



# Renal Transplantasyon Sonrası Greft Fonksiyonlarının Takibinde MikroRNA'ların Rolü

## *The Role of MicroRNAs in Monitoring Post Renal Transplantation Graft Functions*

Merve Anapalı, Eda Balkan

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Erzurum, Türkiye

### Özet

Renal transplantasyon, son evre böbrek yetmezliği görülen hastalarda yaşam kalitesini artıran en etkili tedavi yöntemidir. Organ ve doku fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, yeni cerrahi tekniklerinin geliştirilmesi, her bir hasta için uygulanan immüno-supresif ve antimikrobiyal tedavi protokolleri transplantasyonun başarısını her geçen gün artırmaktadır. mikroRNA'lar (miR) transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenleyen küçük endojen RNA'lardır. Son yıllarda miR'ların kronik böbrek hastaları, hemodiyaliz hastaları ve transplantasyon sonrası akut rejeksiyon görülen hastalardaki rolü dikkate alındığında nefroloji alanında miR'lar önemli olarak değerlendirilmektedir. miR'ların transplantasyon öncesi ve sonrası değişen ekspresyon seviyeleri ile miR'lar akut rejeksiyonunun tespiti ve greft hasarının en aza indirilmesinde önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir. Biyopsi örneklerinin yanı sıra serum, plazma ve idrar gibi diğer vücut sıvılarından da izole edilebilmektedir. Serum ve idrardan izole edilen miR'ların immünolojik mekanizmalarla ilişkisinin aydınlatılması yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ve greft fonksiyonunun daha detaylı incelenmesine olanak sağlayacaktır. Bu çalışmada renal transplantasyonla ilişkili miR'ları derlemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Rejeksiyon; biyobelirteç; immün tolerans; mikroRNA; renal transplantasyon.

### Abstract

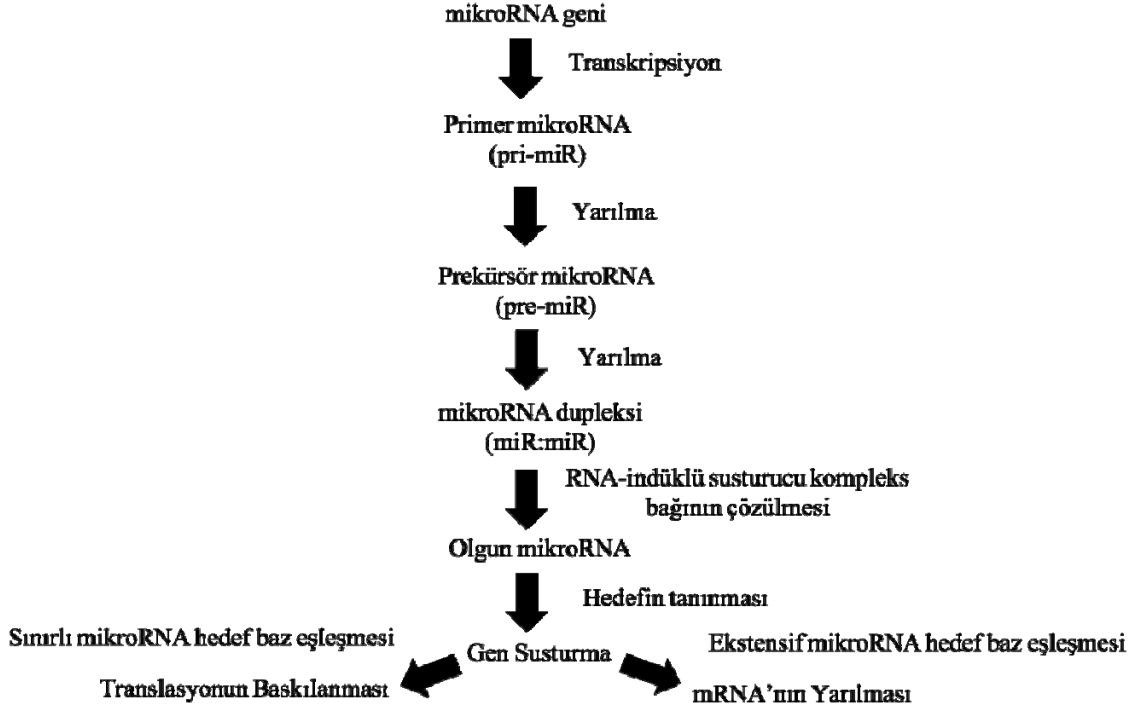
Renal transplantation is the most effective treatment method that improves the quality of life of patients with end stage renal disease. Better understanding of organ and tissue functions, development of new surgical techniques, immunosuppressive and antimicrobial treatment protocols performed for each patient increase the achievement of transplantation day by day. MicroRNAs (miRs) are small endogenous RNAs that regulate post-transcriptional gene expression. In recent years, the role of miRs in nephrology in chronic kidney patients, hemodialysis patients and patients with acute rejection after transplantation is considered as significant. miRs have become an important biomarker in detecting acute rejection and minimizing graft damage with varying expression levels of miRs before and after transplantation. In addition to biopsy specimens, it can also be isolated from other body fluids such as serum, plasma and urine. Elucidating of relationship of immunological mechanisms and miRs isolated from serum and urine may allow the development of new treatment methods and more detailed examination of the graft function. In this study, we aim to explain miRs which related renal transplantation.

