



Proliferatif Diyabetik Retinopatide Anjiyogenezle İlişkili Angiyoipietin-1, Angiyoipietin-2 ve TEK Reseptör Tirozin Kinaz-2 Genlerini Hedefleyen mikroRNA Profilleri

microRNA Profiles Targeting Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, and TEK Receptor Tyrosine Kinase-2 Genes Associated with Angiogenesis in Proliferative Diabetic Retinopathy

✉ Hilal Sancar¹, ✉ İrfan Akaray², ✉ Sadık Altan Özal³, ✉ Lokman Ayaz¹

¹Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Çankırı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Çankırı, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma, proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) patofizyolojisinde rol oynadığı bilinen anjiyoipietin-1, anjiyoipietin-2 ve Tie-2'nin vitreus sıvısındaki konsantrasyonları ve mikroRNA (miR)-145-5p, miR-542-3p, miR-5195-3p, miR-126-3p, miR-211-3p ve miR-204-5p'nin ekspresyon profillerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya PDR tanısı almış 25 hasta ve kontrol grubu olarak 25 diyabetik olmayan birey dahil edilmiştir. Vitreus Ang-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri enzimle bağlı immünosorbent testi yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. miRNA ekspresyonları gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Vitreus Ang-1 ve Ang-2 konsantrasyonları PDR grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). PDR grubunda ayrıca anjiyoipietin-1/anjiyoipietin-2 oranı daha düşük ve Tie-2 düzeyleri daha yüksek bulunmuş, ancak bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p > 0,05$). miR-126-3p ve miR-204-5p düzeyleri PDR grubunda anlamlı olarak artmışken ($p < 0,05$), miR-211-3p, miR-5195-3p, miR-542-3p ve miR-145-5p düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

Sonuç: Verilerimiz, PDR'de artmış miR-204-5p ve miR-126-3p ekspresyonu ile azalmış Ang-1 düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu

göstermektedir. Bu bulgular, PDR ile ilişkili anjiyogenez hakkında bilgi sağlamakta ve bu mikroRNA'ların hastalığa bağlı vasküler değişikliklerin göstergeleri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif diyabetik retinopati, miRNA, anjiyoipietin-1, anjiyoipietin-2, reseptör tirozin kinaz-2

Abstract

Objectives: This study aims to assess the concentrations of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie-2, which are implicated in the pathophysiology of proliferative diabetic retinopathy (PDR), in the vitreous fluid and to evaluate the expression profiles of microRNA (miR)-145-5p, miR-542-3p, miR-5195-3p, miR-126-3p, miR-211-3p, and miR-204-5p.

Materials and Methods: The study included 25 patients with PDR and 25 non-diabetic individuals as controls. Vitreous angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie-2 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). miRNA expression levels were evaluated using real-time polymerase chain reaction.

Results: Vitreous angiopoietin-1 and 2 levels were significantly lower in the PDR group when compared to controls ($p < 0.05$). The PDR group also had a lower angiopoietin-1/angiopoietin-2 ratio and higher Tie-2 levels, but these differences did not reach statistical significance ($p > 0.05$). Significantly higher levels of miR-126-3p and miR-204-5p were detected in the PDR group ($p < 0.05$), whereas miR-211-3p, miR-5195-3p, miR-542-3p, and miR-145-5p did not show statistically significant differences ($p > 0.05$).

Conclusion: Our data demonstrate that increased miR-204-5p and miR-126-3p expression may be associated with angiogenesis-related alterations in PDR. These findings provide insight into PDR-related angiogenesis and suggest that these microRNAs may represent potential biomarkers of disease-related vascular alterations.

Keywords: Proliferative diabetic retinopathy, microRNA, angiopoietin-1, angiopoietin-2, receptor tyrosine kinase-2

Cite this article as: Sancar H, Akaray İ, Özal SA, Ayaz L. microRNA Profiles Targeting Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, and TEK Receptor Tyrosine Kinase-2 Genes Associated with Angiogenesis in Proliferative Diabetic Retinopathy.

Turk J Ophthalmol. 2026;56:172-179

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Lokman Ayaz, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: lokmanayaz@trakya.edu.tr

ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2876-055X

Geliş Tarihi/Received: 23.12.2025

Revizyon Talebi/Revision Requested: 05.04.2026

Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 27.04.2026

Kabul Tarihi/Accepted: 13.05.2026

Yayın Tarihi/Publication Date: 24.06.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2026.72361



Telif Hakkı © 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYarattılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makedir.

Giriş

Diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olan diyabetik retinopati (DR), erişkinlerde ciddi görme kaybına yol açmaktadır.¹ Klinik olarak DR, non-proliferatif evreden proliferatif forma progresyon gösterir. Non-proliferatif diyabetik retinopatide (NPDR) retina sınırlı mikrovasküler değişiklikler görülürken, proliferatif diyabetik retinopatide (PDR) anormal intraoküler damar gelişimi ve vitreoretinal arayüzde fibrovasküler doku gelişimi izlenir ve hastalığın daha ileri bir evresidir. Her iki evre de geri dönüşü olmayan görme kaybına neden olabilir.²

