

BÖLÜM 8

ÖKARYOTLARDA MİKRORNA'LARIN NÜKLEER İHRACATINDA VE KANSERDE XPO5'İN ROLÜ

İpek CANATAR¹
Sibel ÖZDAŞ²

MİRNA

MikroRNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 20-23 nükleotid uzunluğunda, tek sarmallı, endojen, küçük kodlamayan RNA molekülleridir. miRNA, ilk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) solucanında tesadüfen keşfedilmiştir (1,2).

miRBase isimli biyolojik bir veri tabanında miRNA'lara ait bilgiler toplanmaktadır (3). Şimdiye kadar, yaklaşık 2000 insan prekürsor mikroRNA (pre-miRNA'lar) ve yaklaşık 2700 insan olgun miRNA'ları dahil olmak üzere 271 türde 38.589 miRNA molekülü tanımlanmıştır (4). Her bir miRNA'nın çeşitli hedef genleri kontrol edebildiği bilinmektedir. Bu mikroRNA'lar, hedef genlerin hücre proliferasyonu, apoptoz ve farklılaşma, organ gelişimi, metabolizma, stres tepkileri ve sinyal iletimi dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreçte rol oynamaktadırlar (5). Ayrıca, miRNA'lar, mesajcı RNA'lar (mRNA'lar) üzerindeki, genellikle 3' çevrilmemiş bölgede (UTR) kısmen tamamlayıcı bölgelere baz eşleşmesi yoluyla gen ekspresyonunu negatif olarak düzenlerler (6).

Protein kodlayan genlerdeki değişikliklerin kansere neden olabileceği uzun zamandır bilinmesine rağmen, araştırmalar protein kodlamayan genlerin de kanserogeneizde anahtar rol oynadığını göstermiştir. Son yıllarda, protein kodlamayan genlerden ifade olan miRNA'ların ve onları düzenleyen mekanizmaların düzensizliği, birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (7,8). Çalışmalar, miRNA'ların tümör ilerlemesi, metastaz ve invazyon süreçlerinde düzenleyici olarak görev yaptığını göstermektedir (5, 9,10).

miRNA'lar ve kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma 2002 yılında Calin ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup, insan B-hücreli kronik lenfositik

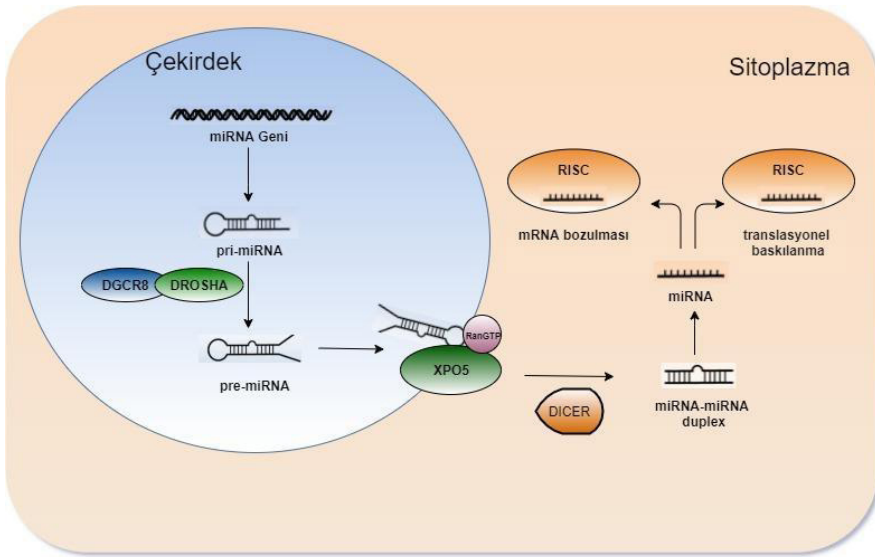
¹ Arş. Gör., Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyoproses Mühendisliği AD., icanatar@hotmail.com

² Doç. Dr., Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Moleküler Mühendisliği AD., sozdas@atu.edu.tr

lösemi (KLL) hastalığından, MIR-15 ve MIR-16 genlerinin aşağı regülasyonunun sorumlu olabileceğini göstermişlerdir (11). Sonuç olarak, miRNA'ların işlevini yerine getirememesi kronik hastalıklardan kansere kadar birçok hastalığa sebep olmaktadır (12). miRNA'lar, birçok hastalığın moleküler mekanizmasında rol oynadıkları için potansiyel biyobelirteçler olarak kabul edilebilirler (13). Bu bağlamda, miRNA aracılı gen ifadesi oldukça önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (14).