**Keywords:** Acute rejection; biomarker; immunotolerance; microRNA; renal transplantation.

### Giriş

Renal transplantasyon, son evre böbrek hastalığına sahip pek çok hasta için yaşam kalitesini artırmak adına uygulanan en etkili tedavi yöntemlerinden biridir (1). Avantajlarına rağmen transplantasyon sonrası görülen akut rejeksiyon greft hasarıyla ilişkili olarak organ hasarına neden olabilmektedir (2). Mikrovasküler endotelial hücreler akut rejeksiyonun neden olduğu hasara karşı oldukça duyarlıdır. Alloimmün cevap sonrası üretilen sitokin ve büyüme faktörleri endotelial hücre aktivasyonuna ve mikrovasküler destabilizasyona neden olmaktadır (3-5). Rejeksiyon daimi endotelial hücre hasarıyla sonuçlanabilmektedir. Tüm bunlar mikro damar sisteminin kaybına, kronik iskemiye, hücre ölümüne

(6), interstitial fibrozis/tubular atrofiye (IF/TA) ve greftte fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (3-5). Transplantasyon sonrası görülen renal iskemi reperfüzyon hasarı artan morbidite ve mortalite oranıyla ilişkili olarak organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olan önemli risk faktörlerinden biridir. İskemi reperfüzyon hasarının bir sonucu olarak görülen akut tubuler nekrozis akut rejeksiyonun ve greft fonksiyon bozukluğunun diğer sebeplerinin teşhisini zorlaştırmaktadır (7). Gecikmiş greft fonksiyonu artan kronik allogreft nefropati riski, diyaliz süresinde uzama ve yeniden transplantasyon ile ilişkilidir (8). Gecikmiş greft fonksiyonu, transkripsiyonel seviyede algılanan stres faktörlerine yanıt olarak fizyolojik dengesini koruma süreci olarak kendini göstermektedir.



Resim 1. MikroRNA'nın olgunlaşması ve fonksiyonu (Kaynak 16)'dan Türkçe'leştirilerek.

**Tablo 1:** Rejeksiyon durumunda miR ekspresyon seviyeleri (↑: Artan ekspresyon, ↓: Azalan ekspresyon) (60).

miR	Akut Rejeksiyon	T Hücre Aracılı Akut Rejeksiyon	IF/TA	Antikor Aracılı Rejeksiyon	Gecikmiş Greft Fonksiyonu
miR-155	↑			↑	
miR-146a/b	↑			↑	
miR-21			↑	↑	↑
miR-181a	↑				
miR-142-5p/3p	↑		↑	↑	
miR-223	↑				
miR-10b	↑	↑			

Bu süreçle birlikte gecikmiş greft fonksiyonuna giren organlarda kodlanmayan RNA ve pseudogen ekspresyonunda artış meydana gelmektedir (9). Rejeksiyon organ hasarına neden olan adaptif ve doğal immün sistem hücrelerinin grefte sızmasıyla birlikte greft kaybına neden olmaktadır (10). Allogreft rejeksiyonu önlemek adına hastalara uzun süreli immünsupresif ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Kısa süreli sağkalımda etkili olmasına rağmen yan etkileri uzun vadede greft sağkalımı üzerinde negatif etki oluşturmaktadır. Bu sebeple, immün toleransı

artırmaya yönelik alternatif tedavi yöntemleri gün geçtikçe artmaktadır.

