proLékaře.cz | 25.4.2024

Vzťah mikro-RNA k osteoporóze pri chronickom srdcovom zlyhávaní

The relationship of MicroRNA and osteoporosis when chronic heart failure is involved

Martin Kužma, Andrea Gažová, Ján Kyselovič, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **MUDr. Martin Kužma, PhD.** | kuzma@ru.unb.sk | www.fmed.uniba.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova
fraktúry
mikro-RNA
osteoporóza
srdcové zlyhávanie

Key words
fractures
heart failure
mikro-RNA
osteoporosis

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
16. 4. 2018
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
23. 5. 2018

Abstrakt
Cieľom prehľadového článku je predstaviť súčasné poznatky o mikro-RNA (miRNA) z klinických štúdií za účelom lepšieho pochopenia etiológie a patofyziológie SZ, osteoporózy a sarkopénie a pokúsiť sa identifikovať profil miRNA, prostredníctvom ktorého by bolo možné zlepšiť úroveň a presnosť predikcie progresie alebo liečby oboch ochorení.

Abstract
This article is aimed to review the current micro-RNA (miRNA) discoveries in clinical study in order to better characterize pathoetiology of comorbidity of HF and osteoporosis and possibly even finding miRNA targets, which would increase the level and accuracy of prediction of the progress and/or treatment of both diseases.

Úvod

Osteoporóza predstavuje vážne chronické ochorenie, u ktorého 1 z 3 žien a 1 z 5 mužov vo veku 50 rokov utrpí osteoporotickú fraktúru. Na druhej strane, napriek pokroku v prevencii a liečbe chronického srdcového zlyhania (SZ) počas posledných niekoľkých desaťročí zostáva toto ochorenie stále veľkou výzvou súčasnej medicíny, pretože pacienti so SZ majú často zlú prognózu a približne polovica zomrie do 4 rokov [1]. Podľa doterajších údajov má pacient so SZ o 30 % vyššie riziko vzniku non-osteoporotickej vertebrálnej, ale aj vertebrálnej fraktúry, ktoré sú nezávislé od tradičných rizikových faktorov osteoporózy, rovnako ako zníženie kostnej hustoty. Naviac, komorbidity ako diabetes mellitus, chronické ochorenie obličiek, tyreopatie, gastrointestinálne choroby, ktoré sú často prítomné u pacientov so SZ, sa môžu taktiež podieľať na vzniku osteoporózy u týchto pacientov. U pacientov so SZ sú prítomné ďalšie špecifické faktory asociované so SZ, akými sú sekundárny hyperaldosteronizmus, hyponatriémia a chronické užívanie sľučkových diuretík, ktoré môžu byť zodpovedné za častý výskyt osteoporózy a fraktúr u pacientov so SZ.

Väčšina prác, ktorá za východzí parameter považuje osteoporózu, je založená na skúmaní anamnézy a klinickom vyšetrení so zameraním na identifikáciu periférnych fraktúr, zatiaľ čo riziko vertebrálnych fraktúr u týchto pacientov zostáva nejasné [2–12].

Závažnosť problematiky SZ a osteoporózy doteraz nevzbudzovala veľkú pozornosť. Nie je k dispozícii dostatok údajov o hormonálnych zmenách (pohlavné hormóny, funkcia štítnej žľazy), zmenách v mineralograme v etiológii osteoporózy u pacientov so SZ. Keďže na základe výsledkov klinických štúdií sú vertebrálne fraktúry v dôsledku častej absencie klinických príznakov v mnohých prípadoch poddiagnostikované, za účelom zistenia skutočnej prevalencie fraktúr v populačných štúdiách sa v sú-

proLékaře.cz | 25.4.2024

časnosti používajú rádiologické a morfometrické techniky. Vertebrálne fraktúry majú veľký klinický význam, pretože ovplyvňujú prognózu pacientov s osteoporózou rizikom vzniku ďalšej fraktúry, zvýšením morbidity a mortality. Tieto aspekty môžu mať veľký význam v populácii pacientov, akými sú pacienti so SZ.

Doterajší výskum poukazuje na možné prekrývanie základných patoetiologických mechanizmov týchto ochorení [2,13]. Zmeny kostnej denzity však nedokážu dostatočne vysvetliť zvýšené riziko fraktúr, ktoré by preto malo byť zhodnotené pomocou klinických rizikových faktorov a kostných vyšetrení [11].

