

Review article

MikroRNA'ların Sinyal Yolaklarına Etkileri ve İlişkili Hastalıklar

Effects of MicroRNAs on Signaling Pathways and MicroRNA Related Diseases

Muhammed İnan ^{a,b,*} & Leyla Didem Kozacı ^{a,c}

^a Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı, Ankara, Turkey

^b Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Ankara, Turkey

^c Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı , Ankara, Turkey

Özet

MikroRNA'lar (miRNA'lar), kodlanamayan RNA'lar sınıfından olup, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. İnsanlarda yaklaşık bin kadar miRNA geninin kodladığı düşünülmektedir. Bazı miRNA'lar protein kodlayan genlerde, bazıları ise kodlama yapmayan transkripsiyon ünitelerinde bulunurlar.

MikroRNA'lar yıkımı indüklemeleri ve translasyonu baskılamalarının yanında translasyonu aktive eder, transkripsiyonu düzenlerler. MiRNA'ların hedef genler ile etkileşimi oldukça dinamiklidir. Bu moleküllerin subselüler konumları ve miktarları hedef mRNA'ların miktarı ve miRNA-mRNA etkileşimlerinin afinitesi gibi birçok faktöre bağlıdır. MiRNA'lar hücre dışı sıvılara salgılanabilir ya da ve eksozom gibi veziküller yoluyla ya da Argonautes gibi proteinlere bağlanarak hedef hücrelere taşınır. Hücre dışına salınan miRNA'lar hücre-hücre iletişimine aracılık eden kimyasal haberciler olarak işlev görür.

Hücre içi sinyal yolları genel anlamda çevresel uyarılar ve gen ekspresyonları ile kontrol edilir ve hücre fonksiyonlarında anahtar rol oynar. MiRNA'lar RNA interferans mekanizmalarının bir parçası olarak RISC'in (RNA indüklenmiş susturma kompleksi) bir bileşeni olması ile sinyal yollarının düzenlenmesinden sorumlu faktörlerden biridir. MiRNA'ların kanserler başta olmak üzere ilgili sinyal yolları üzerinden hastalık gelişimlerinde rol oynadığı gösterilmiştir.

MikroRNA çalışmaları ile hangi miRNA'ların hangi hastalık patogeneziye katkıda bulunduğu, hangi hastalıkların tanısında hangi miRNA'ların biyomarker olarak kullanılabileceği, miRNA'ların hastalıkların klinik seyrine ne tür bir katkı sunduğu translasyonel bir düzeyde anlaşılmasına çalışılmaktadır. Bu sayede kanserler, nörolojik hastalıklar, kalp hastalıklarının yanı sıra romatolojik ve immünolojik hastalıkların tedavilerinde potansiyel yeni ilaç hedefleri ortaya konulmaktadır. Aynı zamanda hastalıkların tedavilerinde mevcut olarak kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının ve ilaç dirençlerinin anlaşılmasında katkı sağlanması bu alanda yapılacak translasyonel çalışmaların hedeflerinden biridir.

MikroRNA ile ilgili yapılan ve devam eden çalışmalar başta kanserler olmak üzere hastalıkların patogenezi ve klinik seyirlerinin translasyonel düzeyde anlaşılmasının yanında tanı, tedavi ve takip süreçlerine katkılar sunmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: MikroRNA, MiRNA, Sinyal Yolları, Kanser Araştırmaları, Translasyonel Tıp.

* Corresponding author:

Muhammed İnan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi (İng. Pr.) mezunudur. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı'nda doktora öğrencisidir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği'nde Asistan Doktor olarak çalışmaktadır. İlgi alanları klinik araştırmalarda planlama ve tasarım, translasyonel tıp, kanıta dayalı tıp ve iyi hekimlik uygulamalarıdır.
Email: muhammed.inan@sbu.edu.tr

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are from the class of non-coding RNAs and play an important role in the regulation of gene expression. About a thousand miRNA genes are thought to encode in humans. Some miRNAs are found in protein-coding genes, others in non-coding transcription units.

Besides inducing degradation and suppressing translation, miRNAs activate translation and regulate transcription.

