

Bölüm 15

MİKRO RNA'LAR VE KANSER

İbrahim BOZGEYİK¹

GİRİŞ

Mikro RNA'lar (miRNA'lar) hücre farklılaşması, proliferasyonu, ölümü ve hayatta kalmasında merkezi rol oynayan protein kodlamayan RNA molekülleridir¹. miRNA'lar hedef mRNA ile tamamlayıcı baz yapısı oluşturarak mRNA yıkımına veya translasyonun baskılanmasına neden olurlar. Böylelikle gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel seviyede baskırlar¹. miRNA'lar ilk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) solucanlarında yapılan çalışmalar vasıtasıyla keşfedilmişlerdir. Ambros ve arkadaşları yaptıkları araştırmalar sonucunda *lin-4* transkriptinin protein kodlamak yerine *C. Elegans*'ların gelişimsel zamanlamasının düzenlenmesinden sorumlu *lin-14* proteinini düzenleyen protein kodlamayan küçük bir RNA transkripti olduğunu tanımlamışlardır². miRNA'ların önemi 2000'li yıllarında başlarında insan genomunda kodlanan miRNA'ların keşfi ile daha da önem kazanmıştır². *Let-7*, keşfedilen ilk memeli miRNA genidir^{3,4}. Bu gelişmeler, birçok miRNA'nın ve diğer kodlanmayan RNA'ların kapsamlı transkripsiyonunu ortaya koyan bir dizi genomik araştırmaya ön ayak olmuştur. Bu transkriptlerin fonksiyonel validasyonu, hücresel ve gelişimsel biyolojinin ve moleküler düzeyde çeşitli hastalıkların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır⁴⁻⁷. Örneğin; *C. elegans* solucanlarında *lin-4* veya *let-7* kaybı ciddi gelişim bozukluklarına sebep olmaktadır, bu da miRNA'ların gelişimde anahtar roller üstlendiklerini göstermektedir^{2,3}. Sonraki yıllarda miRNA'ların kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta düzensiz ekspresyon profiline sahip olduğu ortaya konulmuştur⁸. Günümüzde miRNA araştırmaları ve kanserdeki rolleri giderek artan bir şekilde devam etmektedir.

¹ Araş. Gör. Dr., Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ibozgeyik@adiyaman.edu.tr, i.bozgeyik@gmail.com

miR-10b

İnhibitör

Glioblastom

Regulus Therapeutics

Preklinik

Sonuç

Kanser tanı ve tedavisinde biyobelirteçlerin tanımlanmasına yönelik uzun yıllardır önemli ölçüde çaba sarf edilmesine rağmen, hiçbir biyobelirteç miRNA'ların potansiyeline eşdeğer bir heyecana sebep olmamıştır. Araştırmalar onkojenik miRNA'ların baskılanmasının veya tümör baskılayıcı miRNA'ların replasmanının kanser tedavisinde yenilikçi terapötik bir strateji olabileceğini göstermektedir. MiRNA iletim sistemlerinin optimizasyonu, miRNA'ların stabilitesindeki gelişmeler ve miRNA terapötiklerinin hedef dışı etkilerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, miRNA tabanlı ilaç sistemlerinin laboratuvarından kliniğe doğru yolculuğunda çözülmesi gereken önemli birkaç zorluktur.

Anahtar Kelimeler: MiRNA, kanser, oncomiR, tsmiR

KAYNAKLAR

1. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*, 2004;116(2):281-97.
2. 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):843-54.
3. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *nature*, 2000;403(6772):901-6.
4. Roush S, Slack FJ. The *let-7* family of microRNAs. *Trends in cell biology*, 2008;18(10):505-16.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002;420(6917):860-7.
6. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature reviews genetics*, 2011;12(12):861.
7. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO molecular medicine*, 2012;4(3):143-59.
8. Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, et al. miRNA deregulation in cancer cells and the tumor microenvironment. *Cancer discovery*, 2016;6(3):235-46.
9. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annual review of medicine*, 2009;60:167-79.
10. Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2009;4:199-227.
11. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nature reviews genetics*, 2015;16(7):421-33.
12. Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends in molecular medicine*, 2014;20(8):460-9.
13. Melo SA, Esteller M. Dysregulation of microRNAs in cancer: playing with fire. *FEBS letters*, 2011;585(13):2087-99.
14. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 2016;1(1):1-9.
15. 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):15524-9.
16. Karube Y, Tanaka H, Osada H, et al. Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Cancer science*, 2005;96(2):111-5.

