

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL IV, BIOCHIMIE**

ADINA-IULIANA MILCU



TEZĂ DE DOCTORAT

**Implicațiile modificărilor microARN
la nivel ocular**

REZUMAT

Conducător de doctorat

.PROF.UNIV.DR. ANGHEL ANDREI

**Timișoara
2024**

REZUMAT

Introducere

Vederea este simțul nostru cel mai important și joacă un rol cheie în fiecare etapă a vieții noastre. Orice om, dacă trăiește suficient de mult, va experimenta cel puțin o boală oculară în timpul vieții. În timp ce unele afecțiuni oculare nu provoacă de obicei tulburări de vedere, cum ar fi blefarita, conjunctivita sau sindromul ochiului uscat, altele pot provoca defecte vizuale grave, cum ar fi cataracta, degenerescența maculară legată de vârstă, glaucomul și retinopatia diabetică.

În raportul său inaugural World Vision 2019, Organizația Mondială a Sănătății, pentru a îmbunătăți accesul la serviciile de îngrijire oftalmică și pentru a consolida îngrijirea oftalmică în sistemele de sănătate din întreaga lume, a recomandat includerea îngrijirii oftalmice în procesul universal de protejare a sănătății.

În 2020, la nivel global, s-a estimat că 94 de milioane de persoane au suferit un impact vizual moderat până la sever sau chiar orbire din cauza cataractei, această boală tratabilă fiind prima cauză a orbirii. În 2021, Adunarea Mondială a Sănătății a aprobat o rezoluție prin care a cerut tuturor țărilor să ia măsuri pentru a asigura acoperirea efectivă a operațiilor de cataractă în acest deceniu, fapt ce va necesita îmbunătățiri atât în ceea ce privește accesul, cât și calitatea serviciilor.

Partea generală

Genomul eucariot produce mai mult de 100 de specii de animale ARN non-codant (ARNnc). Printre aceste, microARN-urile (miARN-urile), s-au dovedit a fi un element cheie în reglarea proceselor celulare fundamentale. MicroARN-urile (miARN-urile) sunt molecule mici ARN non-codant (cu o lungime medie de 22-25 de nucleotide), conservate evolutiv și implicate în reglarea genelor.

De la descoperire, mii de miARN au fost identificate la diferite specii, inclusiv la om, iar numărul de noi miARN continuă să crească. Se consideră că genomul uman include aproximativ 2.600 de microARN maturi care reglează cel puțin 60% din genele care codifică proteine, fapt care a indicat rolul omniprezent al miARN-urilor în procese fundamentale precum proliferarea, apoptoza, diferențierea și dezvoltarea.

Dereglaarea miARN este implicată în multe boli, cum ar fi cancer, boli cardiovasculare, tulburări neurodegenerative, iar variația genetică a miARN-urilor este legată de unele boli congenitale, cum ar fi pierderea auzului și defectele de creștere. Având în vedere importanța

lor biologică, miARN-urile sunt în prezent considerate ca noi biomarkeri ai bolilor și potențiale ținte terapeutice .

Rolul principal al miARN în corpul uman este reglarea genelor, prin medierea degradării ARNm și, de asemenea, prin regularizarea transcripției și translației , utilizând mecanisme canonice și non-canonice.

Deși majoritatea miARN-urilor au fost detectate în celule, în mod surprinzător, un număr semnificativ de miARN, cunoscute în mod obișnuit ca miARN extracelular sau miARN circulant, au fost identificate și în mediul extracelular, inclusiv în diverse fluide biologice, cum ar fi ser, plasmă, dar și urină, salivă, laptele matern, colostrul, lichidul seminal, lacrimile, lavajul bronșic, lichidul peritoneal și cefalorahidian .

Spre deosebire de miARN-urile celulare, care sunt degradate rapid (în câteva secunde) în mediul extracelular miARN-urile circulante sunt extrem de stabile , fiind rezistente la digestia ARNzei, manipularea stocării, cicluri multiple de îngheț-dezgheț sau depozitare pe termen lung la temperatura camerei .

În ultimele două decenii, numeroase studii au recunoscut valoarea clinică a miARN-urilor în diagnosticarea practică a tuturor bolilor majore, inclusiv a cancerelor, a bolilor cardiovasculare și a bolilor neurodegenerative.