### MikroRNA

MikroRNA (miR)'lar gen ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumlu 20-25 nükleotid uzunluğunda küçük kodlanmayan RNA fragmentleridir (11). Tek bir miR birden çok haberci RNA (mRNA)'yı negatif olarak düzenleyebilmektedir. miR'lar hücre gelişimi, proliferasyon, farklılaşma

TGF- $\beta$ , endotelin, vasküler endotelial büyüme faktörü ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) aracılığıyla anjiyogenesis regülasyonu ve hücreler arası kaskad sinyalinde rol oynayan genlerin baskılanması gibi pek çok biyolojik süreçte rol oynamaktadır (12, 13). miR'lar nükleusta ribonükleaz polimeraz II (RNA Pol II) tarafından uzun primer miR transkripti olarak sentezlenmektedir. Daha sonra ribonükleaz III (Drosha) ve DGCR8 enzimleri ile daha kısa prekürsör miR'lara ayrılmaktadır (14). miR'lar exportin-5 aracılığıyla nükleustan sitoplazmaya taşındıktan sonra sitoplazmada olgunlaşmaktadır. Dicer sitozolde bulunan bir enzimdir ve prekürsör miR'dan olgun miR oluşumunu sağlamaktadır (15). Sitoplazmada prekürsör miR'lar RNaz III Dicer ile 19-25 nükleotidlik RNA dupleksleri oluşturacak şekilde işlenmektedir. miR'lar protein sentezinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığından ekspresyonlarının tespit edilmesi normal ve hastalık durumlarında organların fizyolojisi hakkında bilgi vermektedir. miR ekspresyonu organlarda farklılık gösterdiğinden her bir organ doku spesifik miR içermektedir. Doku spesifik miR'ların yanı sıra çoğu miR birden çok organda bulunmaktadır (17). Biyopsi numunelerinin dışında miR'lar serum, plazma, idrar gibi vücut sıvılarında tespit edilebilmektedir (18, 19). İdrardan elde edilen miR'ların akut renal allogreft rejeksiyonunun en kolay ve ulaşılabilir biyobelirteci olduğu bildirilmiştir. Lorenzen ve ark akut T hücre aracılı rejeksiyon görülen böbrek transplant hastalarının idrarlarında miR-210 ekspresyon seviyesinde azalma meydana geldiğini bildirmiştir (20).

### MikroRNA'lar ve Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon ve renal fonksiyon greftteki miR seviyesi ile öngörülebilir. Kalp, akciğer, dalak, kas ve prostatla kıyaslandığında böbrekte miR-192, miR-194, miR-204, miR-215 ve miR-216 seviyesinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (21). Kontrol grubu ile kıyaslandığında akut rejeksiyon görülen hastaların miR-142-5p, miR-155 ve miR-223 ekspresyon seviyelerinde artış görüldüğü rapor edilmiştir (12). Ekspresyon artışı ile birlikte intragreft CD3 ve CD20 mRNA seviyelerinde görülen korelasyon bu miR'ların grefte sızan immün hücrelerden orijinlendiği destekler niteliktedir (12). Farklı araştırmacılar da miR-142-5p, miR-155 (13) ve miR-223 (22, 23) ekspresyonlarıyla ilişkili olarak benzer sonuçları rapor etmiştir. Vitalone ve ark (24) T hücre aracılı rejeksiyonda tubulitis ve interstitial inflamasyonla ilişkili 19 miR bildirmiştir. Oghumu ve ark (23) akut piyelonefritle kıyaslandığında akut rejeksiyon görülen hastaların greftlerinde eksprese olan farklı 25 miR rapor etmiştir. miR-23-3p (13), miR-30a-5p (12) ve miR-30d-5p (12), miR-30c-5p (12) ve miR-99b-5p (13) gibi T hücre

aracılı rejeksiyon görülen greftlerde regülasyonu azalan miR'ların akut piyelonefrit hastalarında regülasyonlarının arttığı bildirilmiştir. İnflamasyon, apoptoz, kemokin, sitokin ve interlökin sinyalinde görülen miR-146-5p, miR-182, miR-21-3p, miR-1228 ve let-7i'nin artan regülasyonu antikör aracılı rejeksiyon görülen greftlerde rapor edilmiştir (13). Rascio ve ark kronik antikör aracılı rejeksiyon görülen böbrek transplant hastalarından ve normal allogreftlerden izole edilen periferik kan mononükleer hücrelerle (PBMC) yapılan mRNA ve miR ekspresyon analizi ile 4 miR'nun tip I interferon (IFN) sinyal ağında rol oynayan 6 mRNA'yı düzenlediğini bildirmiştir (25).

