

# Thrombocyta-eredetű és keringő mikroRNS-ek vizsgálata fokozott vérlemezke aktivációval járó metabolikus kórképekben

Fejes Zsolt<sup>1</sup>, Póliska Szilárd<sup>2</sup>, Czimmerer Zsolt<sup>2</sup>, Penyige András<sup>3</sup>, Bekéné Debreceni Ildikó<sup>1</sup>, Káplár Miklós<sup>4</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>, Nagy Béla Jr<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem, ÁOK, <sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, <sup>3</sup>Humángenetikai Intézet, <sup>4</sup>Belgyógyászati Intézet

**Bevezetés:** A mikroRNS-ek (miRNS/miR) fontos szerepet töltenek be számos betegségben különböző gének működésének szabályozásán keresztül. A vérlemezkék fokozott aktivációja egy ismert jelenség 2-es típusú diabetes mellitusban (DM2) és obezitásban, ami atherosclerosishoz és akár trombotikus szövődményekhez is vezethet.

**Célkitűzés:** Vizsgálatunkban arra szeretnénk választ kapni, hogy a thrombocyta funkcióval összefüggésbe hozható miRNS-ek expressziója hogyan változik DM2-ben és obezitásban, korban és nemben illesztett kontroll csoporthoz képest.

**Anyagok és módszerek:** Jelen tanulmányban 26 DM2, 19 obez és 23 egészséges kontroll személy fehérvérsejt depletált vérlemezke, valamint plazma mintáiban analizáltunk 6 különböző sejthez kötött és keringő miRNS-t. A leukocyták eltávolításához CD45 ellenes antitesttel bevont mágneses gyöngyöket (Invitrogen) használtunk, a miRNS expressziókat UPL-alapú RT-qPCR módszerrel (Roche) határoztuk meg. Az eredmények normalizálására az RNU43 referenciagén kópiaszámát használtuk. A thrombocyta aktivációs markereket (P-selectin, CD40L, mikropartikula szám), és a felszíni GPIIb és GPIX pozitivitást áramlási citometriával vizsgáltuk. A plazmák von Willebrand faktor antigén (vWFAg) koncentrációit immunturbidimetriával, míg a szolubilis VCAM-1-et ELISA módszerrel mértük.

**Eredmények:** A thrombocyta eredetű miRNS-ek expressziója szignifikánsan csökkent DM2-ben a kontrollokhöz viszonyítva ( $p < 0.031$ ), azonban a miR-223, miR-26b, miR-10a és miR-24 szintje jelentősen magasabb volt ( $p < 0.04$ ) obezitásban. DM2-ben az emelkedett P-selectin pozitivitással járó fokozott thrombocyta aktivációs állapottal a miR-223 ( $r = -0.311$ ;  $p = 0.040$ ), miR-26b ( $r = -0.349$ ;  $p = 0.020$ ) és miR-24 ( $r = -0.304$ ;  $p = 0.045$ ) szignifikáns, negatív korrelációt mutatott. A magas plazma vWFAg koncentrációt jelentősen befolyásolhatja a keringő miR-24 ( $r = -0.331$ ;  $p = 0.018$ ) és miR-424 ( $r = -0.262$ ;  $p = 0.06$ ) DM2-ben. A diabeteses betegek mikropartikulái a kontrollokhöz képest magasabb miR-26b ( $p = 0.039$ ) és miR-223 ( $p = 0.053$ ) szintje magyarázatot adhat a csökkent vérlemezke miRNS expresszióra. Végül, ezen betegekben a mérsékelten emelkedett VCAM-1 koncentrációk és a keringő miR-126 közötti szoros kapcsolatot nem tudtuk igazolni ( $r = -0.177$ ;  $p = 0.215$ ).

**Összefoglalás:** Különösen az előrehaladott metabolikus betegségekre jellemző kóros thrombocyta és endothelsejt aktivációs folyamatok kialakulását és fenntartását a miRNS-ek expressziójának változása nagy mértékben befolyásolhatja, bizonyos fehérjék kifejeződésén keresztül. Ugyanakkor további magyarázatot igényel a pre-diabeteses obezeknél tapasztalt emelkedett thrombocyta miRNS expressziók kialakulása.