miRNA Biyogenezinde Xpo5'in Rolü

miRNA'ların büyük çoğunluğu klasik miRNA biyogenez yolu ile elde edilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. miRNA biyogenezindeki olayların şematik gösterimi.

miRNA biyogenezini, miRNA genlerinin öncü miRNA (pri-miRNA) olarak kopulanmasının gerçekleştiği çekirdekte başlar. Pri-miRNA, çekirdekteki DROSHA/DGCR8 mikroişlemci kompleksi tarafından bölünür ve prekürsör miRNA'lara (pre-miRNA) işlenir. Pre-miRNA daha sonra Ekspörtin-5 ile çekirdekteki sitoplazmaya aktarılır. Sitoplazmada, DICER, miRNA dubleksini üretmek için pre-miRNA'yı ayırır. İşlevsel olgun miRNA, RISC kompleksine yüklenir ve eşleşme düzeyine göre mRNA'nın yıkılmasına ya da translasyonun engellenmesine neden olur.

miRNA'ların biyogenezini, bir grup protein tarafından gerçekleştirilen karmaşık bir süreçtir. miRNA genlerinin biosentezi, hücrenin çekirdeğinde başlayan

RNA polimeraz II (RNAPII) enzimi aracılığıyla yaklaşık 1000 nükleotid uzunluğundaki öncü miRNA'lar (pri-miRNA'lar) olarak kopyalanması ile başlar. Daha sonra pri-miRNA nükleusta bulunan bir RNaz enzimi olan ve bölünmeyi yönlendiren Drosha ve onun kofaktörü olan DiGeorge sendromu kromozom bölgesi 8 (DGCR8)/Pasha'dan oluşan mikroişlemci komplekse bağlanır ve 60-70 nükleotid uzunluğundaki saç tokası şeklinde prekürsör miRNA'lara (pre-miRNA) dönüştürüldüğü çok aşamalı bir süreci içermektedir. Pre-miRNA'lar bir nükleer taşıma reseptörü olan Eksportin-5 (XPO5) ve GTP bağlayıcı nükleer protein Ran (Ran-GTP) kompleksi ile sitoplazmaya taşınır. Daha sonra başka bir RNAaz enzimi olan Dicer pre-miRNA'yı keserek 21-24 nükleotid uzunluğundaki çift sarmallı dubleks miRNA'yı oluşturur (14,15). Ardından miRNA:miRNA ikilisi helikaz tarafından çözülerek olgun-miRNA ve miRNA'ya dönüşür (16).

Sonrasında Argonat (AGO) proteini olan AGO-2, olgun-miRNA'nın 5' ucu ile etkileşir. AGO-2, miRNA ve çeşitli proteinler, kısaca RISC (RNA-induced silencing complex) olarak tanımlanan susturma kompleksini oluşturur. Çift iplikli miRNA'yı içeren RISC, mRNA'yı hedefleme yeteneğine sahiptir (9). RISC'e yüklenen tek iplikli olgun miRNA "kılavuz" olarak isimlendirilmektedir. RISC içindeki miRNA'lar, hedef mRNA'ların translasyona uğramayan 3' bölgesindeki (3' UTR) baz eşleşmesine göre belirlenir (17). MikroRNA ve hedef bölgesi arasındaki komplementerlik düzeyine bağlı olarak, hedef mRNA bozulması, translasyonel baskılanması veya her ikisi de meydana gelebilir (18). miRNA'lar, mRNA'ların 3' UTR bölgesine yüksek oranda tamamlayıcılık gösterirse mRNA degrade olur. miRNA'nın 5' ucundaki 2-8 nükleotidin yer aldığı bir "tohum dizisi (seed sequence)" bölgesi RISC/miRNA kompleksi tarafından mRNA'nın tanınmasını sağlayan kısımdır (14,19). miRNA biyogenezi, ribonükleaz III enzimi yokluğunda Drosha ve Dicer bağımsız yolları yoluyla da meydana gelebilir. Ancak, bu miRNA'lar zayıf bir şekilde korunur ve düşük miktarda bulunur (20).