**miR-155:** miR-155 edinsel immünite ve antikör aracılı T hücre cevabının düzenlenmesinde regülatör olarak görev almaktadır (26). miR-155, Toll benzeri reseptör (TLR) ligandları tarafından immün hücre soylarında regülasyonu artırdığından inflamasyonla direkt olarak ilişkilidir (26). Antijenle karşılaştıktan sonra T ve B hücrelerinde miR-155 transkriptinin ekspresyonu ve olgunlaşması artmaktadır (27). Renal allogreftlerde akut rejeksiyon boyunca miR-155 ekspresyonu artmaktadır. Bu sebeple miR-155 T hücre polarizasyonunu tetiklemektedir. miR-155 knockout farelerde immünizasyon sonrası bakterilere karşı immün cevapta yetersizlik görülmektedir (27). miR-155 Th1/Th2 hücre farklılaşmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. miR-155-eksik T hücreler IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretiminde yetersizdir. Bu T hücreleri Th2 soyuna doğru farklılaşma eğilimi göstermektedir (28). Th2 hücreleri üzerindeki etkisinin yanı sıra miR-155'in CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde IFN- $\gamma$  sinyalini inhibe ederek Th1 farklılaşmasına da katkı sağlayabildiği bildirilmiştir (29). Th1 hücreleri transplant rejeksiyonuna katılan baskın hücrelerdir (30). miR-155'in allogreft rejeksiyonunu zayıflatarak transplant toleransını artırabildiği bildirilmiştir (31). Th2 hücreleri antikör aracılı rejeksiyon gibi diğer immün cevap yollarını tetikleyebilir. Dahası, scid farelerine yapılan deri allogreft nakillerinde Th2 hücre transferinin akut rejeksiyonla sonuçlandığı rapor edilmiştir (32). Regülatör T hücreleri (Tregs) pek çok immün cevabı kontrol ederek transplant rejeksiyonunun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. miR'ların Treg aktivitesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Dicer eksik farelerde Treg hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ile birlikte ölümcül otoimmünite görülmektedir (33, 34). Foxp3'ün direkt hedefi olan miR-155 Treg hücrelerinde eksprese edilmektedir (35). Çalışmalar Treg hücrelerindeki yüksek miktarda miR-155 ekspresyonunun Foxp3 tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. miR-155 Treg homeostazının sürdürülmesinde önemli role sahiptir (36).

**miR-146a/b:** Misra ve ark miR-146 mutasyonunun rejeksiyon için risk faktörü olduğunu bildirmiştir (37). miR-146a ekspresyonu sitokinlere karşı verilen cevapta yüksek oranda artmaktadır. Spesifik olarak, insanlardaki aktif CD8<sup>+</sup> T hücreleri IL-2 ya da IL-15'e maruz bırakıldığında miR-146a regülasyonunda artış görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca, naif ve hafıza CD8<sup>+</sup> T hücre alt tiplerinin belirli miR'ları farklı seviyede eksprese ettiği ve hafıza T hücre alt tipinde yüksek oranda miR-146a'nın regülasyonunun arttığı bildirilmiştir (38). miR-146a'nın NFκB/C-X-C motif kemokin ligand 8 yolağının azalan regülasyonu ile tubüler hücrelerde inflamasyonun negatif düzenleyicisi olarak rol aldığı rapor edilmiştir (39). Kontrol grubuyla kıyaslandığında akut rejeksiyon görülen hastalarda miR-146a/b seviyesinde artış görüldüğü tespit edilmiştir. miR-146a/b'nin T-helper (Th)1 hücreleri için spesifik miR olduğu düşünülmektedir. miR-146a/b naif T hücrelerinde düşük seviyede eksprese edilmektedir ve miR-146a/b'nin Th1 hücre olgunlaşması boyunca regülasyonu artmaktadır (40). Milhoransa ve ark (41) gecikmiş greft fonksiyonu görülen hastaların renal doku biyopsilerinde miR-146a-5p ekspresyon seviyesinde artış görüldüğünü bildirmiştir. Fraile ve ark kontrol grubu ile kıyaslandığında akut karaciğer hasarı görülen hastalarda miR-146a-5p ekspresyon seviyesinde artış görüldüğünü rapor etmiştir. Tüm bunlar böbrek spesifik miR-146'nın rejeksiyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir.

