

BÖLÜM 14

PROSTAT KANSERİNDE MİKRORNA'LARIN DUAL ETKİSİ

Venhar GÜRBÜZ¹

GİRİŞ

Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin yer aldığı Prostat kanseri (PCa), karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır (1). Son zamanlarda, moleküler biyolojinin gelişmesi, özellikle tümör belirteçleri, yanlış eşleşme onarımı ve tümör invazyonu ve metastazı ile ilişkili genlerde yaşanan gelişmeler nedeniyle, PCa üzerine araştırmalar birçok yönden ilerlemiştir (2). PCa'nın tanısında, kanseri erken aşamada belirlemek ve tedavi oranlarındaki başarıyı artırmak için hastaları erken evrede tedavi etmek esastır (3). PCa'nın erken tanısının temeli, dijital rektal muayene (DRE) ve prostat spesifik antijen (PSA) testine dayanır ve bu testler PCa'nın tanısı için klinikte rutin olarak uygulanan testlerdir (4-6). Ancak, DRE'deki düşük duyarlılık ve PSA'daki düşük özgüllük her iki testin de tanısal değerini sınırlandırmaktadır (4). Bu sınırlara rağmen PSA ve DRE prostat hastalığının taranması ve teşhisi için klinikte halen kullanılmaktadır. Bu nedenle, yeni biyobelirteçlerin tanımlanması, hastaların daha erken evrelerde teşhisi için gereklilik arz etmektedir. Hücrelerin spesifik özelliklerini kullanarak kişiye özel tıp geliştirilmesi, PCa dahil kanserlerin yönetiminde klinisyenlerin ve araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (3).

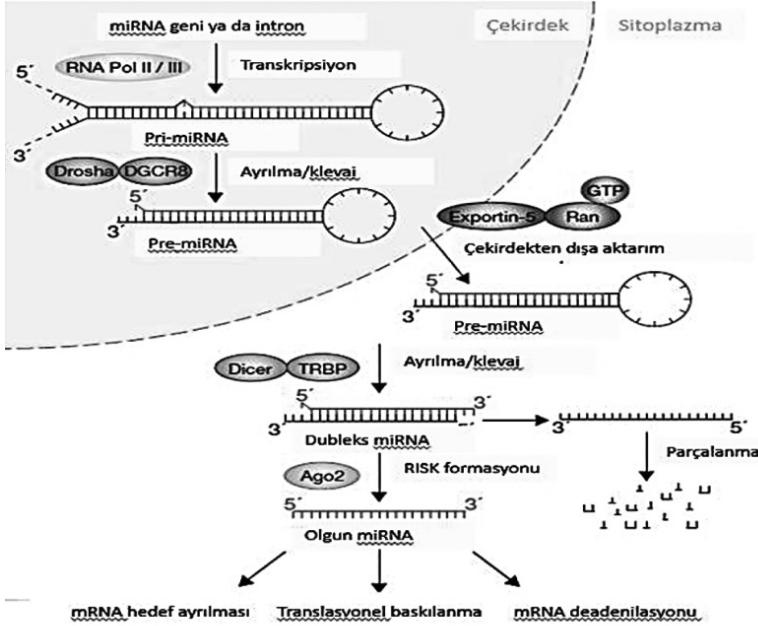
Prostat kanseri yönetiminde yaşanan başka bir problem ise, yaşamı tehdit etmeyen tümörleri saptayabilecek araçların eksikliğidir. Başka bir deyişle agresif tümörlerin belirlenmesini sağlayacak araçların olmayışı, prostat kanserinin tanı ve prognozu için yeni biyobelirteçlerin keşfedilme zorunluluğunu daha da artırmaktadır. Yakın dönemde önemli araştırmalar yapılmış ve sonucunda prostat kanseri biyobelirteçlerinin belirlenmesinde çeşitli moleküler ve genetik yöntemler geliştirilmiştir (7, 8). Yapılan bu çalışmalar ile kanserin tespiti, tedavinin takibi ve yüksek risk taramasında yer alan epigenetik belirleyiciler tanımlanmıştır (9) Prostat kanserinin kliniğe ek olarak erken tanı ve etkili tedavisinde hem gene-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., venhargurbuz@karabuk.edu.tr

tik hem de epigenetik değişikliklerin incelenmesi gerekli olmuştur (10). PCa'da, transkripsiyonel ve proteomik düzeylerde profillemeye çalışmaları yapılmasına rağmen, hastalık progresyonu ile ilişkili olabilecek potansiyel genetik değişimler ve hastalığın altında yatan moleküler biyolojik sinyal yolları günümüzde halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Epigenetik, DNA dizisinde bir değişiklik olmaksızın gen ifadenmesinde kalıtsal değişikliklere neden olan süreçlerin incelenmesi olarak tanımlanabilir (11) ve bu mekanizma DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA (miRNA) gibi oyuncuları içerir. Bu epigenetik mekanizmalar tarafından yönetilen gen ekspresyon mekanizmasının bozulması, otoimmün hastalıklar, kanser ve bunun gibi çok çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (12). Epigenetik değişiklikler, epigenetik tedavi gibi umut verici bir alanın ortaya çıkmasına yol açmıştır. Çünkü, bu süreç çoğu zaman geri çevrilebilmektedir. Epigenetik sapmalar aracılığıyla tümörojenez süreçleri başladığında epigenetik tedavi, kanserin önlenmesinde umut veren bir strateji oluşturmaktadır (13). miRNA ve DNA metilasyonu, gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki en kritik oyuncular olarak ortaya çıkan iki epigenetik modifikasyondur. Bulunan kanıtlar, hücresel transformasyon ve tümör oluşumunu modüle etmede miRNA'ların ve DNA metilasyonunun rollerini göstermiştir. miRNA'lar ve DNA metilasyonu kanser başlangıcı, progresyonu ve metastazında önemli rol oynar. miRNA'lar ve DNA metilasyonunun insan kanserlerinde karşılıklı düzenleme döngüsü oluşturdukları görülmüştür (14).

Gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel aşamada regüle eden küçük kodlanmayan RNA'lar miRNA olarak isimlendirilir. Protein kodlayan genlerin ekspresyonunu regüle ederler (15). Hücre için endojendirler ve genellikle 20-22 nükleotid uzunluğundadırlar (16). miRNA'ların çoğu gen ifadesinin negatif regülasyonuna yol açar ve hedef bir mRNA ile özel baz eşleşmesi yoluyla işlev görürler. Komplementerlik sonucuna göre de hedef mRNA ya parçalanır ya da translasyon durdurulur (17). miRNA biyogenezi Şekil 1'de şematize edilmiştir (18).



Şekil 1. miRNA biyogenez ve regülasyonu (18).

miRNA'lar kanserle ilişkili genomik lokuslarda veya kırılğan bölgelerde yaygın olarak bulunabilmektedir. Bu nedenle de birçok onkogenin ekspresyonu veya baskılanmasını kontrol eden süreçte yer almalarının bir sonucu olarak karsinogenezde önemli rollere sahiptirler (3, 16). Bu özelliklerinden dolayı hastalığın prognozunun belirlenmesinde ve tümörün sınıflandırılmasında non-invaziv spesifik belirteçler olarak kullanılabilirler. miRNA'lar, plazma, serum, idrar gibi vücut sıvıları ve dokular dahil olmak üzere farklı vücut bölümlerinde bulunabilmektedirler (3). Erken teşhis ve hastalık gelişiminde, çok aşamalı bir tarama stratejisi olarak miRNA'ların klinik faydasını belirlemek için ise hala ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (19). miRNA ve tümör biyolojisinin birbirleri ile olan ilişkisi ilk kez, B hücreli kronik lenfositik lösemili hastalarda miR-15a ve miR-16-1'in down regülasyonu ve delesyonu ile tanımlanmıştır (20). Daha sonra diğer çalışmalar ile de pek çok kanserde miRNA ekspresyonunun değiştiği gösterilmiştir (21-23). PCa'daki ilk miRNA ekspresyon profili çalışmasını yapan araştırmacı olan Porkka ve ark., PCa' da 319 insan miRNA'sının ekspresyonunu incelemiş ve PCa' da farklı şekilde eksprese edilen 51 farklı miRNA bulmuştur (15). miRNA'ların önemli bir diğer özelliği de kendileri epigenetik bir aracı olmasına rağmen, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi diğer epigenetik mekanizmaları da

post-transkripsiyonel seviyede düzenleyebilmesidir. miRNA'lar DNA metilasyonundaki bu düzenlemeyi ya DNA metiltransferazları ya da metilasyonla ilişkili proteinleri hedefleyerek düzenler. Bu karşılıklı düzenleme ile ilgili örnekler Tablo 1' de gösterilmiştir (14).

| Tablo 1. miRNA ve DNA metilasyon ilişkisi (14) | | | | |
|---|--|--|-------------------|------|
| Samples of mutual regulation of miRNAs and DNA methylation. | | | | |
| miRNA | DNA methylation | Mechanistically | Human Cancer | Ref. |
| miR-29 | DNMT ^a (3a and 3b) | miR-29 directly targeted DNMT | LC ^b | 83 |
| miR-148a | DNMT ^a (1) | miR-148a directly targeted DNMT | LSCC ^c | 84 |
| miR-124 and -506 | DNMT ^a (3b and 1) targeted DNMT1 indirectly | targeted DNMT3b directly and | CRC* ¹ | 85 |
| miR-221 | DNMT ^a (3b) | miR-221 directly targeted DNMT | BC ^g | 86 |
| miR-212 | MeCP2 | miR-29 directly targeted MeCP2 | GC ^f | 87 |
| miR-373 | MBD2 | miR-373 directly targeted MBD2 | HC ^g | 88 |
| miR-373 | hypermethylation | promoter-associated CpG islands of miR-373 was hypermethylated (MBD2 was required) | | 89 |
| miR-296 | hypermethylation | miR-296-5p was repressed by hypermethylation | GB ^h | 90 |
| miR-34a | hypermethylation | miR-34a promoter was hypermethylated | LSCC ^c | 91 |
| miR-106a | hypomethylation | miR-106a promoter was hypomethylated | GC ^f | 92 |
| miR-196b | hypomethylation | promoter CpG islands of miR-196b was hypomethylated | OSCC ¹ | 93 |
| miR-145 | hypomethylation | CpG island promoter of miR-145 was hypomethylated | PC ^j | 94 |
| miR-145 | DNMT (3b) | 3'UTR of DNMT3b was directly targeted by miR-145 | PC ^j | 94 |