PDR'nin patogenezi retina iskemisi ve bunu takiben anjiyojenik sinyal yollarında upregülasyon ile yakından ilişkilidir. Vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) yanı sıra, angiopoietin/TEK tirozin kinaz (Ang/Tie2) eksenini, diyabetik retinada vasküler stabilizeyi ve patolojik anjiyogenezi düzenleyen önemli bir medyatördür.^{3,4} Esas olarak perivasküler hücreler tarafından üretilen angiopoietin-1 (Ang-1), Tie2 reseptörünü aktive eder ve endotel hücresi sağkalımını, hücreler arası adezyonu ve bariyer bütünlüğünü artırarak damar olgunlaşmasını ve stabilizasyonunu destekler.⁵ Buna karşılık, angiopoietin-2 (Ang-2) genellikle Tie2'nin bağlam bağımlı bir antagonisti olarak kabul edilir ve vasküler destabilizasyona ve perisit kaybına katkıda bulunarak damar yapısını pro-anjiyojenik sinyallere karşı duyarlı hale getirir.⁶ Başta hipoksi, hiperglisemi ve oksidatif stres olmak üzere diyabetik retinal stres faktörlerinin Ang-2 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir ve hipoksik koşullar VEGF sinyalini de güçlendirir. Ang-2 ve VEGF'nin kombine etkisi endotelial aktivasyonu, endotelial tomurcuklanma ve neovasküler büyümeyi kolaylaştırarak PDR'nin ilerlemesine zemin hazırlar.⁷

Çeşitli genlerin ekspresyonu, kodlanmayan bir RNA ailesi olan mikroRNA'lar (miRNA) tarafından post-transkripsiyonel olarak düzenlenir.⁸ Bu regülatörler, hedef transkriptlerin 3' çevrilmeyen bölgelerini tanıyıp bunlara bağlanarak proteinlere çevrilmelerine engel olur.⁹ Bu düzenleyici işlevleri aracılığıyla miRNA'lar anjiyojenik regülasyon, hücrel farklılaşma, proliferasyon ve büyüme, apoptoz ve embriyonik gelişim gibi çok çeşitli biyolojik mekanizmalarda rol oynar. Bu nedenle, miRNA'nın downregülasyonu veya disfonksiyonunun yanı sıra miRNA hedeflerinin disregülasyonunun çeşitli hastalıklara katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Ayrıca, miRNA'ların transkripsiyonel regülasyonunu ve bunların çeşitli göz hastalıkları ile retinal neovaskülarizasyondaki rollerini araştıran çalışmalar devam etmektedir.¹⁰ Çok sayıda retinal miRNA'nın anormal ekspresyonu ve aktivitesindeki değişim, PDR de dahil olmak üzere sık görülen retina hastalıklarının etiolojisi ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalık tedavisi ve biyobelirteç tanımlamasındaki olası faydaları nedeniyle miRNA'ların PDR patogenezi içinde oynadığı rol giderek daha fazla ilgi görmektedir.^{8,11} Son meta-analizler, dolaşımdaki miRNA'lar ile PDR'nin NPDR'den ayırt edilebileceğini göstermektedir ancak mevcut kanıtlar büyük ölçüde serum veya plazma örneklerine dayanmakta ve vitreoretinal arayüzdeki anjiyojenik mikroçevreyi tam olarak yansıtmamaktadır.¹²

Seçilen miRNA'lar (miR-145-5p, miR-542-3p, miR-5195-3p, miR-126-3p, miR-211-3p ve miR-204-5p), *in silico* hedef tahmin araçlarına (örneğin; TargetScan ve miRWalk) ve bunların Ang-1, Ang-2 ve Tie2 ilişkili yollarla potansiyel etkileşimlerinin yanı sıra anjiyogenezi ve retinal vasküler hastalıklarla ilgili olabileceğini bildiren önceki literatüre dayanılarak seçilmiştir.

Bu çalışmada, *Ang-1*, *Ang-2* ve *Tie2* genlerini hedefleyen bu miRNA'ların vitreus ekspresyon düzeylerinin nicel olarak belirlenmesi ve diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırılarak PDR'nin altta yatan moleküler mekanizmalarının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tüm deneyler için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (protokol kodu: TÜTF-BAEK 2020/273, karar no: 14/22, tarih: 14.09.2020). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan PDR'li 25 hasta ve diyabeti olmayan 25 birey çalışmaya dahil edildi. PDR grubu için, glisemik durumu değerlendirmek ve diabetes mellitus tanısını doğrulamak amacıyla HbA1c düzeyleri ölçüldü. PDR tanısı retinal neovaskülarizasyon, vitreus kanaması ve fibrovasküler proliferatif doku varlığına dayanılarak konuldu.

Her iki grup için genel dışlama kriterleri yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, komplike katarakt cerrahisi öyküsü ve üveit olarak belirlendi. Ayrıca, diabetes mellitus veya diğer retinal vasküler hastalıkları olan bireyler kontrol grubundan çıkarıldı. PDR grubu için ek dışlama kriterleri retina dekolmanı, epiretinal membran veya maküla deliği nedeniyle cerrahi geçirmiş olmak ve son üç ay içinde intravitreal enjeksiyon yapılmış olması olarak belirlendi.

Her iki grupta da vitreus örnekleri, pars plana vitrektomi (PPV) sırasında intraoperatif olarak elde edildi. Tamamen sağlıklı bireylerden vitreus örnekleme yapmak etik olarak uygun olmadığından, kontrol örnekleri retinal vasküler patoloji ile ilişkili olmayan hastalıklar (regmatojen retina dekolmanı, maküla deliği, epiretinal membran) nedeniyle PPV geçiren hastalardan alındı. Bu yaklaşım, sağlıklı bireylerden vitreus sıvısı elde edilmesindeki etik sınırlamalar nedeniyle kontrol örneklerini tipik olarak vasküler olmayan retinal hastalıklar için vitrektomi geçiren

hastalardan alan daha önce yayımlanmış vitreus çalışmaları ile uyumludur.