Un biomarker ideal ar trebui să fie accesibil prin tehnici neinvazive, să fie suficient de sensibil pentru a distinge simptomele clinice timpurii și ar trebui să fie nedetectabil sau scăzut la persoanele sănătoase. Accesibilitatea lor neinvazivă sau minim invazivă, stabilitatea relativă, complexitatea scăzută și ușurința de detectare prin diferite tehnici, au făcut din miARN-uri circulante candidați ideali ca biomarkeri pentru mai multe boli.

În ciuda progreselor recente, încă nu se cunosc multe despre expresia miARN-urilor în țesuturile oculare umane, așa că au fost efectuate mai multe studii pentru a caracteriza toate miARN-urile prezente atât în țesutul ocular normal, cât și în cel patologic.

Pe lângă rolul lor în dezvoltarea ochilor și a maturării fotoreceptorilor, microARN-urile sunt, de asemenea, importante în homeostazia ochilor prin reglarea funcțiilor tipurilor majore de celule specifice ochiului, cum ar fi fotoreceptorii, celulele RPE, celulele ganglionare și keratocitele . Efectul microARN-urilor asupra homeostaziei oculare este confirmat și de o populație uriașă de microARN-uri exprimate în ochiul uman.

Ca și în cazul multor alte organe, microARN-urile sunt factori cheie în dezvoltarea normală și homeostazia ochiului uman, dar sunt, de asemenea, asociate și cu mai multe patologii oculare. Fiecare componentă a ochiului este reglată de microARN, care poate prin dereglare să genereze o stare de boală . Retina, coroida, sclera, corneea și cristalinul sunt principalele componente ale ochiului care pot fi afectate de dereglarea microARN, ducând la

diferite boli precum degenerescenta maculară legată de vârstă , retinopatia diabetică , retinita pigmentară, erori de refracție, cataractă, uveită, glaucom .

Studierea modificărilor miARN în bolile oculare este importantă deoarece miARN-urile au fost implicate într-o mare varietate de patologii oculare, inclusiv retinopatia diabetică, degenerescenta maculară legată de vârstă și cataracta. Înțelegând schimbările în expresia miARN în aceste boli, cercetătorii pot obține o perspectivă asupra mecanismelor etiologice și pot dezvolta noi abordări terapeutice. Unul dintre principalele motive pentru importanța studierii modificărilor miARN în bolile oculare este potențialul lor ca biomarkeri în diagnosticul și prognosticul bolii. MiARN-urile s-au dovedit a fi prezente într-o formă stabilă în diferite fluide corporale, cum ar fi lacrimile, umorul antic și umoarea vitroasă, fiind ușor accesibile în scop analitic .

Deși sistemul respirator este locul principal al leziunii SARS-CoV, diverse rapoarte sugerează că ochii pot fi afectați mai devreme sau târziu în procesul bolii infecțioase .

Dovezile disponibile sugerează că infecția cu SARS-CoV-2 poate modifica expresia miARN în țesuturile oculare, având un impact potențial asupra răspunsului imun, apoptozei și fibrozei. Aceste modificări ale expresiei miARN ar putea contribui la dezvoltarea diferitelor manifestări oculare, inclusiv conjunctivită, ochi uscat și complicații retiniene, la pacienții cu COVID-19.

Implicațiile oculare potențiale ale modificărilor expresiei miARN, induse de infecția cu SARS-COV-2, includ sensibilitatea crescută la bolile oculare precum și afectarea proceselor de vindecare oculară. Modificările în expresia miARN pot afecta, de asemenea, funcționarea sistemului imunitar ocular, ceea ce poate duce la dezvoltarea inflamației oculare și a altor afecțiuni legate de imunitate.

În plus față de tratamentele farmacologice, există și un potențial de utilizare a terapiilor bazate pe miARN pentru a viza modificările miARN induse de SARS-CoV-2 în țesuturile oculare. S-a descoperit că acești miARN sunt implicați în reglarea răspunsurilor imune și a inflamației, care sunt procese importante în dezvoltarea manifestărilor oculare. Modularea expresiei acestor tipuri de miARN modificate prin utilizarea de agoniști sau antagoniști ai miARN va ajuta la reglarea răspunsului imun în țesuturile oculare și la reducerea severității simptomelor oculare la pacienții cu COVID-19 .

În ultimii ani, patologia oculară a cunoscut diversificarea concomitent cu o agravare , generate, pe de o parte, de îmbătrânirea populației și, pe de altă parte, de situația pandemică cauzată de SARS-Cov-2.