^aDNMT: DNA methylationtransferase; ^bLC: lung cancer; ^cLSCC: laryngeal squamous celi carcinoma; ^dCRC: colorectal caner; ^eBC: breast cancer; ^fGC: gastric cancer; ^gHC: hilar cholangiocarcinoma; ^hGB: glioblastoma; ¹OSCC: oral squamous celi carcinoma; ^jPC: prostate cancer.

miRNA'lar, DNA metilasyonunu kritik metilasyonla ilişkili proteinleri veya DNA metiltransferazları hedefleyerek düzenleyebilirken; DNA metilasyonu, tümör süpresör miRNA'ların hipermetilasyonu ile susturulması veya onko-miR'lerin hipometilasyonu ile aktive edilmesi yoluyla miRNA ekspresyonunu düzenleyebilmektedir. miRNA'lar ve DNA metilasyonu arasındaki bu karşılıklı düzenleme, kanser teşhisi ve prognozu için potansiyel biyobelirteçler sağlamaktadır (14). Burada görülen epigenetik etkileşimler, sadece miRNA veya metilasyon ile değil, DNA metilasyonu ve miRNA verilerinin her ikisinin entegre edilmesiyle saptanabilen yeni prognostik belirteçler olabilir. Ek olarak, miRNA, metilasyon ve gen ekspresyonu arasındaki etkileşimlerin küresel bir görünümü, yeni biyolojik bilginin çıkarılmasına yardımcı olabilecektir (24). Epi-miRNA'lar, epigenetik mekanizmada yer alan enzimleri baskılayan yeni bir miRNA sınıfı olarak tanımlanmaktadır. İlk gösterilen epi-miRNA, epi-miR-29'dur. Yapılan çalışmada, akciğer kanseri hücrelerinde bir epi-miRNA olarak miR-29b'nin devreye sokulması, kanser büyüme inhibisyonuna ve kanser hücrelerinde apoptozun uyarılmasına neden olmuştur. Bu çalışmada benzer epigenetik düzenleme aktivitelerine sahip diğer epi-miR'lerin tanımlanmasının ve uygulanmasının lösemi inhibisyonu ve tedavisinde umut verici olabileceğine inandıkları vurgulanmıştır (25-27).

Prostat kanseri oluşum ve gelişiminde etkili olabilecek pek çok aday miRNA belirlenmiş olmasına rağmen bunların çok azının işlevleri bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda prostat kanseriyle ilişkili bulunan ve ifade değişimleri rutin olarak kullanılan biyobelirteçler belirlenmiştir. Örneğin; bir çalışmada, miR-107 ve miR-574-3p'in hastalık varlığında serumdaki seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (28). miR-141 ve miR-375 moleküllerinin artmış düzeylerinin ileri evre/metastatik prostat kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29, 30). Başka bir çalışmada, serumda 23 miRNA bakılmış, prostat kanserinin tanı ve prognozu için özellikle PSA'nın güvenilir olmayan sonuçlarına karşı, güvenilir biyobelirteç adayları olduğu bulunmuştur (31). Bir diğer çalışmada, PCa hastalarının serum örneklerinde miR-20a ve miR-26a'nın seviyesine bakılmış, ameliyat öncesi miR-20a seviyesinde artış bulunmuştur. Ameliyattan sonra hastalarda dolaşımdaki miR-20a ve miR-26a'nın azaldığı bulunmuştur. Bu azalmanın ise, bu miRNA'ların tümör kökenli olduğunu yansıtabileceği ve prostatektomi sonrası tümör kalıntılarının izlenmesinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (5). Yine başka bir çalışma bize göstermiştir ki prostat kanserinde miRNA-182 ve miRNA-187, önemli biyobelirteç adaylarıdır ve miRNA-187, metastatik prostat kanserinin önemli bir tanısal belirteci olabilecek miRNA'lar arasındadır (32). 2019 yılında Hoey ve ark.'nın yaptığı çalışmada, radikal prostatektomi sonrası agresif prostat kanserini belirleyebilmemizi

sağlayabilecek non-invaziv biyobelirteç adayı 4 miRNA (miR-17, miR-20a, miR-20b, miR-106a) bulmuş ve bu miRNA'ların yüksek ve düşük riskli hastaları ayırt edebilen miRNA'lar olduğu vurgulanmıştır (33). Bir diğer çalışma da PCa, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve sağlıklı bireylerde non-invaziv biyobelirteç adayı olarak serum örnekleri ile dolaşımdaki miRNA'lar analiz edilmiş ve dolaşımdaki miRNA'ların saptanmasının, PCa ve BPH hastalarının ayırımına izin verebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca PCa cerrahisinden sonra miRNA seviyelerinin de düştüğü gösterilmiştir (4).