Vitreus Örneklerinin Toplanması

Her hastaya, aynı kıdemli cerrah tarafından lokal anestezi altında geleneksel üç girişli 23-gauge PPV yapıldı. İşlemin başlangıcında, göz içi infüzyon başlatılmadan önce, vitrektomi bıçağına bağlı bir enjektör kullanılarak santral vitreus boşluğundan yaklaşık 0,5 mL vitreus sıvısı aspire edildi. Örnek toplanmadan önce, bıçak hattında kalan irigasyon sıvısı dışarı atıldı. Vitreus örnekleri santrifüjlendi ve daha ileri analizler gerçekleştirilene kadar -80 °C'de saklandı.

miRNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

Vitreus örnekleri çözdürüldükten sonra, miRNA'ları içeren total RNA, ticari bir miRNA izolasyon kiti (High Pure miRNA Isolation Kit, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak izole edildi. RNA miktarı ve saflığı spektrofotometrik olarak ölçüldü. İzole edilen RNA'dan miRNA'ya özgü bir cDNA sentez kiti (miRNA All-In-One cDNA Synthesis Kit, Abm, Kanada) kullanılarak komplementer DNA (cDNA) sentezlendi. Sentezlenen cDNA, daha sonra yapılacak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi için -20 °C'de saklandı.

Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR Analizi (qRT-PCR)

miRNA'ların ekspresyon düzeyleri, qRT-PCR (StepOne, Applied Biosystems, ABD) kullanılarak analiz edildi. miRNA ekspresyon düzeylerinin normalizasyonu için endojen kontrol olarak RNU6B kullanıldı. miRNA'lar ve RNU6B için primer dizileri [Tablo 1](#)'de sunulmuştur. miRNA ekspresyonu için kantitatif PCR analizleri Bright Green miRNA qPCR Master Mix-No Dye (Abm, Kanada), gene özgü primerler, cDNA şablonu ve nükleaz içermeyen su eklenerek hazırlanan 20 µL'lik reaksiyonlarda yürütüldü. qPCR amplifikasyonu, güvenilir ve tekrarlanabilir bir amplifikasyon sağlamak amacıyla üretici tarafından

önerilen standart termal döngü parametreleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Vitreus Örneklerinde Ang-1, Ang-2 ve Tie2 Düzeylerinin Belirlenmesi

Örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra anjiyopietinler ve Tie2 reseptöründen oluşan anjiyojenik yolak bileşenlerinin vitreus düzeylerini belirlemek amacıyla enzime bağlı immünosorbent test (ELISA) ile kantifikasyon gerçekleştirildi (sırasıyla ANG-1 ELISA kiti, Kat. no. E1222Hu BTLAB; ANG-2 ELISA kiti, Kat. no. E1221Hu BTLAB; TEK ELISA kiti, Kat. no. SEA126Hu, USCN). Optik dansite ölçümleri bir mikroplaka okuyucu (Thermo Multiscan Go Microplate, ABD) kullanılarak elde edildi ve değerlendirilen tüm anjiyojenik bileşenlerin konsantrasyonları ng/mL olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (version 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Güç hesaplamaları PASS yazılımı ile $\alpha=0,05$ ve %80 güç hedeflenerek yapıldı. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Dağılım özelliklerine bağlı olarak karşılaştırmalar, bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler, uygunluğuna göre ortalama \pm standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. miRNA ekspresyon düzeyleri RNU6B'ye normalize edildi ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak hesaplandı.¹³ miRNA ekspresyon düzeyleri ile anjiyopietin konsantrasyonları arasındaki korelasyon analizleri Spearman sıralı korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel açıdan p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalar yapıldığından tip I hata olasılığı mevcuttur. Çalışmanın keşfedici doğası ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle bir düzeltme yapılmamıştır. Bu nedenle, bulguların hipotez üretici olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bulgular

PDR grubunda 12 hastada (%48) vitreus içi kanama ve 13 hastada (%52) traksiyonel retina dekolmanı mevcuttu. PDR hastalarında ortalama diyabet süresi 20 yıldır (20,0 \pm 9,5). Kontrol grubunda 18 hastada (%72) regmatojen retina dekolmanı, 4 hastada (%16) epiretinal membran ve 3 hastada (%12) idiyopatik maküla deliği vardı. Çalışma grupları arasında yaş veya cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). PDR'li hastaların hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri kontrollere kıyasla daha yüksek bulundu (p<0,05). Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri [Tablo 2](#)'de özetlenmiştir.

Tablo 1. miRNA primer dizileri	
Primer	Baz dizisi
hsa-miR-145-5p	5'-GUCCAGUUUCCAGGAAUCCCU-3'
hsa-miR-542-3p	5'-UCGGGAUCAUCAUGUCACGAGA-3'
hsa-miR-5195-3p	5'-AUCCAGUUCUCUGAGGGGGCU-3'
hsa-miR-126-3p	5'-UCGUACCGUGAGUAAUAAUGCG-3'
hsa-miR-211-3p	5'-GCAGGGACAGCAAAGGGGUGC-3'
hsa-miR-204-5p	5'-UUCCCUUUGUCAUCCUAUGCCU-3'
RNU6B	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

Ang/Tie2 Ekseni Bileşenlerinin Vitreus

Konsantrasyonları

PDR grubunda her iki anjiyoipietinin vitreus düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0,05$; [Şekil 1](#)). Vitreus örneklerinde Ang-1/Ang-2 oranı değerlendirildiğinde, PDR'li hastalarda bu oran daha düşük ($2,08 \pm 0,43$ ng/mL'ye karşılık $2,20 \pm 0,58$ ng/mL) bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,412$). Kontrollerle ($8,16 \pm 2,20$ ng/mL) karşılaştırıldığında PDR grubunda ($8,87 \pm 2,03$ ng/mL) Tie2 düzeyleri daha yüksekti, ancak bu artış da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