**miR-21:** Th17 hücreleri allogreft rejeksiyonu ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. İnsanlarda ve farelerde Th17 hücrelerinin lenf nodlarında biriktiği ve rejeksiyon görülen greftte sızdığı bildirilmiştir (42). Hücrel immün cevap transplant rejeksiyonunda kritik öneme sahiptir. Th17 hücreleri kronik böbrek rejeksiyonu, greft versus host hastalığı (GVHD) ve akciğer transplant rejeksiyonu gibi greft rejeksiyon sürecinde inflamasyon sürecinin değerlendirilmesinde merkezi rol oynamaktadır (43). Bloke edilen IL-17'nin allogreft canlılığının uzatılması ile ilişkili olabileceği dolayısıyla Th17 hücrelerinin allogreft rejeksiyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (42). IL-17A aktivitesinin nötralizasyonunun transplant rejeksiyonunu azalttığı bildirilmiştir. Th17 hücrelerinin yanı sıra Th1 ve Th2 gibi diğer efektör T hücreleri de greft rejeksiyonu ile ilişkilidir (44). miR-21 otoimmün hastalıkların gelişiminde kritik rol oynamaktadır (45, 46). Farelerde görülen miR-21 eksikliğinin Th17 hücrelerinin farklılaşmasını etkilediği bildirilmiştir (47). Khalid ve ark (48) artan miR-21 seviyesinin gecikmiş greft fonksiyonu gösteren hastalarda transplantasyondan sonraki ilk 5 günde tespit edilebildiğini rapor etmiştir. Gniewkiewicz ve ark (49) idrardan elde edilen miR-21'in IF/TA ve renal

allogreft disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

**miR-181a:** T hücrelerinde miR-181a T hücre seleksiyonu ve duyarlılığında modülatör olarak rol almaktadır (50). miR-181a'nın hematopoetik progenitör hücrelerde T ve B hücre gelişimine etki ettiği bildirilmiştir (51). Progenitör hücrelerdeki ekspresyonuna ek olarak miR-181a timusta da yüksek oranda eksprese edilmektedir (51). miR-181a Th2 hücrelerinin TCR-aracılı antijen cevabını pozitif olarak düzenlemektedir. T hücre aktivasyonu ile ilişkili olarak miR-181a'nın T hücre cevabının (TCR) sinyal eşliğini ve kuvvetini değiştirerek T hücre duyarlılığını düzenlediği gösterilmiştir. miR-181a'nın erken T hücre aktivasyonu boyunca regülasyonu artmaktadır. DUSP5, DUSP6, SH2 domain içeren protein tirozin fosfataz 2 (SHP2) ve TCR sinyalini negatif olarak düzenleyen reseptör olmayan tip 22 (PTPN22) gibi protein fosfataz grubunu regülasyonunu azaltarak TCR sinyal kuvvetini artırmaktadır (50). Bu sebeple miR-181a azalan ekspresyonunun TCR sinyalinde ve alloantijenlere karşı T hücre aktivitesinde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

**miR-142-5p/3p:** miR-142-5p hematopoetik kök hücrelerde yüksek miktarda eksprese edildiğinden miR-142-5p/3p'nin böbrekte inflamatuvar hücrelerin akışına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (52). T hücre biyobelirteci olan CD3 ve miR-142-5p arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Artan miR-142-5p'nin ekspresyonunun hücre aracılı immün cevapla ilişkili 41 genin azalan regülasyonu ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (53). miR-142-3p'nin hem akut rejeksiyonda (12) hem de IF/TA (54) da regülasyonunun arttığı bildirilmiştir. miR-142-3p ağırlıklı olarak hematopoetik hücrelerde bulunmaktadır (17) ve CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin artan regülasyonu (55) ile ısı şok proteini olan HSP70'in azalan regülasyonu (56) ile ilişkilidir.

**miR-223:** miR-223 spesifik olarak nötrofil ve makrofajlarda eksprese edilirken monosit ve lenfositlerde eksprese edilmemektedir (57). miR-223 myeloid progenitör proliferasyonunun promotörü olarak bilinen Mef2c'nin azalan regülasyonu ile nötrofillerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını negatif olarak düzenlemektedir (10). miR-223 knockout fare modelinde LPS maruziyeti sonrası nötrofil sayısında artış, akciğerde inflamasyon ve doku hasarı bildirilmiştir (58). Akut rejeksiyon görülen hastalardan alınan böbrek biyopsi örneklerinde miR-223 ekspresyon seviyesinde artış görüldüğü rapor edilmiştir (12). Diğer bir çalışmada akut rejeksiyon görülen biyopsilerde T hücreleri, B hücreleri ve monositlerde eksprese edilen miR-223 seviyesinde artış tespit edilmiştir (52). miR-223, miR142-5p, miR-155 intragreft seviyeleri ile CD3 ve CD20 kodlayan mRNA'lar arasında pozitif ilişki bulunmuştur (12).