Toto je v súlade s existujúcimi dôkazmi, ktoré naznačujú, že obidve choroby majú spoločné patogenetické mechanizmy a je potrebný ďalší výskum na preskúmanie základných biologických procesov s cieľom identifikovať nové terapeutické ciele pri preventívnej intervencii. Na základe týchto zistení by bolo vhodné preskúmať možné asociácie kostnej denzity a trabekulárneho kostného skóre (TBS) ako kvantitatívnych hodnotení osteoporózy s rizikom rozvoja srdcového zlyhania v populácii zdanlivo zdravých mužov a žien v strednom veku a zamerať sa na miRNA ako relatívne malú skupinu novo identifikovaných multigénnych regulátorov.

Vzťah medzi srdcovým zlyhávaním a osteoporózou

Osteoporóza u pacientov so srdcovým zlyhávaním

V priebehu posledných rokov bolo pozorované, že existuje korelácia medzi srdcovým zlyhávaním a fragilitou kostí. V literatúre je popisované, že viac ako 50 % pacientov so srdcovým zlyhávaním má dokumentované zníženie kostnej hustoty (bone mineral density – BMD) a 1,5–6-násobne zvýšené riziko osteoporotickej zlomeniny v porovnaní s ostatnou populáciou. Samozrejme jedným z rizikových faktorov, ktoré predisponujú k zvýšenému riziku osteoporózy, je vek pacientov so srdcovým zlyhávaním. Taktiež sa jedná o polymorbidných pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k zvýšenému výskytu sekundárnej osteoporózy – diabetes mellitus, renálna insuficiencia, tyreopatie, gastrointestinálne poruchy. Na druhej strane existujú špecifické faktory asociované so srdcovým zlyhávaním, ako sú sekundárny hyperaldosteronizmus, hyponatriémia, chronické užívanie slučkových diuretík, ktoré môžu byť zodpovedné za zvýšené riziko osteoporotických fraktúr. U pacientov so srdcovým zlyhávaním absentuje svalová sila v dôsledku atrofie, čo vedie k sarkopénii. Sarkopénia ako nová klinická jednotka je jedným z najvýznamnejších a v súčasnosti frekventne diskutovaným rizikovým faktorom non-vertebrálnych ako aj vertebrálnych fraktúr. Jedná sa väčšinou o výsledky retrospektívnych observačných analýz fokusovaných na identifikáciu skôr periférnych zlomenín (krček femoru, zápästie, členok). Riziko vertebrálnych fraktúr však ostáva častokrát podhodnotené, aj keď boli ojedinele publikované dáta hodnotiace vertebrálne fraktúry využitím RTG-bočného snímku. Závažnosti SZ vo vzťahu k osteoporóze nebola doteraz venovaná dostatočná pozornosť a neexistujú komplexné práce zaoberajúce sa touto problematikou. Absentujú i relevantné literárne údaje o význame hormonálnych zmien (pohlavné hormóny, tyreoidálna funkcia) a zmien ionogramu pri vzniku osteoporózy u SZ. Viaceré práce potvrdzujú ich význam v patofyziológii oboch závažných ochorení.

Vertebrálne osteoporotické zlomeniny zostávajú vo všeobecnosti často poddiagnostikované, klinicky nerozpoznané a bez klinickej intervencie. Prítomnosť vertebrálnych fraktúr nielen signifikantne zvyšuje riziko ďalších vertebrálnych i nonvertebrálnych zlomenín, ale vplýva i na celkovú mortalitu pacientov. Častokrát môžu byť bolesti u pacientov so srdcovým zlyhávaním zle interpretované ako „koronárnej etiológie", pričom sa môže jednať o bolesť pri nepoznanej osteoporotickej zlomenine stavcov.

Viac ako 10 rokov bol niektorými klinickými štúdiami identifikovaný možný vzťah medzi SZ a fragilitou kosti, ale aj medzi osteoporózou a zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárnych (KVS) ochorení. U pacientov s nedávno diagnostikovaným KVS-ochorením existuje vysoké riziko vzniku fraktúry proximálneho femoru, preto by populácia takto vysoko rizikových pacientov mohla profitovať zo skríningu a včasnej prevencie a liečby osteoporózy[2–12].