17. Merritt WM, Lin YG, Han LY, et al. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2008;359(25):2641-50.
18. Allegra D, Bilan V, Garding A, et al. Defective DROSHA processing contributes to downregulation of MiR-15/-16 in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2014;28(1):98-107.
19. Wang X, Zhao X, Gao P, et al. c-Myc modulates microRNA processing via the transcriptional regulation of Drosha. *Scientific reports*, 2013;3:1942.
20. Su X, Chakravarti D, Cho MS, et al. TAp63 suppresses metastasis through coordinate regulation of Dicer and miRNAs. *Nature*, 2010;467(7318):986-90.
21. Shen J, Xia W, Khotskaya YB, et al. EGFR modulates microRNA maturation in response to hypoxia through phosphorylation of AGO2. *Nature*, 2013;497(7449):383-7.
22. Melo SA, Moutinho C, Ropero S, et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. *Cancer cell*, 2010;18(4):303-15.
23. Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova D, et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene*, 2008;27(15):2128-36.
24. Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature*, 2010;467(7311):86-90.
25. Yan L-X, Huang X-F, Shao Q, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *Rna*, 2008;14(11):2348-60.
26. Li Q, Zhang D, Wang Y, et al. MiR-21/Smad 7 signaling determines TGF- β 1-induced CAF formation. *Scientific reports*, 2013;3:2038.
27. Krichevsky AM, Gabriely G. miR-21: a small multi-faceted RNA. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2009;13(1):39-53.
28. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nature genetics*, 2016;48(6):607.
29. Fujita S, Ito T, Mizutani T, et al. miR-21 Gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. *Journal of molecular biology*, 2008;378(3):492-504.
30. Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, et al. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Molecular cell*, 2010;39(4):493-506.
31. O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature*, 2005;435(7043):839-43.
32. Koralov SB, Muljo SA, Galler GR, et al. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage. *Cell*, 2008;132(5):860-74.
33. Dews M, Homayouni A, Yu D, et al. Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster. *Nature genetics*, 2006;38(9):1060.
34. Tili E, Croce CM, Michaille J-J. miR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer. *International reviews of immunology*, 2009;28(5):264-84.
35. Gironella M, Seux M, Xie M-J, et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007;104(41):16170-5.
36. Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, et al. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2009;1792(6):497-505.
37. O'Connell RM, Chaudhuri AA, Rao DS, et al. Inositol phosphatase SHIP1 is a primary target of miR-155. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009;106(17):7113-8.
38. DiSano JA, Huffnagle I, Gowda R, et al. Loss of miR-155 upregulates WEE1 in metastatic melanoma. *Melanoma research*, 2019;29(2):216-9.
39. Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *Jama*, 2007;297(17):1901-8.
40. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microR-

- NA-10b in breast cancer. *Nature*, 2007;449(7163):682-8.
41. Saldanha G, Elshaw S, Sachs P, et al. microRNA-10b is a prognostic biomarker for melanoma. *Modern Pathology*, 2016;29(2):112-21.
 42. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005;102(39):13944-9.
 43. Klein U, Lia M, Crespo M, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer cell*, 2010;17(1):28-40.
 44. Li L, Yuan L, Luo J, et al. MiR-34a inhibits proliferation and migration of breast cancer through down-regulation of Bcl-2 and SIRT1. *Clinical and experimental medicine*, 2013;13(2):109-17.
 45. Misso G, Di Martino MT, De Rosa G, et al. Mir-34: a new weapon against cancer? *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2014;3:e195.
 46. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 2012;12(4):252-64.
 47. Cortez MA, Ivan C, Valdecanas D, et al. PDL1 Regulation by p53 via miR-34. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2016;108(1).
 48. Wang X, Li J, Dong K, et al. Tumor suppressor miR-34a targets PD-L1 and functions as a potential immunotherapeutic target in acute myeloid leukemia. *Cellular signalling*, 2015;27(3):443-52.
 49. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*, 2005;120(5):635-47.
 50. Gregory PA, Bracken CP, Smith E, et al. An autocrine TGF- β /ZEB/miR-200 signaling network regulates establishment and maintenance of epithelial-mesenchymal transition. *Molecular biology of the cell*, 2011;22(10):1686-98.
 51. Wiggins JF, Ruffino L, Kelnar K, et al. Development of a lung cancer therapeutic based on the tumor suppressor microRNA-34. *Cancer research*, 2010;70(14):5923-30.