Paradoxal, mecanismele prin care acționează procesul de îmbătrânire și respectiv infecția cu SARS-COV-2 au multe puncte în comun: disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ,

afectarea mecanismelor de aparare la nivel celular si tisular, inflamația, si deteriorarea mecanismelor de control la nivel genomic si transcriptomic.

În aceste noi condiții, este necesar să se dezvolte noi proceduri, echipamente și molecule inovatoare pentru a face față noilor provocări.

Studii recente s-au concentrat pe studierea expresiei miARN în toate țesuturile oculare. Analizele transcriptomului au evidențiat modele unice de expresie a miARN-ului în stadiul de țesut și de dezvoltare în retină, cristalini și cornee, sugerând rolul lor potențial în dezvoltare, funcție normală și progresia bolii în țesuturile oculare.

Partea specială

miARN-urile joacă un rol important în patogeneza bolilor oculare, iar studierea modificărilor acestora poate oferi informații valoroase pentru diagnosticarea bolilor, mecanismelor etiologice precum și potențiale strategii de tratament. Odată cu progresele tehnologice și dezvoltarea unor tehnici de analiză a miARN mai specifice și mai sensibile, sunt posibile cercetări suplimentare asupra modificărilor miARN în bolile oculare. Potențialul miARN-urilor ca biomarkeri și ținte terapeutice poate avea în viitor un impact semnificativ în diagnosticarea și tratamentul bolilor oculare.

Studiul nostru și-a propus noi metode de investigare și tratament în cataractă ca temă principală, evaluând atât noi posibilități de utilizare a miARN ca biomarkeri în patogeneza și evoluția cataractei cât și o analiză a strategiilor de management vitros în chirurgia cataractei.

Trecând peste perioada pandemică, SARS-Cov-2 a generat noi provocări la nivelul patologiei oculare, ochiul fiind atât o poartă de intrare, cât și o legătură cu sistemul respirator și gastrointestinal. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explora relația complexă dintre virusul SARS-COV-2 și ochiul uman. În acest context nou și provocator, studiul nostru a investigat modificările produse de virus la nivelul anumitor specii de miARN la nivel ocular.

Lucrarea de față reprezintă prima contribuție, la nivel național, legată de mecanismul implicării unor specii particulare de miARN în cataractă, concomitent cu investigarea mecanismului molecular, la nivelul acestor specii de miARN, al implicării diabetului în patologia cataractei diabetice.

Studiul și-a propus identificarea biomarkerilor și a tintelor terapeutice moleculare (molecular therapeutic target), de tip miARN, în evaluarea și tratarea unor afecțiuni oculare. MicroARN-urile, molecule mici de ARN non codant care joacă un rol cheie în reglarea expresiei genelor, sunt dereglate în majoritatea bolilor, inclusiv diabetul zaharat și cataracta.

Mai multe studii au arătat că există o asociere puternică între diabetul de tip 2 și cataractă, iar modificările miARN au fost implicate ca un mecanism potențial care stă la baza acestei asocieri.

Profilul miARN la pacienții cu cataractă diabetică a fost investigat doar vag. În plus, identificarea biomarkerilor specifici și neinvazivi (cum ar fi miARN-urile plasmatice) ar fi un atu valoros în realizarea diagnosticului precoce și a unei mai bune gestionări a bolii. Hsa-miR-19 b, hsa-miR-34 a și hsa-miR-146 a sunt specii de miARN care au fost anterior legate de DM și/sau cataractă.

Cu toate acestea, lipsesc datele privind expresia plasmatică a acestora și interferența potențială cu apariția diabetului zaharat în cataractă . În acest studiu, ne-am propus să determinăm în ce măsură nivelurile de has-miR-19 b, hsa-miR-34 a și hsa-miR-146 a sunt influențate de prezența DZ și dacă acest lucru are un impact asupra caracteristicilor cataractei. Am folosit tehnica qRT-PCR pentru a investiga profilul de expresie al celor trei miARN circulanți la un grup de pacienți cu cataractă asociată cu diabet zaharat (grupul de cataractă cu diabet zaharat [DMCG]), comparativ cu un grup de cataractă fără diabet (grupul de cataractă [CG]).

În studiul de față, am folosit sensibilitatea și specificitatea tehnicii qRT-PCR pentru a investiga nivelurile de expresie plasmatică a celor trei miARN la pacienții cu DZ și cataractă, comparativ cu pacienții cu cataractă. Studiul nostru a demonstrat că miR34 a și miR-146 sunt semnificativ suprarexpresionate la pacienții cu cataractă diabetică comparativ cu cei cu cataractă nediabetică , în timp ce modificările miR-19 b , deși mai sczute din punct de vedere a expresiei , nu indeplinesc conditia statistică .