The interaction of miRNAs with target genes is highly dynamic. The subcellular locations and quantities of these molecules depend on many factors such as the amount of target mRNAs and the affinity of miRNA-mRNA interactions. MiRNAs can be secreted into extracellular fluids or transported to target cells via vesicles such as exosomes or by binding to proteins such as Argonautes. MiRNAs released outside of the cell act as chemical messengers that mediate cell-cell communication.

Intracellular signalling pathways are generally controlled by environmental stimuli and gene expression and play a key role in cellular functions. miRNAs are one of the factors responsible for the regulation of signalling pathways by being a component of RISC (RNA-induced silencing complex) as part of RNA interference mechanisms. It has been shown that miRNAs play a role in disease development, especially in cancers, through related signaling pathways.

In microRNA studies, it is aimed to understand which miRNAs contribute to which disease pathogenesis, which miRNAs can be used as biomarkers in the diagnosis of which diseases, and what kind of contribution miRNAs contribute to the clinical course of diseases at a translational level. In this way, potential new drug targets are revealed regarding the treatment of cancers, neurological diseases, heart diseases, cancer diseases as well as rheumatological and immunological diseases. Besides, contributing to the understanding of the mechanisms of action of drugs currently used in the treatment of diseases and drug resistance is one of the goals of translational studies in this field.

Studies on microRNA continue to contribute to the diagnosis, treatment and follow-up processes, as well as understanding the pathogenesis and clinical course of diseases, especially cancers, at the translational level.

Keywords: MicroRNA, MiRNA, Signaling Pathways, Cancer Research, Translational Medicine.

Received: 23 December 2020 * **Accepted:** 01 January 2020 * **DOI:** <https://doi.org/10.29329/jiam.2020.299.3>

GİRİŞ

Hücre içi sinyal yolları genel anlamda çevresel uyarılar ve gen ekspresyonları ile kontrol edilir ve hücre fonksiyonlarında anahtar rol oynar. MikroRNA'lar (miRNA'lar) RNA interferans mekanizmalarının bir parçası olarak RISC'in (RNA indüklenmiş susturma kompleksi) bir bileşeni olması ile sinyal yollarının düzenlenmesinden sorumlu faktörlerden biridir (Chen, 2015).

Sinyal yollarının aktivitesinin sıkıca düzenlenmesi hücrelerinin normal gelişimleri ve onarımı için olmazsa olmazdır. Sinyal yollarındaki düzensizlikler kanserler başta olmak üzere birçok hastalığın gelişimine neden olur. Örneğin artmış fosfatidil inozitol 3 kinaz/protein kinaz B (PI3K/AKT) sinyal yolağı aktivitesi, hücre profilasyonu ve immune sistemden kaçış yeteneğinin artması ile karsinogeneze öncülük eder ve HPV ilişkili kanserlerde gösterilmiştir. Mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağı ile ilişkili sinyal moleküllerindeki mutasyonlar alzheimer, parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve melanomlar, tiroid ve over kanserlerinde saptanmıştır (Chen, 2015).