PDR ve Kontrollerde Vitreus miRNA Ekspresyon Paternleri

PDR hastalarında ve diyabetik olmayan kontrollerde qRT-PCR kullanılarak altı miRNA düzeyleri kantitatif olarak ölçüldü. PDR hastalarında kontrollere kıyasla vitreus miR-204-5p ve miR-126-3p düzeylerinin belirgin şekilde arttığı ve sırasıyla 3,72 ($p = 0,02$) ve 2,63 ($p = 0,022$) kat değişiklikler olduğu saptandı. Vitreus miR-542-3p düzeyleri PDR grubunda yaklaşık 1,57 kat daha yüksekti, ancak bu artış istatistiksel anlamlı değildi ($p = 0,17$; [Şekil 2](#)). Buna karşılık, miR-211-3p, miR-145-5p ve miR-5195-3p'nin PDR grubunda ekspresyon düzeyleri daha düşüktü ancak yine gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$; [Şekil 2](#)). PDR grubu içinde gerçekleştirilen Spearman korelasyon analizi, miR-126-3p/miR-204-5p ekspresyon düzeyleri ile Ang-1/Ang-2 konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını gösterdi ($p > 0,05$). Ancak, miR-126-3p ve miR-204-5p ekspresyon düzeyleri arasında orta derecede pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r = 0,508$, $p = 0,009$). miRNA ekspresyon düzeyleri ile HbA1c değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 2. Kontrol ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gruplarının demografik parametreleri

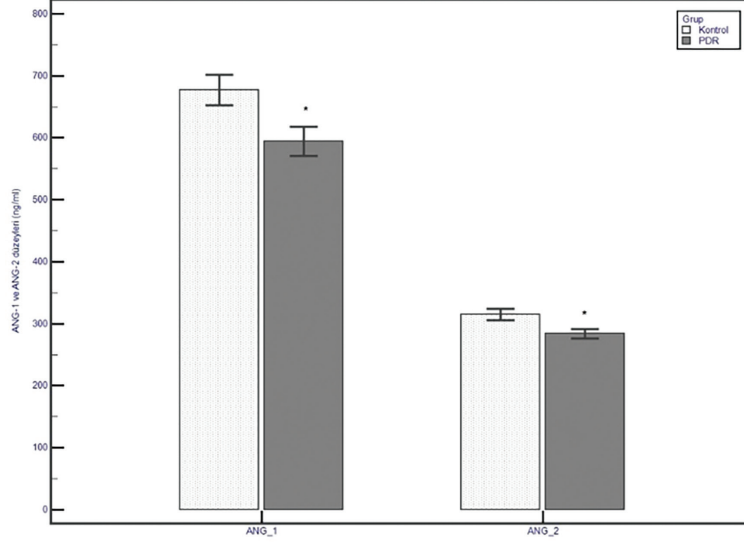
	PDR (n=25)	Kontrol (n=25)	P
Yaş (yıl), ortalama \pm SD	56,7 \pm 8,83	58,64 \pm 12,15	0,72
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	19 (76)	18 (72)	0,76
Kadın	6 (24)	7 (28)	
HbA1c (%), ortalama \pm SD	9,56 \pm 1,40	5,40 \pm 0,58	0,001
HbA1c: Hemoglobin A1c, n: Kişi sayısı, SD: Standart deviasyon			

Tartışma

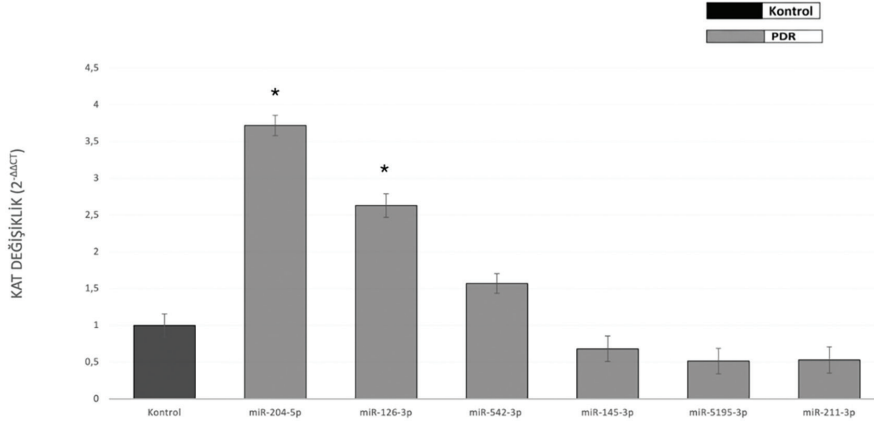
Mevcut bulgular, PDR gelişiminde Ang/Tie2 sinyal ekseninin katkısı olabileceğini ve seçilen miRNA'ların bu yolları doğrudan düzenlemekten ziyade göz içi anjiyojenik ortamdaki değişikliklerle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, vitreus sıvısında Ang-2 genini hedefleyen miR-145-5p, miR-542-3p ve miR-5195-3p'nin ekspresyon profillerini de inceledik.