miRNA'lar onkojenik miR veya tümör süpresör miR olarak tanımlanabilirler. Bu bağlamda incelendiğinde bazı miRNA'ların farklı bilimsel gruplar tarafından düzensiz ifade edildiği de bulunmuştur (Tablo 2) (6). Bu durumu bir örnekle açıklamak gerekirse onkojenezde önemli süreçleri yöneten miR-148a bazı çalışmalarda bir onkojenik miRNA yani bir onco-miR gibi davranabiliyorken, aynı zamanda bazı kanserlerde tümör süpresör etki gösterdiği yani TS-miR gibi davrandığı da bulunmuştur. miR-148a farklı kanserlerde farklı ekspresyon gösterdiği için bu konuda daha fazla çalışma gerektiğine de dikkat çekilmektedir (34). Başka bir örnek miR-141'dir. miR-141 bazı kanser türlerinde TS-miR gibi işlev gösteriyorken, bazı kanserlerde onco-miR görevi yapmaktadır. miR-141'in farklı kanserlerde ikili (dual) etkilerini ve hedeflediği genleri birbirinden bağımsız araştırmak önemlidir. Kolon kanserinde miR-141, kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu artırıyorken, gliomada, hücrelerin proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını inhibe edebilmektedir (35). Bir diğer örnek, miR-186'dır. miR-186 pek çok çalışmada bir TS-miR olarak bulunmuştur, fakat bazı çalışmalar miR-186'nın bir onco-miR olarak da davranabildiğini bulmuştur. Kanserde miRNA'ların bu dual etkileri, diagnostik, prognostik ve terapötik bir hedef olarak tanımlanmasının önündeki engel olabilmektedir. Bu durumun arkasındaki olası mekanizmaları araştırmak büyük önem taşımaktadır. miR-18a da dual etkiye sahip miRNA'lar arasındadır ve farklı insan kanserlerinde, onkojenezi ya ilerleten ya da inhibe eden dual fonksiyonel role sahiptir. miR-18a'nın akciğer kanseri, mide kanseri, rahim ağzı kanseri ve prostat kanserinde onkojenezi desteklediği, bunun zıttı olarak meme kanseri, pankreas kanseri ve kolorektal kanserde ise, malign progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (36).

Table 2. Most frequently reported dysregulated miRNAs in prostate cancer.

| miRNA | Tissue | Serum | Plasma | Urine |
|----------|--|---|--|--|
| miR-21 | ↓(Szczyrba, 2010; Wach. 2012) ↑CZedan. 2018; Kumar. 2018) | ↑ (Porzycki, 2018; Kotb. 2014; Egidi, 2013) No diff. PCa vs Controls (Sanders, 2012) | ↑ (Zedan. 2018; Agaoglu, 2011; Mello-Grand. 2018; Gao, 2016). (Endzelins, 2017)-EVs No diff. PCa vs Controls (Osipov, 2016) | ↑ (Ghorbanmehr. 2019; Foj. 2017) |
| miR-30c | ↓(Zhu. 2018; Huang, 2016) ↑(Walter, 2013) | ↓ (Moltzahn. 2011) ↑ (Mihelich. 2015) No diff. PCa vs BPH (Cochetti. 2016) | ↓ (Kachakova. 2014; Chen. 2012) | ↑ (Fredsoe. 2018) |
| miR-125b | ↓CZedan. 2018; Schaefer. 2010) ↑(Walter, 2013; Song. 2015) | ↑ (Mitchell. 2008) | ↑(Zedan. 2018) | ↑ (Fredsoe. 2018) |
| miR-141 | ↑(Szczyrba, 2010; Kumar. 2018; Nguyen. 2013; Brase. 2014; Kelly, 2015) | ↑ (Mitchell. 2008; Porzycki. 2018; Cheng. 2013; GuO. 2018). (Hao. 2016) - EVs No diff. pos. vs neg. biopsy (Westermann. 2014) | ↑ (Osipov. 2016), (Bryant. 2012)- EVs ↓ (Kachakova. 2014) No diff. PCa vs Controls (Agaoglu. 2011) | ↑ (Ghorbanmehr. 2019; Foj. 2017) ↓ (Fredsoe. 2018) No diff. PCa vs Controls (Bryant. 2012) |

Table 2. Most frequently reported dysregulated miRNAs in prostate cancer. (Devamı)

| miRNA | Tissue | Serum | Plasma | Urine |
|----------|---|-------------------|--|---|
| miR-143 | ↓ (Szczyrba, 2010; Wach, 2012; Zedan, 2018; Kumar, 2018; Martens-Uzunova, 2012) | ↑ (Mitchel, 2008) | ↑ (Zedan, 2018) No diff. PCa vs Controls (De Souza, 2017) | ↓ (Stuopelyte, 2016). (Rodriguez, 2017) - EVs |
| miR-145 | ↓ (Szczyrba, 2010; Wach, 2012; Porkka, 2007; Özen, 2008; Kang, 2012; Zedan, 2018; Kurul, 2019; Schaefer, 2010; Kelly, 2015; Martens-Uzunova, 2012; Yfantis, 2008; Avgeris, 2013; Larne, 2013) | No data found | No data found | ↑ (Xu, 2017) - EVs |
| miR-148a | ↑ (Szczyrba, 2010; Martens-Uzunova, 2012; Stuopelyte, 2016; lichner, 2015; Hart, 2013) No diff. PCa vs BPH (Dybos, 2018) | ↑ (Dybos, 2018) | ↑ (Al-Oatati, 2017) | ↑ (Stuopelyte, 2016) No diff. PCa vs BPH (Fredsoe, 2018) |
| miR-182 | ↑ (Wach, 2012; Schaefer, 2010; Yfantis, 2008. Tsuchiyama, 2013; Costa-Pinheiro, 2015; Casanova-Salas, 2014) | No data found | No data found | ↑ No diff. pos. vs neg. biopsy (Casanova-Salas, 2014) |
| miR-200c | ↑ (Szczyrba, 2010; Wach, 2012; Yfantis, 2008) | ↑ (Cheng, 2013) | ↑ (De Souza, 2017). (Endzelimi, 2017) -EVs | ↓ (Fredsoe, 2018) |
| miR-205 | ↓ (Schafer, 2010; Martens-Uzunova, 2012; Yfantis, 2008; Tsuchiyama, 2013; Verdoodt, 2013; Kalogirou, 2013) ↑ (Walter, 2013) | ↓ (Guo, 2018) | ↑ (Osipov, 2016) | ↓ (Fredsoe, 2018) No diff. pos. vs neg. biopsy (Stephan, 2015) |