Nükleer Por Kompleksi

Moleküllerin çekirdek ve sitoplazma arasında taşınması gerekmektedir. Bu taşınım çekirdek zarının üzerinde bulunan nükleer por kompleksleri (NPK) tarafından sağlanır (21). Küçük moleküller pasif difüzyon ile NPK'den serbestçe geçerken, RNA ve protein gibi büyük moleküller hücre çekirdeğine seçilerek veya enerji harcanarak girip çıkarlar. Bu makromoleküllerden yalnızca uygun sinyallerle sahip olanlar, nükleer taşınım reseptörleri olan karyoferin adı verilen proteinler tarafından taşınırlar (22,23). Çekirdeğin içinde yani karyoplazmada buldukları için "karyoferinler" olarak adlandırılırlar.

Karyoferinler, kargo moleküllerinin sitoplazmadan çekirdeğe taşınmasına yardımcı olan importin veya kargo moleküllerinin çekirdekten çıkmasına yardımcı olan eksportin görevi görebilir. Karyoferin ailesinden importinler, sitoplazmadan çekirdeğe taşınacak kargo moleküllerini, sahip oldukları sinyal dizisi olan nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) aracılığıyla tanır ve ona bağlanır. Böylece, importinler sitoplazmadan çekirdeğe taşınmada rol oynar ve Ran/GDP'ye bağlıyken işlevlerini yerine getirebilirler. Öte yandan, karyoferin ailesinden exportinler, nükleer eksport sinyal dizisinden (NES) proteinler, bazı RNA'lar ve ribozomal alt birimler gibi çeşitli makromolekülleri tanır ve bunların çekirdekten sitoplazmaya geçmesini sağlar. Eksportinler nükleer eksport sinyali içeren kargo moleküllerini ve Ran/GTP'yi bağlayarak çekirdekte Kargo:Eksportin:Ran/GTP üçlü kompleksini oluşturur. Kompleks NPK'den sitozole geçerken Ran/GTP hidrolize olur ve Ran/GDP oluşur. Exportin sitoplazmada kargo molekülünü serbest bırakır ve çekirdeğe geri döner (24,25).

XPO5

Eksportin-5 (XPO5) ilk olarak dsRNA bağlayıcı proteinlerin ihracatına aracılık eden yeni bir karyoferin- β (Kap) ailesi üyesi olarak tanımlanmıştır. Exportin-5, CRM1 ile homolojisine dayalı olarak tanımlanmış, ancak maya nükleer taşıma reseptörleri ile karşılaştırıldığında, Crm1p'den çok ihracat Msn5p ile daha yakından ilgili olduğu bildirilmiştir (26,27).

Eksportin-5, pre-miRNA'lar gibi belirli moleküllerin çekirdekten sitoplazmaya taşınmasından sorumlu olan bir nükleer ihracat faktörüdür. XPO5 çekirdekte yüksek Ran-GTP seviyelerinde pre-miRNA'lara bağlanarak, çekirdekte üçlü bir kompleks oluşturur. Kompleksin pordan-sitozole geçmesiyle Ran/GDP oluşur ve Exportin-5 pre-miRNA'yı sitoplazmada serbest bırakır. Daha sonra, sitoplazmadaki serbest XPO5 yeni bir pre-miRNA taşınımı için nükleusa geri döner (4,28). Eksportin-5, pre-miRNA'ların nükleustan sitoplazmaya taşınmasından sorumlu olduğu için, aşırı XPO5 gen ifadesinin taşıma verimliliğini artırarak, olgun-miRNA üretimini indüklediği bulunmuştur. XPO5'in aşağı regülasyonunun ise pre-miRNA'ların kaybına yol açtığı belirtilmiştir (28,29). Bu bağlamda, pre-miRNA'ların XPO5 aracılı nükleer ihracatının miRNA biyogenezi için bir hız sınırlayıcı adım olabileceği bildirilmiştir (30). Sonuç olarak, XPO5'in çeşitli hastalıklar için bir biyobelirteç olarak kanser tedavisinde önemli potansiyel bir hedef molekül olabileceği öngörülmüştür.