Bir çalışmada, her iki anjiyoipietinin vitreus ekspresyon düzeylerinin PDR hastalarında kontrollere göre arttığı bildirilmiştir.¹⁴ Benzer şekilde, Tsai ve ark.¹⁵ kontroller ile NPDR olgularını karşılaştırdığında PDR hastalarında vitreus Ang-1 ve Ang-2 konsantrasyonlarının arttığını saptamıştır. Buna karşılık Patel ve ark.¹⁶ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PDR hastalarının vitreus sıvısında bu anjiyojenik faktörlerin düzeylerinin azaldığını gözlemlemiştir. Patel ve ark.¹⁶ tarafından bildirilen sonuçlar, PDR hastalarında kontrollere göre vitreusta hem Ang-1 hem de Ang-2 ekspresyonunun azaldığını gösteren bulgularımızla tutarlıdır. Özellikle vasküler olmayan retina hastalıkları olan gözlerin kontrol grubuna dahil edilmesi gibi kontrol grubu farklılıkları, çalışmada bildirilen vitreus anjiyoipietin düzeylerindeki değişkenliği açıklayabilir.

Bu nedenle, PDR'nin vitreus ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalarında Ang-1 ve Ang-2 regülasyonuna ilişkin literatür verileri çelişkilidir. Bazı çalışmaların sonuçları, anjiyogenez sürecindeki dengeyi değerlendirmek için sadece bir anjiyoipietin düzeyinin ölçülmesinin yeterli olmadığını göstermektedir.^{4,5,14} Bu nedenle Wang ve ark.¹⁷ Ang-1/Ang-2 oranını belirlemiş ve bu oranın orta şiddette NPDR ve şiddetli DR'ye kıyasla PDR'de anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır. Diğer çalışmalar da benzer şekilde PDR'de kontrollere göre Ang-2'ye doğru bir kayma olduğunu göstermiştir.^{4,14} Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda Ang-1/Ang-2 oranının azaldığını gözlemledik. Bulgularımız, anjiyoipietin düzeylerindeki değişikliklerin dengeyi neovaskülarizasyona doğru kaydırıldığını ve PDR patogenezini etkilediğini desteklemektedir. PDR grubunda vitreus Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinin azaldığının bulunması, PDR'de bu düzeylerin yükseldiğini bildiren önceki bazı çalışmalarla tutarlı değildir. Bu tutarsızlık hastalık evresi, klinik fenotip, vitreus içi kanama veya traksiyonel retina dekolmanı varlığı ve kontrol grubunun heterojen yapısındaki farklılıklarla ilişkili olabilir. Kohortumuzda hastaların %48'inde vitreus içi kanama ve %52'sinde traksiyonel retina dekolmanı mevcuttu. Bu durumların ikisi de intraoküler moleküler ortamı etkileyebilir. Bu nedenle, anjiyoipietin bulgularımız bu çalışmanın spesifik klinik ve metodolojik bağlamı içinde yorumlanmalıdır ve tek tip bir biyolojik yanıtta



Şekil 1. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) hastalarında ve kontrollerde vitreus anjiyopöetin-1 (Ang-1) ve anjiyopöetin-2 (Ang-2) konsantrasyonları *Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0,05$; veriler ortalama \pm SD olarak sunulmuştur SD: Standart deviasyon



Şekil 2. Proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) olan hastalarda kontrollere kıyasla vitreus miRNA'larının göreceli ekspresyon düzeyleri *Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0,05$; veriler ortalama \pm SD olarak sunulmuştur SD: Standart deviasyon

ziyade hastalığın heterojenliğini veya örneklemeyle ilişkili farklılıkları yansıtır olabilir.

Bununla uyumlu olarak, PDR'li hastalarda Ang-1/Ang-2'deki azalma, endotelial vasküler bütünlüğün bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Buna göre, bu dengenin korunması vasküler homeostaz için önemli olabilir ancak terapötik etkisini anlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pramanik ve ark.'nın¹⁸ sonuçlarına göre, miR-126-3p düzeyleri NPDR'li hastalardan alınan vitreus ve plazma örneklerinde DR olmayan kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçan modellerinin kullanıldığı deneysel çalışmalarda retinal miR-126-3p düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç söz konusu miRNA'nın VCAM-1, VEGF ve Ang-1 ekspresyonunu düzenleyerek DR'nin erken patogenezinde yer alabileceğini

düşündürmektedir.¹⁹ Buna karşılık çalışmamızda, PDR'li hastaların vitreus sıvısında kontrollere göre miR-126-3p ekspresyonu artarken, buna Ang-1 düzeylerinde eşzamanlı azalma eşlik etmiştir. Ang-1'in Tie2 aracılı vasküler stabilizasyondaki koruyucu rolü göz önüne alındığında, miR-126-3p ekspresyonunda artış ile Ang-1 düzeylerinde azalma arasında gözlenen ters ilişki, PDR'de patolojik anjiyogenezin sürdürülmesine katkıda bulunabilecek bir mekanizmaya işaret etmektedir. Bulgularımız, PDR'li hastaların vitreus, plazma ve proliferatif membranlarında miR-126 ekspresyonunun anlamlı ölçüde arttığını ve ekspresyon düzeylerinin hastalık şiddetiyle paralel olarak yükseldiğini bildiren Liu ve ark.'nın²⁰ gözlemleriyle uyumludur. Vitreus örneklerinin kullanıldığı diğer çalışmalar da kontrollere kıyasla PDR'de miR-126-3p'nin upregüle olduğunu göstermiş ve VEGF düzeylerindeki artış ile anjiyojenik aktivite arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür.²¹ Aynı grupta Ang-1 düzeyleri azalmış olmasına rağmen, miR-126-3p ekspresyonu ile Ang-1 konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu nedenle, PDR'de miR-126-3p ile Ang-1/Tie2 sinyalizasyonu arasındaki olası herhangi bir ilişki indirekt olabilir ve nedensel bir etkileşim olarak yorumlanamaz. Bu bulgular, miR-126-3p'nin Ang-1 ekspresyonunu doğrudan düzenlemekten ziyade ileri hastalık evrelerindeki anjiyojenik değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