| | | | | |
|---------|---|---|--|---|
| miR-221 | ↓ (Szczyrba. 2010; Wach. 2012; Zedan. 2018; Kurul. 2019; Schaefer. 2010; Yfantis, 2008. Porkka. 2007; Tsuchiyama. 2013; Casanova-Salas. 2014; Kneitzm, 2014) ↑ (Song. 2015) | ↑ (Kotb. 2014) | ↑ (Agaoglu. 2011) | ↓ (Fredsoe. 2018) |
| miR-222 | ↓ (Wach, 2012; Schaefer. 2010; Martens-Uzunova. 2012; Porkka 2007; Tsuchiyama. 2013) | No data found | No data found | ↓ (Fredose. 2018) |
| miR-375 | ↑ (Szczyrba. 2010; Waeh. 2012; Schaefer. 2010; Nguyen. 2013; Brase. 2011; Stuopelyte. 2016; Yfantis. 2008; Costa-Pinheiro. 2015; Haldrup. 2014; Nam, 2018) | ↑ (Porzycki. 2018; Nguyen. 2013; Brase. 2011; Cheng. 2013; Haldrup. 2014; Wach. 2015), (Bryant. 2012) - EVs | ↑ (Zedan. 2018; Gao. 2016; Endzelini. 2017; McDonald. 2018). (Huang. 2015)-EVs . (Kachakova. 2014) No diff. PCa vs Controls (De Souza. 2017) | ↑ (Foj, 2017; Stuopelyte, 2016) No diff. PCa vs Controls (Bryant. 2012) No diff. PCa vs BPH (Fredsoe. 2018) |
| let-7a | ↑ (Szczyrba. 2010; Wach. 2012; Kelly. 2015; Porkka. 2007; Tian, 2015) No diff. PCa vs BPH (Pesta. 2010) | ↑ (Haldrup. 2014) | ↑ (Mello-Grand. 2018) ↓ (Endzelini. 2017) - EVs | ↓ (Fredsoe. 2018) |
| let-7c | ↓ (Szczyrba. 2010; Kurul. 2019) | ↓ (Cochetti. 2016) | ↓ (Kachakova. 2014; Chen. 2012) | ↑ (Fredsoe. 2018). (Foj. 2017) - EVs |

Atofe. Shovm data were obtained from cfmcml and bas* research studies based on pateni samples and considering meta-analysis by Song et al. (10) and Bertoa et al. (9)

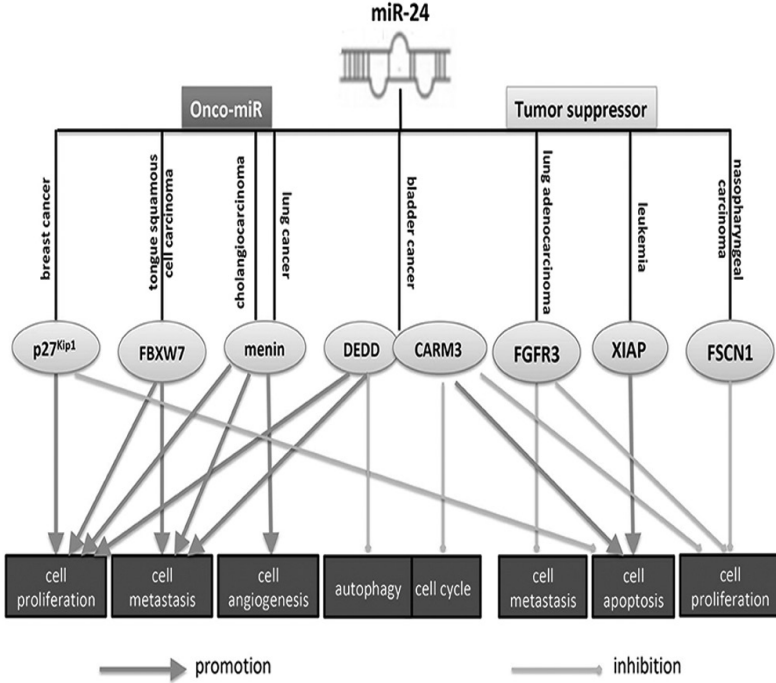
m-RNAs in bo4d - opposing dala published for cartam types of speomens.

t Upregulated expression. i. Downregulated eipresson

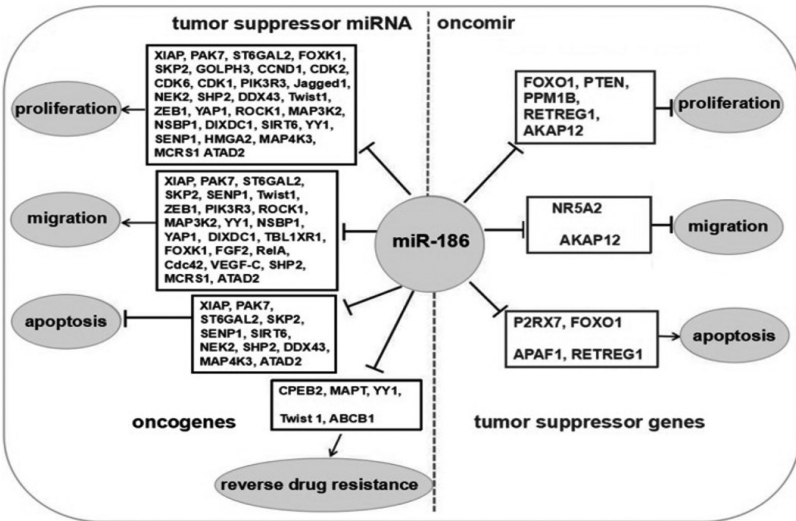
BPH Berogn prostate hyperplasia, EV: Exuacellhjar ve side, PCa: Prostate cancer.