XPO5:RanGTP:pre-miRNA kompleksinin yapısı

XPO5, RanGTP ve pre-miRNA'nın birleşik yapısı, üçlü kompleks olarak adlandırılır. Okada ve arkadaşları, XPO5 ve RanGTP kompleksi ile pre-miRNA tara-

fından oluşturulan üçlü kompleksin 2.9 angstrom yapısını göstermiştir. XPO-5:-RanGTP:pre-miRNA kompleksinin 65 Å x 80 Å x 110 Å boyutlarında bir elipsoid olduğu belirtilmiştir. XPO5'in yapısı, importin-β ailesinin diğer üyelerinde görüldüğü gibi sıkıca sarılmış bir yayı andırmaktadır. Bu üçlü komplekste XPO5, yaklaşık 20 ardışık HEAT tekrarından oluşan, sıkıca sarılmış U benzeri bir moleküldür. XPO5'in sonunda, HEAT tekrarları, iç yüzeyi pozitif yüklü tünel benzeri bir alt yapı oluşturur ve XPO5, tünel benzeri yapı aracılığıyla pre-miRNA'ların çift sarmallı gövde yapısını tanır. XPO5'in R593, R598, R602, T641, Q642, M643, E711, R718, R835 ve F839 tarafından şekillendirilen tünel benzeri yapısı, hidrojen bağları veya tuz köprüleri yoluyla bir pre-miRNA'nın 3' çıkıntısı ile etkileşime girerek, pre-miRNA gövdesini nükleazlar tarafından hidrolizden korur (4). Her HEAT tekrarı, A ve B olarak adlandırılan iki anti-paralel alfa heliksten oluşan bir saç tokasından oluşmaktadır. HEAT tekrarları, genel bir süper sarmal yapı oluşturmak için istiflenir. Genellikle A sarmalı dış bükey yüzeyde, B sarmalı ise iç bükey yüzeyde bulunur. Bu tür konformasyonların kendinden esnek olması beklenir, bu nedenle ardışık HEAT tekrarlarının nispi oryantasyonunda küçük değişiklikler, kümülatif olarak sarmal eğiminde önemli değişiklikler oluşturabilir (30).

XPO5'in iç yüzeyindeki geniş çapta dağılmış bazik kalıntılar, pre-miRNA sapının dış fosfodiester grubu ile etkileşime girerken, XPO5 tüneli ve bitişik halkaları, hidrojen bağları ve iyonik etkileşimler yoluyla pre-miRNA'nın 2-nt 39 çıkıntısı ile temas eder. pre-miRNA'nın XPO5 tarafından tanınması bu imza motifi ile yani 2-nt 39 çıkıntısı aracılığıyla sağlanmaktadır (28,31).

Xpo5'in Disregülasyonu

Pre-miRNA'ların miRNA biyogenezinde nükleer ihracatının kritik rolü göz önüne alındığında, XPO5'in anormal ekspresyon seviyesi, posttranslasyonel modifikasyonu, genetik mutasyonu, epigenetik değişikliği veya tek nükleotid polimorfizminden kaynaklanan herhangi bir değişiklik, olgun miRNA ekspresyonunu etkileyebilir. Bu bağlamda, XPO5'in çeşitli hastalıklarla ve belirli tümörlerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, tümörigenez ve bunun altında yatan moleküler mekanizmalar sırasında XPO5'in rolünü incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (4).

XPO5 Proteininin Anormal Ekspresyonu

XPO5 protein seviyesindeki değişiklikler, olgun miRNA ekspresyonunun düzensizliğine yol açmaktadır. İnsan kanserlerinde XPO5 proteininin anormal ekspresyonu bulunmuştur. Örneğin, normal dokularla karşılaştırıldığında, XPO5 eks-

presyonu baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunda (32), meme tümörlerinde (33), mesanenin üretelyal karsinomunda (34), prostat adenokarsinomunda (35) ve kolorektal kanserde artıyorken (36), bronkoalveoler karsinomda azalmaktadır (37). Tüm bu veriler topluca değerlendirildiğinde, XPO5 bir onkoprotein gibi davranabilir ve belirli kanserlerde potansiyel bir terapötik hedef olarak görev alabilir.