miR-204-5p ile ilgili olarak, Kot ve Kaczmarek²² ile Yan ve ark.²³ PDR'li hastalardan alınan vitreus örneklerinde eksozomal miR-204-5p'de anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık, total vitreus miRNA analizimiz, miR-204-5p ekspresyonunun PDR hastalarında kontrollere kıyasla belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur. Bu artış, STZ ile indüklenen diyabetik modellerde retinal miR-204-5p düzeylerinin diyabetik olmayan kontrollerden yüksek olduğunu bildiren deneysel gözlemlerle tutarlıdır ve hastalık sürecinde erken dönemde ortaya çıktığına işaret etmektedir.²⁴ Eksozomal ve total vitreus düzeyleri arasındaki bu tutarsızlık, total vitreus miRNA düzeylerinin retinal doku düzeyindeki patolojiyi daha doğru bir şekilde yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Kather ve ark.²⁵ miR-204-5p ekspresyonunda azalmanın Ang-1 ekspresyonunda artışa yol açarak korneal neovaskularizasyonu teşvik ettiğini bildirirken, Zhang ve ark.²⁶ EA.hy926 endotel hücrelerinde Ang-1'in hem miR-204 hem de miR-211'in doğrudan hedefi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, PDR hastalarından alınan vitreus örneklerinde miR-204-5p ekspresyonu artarken, miR-211 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma eğilimi göstermiştir. Deneysel çalışmalarda Ang-1'i miR-204-5p'nin olası bir hedefi olduğu bildirilse de miR-204-5p ekspresyonu

ile Ang-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenemedi. Bu nedenle, PDR'de gözlenen miR-204-5p upregülasyonu, doğrudan düzenleyici aktivitenin bir kanıtı olmak yerine bir ilişki olarak yorumlanmalıdır. Benzer şekilde, bu çalışmada değerlendirilen bazı miRNA'ların anjiyojenik yollarını hedeflediği bildirilmiş olmasına rağmen, veri setimizde miRNA ekspresyon düzeyleri ile Ang-1 veya Ang-2 konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Böyle bir ilişkinin gözlenmemiş olması, PDR'de miRNA'lar ile anjiyoipoetin sinyalizasyonu arasındaki ilişkinin karmaşık, dolaylı veya bağlama bağımlı olabileceğini ve düzenlenmenin çok katmanlı bir yapıya sahip olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, miRNA ekspresyon düzeyleri ile HbA1c değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durum vitreus miRNA ekspresyonunun sistemik glisemik durumdan ziyade lokal göz içi mekanizmalardan daha güçlü bir şekilde etkilendiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda, vitreus miR-542-3p düzeyleri PDR'li hastalarda kontrollere kıyasla 1,57 katlık bir artış gösterdi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Zhang ve ark.²⁷ subretinal fibrozis modellerinde circSIRT2/miR-542-3p/VASH1 düzenleyici ağını araştırmış ve miR-542-3p'nin fonksiyonel rollerini açıklığa kavuşturmuşlardır. Ancak, insan vitreus sıvısındaki endojen miR-542-3p düzeylerini değerlendirmemişlerdir. Bu nedenle, bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, PDR'de vitreus miR-542-3p ekspresyonuna ilişkin ilk verileri sunmaktadır. Literatürde giderek artan kanıtlar, miR-542-3p'nin Ang-2 ekspresyonunu doğrudan hedefleyerek ve negatif yönde düzenleyerek anjiyogenez baskıladığını göstermektedir.^{28,29} Ayrıca, NEAT1-miR-542-3p-Ang-2 düzenleyici ekseninin baskılanmasının Ang-2 ekspresyonunu artırdığı ve patolojik anjiyogenez şiddetlendirdiği gösterilmiştir.³⁰ Birlikte ele alındığında bu sonuçlar, miR-542-3p'nin Ang-2'nin post-transkripsiyonel kontrolüne katkıda bulunabileceğini ve oküler vasküler hastalıklarda anjiyojenik yollarını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda gözlenen miR-542-3p ekspresyonundaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış, PDR patogenezinin altında yatan Ang-2 aracılı anjiyojenik aktiviteyi sınırlamayı amaçlayan telafi edici bir yanıt olabilir.

miR-5195-3p ile ilgili olarak, retina pigment epiteli hasarını araştıran önceki bir çalışma, yüksek glukoz koşullarına maruz kalan retina epitel hücrelerinde miR-5195-3p ekspresyonunun kontrollere kıyasla azaldığını göstermiştir.³¹ Ancak, insan vitreusunda miR-5195-3p ekspresyonu mevcut literatürde henüz araştırılmamıştır. miRWalk tabanlı tahminlerimiz Ang-2 ile miR-5195-3p arasında bir etkileşim olabileceğine işaret etmekte

olup, bu miRNA'nın PDR'nin karakteristiği olan patolojik vaskülarizasyonda anahtar bir sinyal bileşeni olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir.