Rezultatele studiului nostru au confirmat ipotezele (având în vedere rolul critic pe care îl joacă inflamația în patogeneza complicațiilor diabetice) privind creșterea expresiei miR-146 în plasma pacienților cu cataractă diabetică .La nivelul cercetărilor actuale există o lipsă de consecvență în ceea ce privește tipul modificărilor miR-146 în diferite țesuturi de la pacienții diabetici. În corneea diabetică, suprareglarea miR-146 a pare să fie asociată cu vindecarea întârziată a rănilor , în timp ce la AH la pacienții diabetici, nivelurile crescute de miR-146 a sunt asociate cu DR proliferativă, deși nu sunt semnificative statistic .

Deși nu au suficientă putere statistică, constatările noastre indică, de asemenea, că nivelul de expresie al miR-34 a este mai mare la pacienții cu țesut retinian deteriorat.

Toate cele trei specii de miARN studiate sunt implicate în procesele de îmbătrânire, procese asociate cu boli oculare primare, cum ar fi cataracta. degenerescenta maculara legată de vârstă, retinopatie diabetica. În timp ce miR34 este implicat în majoritatea proceselor de îmbătrânire (apoptoză, răspuns alterat la deteriorarea ADN-ului, reducerea telomerilor, disfuncția mitocondrială, inflamația, alterarea răspunsului la stres, vulnerabilitatea la stresul

oxidativ) miR 146 este implicat în inflamație (inflamaging) și disfuncție mitocondrială (mitomiR), iar miR19 în procesul de detectare modificată a nutrienților.

Diabetul este o stare inflamatorie caracterizată prin dislipidemie, hiperglicemie și hipertensiune arterială, așa că nu este surprinzător că în studiul nostru avem o creștere semnificativă statistic a nivelurilor de miR34 și miR146, cunoscuți ca agenți inflamatori , în condițiile diabetului zaharat legat de cataractă .

Rezultatele noastre arată o reglare semnificativă a miR34 a și miR-146 circulante la pacienții cu DZ și cataractă, în comparație cu pacienții cu cataractă non-diabetică. Acest lucru sugerează că cele două tipuri de miARN supraexpresionate , sunt implicate în mecanisme fiziopatologice distincte de formare a cataractei, în funcție de prezența sau absența DM

Studiul nostru a concluzionat că hsa-miR-34 a și hsa-miR-146 a pot servi ca potențiali biomarkeri în detectarea și evoluția cataractei la pacienții cu T2DM și, de asemenea, ca ținte terapeutice folosind antagoniști antimir pentru a reduce supraexpresia speciilor de miARN

În ceea ce privește contribuțiile la managementul postterapiei cataractei, acestea sunt incluse în cadrul noului concept de medicină personalizată, concept care include și alegerea opțiunii terapeutice în funcție de caracteristicile individuale și patologice

Scopul studiului a fost de a compara distrugerea celulelor endoteliale corneene după operația de cataractă asociată cu ruptura capsulei posterioare caz, în care se intervine reparator prin vitrectomia anterioară , clasică sau pars plana.

Principalele probleme după ruptura capsulei posterioare sunt pierderea potențială a celulelor endoteliale corneene și funcția de barieră, ceea ce duce la decompensarea corneei, edem și pierderea vederii. În acest caz, este obligatorie refacerea camerei anterioare, de preferință cu vâscoelastic dispersiv, înainte de îndepărtarea probei de facoemulsificare. Cu toate acestea, dacă mai apare prolapsul vitros, va fi necesară vitrectomia. Din cauza acestui risc , asociat vitrectomiei, parametrul de evaluare al celor două metode a fost afectarea minimă a endoteliului corneean.

Obiectivele vitrectomiei anterioare sunt îndepărtarea vitrosului din camera anterioară, menținând în același timp integritatea capsulei cristalinului, minimizând tracțiunea retiniană și cantitatea de vitros îndepărtată.

Două variante pot fi utilizate pentru a gestiona ruptura capsulei posterioare asociată cu prolapsul vitros: vitrectomia anterioară clasică folosind incizii corneene sau vitrectomia pars plana.