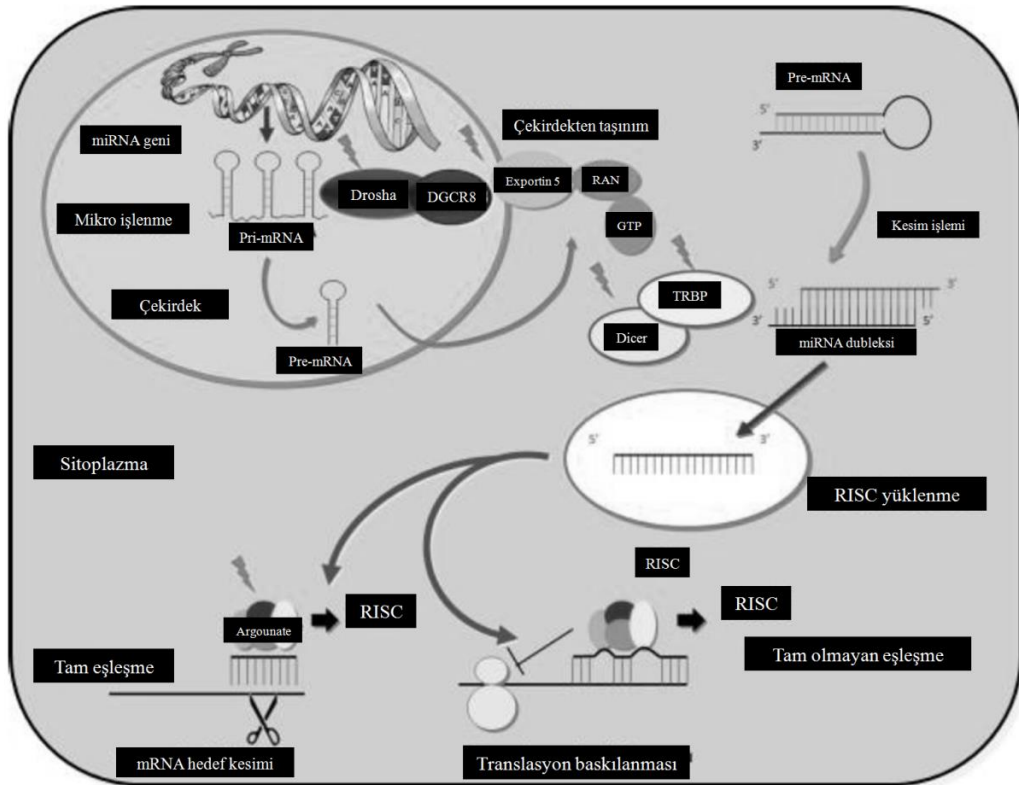
MiRNA'lar, kodlanamayan RNA'lar sınıfından olup, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. İlk olarak DNA sekanslarından pri-miRNA'lar (primer miRNA) olarak transkripte edilir, daha sonra bu primerler pre-miRNA'ya, son olarak da fonksiyonel miRNA'ya dönüşürler. Çoğunlukla, miRNA'lar hedef mRNA'ların transle edilmeyen 3' UTR (untranslated region) bölgesine bağlanarak mRNA'nın yıkımını ve translasyonun baskılanmasını indükler (Ha et al., 2014). Bununla birlikte, 5' UTR, kod sekansı ve gen promotörleri de dahil olmak üzere diğer bölgelerle etkileşen miRNA'lar da rapor edilmiştir (Broughton et al., 2016). Belirli koşullar altında, yıkımı indüklemesi ve translasyonu baskılaması dışında miRNA'lar translasyonu aktive eder, transkripsiyonu düzenler. MiRNA'ların hedef genler ile etkileşimi oldukça dinamikdir. Bu moleküllerin subselüler konumları ve miktarları hedef mRNA'ların miktarı ve miRNA-mRNA etkileşimlerinin afinitesi gibi birçok faktöre bağlıdır. MiRNA'lar hücre dışı sıvılara salgılanabilir ya da ve ekzozom gibi veziküller yoluyla ya da Argonautes gibi proteinlere bağlanarak hedef hücrelere taşınır. Hücre dışına salınan miRNA'lar hücre-hücre iletişimine aracılık eden kimyasal haberciler olarak işlev görür (O'Brien et al., 2018).

RNA interferans kısaca hücrede hangi genlerin nasıl aktif hale geleceğinin posttranskripsiyonel gen ekspresyonunun baskılanarak düzenlenmesi olarak tanımlanır. miRNA aracılı gen düzenlenmesi de RNA interferans (RNAi) sisteminin bir bileşenidir. Buna ilave olarak küçük interfering RNA (siRNA) ve piwi etkileşimli RNA'lar (piRNA) da bulunur. siRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu baskılar, piRNA'lar bütünlük ve fertilité ilgili gen ekspresyonlarıyla ilişkidir. MiRNA, 1993 yılında iki bağımsız çalışmada eş zamanlı olarak *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)'da gen ekspresyonunun postranskripsiyonel düzenleyicisi olarak keşfedilmiştir. Lin-4 olarak keşfedilmiş miRNA, hedef genin ekspresyonunu azalttığı ve DNA dizi analizinde protein ürününün bulunmadığı gözlenmiştir (Hitit et al., 2015). Bu araştırmacılar, Waterhouse ve Wang 2007 keşifleriyle Avusturalya Başbakanlık Bilim ödülüne, Fire ve Mello ise 2006 Nobel tıp ödülüne layık görülmüştür (Chen, 2015).