Wang ve ark.³² miR-145-5p'nin doğrudan Ang-2'yi hedeflediğini ve anjiyogenik sinyalizasyon üzerinde inhibe edici bir etki gösterebileceğini bildirmiştir. Buna ek olarak retinal miR-145-5p ekspresyonunun, farede oksijenle indüklenen retinopati modelinde upregüle olduğu bildirilmiş ve oküler anjiyogenez ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.³³ Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada, miR-145-5p'nin hiperglisemik koşullar altında PDZ domain containing 1 ekspresyonunu baskılayarak DR'de endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.³⁴ Patolojik miyopili hastaların vitreus sıvısında eksozomal miR-145-5p saptanmış olmasına rağmen, çalışmamız PDR'li hastaların vitreusunda miR-145-5p ekspresyonunu değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda, PDR hastalarında kontrollere kıyasla vitreus miR-145-5p ekspresyonu azalmıştır (kat değişim: 0,71). Ang-2'nin miR-145-5p hedefi ve PDR'de kilit bir pro-anjiyogenik medyatör olduğu göz önüne alındığında, vitreusta miR-145-5p düzeylerinin azalması, vitreus mikroçevresinde Ang-2 kaynaklı patolojik anjiyogenezini kolaylaştırabilir. Bulgularımız, miR-145-5p ekspresyonunun disregüle olmasının PDR patogenezi kompartmana özgü bir şekilde katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Genel olarak, bu çalışmanın sonuçları keşfedici ve hipotez üretici olarak değerlendirilmelidir. miRNA ekspresyonunda ve anjiyopoinin düzeylerinde gözlenen değişiklikler, PDR gelişiminde rol oynayan karmaşık regülatör süreçlerin bir yansımasıdır, ancak nedensel bir ilişki kurulması için yeterli değildir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu bulgular çeşitli kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Öncelikle, örneklem büyüklüğü, olası biyolojik etkilere rağmen vitreus miRNA ekspresyonundaki anlamlı farklılıkları saptama konusundaki istatistiksel gücü sınırlamış olabilir. Bu çalışmanın bir diğer önemli kısıtlılığı kontrol grubunun regmatojen retina dekolmanı, maküla deliği ve epiretinal membranı olan hastalardan oluşan heterojen bir popülasyondan oluşturulmuş olmasıdır. Bu hastalıklar primer olarak anjiyogenik olmamakla birlikte, vitreusun moleküler ortamını değiştirebilir ve bu nedenle vitreus biyobelirteç analizinde potansiyel karıştırıcı faktörler olarak hareket edebilirler. Ayrıca, çoklu karşılaştırmalar düzeltme yapılmadan gerçekleştirilmiş olup, bu durum tip I hata riskini artırabilir. Hastalık aktivitesine veya klinik fenotipe (örneğin; vitreus içi kanama veya traksiyonel retina dekolmanı varlığı) göre katmanlar oluşturulmaması, bulguların yorumlanmasını sınırlayabilir. Son olarak,

çalışmanın kesitsel tasarımı nedensel çıkarım yapılmasına engeldir ve miRNA ekspresyonu ile anjiyogenik değişiklikler arasındaki zamansal ilişkileri değerlendirme yeteneğini sınırlar.

Bu nedenle, bu gözlemleri doğrulamak ve hastalık progresyonu sırasında vitreus miRNA ekspresyonundaki zamansal değişiklikleri belirlemek için daha büyük hasta kohortlarıyla yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Çalışmamız, farklı şekilde eksprese edilen miRNA'ların PDR'nin altında yatan moleküler mekanizmalarda rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bulgularımız, miR-126-3p ve miR-204-5p'nin vitreus ekspresyonunun değiştiğini ve bunun PDR'de anjiyogenez ile ilişkili değişikliklerle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak keşfedici tasarım, sınırlı örneklem büyüklüğü ve özellikle sağlıklı olmayan heterojen bir kontrol grubunun kullanılması göz önüne alındığında, bu bulgular dikkatle yorumlanmalı ve daha büyük, iyi tasarlanmış çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, PDR hastalarında miR-145-5p, miR-5195-3p ve miR-542-3p'nin vitreus ekspresyon düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır ve mevcut literatüre yeni veriler kazandırılmasını sağlamıştır. Yine de, bu çalışmada anlamlı düzeyde disregüle olduğu gösterilen miRNA'ların sinyal yollarını ve işlevsel rollerini netleştirmek için daha ileri deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tüm deneyler için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (protokol kodu: TÜTF-BAEK 2020/273, karar no: 14/22, tarih: 14.09.2020).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan onam alınmıştır.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.A., S.A.Ö., Konsept: L.A., Dizayn: L.A., Veri Toplama veya İşleme: L.A., H.S., İ.A., S.A.Ö., Analiz veya Yorumlama: L.A., H.S., İ.A., S.A.Ö., Literatür Arama: L.A., H.S., Yazan: L.A., H.S., İ.A., S.A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (proje no: TUBAP 2020/124).

