

DOPIS REDAKCI

Placentárně specifické mikroRNA přítomné v mateřské cirkulaci a jejich potenciální význam pro diagnostiku a predikci těhotenských komplikací souvisejících s placentární insuficiencí

Implication of placenta-specific microRNAs in maternal circulation for diagnosis and prediction of placental insufficiency related complications

Ilona Hromadníková, Kateřina Kotlabová

Oddělení molekulární biologie a patologie buňky, Gynekologicko-porodnická klinika

3. LFUK a FNKV, Praha

Korespondenční adresa:

Doc. RNDr. Ilona Hromadníková, PhD., Oddělení molekulární biologie a patologie buňky,

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ruská 87, 100 00 Praha 10,

e-mail: ilona.hromadnikova@lf3.cuni.cz, tel: 267102170

Publikováno: 19. 6. 2010

Přijato: 9. 4. 2010

Akceptováno: 11. 6. 2010

Actual Gyn 2010, 2, 3-4

ISSN 1803-9588

© 2009, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Hromadníková I, Kotlabová K. Placentárně specifické mikroRNA přítomné v mateřské cirkulaci a jejich potenciální význam pro diagnostiku a predikci těhotenských komplikací souvisejících s placentární insuficiencí. Actual Gyn. 2010;2:3-4

Vážená redakce, důkladným studiem dostupné literatury jsme zjistili, že progresivně se rozvíjející obor molekulární biologie založený na detekci velmi krátkých RNA molekul, tzv. mikroRNA (miRNA), má značný potenciál i pro vývoj nových neinvazivních prenatálně-diagnostických metod.

MikroRNA patří do rodiny malých nekódujících ribonukleových kyselin (18–25 nukleotidů), které se podílejí na posttranskripční regulaci genové exprese klíčových fyziologických dějů zhruba z jedné třetiny, nejčastěji inhibicí translace mRNA s následným útlumem proteosyntézy nebo méně obvykle přímou degradací mRNA.

Vzhledem k široké paletě dějů, které mikroRNA v organismu ovlivňují, je věnována velká pozornost výzkumu identifikace charakteristických profilů mikroRNA u jednotlivých onemocnění a jejich potenciální využití pro diagnosticko-prognostické a terapeutické účely.

Nedávno publikované studie Chim et al. (1), Luo et al. (2) a Qi et al. (3) prokázaly, že některé mikroRNA, které jsou značně exprimovány v placentách žen (miR-141, miR-149, miR-299-5p, miR-135b, miR-517a, miR-411, miR-154* a miR-18a), lze současně detekovat v průběhu těhotenství i v mateřské plazmě. Postpartum se pak koncentrace těchto mikroRNA v mateřské plazmě významně snižují a v některých případech klesají až k negativním hodnotám. Z databáze miRNome (http://mirname.mbc.nctu.edu.tw) jsme však zjistili, že z

vedených mikroRNA je skutečně placentárně specifická pouze miR-517a (též miR-517*), ostatní mikroRNA jsou exprimovány v celé řadě tkání a dle našeho názoru jsou tudíž nevhodné pro sledování průběhu těhotenství. Studie Zhu et al. (4) srovnávající expresi mikroRNA v placentách žen postižených preeklampií s kontrolní skupinou odhalila rozdílnou expresi u 34 mikroRNA, z nichž 11 bylo up-regulovaných (zvýšená exprese) a 23 down-regulovaných (snížená exprese) u preeklampsie. Dle databáze miRNome jsme rovněž ověřili, že z těchto 11 mikroRNA se zvýšenou expresí u preeklampsie jsou však pouze 3 nalezené mikroRNA placentárně specifické (miR-517*, miR-518b a miR-519e*).

Další obdobná studie Pineles et al. (5) potvrdila zvýšenou expresi pouze 2 různých mikroRNA (miR-182 a miR-210) v placentách postižených preeklampií z 157 studovaných, z nichž ani jedna není placentárně specifická.

V naší pilotní studii jsme se proto rozhodli zaměřit na detekci placentárně specifických mikroRNA v mateřské cirkulaci v průběhu fyziologického těhotenství. Předpokládáme, že stejně jako fetální DNA a RNA budou i placentárně specifické mikroRNA součástí apoptotických tělísek placentárního trofoblastu, které se kontinuálně vyplavují do mateřské cirkulace v důsledku remodelace placenty. Do studie byla zahrnuta miR-517a (miR-517*), jejíž přítomnost byla již dříve popsána v mateřské cirkulaci, miR-518b s prokazatelně zvýšenou expresí v pla-

centách pacientek v době klinické manifestace preeklampsie a dále všechny mikroRNA, které dle databáze miRNAMap byly popsány jako placentárně specifické, tedy vykazovaly významnou expresi v placentě a nulovou nebo minimální expresi v ostatních tkáních (miR-224, miR-512-5p, miR-515-5p, miR-516-5p, miR-518f*, miR-519a, miR-519d, miR-519e, miR-520a*, miR-520h, miR-526a, miR-526b).

Metodika byla optimalizována tak, aby bylo možné vyšetřit z 1 ml mateřské plazmy alespoň 6 různých mikroRNA.

Pouze ty mikroRNA, které nebyly detekovatelné v periferní krvi zdravých žen bez známek těhotenství a současně byly spolehlivě detekovány v plazmách těhotných žen, byly vybrány pro další sledování kvantitativních změn v průběhu gravidity a jako potenciální markery pro diferenciaci mezi fyziologickým a patologickým průběhem gravidity souvisejícím s placentární insuficiencí (preeklampsie a/nebo intrauterinní růstová retardace) (6). Vycházíme z předpokladu, že těhotenské komplikace související s placentární insuficiencí (preeklampsie a intrauterinní růstová retardace - IUGR) lze charakterizovat unikátním profilem up-regulovaných a down-regulovaných placentárně specifických mikroRNA, které lze detekovat v mateřské cirkulaci jako součást apoptotických tělísek trofoblastu. Předpokládáme, že přítomnost a koncentrace jednotlivých placentárně specifických mikroRNA v mateřské cirkulaci se mohou významně lišit mezi těhotenstvím s fyziologickým a patologickým průběhem ve stejném gestačním stádiu. Rovněž předpokládáme, že by bylo v budoucnu možné sledovat profil a koncentrace placentárně specifických mikroRNA v mateřské cirkulaci u těhotných žen s rizikem pozdějšího rozvoje závažné preeklampsie a IUGR.

Poděkování

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT MSM 0021620806 a projektu specifického vysokoškolského výzkumu GA UK 260707/SVV/2010.

Literatura

1. Chim SSC, Shing TKF, Hung ECW, et al. Detection and characterization of placenta microRNAs in maternal plasma. ClinChem 2008;54(3):482-490
2. Luo SS, Ishibashi O, Ishikawa G, et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNA into maternal circulation via exosomes. Biol Reprod. 2009;81(4):717-29
3. Qi Y, Jiafeng L, Qinyu G, Zuhong L. Comparative quantification on microRNA in placenta and circulating nucleic acid isolated from maternal plasma and umbilical cord plasma. http://www.paper.edu.cn/en/paper.php?serial_number=200908-297 April 9, 2010
4. Zhu XM, Han T, Sargent IL, et al. Differential expression profile of microRNAs in human placenta from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009;200:661.e1-661.e7
5. Pineles BL, Romero R, Montenegro D, et al. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2007;196:261.e1-261.e6
6. Hromadníková I, Kotlabová K, Jirásek JE, Doucha J. Detekce placentárně specifických mikroRNA v mateřské cirkulaci. Čes.Gynek. 2010;75(3):257-261