MiRNA Biyogenezi

MiRNA biyogenezi, çekirdekte mRNA'ya benzeyen uzun bir primer miRNA'nın (pri-miRNA) RNA polimeraz II yardımıyla transkript edilmesi ile başlar. Pri-miRNA'lar 3' uçta poly-A kuyruğu (AAAA) ve 5' cap (m7-G) içerir. Pri-miRNA iki ardışık işleme tabi tutulur. İlk olarak, Drosha, DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8 (DGCR8) ve DEAD-Box RNA helikazlarından (p68 veya p72) oluşan Drosha mikroreseptör kompleksi, prekursor miRNA (pre-miRNA) oluşturmak üzere pri-miRNA'yı keser. Drosha mikroreseptör kompleksi tarafından kesilmeyi takiben, sonuçta ortaya çıkan pre-miRNA, stereotipik bir sap-ilmik yapısını sürdürür (Blahna et al., 2013).

Takiben Exportin 5 (EXP5) ile çekirdekten pre-miRNA ayrıldıktan sonra, Dicer yardımıyla pre-miRNA çift sarmallı olgun miRNA yapısına kavuşur. Sonrasında olgun miRNA, RISC'in bir bileşeni olan Argonaute proteinlerine (Ago) yüklenir ve iki ayrı tek sarmallı miRNA elde edilir. miRNA'lar bu aşamada RISC bağlanmasını düzenleyerek sonuç olarak mRNA'ların destabilizasyonunu ya da translasyonel olarak baskılanmasını sağlar (Şekil 1.), (Hitit et al., 2015). miRNA'ların bu yolla diğer kodlanmayan RNA'larla birlikte genlerin ifadenin seviyesini değiştirdiğini ve hücredeki sinyal yollarının homeostazisini sağlamakta rol aldığı gösterilmiştir (Greene et al. 2017).



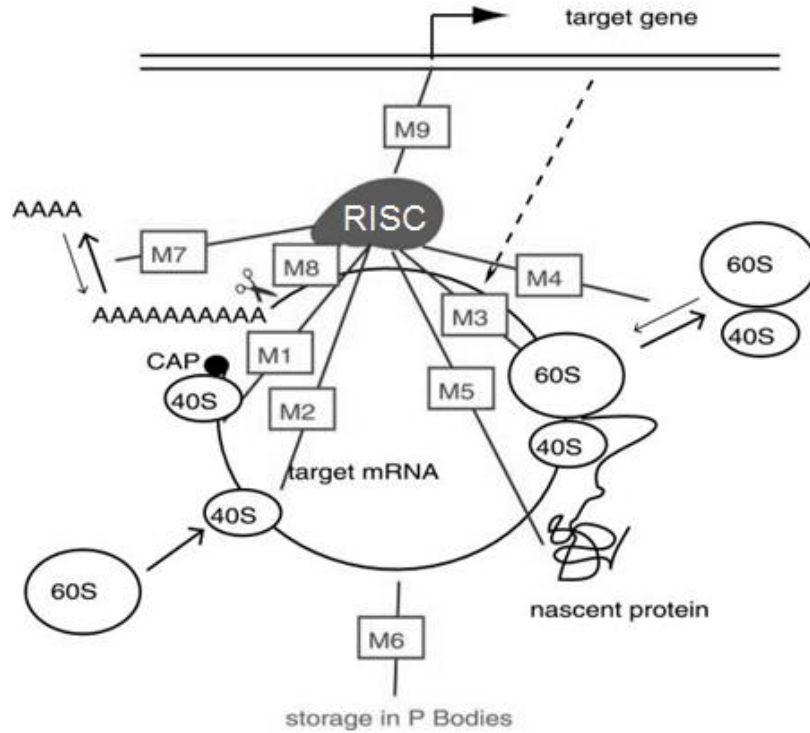
Şekil 1. Genel miRNA biyogenez yolağı, (Hitit et al., 2015), (miRNA: mikroRNA, DGCR8: DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8, Drosha: RNAaz III enzimi, GTP: guanozin trifosfat, RAN: RAS-ilişkili Nükleer protein, RISC: RNA indüklenmiş susturma kompleksi, pri-mikroRNA: primer mikroRNA, TRBP: HIV-1 TAR RNA-bağlanma proteini).