Sadece farklı kanser türlerinde değil, aynı kanser türünde veya aynı türün farklı evrelerinde dahi miRNA'ların dual etkisi söz konusu olabilmektedir. Örneğin, miR-24-3p'nin, farklı kanserlerde hatta aynı kanser türünde bile farklı etki gösterdiği yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (37). Meme kanserinde 2019 yılında ayrı ayrı yayınlanan makalelerde miR-24-3p'nin dual etkisi net bir şekilde göz önüne serilmiştir (37-39). Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (38) meme kanseri gelişiminde rol oynadığı gösterilen uzun kodlamayan RNA olan MT1JP'in, meme kanserinde, onkojen etki gösteren miR-24-3p'ye bağlanarak negatif olarak düzenlediği gösterilmiştir (38). Aynı yıl yapılan diğer çalışmada miR-24-3p'nin, Bim'i hedefleyerek tamoksifen duyarlılığını arttırdığı ve meme kanserinde apoptozun indüklenmesine aracılık ettiği gösterilmiştir. Yani burada bir tümör baskılayıcı olarak bulunmuştur (39). Başka bir çalışmada miRNA-24, LPAAT β 'yi hedefleyerek hem in vitro hem de in vivo osteosarkom hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (40). miR-24'ün dual etkisini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (41-44). Bu çalışmalardan biri Şekil 2'de şematize edilmiştir (Şekil 2) (37). miR-1290'nın, akciğer kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, yumurtalık kanseri gibi pek çok kanserde dual etki gösterdiği, Fard ve arkadaşlarının derlemesinde net bir şekilde belirtilmiştir (45). Benzer şekilde miR-9, gastrointestinal tümörlerde tümör baskılayıcı veya onkojenik aktivite göstererek dual etki yaratır (46). Prostat kanserinde de dual etkisi gösterilmiş pek çok miRNA bulunmuştur. miR-186'nın dual etkisi prostat kanseri de dahil pek çok kanserde gösterilmiştir. Çalışmaları yapan bir grup normal prostat epitel hücrelerine kıyasla metastatik prostat kanseri hücrelerinde miR-186 seviyelerinin arttığını gösterirken (47, 48), diğer birkaç grup, miR-186'nın prostat kanseri dokularında ve hücrelerinde azaldığını göstermiştir (48-50). Yani bir grup onkojenik aktivite gösterdiğini bulmuşken, diğer bazı gruplar tümör baskılayıcı rolünü göstermiştir (Şekil 3) (48). Bir diğer çalışmada, prostat kanserinde miR-375'in hücresel sürece bağlı olarak onkojenik veya tümör baskılayıcı miRNA olarak hareket eden ikili rol üstlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı tümörde, progresyona göre, miR-375'in başlangıçta bir onco-miR gibi, daha sonra ise hastalığın ileri safhalarında farklı genleri hedef alan bir tümör baskılayıcı gibi hareket ediyor olabileceği vurgulanmıştır (51). Yine 2021 yılında prostat kanserinde bizim yaptığımız bir çalışmada, miR-200a/b'nin prostat kanserinde, ikili biyolojik etkiye sahip olduğunu ve erken evrelerde onco-miR gibi davranabiliyorken, metastatik evreye geçtiğinde tümör baskılayıcı-miR gibi davrandığını bulduk (52). Ding ve arkadaşlarının prostat kanserinde yaptığı çalışmada, miR-204'ün NEPC hücrelerinde (PC-3 hücreleri ve CL1 hücreleri) bir onco-miR gibi etki gösteriyorken, LNCaP hücreleri ve

22RV1 hücreleri dahil PAC hücrelerinde bir tümör baskılayıcı gibi hareket ettiğini göstermişlerdir (53, 54).



Şekil 2. Bir onko-miR veya TS-miRNA olarak miR-24'ün rolü (37)



Şekil 3. Bir onko-miR veya TS-miRNA olarak miR-186'nın rolü (48)