Hrubá absolútna miera fraktúry proximálneho femoru u pacientov so SZ bola 12,6 na 1 000 paciento-rokov, u pacientov po cievnej mozgovej príhode 12,6 na 1 000 paciento-rokov, u pacientov s diagnostikovaným periférnym artériovým ochorením 6,6 na 1 000 paciento-rokov a u pacientov s ischemickou chorobou srdca 5,2 na 1 000 paciento-rokov v porovnaní s 1,2 na 1 000 paciento-rokov u pacientov bez KVS ochorenia. Multivariantne upravená miera relatívneho rizika (hazard ratio – HR) fraktúry proximálneho femoru u pacientov s diagnostikovaným SZ bola 4,40 (95% konfidenčný interval/CI: 3,43–5,63); u pacientov po cievnej mozgovej príhode 5,09 (95% CI: 4,18–6,20), u pacientov s diagnostikovaným periférnym artériovým ochorením 3,20 (95% CI: 2,28–4,50) a u pacientov s ischemickou chorobou srdca 2,32 (95% CI: 1,91–2,84) .

Medzi rizikové faktory, ktoré výrazne zvyšujú morbiditu, ako aj mortalitu pacientov s osteoporózou, ako aj pacientov so SZ, patrí sarkopénia. V štúdii Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [12] sa zistila prítomnosť sarkopénie u 19,7 % zo všetkých pacientov so SZ a zachovanou systolickou funkciou ľavej komory (ĽK) a jej vzťah medzi zníženou schopnosťou cvičiť, svalovou silou a kvalitou života. U týchto pacientov sa zistili horšie výsledky počas 6-minútového testu chôdze (404 ± 116 vs 307 ± 145 m; p = 0,003) a nižšia absolútna vrcholová spotreba kyslíka (1 579 ± 474 vs 1 211 ± 442 ml/min; p<0,05). Táto multicentrická štúdia preukázala, že pacienti so SZ a zachovanou systolickou funkciou ĽK sú minimálne rovnako postihnutí sarkopéniou ako pacienti so SZ a redukovanou systolickou funkciou ĽK, a teda nepostihuje prevažne pacientov so SZ a redukovanou systolickou

proLékaře.cz | 25.4.2024

funkciou ĽK, ako sa doposiaľ uvádzalo. Pacienti so SZ so zachovanou systolickou funkciou ĽK a sarkopéniou horšie tolerujú záťaž, čo bolo preukázané 6-minútovým testom chôdze a ďalším testovaním a majú taktiež horšiu kvalitu života [12].

Existuje však aj opačný vzťah, kedy pacienti s osteoporózou majú zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení [11]. Nakoľko SZ rovnako ako aj osteoporóza predstavujú v rozvinutých krajinách veľmi významný medicínsky, ekonomický aj sociálny problém, ďalší výskum spoločných mechanizmov (ktoré stále nie sú objasnené), diagnostiky a liečby osteoporózy, sarkopénie a srdcového zlyhávania, je nevyhnutný.

Štúdia European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study in Norfolk, United Kingdom zisťovala asociáciu minerálnej hustoty kostného tkaniva (BMD) meranú pri kvantitatívnwj ultrasonografii päty s incidenciou srdcového zlyhania u 13 666 zdanlivo zdravých osôb vo veku 42 až 82 rokov [11]. Počas 9,3 roka trvajúceho klinického sledovania bolo zaznamenaných 380 prípadov SZ, pričom so zvyšujúcou sa hustotou kosti sa riziko SZ znižovalo. Pomer rizík (HR) porovnávajúci jednotlivé kvartily s najnižším bol 0,40 (95% CI: 0,27–0,59); 0,54 (95% CI: 0,37–0,79) a 0,46 (95% CI: 0,32–0,68) pri analýze adjustovanej na všetky známe rizikové faktory SZ ako aj osteoporózy (vek, pohlavie, fajčenie, konzumáciu alkoholu, telesnú aktivitu, sociálny status, úroveň vzdelania, systolický krvný tlak, cukrovku, koncentráciu cholesterolu a index telesnej hmotnosti; p pre trend = 0,002), s redukciou rizika o 23 % s každým zvýšením smerodajnej odchýlky minerálnej hustoty kostí o 1 (HR: 0,77; 95% CI: 0,66–0,89). Asociácia bola silnejšia u pacientov so srdcovým zlyhaním bez infarktu myokardu (HR: 0,75; 95% CI: 0,63–0,89) ako u SZ s predchádzajúcim infarktom myokardu (HR: 0,82; 95% CI: 0,62–1,09). Nakoľko bol preukázaný inverzný vzťah medzi hustotou kosti a rizikom SZ u klinicky asymptomatických jedincov, uvedené zistenia podporujú význam kardiologického vyšetrenia u pacientov s redukovanou hustotou kosti a oprávnené ďalšie skúmanie biologických mechanizmov vedúcich k osteoporóze a SZ [11].