MiRNA'ların hücresel fonksiyonları

MiRNA'ların genel olarak gen düzenlemesinde RISC'in bir bileşeni olarak işlev görür. Bu amaçla bir miRNA, bir veya daha fazla messenger RNA'nın (mRNA) regulasyonunda rol alabilir. Hayvan miRNA'ları genellikle 3' UTR'deki bir bölgeye bağlanır iken bitki miRNA'ları genellikle mRNA'ların kodlama bölgelerine bağlanır. Hedef RNA ile tam ya da tama yakın bir baz eşleşmesi RNA'nın kesilmesini sağlar (Yang ve Lai, 2011).

Tam olmayan eşleşmelerde miRNA'ların hedeflerini tanıması miRNA'nın iki ila yedi nükleotitinin eşleşmesi ile olur (Mazière ve Enright, 2007). Genellikle hayvan miRNA'ları hedef mRNA'nın protein translasyonunu inhibe ederken, bitkilerde genellikle tam eşleşmeler izlenir. Tam olmayan eşleşmelerde miRNA'lar ayrıca deadenilasyonu hızlandırabilir ve mRNA'ların daha erken parçalanmasına neden olur (Moxon et al., 2008).

MiRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu etkileyen promotor bölgelerinin histon modifikasyonuna ve DNA metilasyonuna da neden olur. Yapılan bir çalışmada dokuz miRNA eylem mekanizması, birleşik bir matematiksel modelle tanımlanmıştır (Şekil 2), (Morozova et al., 2012).



Şekil 2. MiRNA'ların etki mekanizmaları (Morozova et al., 2012). RISC: RNA indüklenmiş susturma kompleksi. M1: Cap-40S başlatma inhibisyonu. M2: 60S Ribozomal birleşme inhibisyonu. M3: Elongasyon inhibisyonu. M4: Ribozom drop-off (prematür terminasyon). M5: Yeni sentezlenen proteinlerin translasyon esnasında yıkılması (co-translasyonel degradasyon). M6: P-cisimlerinin sekestrasyonu. M7: mRNA bozunması (yıkım, destabilizasyon). M8: mRNA ayrılması. M9: Gen susturulmasını takiben mikroRNA aracılı kromatin yeniden organizasyonu yoluyla transkripsiyonel inhibisyon.

MikroRNA'lar ve genler üzerindeki tamamlayıcı diziler ve psödojenler arasındaki etkileşimler evrimsel bir sekans homolojisi paylaştıkları ve miRNA'ların paralog genler arasındaki ekspresyon seviyelerini düzenleyen bir arka iletişim kanalı olduğu düşünülmektedir. Bu kanal tek yönlü değildir. Rakip endojen RNA'lar (ceRNA'lar), mikroRNA'ların genler ve psödogenler üzerindeki mikroRNA hedef elemanları ile ilişkisini ve bu ilişkinin sürdürülebilirliğini açıklayabilir. CeRNA regülasyonu için ortaya atılan modeller, bir veya daha fazla miRNA hedefinin ifadesindeki değişikliklerin, bağlı olmayan miRNA'ların sayısını nasıl değiştirdiğini ve miRNA aktivitesinde gözlemlenebilir değişikliklere yol açtığını tarif etmeye çabalar. Bu modeller MiRNA etkileşimlerinin ve işlevlerinin anlaşılması için anahtar bir role sahiptir (Salmena et al., 2011).

Mikro RNA'ların genomik organizasyonu

İnsanlarda yaklaşık bin kadar miRNA geninin kodladığı düşünülmektedir. Bazı miRNA'lar protein kodlayan genlerde, bazıları ise kodlama yapmayan transkripsiyon ünitelerinde bulunurlar. Memeli miRNA'larının %70'i intronlarda ve çoğunluğu protein kodlayan genlerde yer alır. Geriye kalan miRNA'lar kodlama yapmayan transkripsiyon ünitelerinde eşit oranlarda ekzonik ve intronik bölgelerde bulunmaktadır. MiRNA genlerinin %30'u protein kodlayan genleri antisense yönünde üst üste getirir ve miRNA'yı kendi promotorları ile bırakır. Konakçı gen ile miRNA arasında ekspresyonda karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır (Hitit et al., 2015).