XPO5 Proteinin Post Translasyonel Modifikasyonları (PTM)

Asetilasyon ve fosforilasyon gibi protein posttranslasyonel modifikasyonları (PTM), protein fonksiyonlarını çeşitlendirmek ve ökaryotik hücrelerde sinyal ağlarını dinamik olarak koordine etmek için başlıca mekanizmalar olarak kabul edilir. Bu PTM'lerin Kap afinitelerini veya Kap-kargo bağlanmasını etkilediği bilinmektedir (12). Bazı proteinlerin PTM'lerindeki kusurların insan hastalıklarında etkili olduğu kanıtlanmıştır (38). Li ve arkadaşları yaptığı çalışmada, HCC hücrelerinde Pin1'in fosforile edilmiş XPO5'e doğrudan bağlandığını ve cis/trans izomerizasyonu yoluyla XPO5'in protein konformasyonunun değişmesine aracılık ettiğini göstermiştir. Böylece XPO5'in çekirdekten sitoplazmaya taşıma kabiliyetinin bozularak miRNA ekspresyonunun azalmasına neden olduğu gözlemlenmiştir (39). Fosforilasyonun aksine XPO5 asetilasyonunun işlevi henüz bilinmemektedir. Ancak XPO5 proteininin K396 bölgesinde asetilasyon gözlenmiştir (4). Sonuç olarak, XPO5'in bu tür posttranslasyonel modifikasyonları hücre çoğalmasının, göçünün ve istilasının artmasına neden olabilir (39).

XPO5 Geninin Genetik Mutasyonları

miRNA ya da miRNA ile ilişkili genlerdeki germline ve ya somatik mutasyonlar, gelişimsel anormallikler ve kanserler dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarına neden olmaktadır. Her bir miRNA ekspresyonunun sıkı bir şekilde düzenlendiği göz önüne alındığında, belirli miRNA'ların değiştirilmiş ekspresyonu insan hastalıklarında çok önemli bir rol oynar. Örneğin, farklı kanserlerde miRNA işleme makinelerini (miRNA processing machinery) kodlayan genlerde germline ve somatik mutasyonlar bildirilmiştir.

Melo ve arkadaşları, mononükleotid tekrarlarında yüksek oranda ekleme ve silme mutasyonlarının eşlik ettiği mikrosatellit instabilitesine sahip çoklu kanser hücre hatlarında XPO5 kodlayan genlerdeki mutasyonların varlığını araştırmıştır. Bu çalışma sonucunda XPO5 kodlayan genlerde çerçeve kayması mutasyonları belirlenmiştir (40). Buna ek olarak kolorektal kanser hücre dizilerinde de XPO5'te çerçeve kayması mutasyonları bildirilmiştir (41). XPO5 genindeki mutasyon, C-terminal bölgesinden yoksun kesilmiş proteinlerin üretimine neden olur ve kesil-

miş XPO5 proteinleri çekirdekdeki pre-miRNA'yı tanıyamaz. Bunun sonucunda pre-miRNA/Exportin-5/RanGTP üçlü kompleksinin bir araya gelmesini önler, bu da kompleksin çekirdek ve sitoplazma arasındaki geçişini bloke eder. Çekirdekte pre-miRNA'ların nükleer birikimine ve sonuç olarak olgun miRNA ekspresyonunda azalmaya neden olur (40). miRNA ekspresyonunda azalma, kanser hücrelerinin transkriptomunun düzensizleşmesine ve tümör ilerlemesinin artmasına yol açar (41). XPO5'teki mutasyonlar ayrıca kolon, mide ve endometriyumda mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili insan primer tümörlerinde de bulunmuştur (40,42). Aynı zamanda yapılan çalışmalar XPO5'in genetik değişikliklerinin meme kanseri geliştirme riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (43).

XPO5'in Epigenetik Modifikasyonu

Histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu içeren epigenetik modifikasyonlar genellikle tümör oluşumu esnasında değiştirilir. Epigenetik modifikasyonlarda gerçekleşen bu değişimler kemoterapi, immün sürveyans ve hedeflenen ilaçlara olan direnci tetikleyebilir. Epigenetik çalışmalardan elde edilen bulgular, XPO5'deki varyasyonlar ile meme kanseri geliştirme riski arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır (33,44).

