancreatic β Cells Promotes Inflammation and Diabetes via TRAF3. *Cell Rep.* 2021;34(1):108576. doi:10.1016/j.celrep.2020.108576
100. Gray CW, Coster ACF. From insulin to Akt: Time delays and dominant processes. *J Theor Biol.* 2020;507:110454. doi:10.1016/j.jtbi.2020.110454
101. Wang P, Liu S, Zhu C, et al. MiR-29 regulates the function of goat granulosa cell by targeting PTX3 via the PI3K/AKT/mTOR and Erk1/2 signaling pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;202:105722. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105722
102. Rong W, Yang L, Li CY, et al. MiR-29 inhibits neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction through regulating Akt signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(2):843-850. doi:10.26355/eurrev_202001_20068
103. Lee IS, Park KC, Yang KJ, et al. Exenatide reverses dysregulated microRNAs in high-fat diet-induced obese mice. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10(3):315-326. doi:10.1016/j.orcp.2015.07.011

104. Tang X, Muniappan L, Tang G, et al. Identification of glucose-regulated miRNAs from pancreatic β cells reveals a role for miR-30d in insulin transcription. *RNA*. 2009;15(2):287-293. doi:10.1261/rna.1211209
105. Hulsmans M, Holvoet P. MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. *Cardiovasc Res*. 2013;100(1):7-18. doi:10.1093/cvr/cvt161
106. Zhang A, Li D, Liu Y, et al. Islet β cell: An endocrine cell secreting miRNAs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(2):1648-1654. doi:10.1016/j.bbrc.2017.12.028
107. Calle P, Hotter G. Macrophage Phenotype and Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):E2806. doi:10.3390/ijms21082806
108. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):1-24. doi:10.1038/nrdp.2017.88
109. Edeling M, Ragi G, Huang S, et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(7):426-439. doi:10.1038/nrneph.2016.54
110. Fiserova B, Kubiczkova L, Sedlarikova L, et al. The miR-29 family in hematological malignancies. *Biomed Pap*. 2015;159(2):184-191. doi:10.5507/bp.2014.037
111. Deshpande SD, Putta S, Wang M, et al. Transforming Growth Factor- β -Induced Cross Talk Between p53 and a MicroRNA in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2013;62(9):3151-3162. doi:10.2337/db13-0305
112. Jiang L, Zhou v, Xiong M, et al. Sp1 mediates microRNA-29c-regulated type I collagen production in renal tubular epithelial cells. *Exp Cell Res*. 2013;319(14):2254-2265. doi:10.1016/j.yexcr.2013.06.007
113. Du B, Ma LM, Huang MB, et al. High glucose down-regulates miR-29a to increase collagen IV production in HK-2 cells. *FEBS Lett*. 2010;584(4):811-816. doi:10.1016/j.febslet.2009.12.053
114. Meng XM, Tang PMK, Li J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6:82. doi:10.3389/fphys.2015.00082
115. Liu SC, Bamodu OA, Kuo KT, et al. Adipose-derived stem cell induced-tissue repair or wound healing is mediated by the concomitant upregulation of miR-21 and miR-29b expression and activation of the AKT signaling pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2021;705:108895. doi:10.1016/j.abb.2021.108895
116. Chun-yan L, Zi-yi Z, Tian-lin Y, et al. Liquid biopsy biomarkers of renal interstitial fibrosis based on urinary exosome. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):223-228. doi:10.1016/j.yexmp.2018.08.004
117. Lv LL, Cao YH, Ni HF, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2013;305(8):F1220-F1227. doi:10.1152/ajprenal.00148.2013
118. Fang Y, Yu X, Liu Y, et al. miR-29c is downregulated in renal interstitial fibrosis in humans and rats and restored by HIF- α activation. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2013;304(10):F1274-F1282. doi:10.1152/ajprenal.00287.2012
119. Li H, Zhu X, Zhang J, et al. MicroRNA-25 inhibits high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells via PTEN/AKT pathway. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:471-479. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.019
120. Lee HW, Khan SQ, Khaliqdina S, et al. Absence of miR-146a in Podocytes Increases Risk of Diabetic Glomerulopathy via Up-regulation of ErbB4 and Notch-1*. *J Biol Chem*. 2017;292(2):732-747. doi:10.1074/jbc.M116.753822
121. Chen C, Zhu D, Zhang S, et al. Identification of circRNA/miRNA/mRNA regulatory network involving (+)-catechin ameliorates diabetic nephropathy mice. *Food Sci Hum Wellness*. 2022;11(3):660-668. doi:10.1016/j.fshw.2021.12.023
122. Yang Y, Xiao L, Li J, et al. Urine miRNAs: Potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med Hypotheses*. 2013;81(2):274-278. doi:10.1016/j.mehy.2013.04.031
123. Fan WX, Wen XL, Xiao H, et al. MicroRNA-29a enhances autophagy in podocytes as a protective mechanism against high glucose-induced apoptosis by targeting heme oxygenase-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(24):8909-8917. doi:10.26355/eurrev_201812_16660

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

124. Lin CL, Lee PH, Hsu YC, et al. MicroRNA-29a Promotion of Nephrin Acetylation Ameliorates Hyperglycemia-Induced Podocyte Dysfunction. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014;25(8):1698-1709. doi:10.1681/ASN.2013050527
125. Hasslacher C, ed. *Diabetic Nephropathy*. Wiley; 2001.
126. Nemezc M, Alexandru N, Tanko G, et al. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(12):87. doi:10.1007/s11906-016-0696-8
127. Cantero-Navarro E, Fernández-Fernández B, Ramos AM, et al. Renin-angiotensin system and inflammation update. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;529:111254. doi:10.1016/j.mce.2021.111254
128. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2007;292(1):C82-C97. doi:10.1152/ajpcell.00287.2006
129. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303
130. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int*. 1993;44(3):545-550. doi:10.1038/ki.1993.279
131. Li J, Yang T, Sha Z, et al. Angiotensin II-induced muscle atrophy via PPAR γ suppression is mediated by miR-29b. *Mol Ther - Nucleic Acids*. 2021;23:743-756. doi:10.1016/j.omtn.2020.12.015
132. Sun L, Zhang J, Li Y. Chronic central miR-29b antagonism alleviates angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction. *Life Sci*. 2019;235:116862. doi:10.1016/j.lfs.2019.116862
133. Zhang Y, Huang XR, Wei LH, et al. miR-29b as a Therapeutic Agent for Angiotensin II-induced Cardiac Fibrosis by Targeting TGF- β /Smad3 signaling. *Mol Ther*. 2014;22(5):974-985. doi:10.1038/mt.2014.25
134. Kemp JR, Unal H, Desnoyer R, et al. Angiotensin II-regulated microRNA 483-3p directly targets multiple components of the renin-angiotensin system. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;75:25-39. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.06.008