Vitrectomia anterioara clasica se face folosind contraincizii, niciodata incizia principala. Se recomandă utilizarea perfuziei, în timp ce vitrectomia uscată poate fi asociată cu hipotonie, mioză și hemoragie supracoroidală. Perfuzia trebuie să utilizeze o contraincizie diferită de

vitrectomie și se recomandă o rată de tăiere mai mare pentru a minimiza tracțiunea vitreoretinală.

Vitrectomia Pars plana se efectuează folosind o incizie de aproximativ 3,5 mm de la limb, de obicei cu vitrectomia 23 G, cu sau fără trocar. Perfuzia poate fi efectuată printr-o contraincizie corneană. Fiecare dintre cele două tehnici de vitrectomie are avantaje, iar utilizarea preferențială a uneia depinde de obicei de starea particulară a ochiului. Chirurgia cataractei este invariabil asociată cu o scădere a densității celulelor endoteliale corneene. Această scădere este emnificativă în chirurgia asociată cu vitrectomie și poate fi un factor de risc pentru prognosticul vizual.

Studiul nostru a fost prospectiv, pe 12 cazuri consecutive de intervenție chirurgicală de cataractă asociate cu ruptura capsulei posterioare. Vitrectomia anterioară clasică a fost efectuată în grupul A, cu 5 pacienți, în timp ce vitrectomia anterioară pars plana a fost efectuată în grupul B.

Pentru toate cazurile, s-a folosit dispozitivul de facoemulsificare Stellaris (Baush & Lomb, tm) și dispozitivul de vitrectomie asociat.

Rezultatele noastre au fost relevante atunci când scăderea celulelor endoteliale a fost evaluată ca număr în valoare absolută și, respectiv, în procente comparativ cu examinarea inițială.

Scăderea absolută a numărului de celule endoteliale a fost semnificativ statistic ($p = 0,0038735$) mai mare în grupul A ($314,8 \pm 108,0752/\text{mm}^2$) decât în grupul B ($190,2857 \pm 89,1369/\text{mm}^2$).

Scăderea densității celulelor endoteliale, ca procent față de examenul preoperator, a fost semnificativ diferită statistic ($p = 0,0037455$), cu o scădere mai mică în Grupa B ($8,8129 \pm 2,745\%$) față de Grupa A ($14,042 \pm 2,6847\%$).

Vitrectomia anterioară Pars plana a avut o rată mai mică semnificativă statistic a leziunilor endoteliale corneene, atât în valoare absolută, cât și ca procent din densitatea inițială.

Principala limitare a acestui studiu aa fost dat de numărul mic de pacienți înrolați. Chiar și așa, vitrectomia anterioară pars plana a fost semnificativ mai eficientă din punct de vedere statistic în protejarea endoteliului corneean. Dacă pentru cazurile de rutină, cu densitate bună a celulelor endoteliale corneene, nu există neapărat un beneficiu suplimentar semnificativ; pentru cazurile în care endoteliul este deteriorat poate reprezenta diferența dintre un prognostic vizual bun și unul semnificativ mai rău.

Prezentul studiu este prima investigație la nivel național al interacțiunii miARN gazdă-viral la nivel ocular. În contextul infecției cu SARS-CoV-2, multe modificări moleculare la nivel ocular trebuie elucidate pentru a înțelege mai bine acțiunea și efectul COVID-19. Scopul principal al acestui studiu a fost acela de a analiza modificările transcripționale induse de

infecția virală la nivel ocular, mediate de miARN. Am reușit să identificăm mai multe miARN implicate în mod specific în tulburările oculare induse de SARS-CoV-2.

Pandemia SARS-COV-2 a agravat patologiiile existente. Acțiunea virală s-a concentrat pe slăbirea sau neutralizarea sistemelor de apărare ale organismului gazdă, pe neutralizarea sistemelor de control la nivel transcriptomic și translațional și pe facilitarea intruziunii și extrudării la nivel celular. În acest context, virusul a intervenit și prin remodelarea proceselor celulare normale ale gazdei, printre care se numără acțiunea miARN. Cu infecția cu SARS-COV-2, avem un element nou și agresiv în reglarea expresiei genelor la nivelul transcripțional al celulei gazdă, inclusiv la nivelul miARN. Acest element este aparatul de reglare a transcripției virale, care include miARN-uri produse de virus și care va interfera cu sistemul normal de reglare a expresiei genelor al celulei gazdă bazat pe miARN-urile gazdei.