XPO5'in Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)

Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP) genom dizisindeki tek nükleotid değişiklikleridir ve hastalık riskini belirlemek için kullanılabilen en yaygın kalıtsal varyasyon türüdür. SNP'ler bir genin düzenleyici bölgesinde veya yakınında meydana geldiğinde, genin işlevini etkileyebilir ve hastalığa yatkınlıkta önemli bir etkiye sahip olabilir (Soyocak, 2018). Son çalışmalar, mikroRNA ile ilişkili SNP'lerin (miR-SNP), çok sayıda insan kanserinin gelişimi ile ilişkili olduğunu ve öngörücü biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Artan kanıtlarla, XPO5 geninde SNP'lerin varlığı ortaya konulmuştur. miRNA biyogenezinde yer alan XPO5 geni veya hedeflediği moleküllerde potansiyel olarak bulunan SNP'lerin, miRNA biyogenezini olumsuz şekilde etkilediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Sonuç olarak, XPO5'de olabilecek SNP'ler, pre-miRNA'ların nükleustan sitoplazmaya taşınmasına engel olabilir (4,45).

XPO5 geninin 3'UTC bölgesinde yer alan miR-SNP olan rs11077, çeşitli tümörlerde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Örneğin, rs11077 özofagus ve mide kanseri riskinde artış sergilemiştir (46). Başka bir çalışmada, rs11544382 ve rs34324334 SNP'leri XPO5 geninde rapor edilmiş, Rs11544382'nin erişkin genotipleri yaygın homozigot genotiple karşılaştırıldığında meme kanseri riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür (33).

Xpo5 İlişkili Hastalıklar

Pre-miRNA'ların miRNA biyogenezinde XPO5 ile nükleer eksportunun önemli rolü nedeniyle, XPO5'deki herhangi bir değişiklik miRNA ekspresyonunu etkileyebilir ve bu nedenle kanser ve diğer hastalıkların riskini etkileyebileceği belirtilmektedir (47).

Pre-miRNA'ların nükleer ihracatı, normal hücrelerde doğru bir şekilde düzenlenmektedir. XPO5, çekirdekte pre-miRNA'ları ihraç ettiğinden, aşırı ekspresyonunun olgun miRNA ekspresyonunu daha da arttırarak kanser hücrelerinde olgun miRNA'ların anormal ekspresyonuna neden olabilir (4). Güncel çalışmalar, XPO5'in aşırı ekspresyonunun ürotelyal (34), meme (33), prostat (32), tiroid (48), hepatoselüler karsinom (49), mesane (44) ve akciğer kanseri (50) gibi çeşitli kanser türlerinde karsinogenezde rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, Exportin-5'in önemli bir onkoprotein olarak, potansiyel bir kanser-terapötik-hedef olduğu söylenebilir.

Bir çalışmada, XPO5'in koroner arter hastalığında (KAH) genetik koruyucu bir faktör olduğu bildirilmiştir (51).

Farklı bir çalışmada 3'-UTR DROSHA rs10719, DICER1 rs3742330, RAN rs14035 ve XPO5 rs11077 genetik varyasyonlarının son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

miR-SNP rs11077, XPO5 mRNA'nın 3'UTR bölgesinde bulunur ve XPO5 protein seviyelerini etkilemektedir (53). Wen ve arkadaşları, XPO5 rs11077 G aleli olan hastaların daha düşük XPO5 ekspresyon seviyesi gösterdiğini ve bu varyantın bir Çin popülasyonunda tiroid kanserinin başlangıcı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir (52). Ayrıca, miR-XPO5 rs11077'nin, tiroid kanserinin yanı sıra küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, özofagus kanseri ve multipl miyelom ile ilişkili olduğu bilinmektedir (54).

XPO5 ile ilgili Alzheimer hastalığı ve psikotik bozukluk gibi çeşitli hastalıkların başlangıcında ve gelişiminde rol oynadığına dair çalışmalar yapılsa da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

XPO5'in farklı hastalıklarla olan ilişkisi araştırılmaya devam edilmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalar, XPO5'in karsinogenezdeki ve diğer hastalıklardaki kritik rolünü ve terapötik bir hedef olma potansiyelini göstermiştir. Bu nedenle XPO5, son yıllarda yeni tedavi stratejileri geliştirme çabalarının odak noktası haline gelmiştir. Ancak, şu anda XPO5 için hedeflenmiş ilaç eksikliği vardır (8). XPO5'in

pre-miRNA'ların yanı sıra belirli tRNA'ları ve proteinleri de taşıyabildiğine dair bulgular, farklı XPO5 substratlarının keşfinin çeşitli tümörlerde XPO5'in görevini anlamaya yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, hayvan modelinde, belirli kanser türlerinde onkoprotein veya tümör baskılayıcı olarak XPO5'in rol alıp alamayacağı da araştırılmalıdır (4).