SONUÇ

Bu sonuçlar, tek bir kanser türü içinde bile, bir miRNA'nın onkojenik veya tümör baskılayıcı olarak ikili rollerini net bir şekilde göstermektedir. Bu durumun daha iyi anlaşılması, kanser tedavisinde olası miRNA hedeflerinin belirlenmesinde önemlilik arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nwosu, V., Carpten, J., Trent, J. M., et al. Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer: evidence of the complex nature of the disease. *Human molecular genetics*. 2001;10(20), 2313–2318. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.20.2313>
2. Liu, Y., Liu, J., Han, X., et al. Prognostic Value of miR-1826 in Prostate Cancer and Its Regulatory Effect on Tumor Progression. *OncoTargets and therapy*. 2021;14, 4467–4475. <https://doi.org/10.2147/OTT.S295125>
3. Samami, E., Pourali, G., Arabpour, M., et al. The Potential Diagnostic and Prognostic Value of Circulating MicroRNAs in the Assessment of Patients With Prostate Cancer: Rational and Progress. *Frontiers in oncology*. 2022;11, 716831. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.716831>.
4. Mahn, R., Heukamp, L. C., Rogenhofer, S., et al. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer. *Urology*. 2011;77(5), 1265.e9–1265.e1.265E16. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.01.020>
5. Mohammadi Torbati, P., Asadi, F., Fard-Esfahani, P. Circulating miR-20a and miR-26a as Biomarkers in Prostate Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2019;20(5), 1453–1456. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.5.1453>.
6. Abramovic, I., Ulamec, M., Katusic Bojanac, A. et al. miRNA in prostate cancer: challenges toward translation. *Epigenomics*, 2020;12(6), 543–558. <https://doi.org/10.2217/epi-2019-0275>
7. Konaç E, Sozen. S., Molecular Biology in Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Bulletin of Urooncology*, 2014(13): 228-235.
8. Alvarez-Garcia, I., Miska, E. A. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development* (Cambridge, England). 2005;132(21), 4653–4662. <https://doi.org/10.1242/dev.02073>
9. Bartel D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004;116(2), 281–297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
10. Jerónimo, C., Varzim, G., Henrique, R., et al. I105V polymorphism and promoter methylation of the GSTP1 gene in prostate adenocarcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(5), 445–450.
11. Yegnasubramanian, S., De Marzo, A. M., Nelson, W. G. Prostate Cancer Epigenetics: From Basic Mechanisms to Clinical Implications. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2019;9(4), a030445. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030445>
12. Zhang, L., Lu, Q., Chang, C. Epigenetics in Health and Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 2020;1253. 3–55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1.
13. Stahl, M., Kohrman, N., Gore, S. D., et al. Epigenetics in Cancer: A Hematological Perspective. *PLoS genetics*. 2016;12(10), e1006193. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006193>
14. Wang, S., Wu, W., Claret, F. X. Mutual regulation of microRNAs and DNA methylation in human cancers. *Epigenetics*. 2017;12(3), 187–197. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1273308>
15. Porkka, K. P., Pfeiffer, M. J., Waltering, K. K. et al. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer research*. 2007;67(13), 6130–6135. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07->

0533

16. Shah, V. and Shah, J. Recent trends in targeting miRNAs for cancer therapy. *Journal Pharmacy Pharmacology.*, 2020;(72): 1732-1749. <https://doi.org/10.1111/jphp.13351>
17. Matin, F., Jeet, V., Moya, L. et al. A Plasma Biomarker Panel of Four MicroRNAs for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Scientific reports.* 2018;8(1), 6653. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24424-w18>.
18. Winter, J., Jung, S., Keller, S., et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nature cell biology.* 2009;11(3), 228–234. <https://doi.org/10.1038/ncb0309-228>
19. Moustafa, A. A., Kim, H., Albeltagy, R. S. et al. MicroRNAs in prostate cancer: From function to biomarker discovery. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.).* 2018; 243(10), 817–825. <https://doi.org/10.1177/1535370218775657>
20. Calin, G. A., Dumitru, C. D., 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 of the United States of America.* 2002;99(24), 15524–15529. <https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>
21. Lu, J., Getz, G., Miska, E. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005;435, 834–838. <https://doi.org/10.1038/nature03702>
22. Volinia, S., Calin, G. A., Liu, C. G., et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006;103(7), 2257–2261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510565103>
23. Yang C, Dou R, Yin T, et al. miRNA-106b-5p in human cancers: diverse functions and promising biomarker. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* 2020;127:110211. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110211. PMID: 32422566.
24. Shivakumar, M., Lee, Y., Bang, L., et al. Identification of epigenetic interactions between miRNA and DNA methylation associated with gene expression as potential prognostic markers in bladder cancer. *BMC medical genomics.* 2017;10(Suppl 1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0269-y>
25. Memari, F., Joneidi, Z., Taheri, B., et al. Epigenetics and Epi-miRNAs: Potential markers/therapeutics in leukemia. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* 2018;106, 1668–1677. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.133>
26. Suzuki, H., Maruyama, R., Yamamoto, E., et al. Epigenetic alteration and microRNA dysregulation in cancer. *Frontiers in genetics.* 2013;4, 258. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00258>
27. Denis, H., Ndlovu, M. N., Fuks, F. Regulation of mammalian DNA methyltransferases: a route to new mechanisms. *EMBO reports.* 2011;12(7), 647–656. <https://doi.org/10.1038/embo.2011.110>
28. Selth, L. A., Tilley, W. D., Butler, L. M. Circulating microRNAs: macro-utility as markers of prostate cancer?. *Endocrine-related cancer.* 2012;19(4), R99–R113. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0010>
29. Kuner, R., Brase, J. C., Sultmann, H., et al. microRNA biomarkers in body fluids of prostate cancer patients. *Methods (San Diego, Calif.).* 2013;59(1), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2012.05.004>
30. Brase, J. C., Johannes, M., Schlomm, T., et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *International journal of cancer.* 2011;128(3), 608–616. <https://doi.org/10.1002/ijc.25376>
31. Cochetti, G., Poli, G., Guelfi, G., et al. Different levels of serum microRNAs in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: evaluation of potential diagnostic and prognostic role. *Onco-Targets and therapy.* 2016;9, 7545–7553. <https://doi.org/10.2147/OTT.S119027>
32. Nayak, B., Khan, N., Garg, H., et al. Role of miRNA-182 and miRNA-187 as potential biomarkers in prostate cancer and its correlation with the staging of prostate cancer. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2020; 46(4), 614–623. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0409>