În acest sens , au fost descoperite mai mult de o sută de ARN-uri virale mici (ARNs) derivate din SARS-CoV-2 și care se preconizează că vor interacționa diferențial cu ARNm și miARN-uri ale organismului gazdă , jucând astfel un rol în propagarea SARS-CoV-2 prin controlul reglarea genice la nivel post-transcripțional. Mai multe studii au folosit abordări computaționale pentru a scana genomul SARS-CoV-2 pentru identificare de gene miARN, în scopul predicției atât a interacțiilor miARN viral asupra transcriptomului uman, cât și a interacțiilor miARN uman asupra transcriptomul viral .

În infecția cu SARS-CoV-2, există mai multe mecanisme care ar determina miARN-urile organismului gazdă să afecteze virusul, cum ar fi interferența cu replicarea virală, cu procesul de transcripție și translație la nivel viral . Studii recente au arătat că atât microARN-urile derivate din virus, cât și din gazdă (miARN) joacă un rol cheie în patologia infecției cu virus SARS-CoV-2. Instrumentele de analiză a funcției genelor au demonstrat că molecule de miARN virale, ar putea viza diferite gene umane implicate în procesele celulare critice, inclusiv metabolismul, sistemul de apărare și căile multiple de semnalizare implicate în inflamație, stres oxidativ, angiogeneză și apoptoză.

În aceste condiții, profilul miARN-urilor implicate în bolile oculare se modifică, iar boala anterioară peste care se suprapune infecția cu coronavirus va implica și un profil diferit al miARN-urilor implicate.

În infecția cu SARS-COV-2, ochiul reprezintă o cale importantă de infecție, procesul de infecție fiind frecvent asociat cu o mare varietate de simptome cum ar fi keratoconjunctivita. Varietatea simptomelor oculare și abundența miARN-urilor care pot fi găsite în ochi ne-au făcut să ne întrebăm dacă SARS-CoV-2 are un impact direct și asupra miARN-urilor oculare. Printre miARN-urile cunoscute a fi implicate în tulburări oculare, am făcut o analiză și a celor care s-au dovedit a fi asociate și cu COVID-19.

Legat de aceasta, am reușit să identificăm mai multe miARN implicate în mod specific în tulburările oculare care sunt puternic dereglate de SARS-CoV-2. Am identificat asocieri între miARN-urile dereglate și degenerarea maculară legată de vârstă (AMD) căutând dovezi în literatură că miARN-urile pot contribui direct la patogeneza AMD, pe baza studiilor in vitro sau in vivo efectuate pe modele animale sau celule umane,.

În cazul degenerescentei maculare legate de vârstă (AMD) și COVID-19, printre miARN-urile asociate am remarcat următoarele: miR-146, miR-125, miR-23, miR-20, miR-17, miR- 574 și miR-223 . Cele mai multe dintre ele sunt cunoscute sub denumirea de miARN inflamaging sau inflammamiR, pe baza faptului că îmbătrânirea și infecția virală au un element comun procese inflamatoare ce afectează imunitatea , proces care ar putea include imunosenescență exagerată.

Aceste miARN identificate sunt implicate în controlul căii NF-kB, semnalizarea mTOR, TNF α , HIF, expresia genei factorului complement H (CFH), care modulează semnalele imune și inflamatorii înnăscute, receptorul morții de suprafață a celulelor Fas (FAS) gena în celulele RPE, prevenind deteriorarea oxidativă, tumorigeneza, expresia genelor mitocondriale și angiogeneza.

Dintre aceste miARN, iR-17 și miR-146, pot fi utilizate ca potențiali biomarkeri pentru evaluarea AMD sauca ținte terapeutice în bolile oculare, folosind agonști sau antagoniști pentru ținte miARN.

În cazul luării în considerare a terapiei cu miARN, trebuie ținut cont de faptul că AMD este o boală multifactorială asociată cu alte comorbidități, ceea ce face dificilă evidențierea miARN-ului unic ca țintă terapeutică. În general, fiecare miARN are mai multe ținte de ARNm, ceea ce duce la o cascadă de evenimente care modifică expresia multor gene, crescând șansa de efecte secundare nefavorabile.

Realizarea obiective din prezenta lucrare nu a fost posibilă fără un efort transdisciplinar, la care au contribuit resursele și profesionalismul Disciplinei de Oftalmologie din UMF,, Victor Babeș,, din Timișoara, Clinica de Oftalmologie din cadrul Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara, Disciplina de Biochimie din UMF,, Victor Babeș,, din Timișoara, si nu în ultimul rând, suportul și îndrumarea Școlii doctorale de Medicină-Farmacie din UMF,, Victor Babeș,, din Timișoara .