Tüm bu veriler göz önüne alındığında XPO5, daha fazla araştırmayı gerektiren umut verici bir prognostik faktör olarak düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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: 843-54.
2. Vishnoi A, Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. *MicroRNA Profiling*, 2017; 1-10.
3. Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic acids research*, 2008; 36(suppl 1): D154-D158
4. Wu K, He J, Pu W, et al. The role of exportin-5 in microRNA biogenesis and cancer. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 2018; 16(2): 120-126.
5. Zhang XH, Zhang YN, Liu Z. MicroRNA in chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *Current allergy and asthma reports*, 2014; 14(2): 415.
6. Di Leva G, Croce CM. miRNA profiling of cancer. *Current opinion in genetics & development*, 2013; 23(1): 3-11.
7. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nature Reviews Cancer*, 2006; 6(11), 857-66.
8. Lin D, Fu Z, Yang G, et al. Exportin-5 SUMOylation promotes hepatocellular carcinoma progression. *Experimental Cell Research*, 2020; 395(2): 112219.
9. Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Molecular Oncology*. 2010; 4, 230-41.
10. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004; 101: 2999-3004.
11. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2002; 99(24): 15524-15529.
12. Wing CE, Fung HYJ, Chook YM. Karyopherin-mediated nucleocytoplasmic transport. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022; 23(5): 307-328.
13. Soyocak A. MikroRNA Polimorfizmleri ve Kanser. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 2018; 1(1): 1-18
14. Hitit M, Kurar E, GÜZELOĞLU A. MikroRNA Biyogenezi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2015; 10(3).
15. Karabulut S, Bayramov KK, Gölgeli A. Belleğin Epigenetik Düzenlenmesi: MikroRNA'ların Rolü. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018; 27(1): 87-94.
16. Lin Z, Xia S, Liang Y, et al. LXR activation potentiates sorafenib sensitivity in HCC by activating microRNA-378a transcription. *Theranostics*, 2020; 10(19), 8834.
17. Bartel DP, 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2): 281-97.
18. Tunçer, F. Mevsimsel ve Perennial Allerjik Rinitli ve Astımlı Hastalarda miRNA Ekspresyonunun Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2019.

19. Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nature Reviews Genetics*, 2009; 10: 94-108.
20. Zhang JE. microRNA: emerging biomarkers in human disease and profiling challenges. *The Biochemist*, 2016; 38(2): 26-29.
21. Dhanasingh I, Choi JM, Lee SH. Karyopherins and nuclear actin transport. *Biodesign*, 2015; 3: 88-97.
22. Armağan İ, Ulupınar E. Nucleocytoplasmic Transport Defects: Cause or Consequence in Neurodegeneration and Aging?. *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi*, 2020; 2(3): 143-153.
23. Chook Y, Blobel G. Karyopherins and nuclear import. *Current opinion in structural biology*, 2001; 11(6): 703-715.
24. Pemberton LF, Paschal BM. Mechanisms of receptor-mediated nuclear import and nuclear export. *Traffic*, 2005; 6(3): 187-198.
25. Uddin MH, Zonder JA, Azmi AS. Exportin 1 inhibition as antiviral therapy. *Drug discovery today*, 2020; 25(10), 1775-1781
26. Calado A, Treichel N, Müller EC, et al. Exportin-5-mediated nuclear export of eukaryotic elongation factor 1A and tRNA. *The EMBO journal*, 2002; 21(22): 6216-6224.
27. Brownawell AM, Macara IG. Exportin-5, a novel karyopherin, mediates nuclear export of double-stranded RNA binding proteins. *The Journal of cell biology*, 2002; 156(1): 53-64.
28. Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*, 2003; 17: 3011-3016.
29. Shao Y, Shen Y, Zhao L, et al. Association of microRNA biosynthesis genes XPO5 and RAN polymorphisms with cancer susceptibility: Bayesian hierarchical meta-analysis. *Journal of Cancer*, 2020; 11(8): 2181.
30. Okada C, Yamashita E, Lee SJ, et al. A high-resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. *Science*, 2009; 326(5957): 1275-1279.
31. Wang X, Xu X, Ma Z, et al. Dynamic mechanisms for pre-miRNA binding and export by Exportin-5. *Rna*, 2011; 17(8): 1511-1528.
32. Özdaş S, Canatar İ, Özdaş T. Effects of Knockdown of XPO5 by siRNA on the Biological Behavior of Head and Neck Cancer Cells. *The Laryngoscope*, 2021; 132(3): 569-577.
33. Leaderer D, Hoffman AE, Zheng T, et al. Genetic and epigenetic association studies suggest a role of microRNA biogenesis gene exportin-5 (XPO5) in breast tumorigenesis. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 2011; 2(1), 9.
34. Han Y, Liu Y, Gui Y, et al. Inducing cell proliferation inhibition and apoptosis via silencing Dicer, Drosha, and Exportin 5 in urothelial carcinoma of the bladder. *Journal of surgical oncology*, 2013; 107(2): 201-205.
35. Chiosea S, Jelezcova E, Chandran U, et al. Up-regulation of dicer, a component of the MicroRNA machinery, in prostate adenocarcinoma. *The American journal of pathology*, 2006; 169(5): 1812-1820.
36. Shigeyasu K, Okugawa Y, Toden S, et al. Exportin-5 functions as an oncogene and a potential therapeutic target in colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 2017; 23(5), 1312-1322.
37. Chiosea S, Jelezcova E, Chandran U, et al. Overexpression of Dicer in precursor lesions of lung adenocarcinoma. *Cancer research*, 2007; 67(5): 2345-2350
38. Rape M. Ubiquitylation at the crossroads of development and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2018; 19(1): 59-70.
39. Li J, Pu W, Sun HL, et al. Pin1 impairs microRNA biogenesis by mediating conformation change of XPO5 in hepatocellular carcinoma. *Cell Death & Differentiation*, 2018; 25(9): 1612-1624.
40. Melo SA, Moutinho C, Roperio S, et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. *Cancer cell*, 2010; 18(4), 303-315.
41. Melo SA, Esteller M. Disruption of microRNA nuclear transport in human cancer. In *Seminars in cancer biology*, Academic Press. 2014; p. 46-51.
42. Kawahara Y. Human diseases caused by germline and somatic abnormalities in microRNA and