Kaynaklar

- Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12:1322-1325.
- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:445-450.
- Mounirou BAM, Adam ND, Yakoura AKH, Aminou MSM, Liu YT, Tan LY. Diabetic retinopathy: an overview of treatments. *Indian J Endocrinol Metab.* 2022;26:111-118.
- You QY, Zhuge FY, Zhu QQ, Si XW. Effects of laser photocoagulation on serum angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin-1/angiopoietin-2 ratio, and soluble angiopoietin receptor Tie-2 levels in type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2014;7:648-653.
- Khalaf N, Helmy H, Labib H, Fahmy I, El Hamid MA, Moemen L. Role of angiopoietins and Tie-2 in diabetic retinopathy. *Electron Physician.* 2017;9:5031-5035.
- Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis.* 2017;20:409-426.
- Nguyen QD, Heier JS, Do DV, Miranda AC, Pandey NB, Sheng H, Heah T. The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye. *Int J Retina Vitreous.* 2020;6:48.
- Liu CH, Huang S, Britton WR, Chen J. MicroRNAs in vascular eye diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:649.
- Wu JH, Gao Y, Ren AJ, Zhao SH, Zhong M, Peng YJ, Shen W, Jing M, Liu L. Altered microRNA expression profiles in retinas with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2012;47:195-201.
- Bai Y, Bai X, Wang Z, Zhang X, Ruan C, Miao J. MicroRNA-126 inhibits ischemia-induced retinal neovascularization via regulating angiogenic growth factors. *Exp Mol Pathol.* 2011;91:471-477.
- Satari M, Aghadavod E, Mobini M, Asemi Z. Association between miRNAs expression and signaling pathways of oxidative stress in diabetic retinopathy. *J Cell Physiol.* 2019;234:8522-8532.
- Martínez-Santos M, Ybarra M, Pires ME, Ceresoni C, Martínez-López E, Sancho-Pelluz J, Oltra M, Barcia JM. Circulating microRNAs as biomarkers for diabetic retinopathy stage identification: a DTA systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2025;20:e0335434.
- Mestdagh P, Van Vlierberghe P, De Weer A, Muth D, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J. A novel and universal method for microRNA RT-qPCR data normalization. *Genome Biol.* 2009;10:R64.
- Yu Y, Zhang J, Zhu R, Zhao R, Chen J, Jin J, Tian Y, Su SB. The profile of angiogenic factors in vitreous humor of the patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr Mol Med.* 2017;17:280-286.
- Tsai T, Alwees M, Asaad MA, Theile J, Kakkassery V, Dick HB, Schultz T, Joachim SC. Increased Angiopoietin-1 and -2 levels in human vitreous are associated with proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2023;18:e0280488.
- Patel JI, Hykin PG, Gregor ZJ, Boulton M, Cree IA. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:480-483.
- Wang Y, Fang J, Niu T, Xing X, Wang H, Shi X, Liu Y, Liu X, Chen C, Liu K. Serum Ang-1/Ang-2 ratio may be a promising biomarker for evaluating severity of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261:49-55.
- Pramanik S, Saha C, Chowdhury S, Bose C, Bhattacharyya NP, Mondal LK. Decreased levels of miR-126 and miR-132 in plasma and vitreous humor of non-proliferative diabetic retinopathy among subjects with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:345-358.
- Wang Y, Yan H. MicroRNA-126 contributes to Niaspan treatment induced vascular restoration after diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2016;6:26909.
- Liu R, Liu CM, Cui LL, Zhou L, Li N, Wei XD. Expression and significance of MiR-126 and VEGF in proliferative diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23:6387-6393.
- Akaray I, Ozal SA, Sancar H, Ozal E, Ayaz L. miR-124, miR-126-3p, and miR-200b: Potential therapeutic targets for VEGF-mediated complications in proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2025;73:886-892.
- Kot A, Kaczmarek R. Exosomal miRNA profiling in vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy. *Cells.* 2022;12:123.
- Yan B, Qiu J, Yang Y, Luo J, Liu D, Zhang L, Meng Z, Li H, Guo X, Zeng J, Ding C, Xie M, Long K. Exosomal miRNA profiling in liquid biopsy of vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025;66:24.
- Mao XB, Cheng YH, Xu YY. miR-204-5p promotes diabetic retinopathy development via downregulation of microtubule-associated protein 1 light chain 3. *Exp Ther Med.* 2019;17:2945-2952.
- Kather JN, Friedrich J, Woik N, Sticht C, Gretz N, Hammes HP, Kroll J. Angiopoietin-1 is regulated by miR-204 and contributes to corneal neovascularization in KLEIP-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4295-4303.
- Zhang Y, Gan C, Zhang J, Chen D. LPS-induced downregulation of microRNA-204/211 upregulates and stabilizes angiopoietin-1 mRNA in EA.hy926 endothelial cells. *Mol Med Rep.* 2017;16:6081-6087.
- Zhang M, Wu J, Wang Y, Wu Y, Wan X, Jiang M, Bo Q, Chen J, Sun X. circSIRT2/miR-542-3p/VASH1 axis regulates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) in subretinal fibrosis in age-related macular degeneration models. *Aging Cell.* 2025;24:e14443.
- He T, Qi F, Jia L, Wang S, Song N, Guo L, Fu Y, Luo Y. MicroRNA-542-3p inhibits tumour angiogenesis by targeting angiopoietin-2. *J Pathol.* 2014;232:499-508.
- Lu Z, Wang S, Zhu X, Yuan X, Zhan Y, Li Y, Wang W. Resveratrol induces endothelial progenitor cells angiogenesis via MiR-542-3p by targeting angiopoietin-2 and involves in recanalization of venous thrombosis. *Med Sci Monit.* 2019;25:7675-7683.
- Liu X, Yang W, Zhao H, Feng X, Wu M. The role of lncRNA NEAT1-miR-542-3p-ANG2 regulatory network on choroidal neovascularization in tree shrew. *Exp Eye Res.* 2025;259:110528.
- Liu J, Hou Y, Lin L, Yu N, Zhang Y. MicroRNA-5195-3p alleviates high glucose-induced injury in human ARPE-19 cells by targeting GMFB. *PLoS One.* 2021;16:e0260071.
- Wang H, Hang C, Ou XL, Nie JS, Ding YT, Xue SG, Gao H, Zhu JX. MiR-145 functions as a tumor suppressor via regulating angiopoietin-2 in pancreatic cancer cells. *Cancer Cell Int.* 2016;16:65.
- Liu CH, Wang Z, Huang S, Sun Y, Chen J. MicroRNA-145 regulates pathological retinal angiogenesis by suppression of TMOD3. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;16:335-347.
- An M, Huang J, Zhao J, Wang L, Liu Y. PDZK1 regulated by miR-145-5p protects against endothelial cell apoptosis and diabetic retinopathy by targeting mitochondrial function. *Exp Eye Res.* 2025;254:110314.