**miR-10b:** Anglicheau ve ark miR-10b'in greft fonksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (12). miR-10b, apoptoz indükleyicisi BCL2L1'in ekspresyonunu düzenleyen böbrek spesifik miR'lerden biridir. miR-10b'nin azalan regülasyonu direkt olarak BCL2L1 ekspresyonunu baskılamaktadır. İnsan renal glomerüler endotel hücrelerine miR-10b'nin transfeksiyonunun endotel hücre apoptozu, pro/inflamatuar sitokinlerin salınımı (IL-6, TNF-alfa, IFN-gamma ve CCL2) ve makrofajların kemotaksisi dahil olmak üzere akut allogreft red ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (59). Renal-tubul spesifik NKCC-2 mRNA ile insan renal epitelyal hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen miR-10b ve miR-30-3p arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (12). Akut rejeksiyon boyunca değişen miR ekspresyonları ile birlikte grefte infiltre olan immün hücrelerin ve renal parenkimal hücrelerin oranı değişmektedir (10).

## Sonuç ve Öneriler

Renal transplantasyon son evre böbrek hastaları için etkili bir tedavi yöntemidir. Renal transplantasyon hastalarında greft kaybını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Greft kaybını önlemenin en önemli yolu grefte karşı immünolojik toleransın gelişmesidir. İmmüsupresan ajanlarla uygulanan tedavi protokolleri ile rejeksiyon riski azaltılmaya çalışılmaktadır. miR'lar mRNA'ların 3' ucuna bağlanarak protein translasyonunu inhibe ederek mRNA degradasyonuna neden olmaktadır. miR'lar hücre gelişimi, proliferasyon, apoptoz gibi biyolojik süreçlerin yanı sıra immün hücrelerin aktivasyonu, immün yanıt ve immün yanıtın regülasyonu gibi pek çok yolakta rol oynamaktadır. miR'ların immün sistemdeki rolü gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Literatürdeki çalışmalarla renal transplantasyon sonrası rejeksiyon görülen hastalardan alınan biyopsi örnekleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında böbrek spesifik miR'ların ekspresyonlarında meydana gelen değişimler bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalar miR'ların renal transplantasyon ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Renal transplantasyon yapılan hastalarda greft fonksiyonlarının takibi için girişimsel olmayan ve uygulama kolaylığı olan biyobelirteç bulmak biyopsi alım esnasında gerçekleştirilecek komplikasyonları en aza indirmek adına önemli bir hedefdir. Biyopsi örneklerinden yapılan miR analizlerinin yanı sıra serum ya da idrardan izole edilen miR'lar greft fonksiyonlarının takibinde girişimsel olmayan ve takibi kolaylaştıran önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir. Greft sağkalımına pozitif katkı sağlayan ve immünolojik toleransı hedefleyen immün terapilerin rolü gün geçtikçe artmaktadır. Girişimsel olmayan ve uygulama kolaylığı ile serum ve idrardan izole edilen miR'ların immünolojik mekanizmalarla ilişkisinin

aydınlatılması yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Oluşturulacak miR panelleri ile renal transplantasyon yapılan olgularda bu miR'ların ilişkili diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin greft fonksiyonunun daha detaylı incelenmesine olanak sağlayacaktır. Bu sebeple, miR'ların nakil sonrası greft takibi açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

**Finansal destek:** Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarların bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Yazar katkıları:** 1.Konsept EB, 2.Literatür Taraması MA, 3.Yazma MA, 4.Yazma-İnceleme ve Revizyon EB, MA, 5.Kritik İnceleme EB

## Kaynaklar

1. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(6):1293-1296.
2. Gupta G, Womer KL. Profile of belatacept and its potential role in prevention of graft rejection following renal transplantation. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:375-382.
3. Bruneau S, Woda CB, Daly KP, Boneschanski L, Jain NG, Kochupurakkal N, et al. Key Features of the Intragraft Microenvironment that Determine Long-Term Survival Following Transplantation. *Front Immunol* 2012;3:54.
4. Contreras AG, Briscoe DM. Every allograft needs a silver lining. *J Clin Invest* 2007;117(12):3645-3648.
5. Reinders ME, Rabelink TJ, Briscoe DM. Angiogenesis and endothelial cell repair in renal disease and allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):932-942.
6. Long DA, Norman JT, Fine LG. Restoring the renal microvasculature to treat chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(4):244-250.
7. Rosen S, Stillman IE. Acute tubular necrosis is a syndrome of physiologic and pathologic dissociation. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(5):871-875.
8. Lim WH, McDonald SP, Russ GR, Chapman JR, Ma MK, Pleass H, et al. Association Between Delayed Graft Function and Graft Loss in Donation After Cardiac Death Kidney Transplants-A Paired Kidney Registry Analysis. *Transplantation* 2017;101(6):1139-1143.
9. Ledeganck KJ, Gielis EM, Abramowicz D, Stenvinkel P, Shiels PG, Van Craenenbroeck AH. MicroRNAs in AKI and Kidney

- Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(3):454-468.
10. Spiegel JC, Lorenzen JM, Thum T. Role of microRNAs in immunity and organ transplantation. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e37.
  11. Metzinger-Le Meuth V, Fourdinier O, Charnaux N, Massy ZA, Metzinger L. The expanding roles of microRNAs in kidney pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(1):7-15.
  12. Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, Hummel A, Snopkowski C, Dadhania D, et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(13):5330-5335.
  13. Wilflingseder J, Regele H, Perco P, Kainz A, Soleiman A, Muhlbacher F, et al. miRNA profiling discriminates types of rejection and injury in human renal allografts. *Transplantation* 2013;95(6):835-841.
  14. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(2):126-139.
  15. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004;23(20):4051-4060.
  16. Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics* 2010;11(7):537-561.
  17. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Iovino N, Aravin A, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007;129(7):1401-1414.
  18. Gupta SK, Bang C, Thum T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3(5):484-488.
  19. Kumarswamy R, Anker SD, Thum T. MicroRNAs as circulating biomarkers for heart failure: questions about MiR-423-5p. *Circ Res* 2010;106(9):e8; author reply e9.
  20. Lorenzen JM, Volkmann I, Fiedler J, Schmidt M, Scheffner I, Haller H, et al. Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2011;11(10):2221-2227.
  21. Sun Y, Koo S, White N, Peralta E, Esau C, Dean NM, et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Res* 2004;32(22):e188.
  22. Soltaninejad E, Nicknam MH, Nafar M, Ahmadpoor P, Pourrezaghali F, Sharbafi MH, et al. Differential expression of microRNAs in renal transplant patients with acute T-cell mediated rejection. *Transpl Immunol* 2015;33(1):1-6.
  23. Oghumu S, Bracewell A, Nori U, Maclean KH, Balada-Lasat JM, Brodsky S, et al. Acute pyelonephritis in renal allografts: a new role for microRNAs? *Transplantation* 2014;97(5):559-568.
  24. Vitalone MJ, Sigdel TK, Salomonis N, Sarwal RD, Hsieh SC, Sarwal MM. Transcriptional Perturbations in Graft Rejection. *Transplantation* 2015;99(9):1882-1893.
  25. Rascio F, Pontrelli P, Accetturo M, Oranger A, Gigante M, Castellano G, et al. A type I interferon signature characterizes chronic antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *J Pathol* 2015;237(1):72-84.
  26. Thai TH, Calado DP, Casola S, Ansel KM, Xiao C, Xue Y, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science* 2007;316(5824):604-608.
  27. O'Connell RM, Kahn D, Gibson WS, Round JL, Scholz RL, Chaudhuri AA, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity* 2010;33(4):607-619.
  28. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007;316(5824):608-611.
  29. Banerjee A, Schambach F, DeJong CS, Hammond SM, Reiner SL. Micro-RNA-155 inhibits IFN-gamma signaling in CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2010;40(1):225-231.
  30. D'Elia MM, Josien R, Manghetti M, Amedei A, de Carli M, Cuturi MC, et al. Predominant Th1 cell infiltration in acute rejection episodes of human kidney grafts. *Kidney Int* 1997;51(6):1876-1884.
  31. Shan J, Feng L, Luo L, Wu W, Li C, Li S, et al. MicroRNAs: potential biomarker in organ transplantation. *Transpl Immunol* 2011;24(4):210-215.
  32. Matesic D, Valujskikh A, Pearlman E, Higgins AW, Gilliam AC, Heeger PS. Type 2 immune deviation has differential effects on alloreactive CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol* 1998;161(10):5236-5244.
  33. Zhou X, Jeker LT, Fife BT, Zhu S, Anderson MS, McManus MT, et al. Selective miRNA disruption in T reg cells leads to uncontrolled autoimmunity. *J Exp Med* 2008;205(9):1983-1991.
  34. Liston A, Lu LF, O'Carroll D, Tarakhovskiy A, Rudensky AY. Dicer-dependent microRNA