Vzťah medzi miRNA, srdcovým zlyhaním a osteoporózou

Objasnenie potenciálnych mechanizmov podieľajúcich sa na regulácii expresie kľúčových génov pre SZ, osteoporózu a s ňou asociovanou sarkopéniou, môže viesť k stanoveniu nových cieľov v liečbe pacientov s týmito ochoreniami. Svoju pozornosť sme sa rozhodli upriamiť na mikroRNA (miRNA), relatívne malú skupinu recentne identifikovaných regulátorov expresie mnohých génov. Využitie súčasných vedomostí o profile miRNA za účelom lepšej charakteristiky patoetiológie komorbidít SZ, osteoporózy a sarkopénie umožní predpovedať nové miRNA, prípadne aj určiť špecifické miRNA asociované s osteoporózou, čím by sa zvýšila úroveň a presnosť určenia progresie ako aj liečby. Vďaka odolnosti miRNA voči extracelulárnej enzymatickej degradácii v krvi a jej jednoduchej a reproducibilnej detekcii by sa dalo vytvoriť špecifické portfólio miRNA za účelom stanovenia profilov cirkulujúcej miRNAs (c-miRNA) ako biomarkera pri rôznych typoch ochorení a liečby SZ a osteoporózy pomocou využitia metódy miRNA špecifickej real-time polymerase chain reaction (RT PCR).

Génová transkripcia a translácia sú východiskové fázy adaptácie ľudského tela na fyziologické aj patofyziologické stavy, ktoré určujú zmeny v hladinách, a aktivite mnohých proteínov a hormónov. Identifikácia miRNA na začiatku roka 1990 odhalila novú úroveň komplexity transkripčnej a translačnej regulácie [14]. Malé nekódujúce molekuly RNA, nazývané mikroRNA (miRNA), regulujú post-transtranskripčne génovú expresiu väzbou na mRNA a spôsobuje jej degradáciu, alebo inhibujú transláciu cielených transkriptov. Rastúci počet dôkazov naznačuje, že miRNA ovplyvňujú veľký počet procesov a zohrávajú rozhodujúcu úlohu nielen v bunkovej diferenciácii, proliferácii a apoptóze, ale tiež ovplyvňujú zloženie extracelulárnej matrix a udržiavajú procesy homeostázy akejkoľvek bunky, tkaniva a orgánu [15].

Presný mechanizmus cielenia a aktivácie miRNA stále nie je úplne preskúmaný. Jeden gén môže byť regulovaný viacerými miRNA, a podobne môže jedna miRNA regulovať viac cieľových génov, ktoré sú často zoskupené do špecifickej biologickej dráhy [15].

Podobne ako iné regulačné molekuly, expresia miRNA sa často mení počas vývoja ochorenia. Pretože miRNA gény majú schopnosť riadiť proliferáciu a apoptózu bunky a nachádzajú sa vo fragilných častiach genómu, ich deregulácia môže významne prispieť k rozvoju proliferatívnych ochorení [16,17]. Sú už dostupné viaceré testy využívajúce miRNA ako biomarkery v klinickej diagnostike [18]. Doteraz bolo publikovaných len 163 článkov týkajúcich sa miRNA a osteoporózy (PubMed.gov 30.11.2017), prvý bol publikovaný v roku 2008, v r. 2017 bolo zatiaľ vydaných 34 článkov. O srdcovom zlyhaní a miRNA bolo vydaných 812 článkov, z toho 125 v roku 2017. Samozrejme len malá časť bola zameraná na ľudí a ešte menší počet predstavovali cielené klinické štúdie.

Pri osteoporóze môžu miRNA, krátke, nekódujúce RNA, ovplyvňovať tak vývoj osteoblastov/tvorbu kosti, ako aj vývoj osteoklastov/resorpciu kosti [19]. Posttranskripčná regulácia osteoblastogenézy pomocou miRNA môže ovplyvniť expresiu RUNX2 (napr. MiR-34c, miR-133a, miR-135a, miR-137, miR-205, miR-217, miR-338, miR-23a, miR -30c, miR-204/211, miR-103a) a Osterix (OSX) (napr. MiR-31, miR-93, miR-143, miR-145, miR-637, miR-214). Taktiež expresia génov pre kolagén typu I môže byť ovplyvnená miRNA (napr. MiR-29, miR-Let7) [20]. Aj keď účasť miRNA v osteoklastogenéze nebola doteraz dostatočne preskúmaná, zistilo sa, že miR-155, miR-223, miR-124, miR-21 miR-29 a miR-503 môžu ovplyvniť diferenciáciu a dozrievanie osteoklastov priamou alebo nepriamou inhibíciou/upreguláciou