- microRNA-related genes. *Congenital anomalies*, 2014; 54(1): 12-21.
43. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer. *International journal of molecular sciences*, 2020; 21(5), 1723.
 44. Hata A, Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 2016; 51(3): 121-134.
 45. Tufa A, Taş A, Ağbektaş T, et al. Investigation of the relationship between exportin5 (XPO5) polymorphism and gastric cancer. *Cumhuriyet Medical Journal*, 2021; 43(3).
 46. Horikawa Y, Wood CG, Yang H, et al. Single nucleotide polymorphisms of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma. *Clinical cancer research*, 2008; 14(23), 7956-7962.
 47. Patrão AS, Dias F, Teixeira AL, et al. XPO5 genetic polymorphisms in cancer risk and prognosis. *Pharmacogenomics*, 2018; 19(9): 799-808.
 48. Puppini C, Durante C, Sponziello M, et al. Overexpression of genes involved in miRNA biogenesis in medullary thyroid carcinomas with RET mutation. *Endocrine*, 2014; 47(2), 528-536.
 49. Sun HL, Cui R, Zhou J, et al. ERK activation globally downregulates miRNAs through phosphorylating exportin-5. *Cancer cell*, 2016; 30(5), 723-736.
 50. Ding C, Li C, Wang H, et al. A miR-SNP of the XPO5 gene is associated with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotargets and therapy*, 2013; 6: 877.
 51. Borghini A, Pulignani S, Mercuri A, et al. P772 The miRNA-SNP rs11077 of exportin-5 (XPO5) gene is associated with coronary artery disease risk and affects circulating miRNAs. *European Heart Journal*, 2018; 39: ehy564-P772.
 52. Fawzy MS, Abu AlSel BT, Toraih EA. Analysis of microRNA processing machinery gene (DROSHA, DICER1, RAN, and XPO5) variants association with end-stage renal disease. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2020; 34(12): e23520.
 53. Navarro A, Munoz C, Gaya A, et al. MiR-SNPs as markers of toxicity and clinical outcome in Hodgkin lymphoma patients. *PloS one*, 2013; 8(5): e64716.
 54. Fouad R., Wahdan M. Exportin-5 gene polymorphism and risk of HCC development in Hepatitis C Egyptian patients. *Medical Science*, 2020; 24(106), 4586-4591.