- pathway safeguards regulatory T cell function. *J Exp Med* 2008;205(9):1993-2004.
35. Cobb BS, Hertweck A, Smith J, O'Connor E, Graf D, Cook T, et al. A role for Dicer in immune regulation. *J Exp Med* 2006;203(11):2519-2527.
  36. Lu LF, Thai TH, Calado DP, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, et al. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein. *Immunity* 2009;30(1):80-91.
  37. Misra MK, Pandey SK, Kapoor R, Sharma RK, Agrawal S. Genetic variants of MicroRNA-related genes in susceptibility and prognosis of end-stage renal disease and renal allograft outcome among north Indians. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24(9):442-450.
  38. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell* 2010;142(6):914-929.
  39. Amrouche L, Desbuissons G, Rabant M, Sauvaget V, Nguyen C, Benon A, et al. MicroRNA-146a in Human and Experimental Ischemic AKI: CXCL8-Dependent Mechanism of Action. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):479-493.
  40. Monticelli S, Ansel KM, Xiao C, Socci ND, Krichevsky AM, Thai TH, et al. MicroRNA profiling of the murine hematopoietic system. *Genome Biol* 2005;6(8):R71.
  41. Milhoransa P, Montanari CC, Montenegro R, Manfro RC. Micro RNA 146a-5p expression in Kidney transplant recipients with delayed graft function. *J Bras Nefrol* 2019;41(2):242-251.
  42. Heidt S, Segundo DS, Chadha R, Wood KJ. The impact of Th17 cells on transplant rejection and the induction of tolerance. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(4):456-461.
  43. Wang H, Fan H, Tao J, Shao Q, Ding Q. MicroRNA-21 silencing prolongs islet allograft survival by inhibiting Th17 cells. *Int Immunopharmacol* 2019;66:274-281.
  44. Agorogiannis EI, Regateiro FS, Howie D, Waldmann H, Cobbold SP. Th17 cells induce a distinct graft rejection response that does not require IL-17A. *Am J Transplant* 2012;12(4):835-845.
  45. Sheedy FJ. Turning 21: Induction of miR-21 as a Key Switch in the Inflammatory Response. *Front Immunol* 2015;6:19.
  46. Wang S, Wan X, Ruan Q. The MicroRNA-21 in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* 2016;17(6).
  47. Shi C, Liang Y, Yang J, Xia Y, Chen H, Han H, et al. MicroRNA-21 knockout improve the survival rate in DSS induced fatal colitis through protecting against inflammation and tissue injury. *PLoS One*. 2013;8(6):e66814.
  48. Khalid U, Newbury LJ, Simpson K, Jenkins RH, Bowen T, Bates L, et al. A urinary microRNA panel that is an early predictive biomarker of delayed graft function following kidney transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):3584.
  49. Gniewkiewicz MS, Paszkowska I, Gozdowska J, Czerwinska K, Sadowska-Jakubowicz A, Deborska-Materkowska D, et al. Urinary MicroRNA-21-5p as Potential Biomarker of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy (IFTA) in Kidney Transplant Recipients. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(2):113.
  50. Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, et al. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell* 2007;129(1):147-161.
  51. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science* 2004;303(5654):83-86.
  52. Merkerova M, Belickova M, Bruchova H. Differential expression of microRNAs in hematopoietic cell lineages. *Eur J Haematol* 2008;81(4):304-310.
  53. Danger R, Paul C, Giral M, Lavault A, Foucher Y, Degauque N, et al. Expression of miR-142-5p in peripheral blood mononuclear cells from renal transplant patients with chronic antibody-mediated rejection. *PLoS One* 2013;8(4):e60702.
  54. Scian MJ, Maluf DG, David KG, Archer KJ, Suh JL, Wolen AR, et al. MicroRNA profiles in allograft tissues and paired urines associate with chronic allograft dysfunction with IF/TA. *Am J Transplant* 2011;11(10):2110-22.
  55. Zhou Q, Haupt S, Prots I, Thummler K, Kremmer E, Lipsky PE, et al. miR-142-3p is involved in CD25+ CD4 T cell proliferation by targeting the expression of glycoprotein A repetitions predominant. *J Immunol* 2013;190(12):6579-6588.
  56. MacKenzie TN, Mujumdar N, Banerjee S, Sangwan V, Sarver A, Vickers S, et al. Triptolide induces the expression of miR-142-3p: a negative regulator of heat shock protein 70 and pancreatic cancer cell proliferation. *Mol Cancer Ther* 2013;12(7):1266-1275.
  57. Fukao T, Fukuda Y, Kiga K, Sharif J, Hino K, Enomoto Y, et al. An evolutionarily conserved mechanism for microRNA-223 expression revealed by microRNA gene profiling. *Cell* 2007;129(3):617-631.

58. Johnnidis JB, Harris MH, Wheeler RT, Stehling-Sun S, Lam MH, Kirak O, et al. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223. *Nature* 2008;451(7182):1125-1129.
59. Liu X, Dong C, Jiang Z, Wu WK, Chan MT, Zhang J, et al. MicroRNA-10b downregulation mediates acute rejection of renal allografts by derepressing BCL2L1. *Exp Cell Res* 2015;333(1):155-163.
60. Zununi S, Ardalan M. MicroRNA and Renal Allograft Monitoring. *Nephrourol Mon* 2013;5(3):783-786.