proLékaře.cz | 25.4.2024

[21,22]. Okrem toho sa dokázal podiel miR-125b, miR-26a, 12 miR-133 a miR-135 na diferenciácii osteoblastov. Skupina miR-29 zahŕňa miR-29a, miR-29b a miR-29c. Existujú dva druhy miR-29b – miR-29b-1 a miR-29b-2. Molekula miR-29a bola prvýkrát objavená v bunkách rakoviny krčka maternice (HeLa). Molekula miR-133a sa spočiatku považovala za miRNA špecifickú pre svaly, ktorá sa podieľa na regulácii diferenciácie svalových buniek a patogenéze myogénnych ochorení a ochorení srdca [20]. Všetky uvedené miRNA boli tiež skúmané v poslednom desaťročí v rámci patofyziológie regulácie srdcového zlyhania.

Záver

Súčasné poznatky o reakcii krvných profilov c-miRNA na rôzne druhy ochorení (viac ako 3 000 článkov od roku 2003), ako aj odolnosť c-miRNA voči extracelulárnej enzymatickej degradácii a ich jednoduchá a reprodukovateľná detekcia z nich robia perspektívny biomarker. O tejto možnosti sa pri osteoporóze začalo diskutovať len veľmi nedávno [23].

Literatúra

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125(1): e2-e220. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>. Erratum in Circulation 2012; 125(22): e1002.

2. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005; 20(11): 1912–1920. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050711>.

3. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. Circulation 2008; 118(19): 1946–1952. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784009>.

4. Frost RJ, Sonne C, Wehr U et al. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. Eur J Endocrinol 2007; 156(3): 309–314. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-06–0614>.

5. Sennerby U, Melhus H, Gedeborg R et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. Jama 2009; 302(15): 1666–1673. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1463>.

6. Carbone L, Buzkova P, Fink HA et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J 2010; 31(1): 77–84. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp483>.

7. Gerber Y, Melton LJ, Weston SA et al. Osteoporotic fractures and heart failure in the community. Am J Med 2011; 124(5): 418–425. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.029>.

8. Lyons KJ, Majumdar SR, Ezekowitz JA. The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure. Circ Heart Fail 2011; 4(4): 419–424. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961185>.

9. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(4): 1179–1186. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011–3055>.

10. Mazziotti G, Baracca M, Doga M et al. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure. Eur J Endocrinol 2012; 167(6): 865–872. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12–0566>.

11. Pfister R, Michels G, Sharp SJ et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. JACC Heart Fail 2014; 2(4): 380–389. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2014.03.010>.

12. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. Int J Cardiol 2016; 222: 41–46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.135>.

13. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? Endocrine. 2004; 23(1): 1–10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/ENDO:23:1:01>.

14. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75(5): 843–854.

15. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell 2009; 136(2) :215–233. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>.

16. Lee EJ, Baek M, Gusev Y et al. Systematic evaluation of microRNA processing patterns in tissues, cell lines, and tumors. RNA 2008; 14(1): 35–42. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1261/rna.804508>.

17. Pencheva N, Tavazoie SF. Control of metastatic progression by microRNA regulatory networks. Nat Cell Biol 2013; 15(6): 546–554. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2769>.

18. Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S et al. A second-generation microRNA-based assay for diagnosing tumor tissue origin. Oncologist 2012; 17(6): 801–812. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011–0466>.

19. Jing D, Hao J, Shen Y et al. The role of microRNAs in bone remodeling. Int J Oral Sci 2015; 7(3): 131–143. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ijos.2015.22>.

20. Nugent M. MicroRNAs and Fracture Healing. Calcif Tissue Int 2017; 101(4): 355–361. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223–017–0296-x>.

21. Liu T, Qin AP, Liao B et al. A novel microRNA regulates osteoclast differentiation via targeting protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3). Bone 2014; 67: 156–165. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.07.004>.

22. Sugatani T, Hildreth BE, Toribio RE et al. Expression of DGCR8-dependent microRNAs is indispensable for osteoclastic development and bone-resorbing activity. J Cell Biochem 2014; 115(6): 1043–1047. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.24759>.

23. Kumar S, Vijayan M, Bhatti JS et al. MicroRNAs as Peripheral Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. Prog Mol Biol Transl Sci 2017; 146: 47–94. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.013>.