33. Hoey, C., Ahmed, M., Fotouhi Ghiam, A., et al. Circulating miRNAs as non-invasive biomarkers to predict aggressive prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of translational medicine*. 2019;17(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1920-5>
34. Li, Y., Deng, X., Zeng, X., et al. The Role of Mir-148a in Cancer. *Journal of Cancer*. 2016;7(10), 1233–1241. <https://doi.org/10.7150/jca.14616>
35. Luo, Q. Q., Tian, Y., Qu, G. J., et al. Functional mechanism and clinical implications of miR-141 in human cancers. *Cellular signalling*. 2022;95, 110354. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110354>
36. Shen, K., Cao, Z., Zhu, R., et al. The dual functional role of MicroRNA-18a (miR-18a) in cancer development. *Clinical and translational medicine*. 2019;8(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0250-9>
37. Wang, S., Liu, N., Tang, Q., et al. MicroRNA-24 in Cancer: A Double Side Medal With Opposite Properties. *Frontiers in oncology*. 2020;10, 553714. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.553714>
38. Zhu, D., Zhang, X., Lin, Y., et al. MT1JP inhibits tumorigenesis and enhances cisplatin sensitivity of breast cancer cells through competitively binding to miR-24-3p. *American journal of translational research*. 2019;11(1), 245–256. PMID: 30787983; PMCID: PMC6357327.
39. Han, X., Li, Q., Liu, C., et al. Overexpression miR-24-3p repressed Bim expression to confer tamoxifen resistance in breast cancer. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(8), 12966–12976. <https://doi.org/10.1002/jcb.28568>
40. Song, L., Yang, J., Duan, P., et al. MicroRNA-24 inhibits osteosarcoma cell proliferation both in vitro and in vivo by targeting LPAAT β . *Archives of biochemistry and biophysics*, 2013;535(2), 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.001>
41. Wang, H., Chen, C., Ding, K., et al. miR-24-3p as a prognostic indicator for multiple cancers: from a meta-analysis view. *Bioscience reports*, 2020; 40(12), BSR20202938. <https://doi.org/10.1042/BSR20202938>
42. Xiao, B., Xiong, H., Wang, W., miR-24-3p promotes cell migration and invasion by targeting TEL2 in nasopharyngeal carcinoma. *Translational Cancer Research*, 2018;7(5), 1263-1270. doi:10.21037/24829
43. Gao, Z., Zhou, L., Hua, S. et al. miR-24-3p promotes colon cancer progression by targeting ING1. *signal transduction and targeted therapy*. 2020;5, 171. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0206-y>
44. Xiao, X., Lu, Z., Lin, V., et al., MicroRNA miR-24-3p Reduces Apoptosis and Regulates Keap1-Nrf2 Pathway in Mouse Cardiomyocytes Responding to Ischemia/Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018; 7042105, 9. <https://doi.org/10.1155/2018/7042105>
45. Ghafouri-Fard, S., Khoshbakht, T., Hussien, B. M., et al. A Review on the Role of miR-1290 in Cell Proliferation, Apoptosis and Invasion. *Frontiers in molecular biosciences*, 2021;8, 763338. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.763338>
46. Bahrami, A., Jafari, A., Ferns, G. A. The dual role of microRNA-9 in gastrointestinal cancers: oncomiR or tumor suppressor?. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2022; 145, 112394. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112394>
47. Jones, D.Z., Schmidt, M.L., Suman, S. et al. Micro-RNA-186-5p inhibition attenuates proliferation, anchorage independent growth and invasion in metastatic prostate cancer cells. *BMC Cancer*, 2018;18, 421. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4258-0>
48. Xiang, Y., Tian, Q., Guan, L., et al. The Dual Role of miR-186 in Cancers: Oncomir Battling With Tumor Suppressor miRNA. *Frontiers in oncology*. 2020; 10, 233. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00233>
49. Hua, X., Xiao, Y., Pan, W., et al. miR-186 inhibits cell proliferation of prostate cancer by targeting GOLPH3. *American journal of cancer research*. 2016;6(8), 1650–1660.
50. Lu, S., Wang, M. S., Chen, P. J., et al. miRNA-186 inhibits prostate cancer cell proliferation and tumor growth by targeting YY1 and CDK6. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;13(6), 3309–3314. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4387>

51. Costa-Pinheiro, P., Ramalho-Carvalho, J., Vieira, F. Q., MicroRNA-375 plays a dual role in prostate carcinogenesis. *Clinical epigenetics*. 2015; 7(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0076-2>
52. Gurbuz, V., Kiliccioglu, I., Dikmen, A. U., et al. Comparative analysis of epi-miRNA expression levels in local/locally advanced and metastatic prostate cancer patients. *Gene*. 2020; 758, 144963. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144963>
53. Ding, M., Lin, B., Li, T., et al. A dual yet opposite growth-regulating function of miR-204 and its target XRN1 in prostate adenocarcinoma cells and neuroendocrine like prostate cancer cells. *Oncotarget*, 2015;6(10), 7686–7700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3480>
54. Li, T., Pan, H., Li, R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2016;37(9), 11667–11677. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5144-5>