Kümeler olarak bilinen ve uzun transkripsiyonel üniteler halinde ifade edilen çoklu miRNA'lar yaygın olarak bulunmaktadır. Tipik olarak, genomik lokalizasyona bakılmaksızın bir miRNA ailesi 2-7 nükleotid uzunluğunda çekirdek dizisini paylaşan bütün miRNA'ları kapsamaktadır. Örneğin, insan genomunda Let-7 ailesinin 13 farklı üyesi vardır ve bunların 7 tanesi kümeler içinde diğer Let-7 miRNA'ları ile birlikte bulunmaktadır. miR-34 ailesi özdeş çekirdek dizisi olan üç miRNA'dan (a, b, c) oluşmakta ve birçok türün gametlerinde gametogenezde önemli rol oynayan değişken ekspresyon profiline sahiptir. Hedefin tanınmasında çekirdek dizisi belirleyici olduğu için, miRNA aileleri ortak genleri düzenleme kapasitesine sahiptir. Örneğin, protein kodlayan dinamin-3 anlamlı ipliğinin intronu içinde miR-3120'yi bulundururken, aynı introna sahip antisense ipliğinde ise miR-214'ü bulundurmaktadır (Hitit et al., 2015).

MiRNA'ların tespiti ve biyoinformatik yaklaşımlar

Bununla birlikte, miRNA sekanslarının kısa olması, hücre başına kopya sayısındaki farklılıkları ve eksprese edilen miRNA aileleri içindeki yüksek dizi benzerliği nedeniyle miRNA'ların tespiti zor bir analitik hedefdir. MiRNA tespiti için geleneksel yöntemler arasında Northern blot, mikroarray ekspresyon analizi ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) bulunur. Yeni geliştirilen metotlar, miRNA tespitinin hassasiyetini ve seçiciliğini iyileştirmek için nanopartikül bazlı amplifikasyon, izotermal üssel amplifikasyon, yuvarlanan çember amplifikasyonu (RCA, Rolling Circle

Amplification), hibridizasyon zincir reaksiyonu (HCR) gibi sinyal amplifikasyon yöntemlerine ve bu yöntemlerin kombinasyonuna dayanır (Ye et al., 2019).

Genel anlamda herhangi bir hastalık modeli ile ilgili miRNA profillemesi çalışması yapılarak miRNA'ların nerde ve ne zaman eksprese edildikleri biyoinformatik çalışmalar yardımıyla ortaya konulmaya çalışılır. Bu anlamda web tabanlı araçlar bilgi toplamak ve yeni hipotezler oluşturmak için gerekli kaynaklar haline gelmiştir. MiRNA'larla ilgili çalışmaların son yıllarda artmasıyla birlikte, miRNA ile ilişkili veriler için çok sayıda biyoinformatik veri bankası geliştirilmiştir. Bu veri bankaları ayrı ayrı miRNA'ların tespiti, miRNA sekansları, miRNA'ların hedef tahmini, miRNA hedeflerinin doğrulanması, miRNA ekspresyonu, miRNA düzenleyici ve metabolik yolların araştırılması, transkripsiyon faktörünün (TF) ve miRNA ilişkisinin araştırılması ve miRNA'ların hastalıklarla ilişkisi ile ilgili olarak ayrı ayrı gruplara ayrılır. miRNAPath, miRTar ve miTALOS miRNA'ların yollarla etkileşimleri ile verilerin tutulduğu biyoinformatik veritabanlarıdır (Shukla et al., 2017)

MiRNA'lar, sinyal yolları ve ilişkili hastalıklar

MiRNA'lar ve kanser patogenezi ilişkisi

MiRNA'ların diğer kodlanmayan RNA'larla birlikte hücre düzeyinde transkripsiyonu ve translasyonu düzenlemekle birlikte hücre dışına da salınıp hücre-hücre iletişime aracılık eden kimyasal haberciler olarak da işlev görmektedir (O'Brien et al., 2018). Aynı zamanda sinyal yollarının homeostazisinde de fonksiyon gösterdiği, kanserler başta olmak üzere ilgili sinyal yolları üzerinden hastalık gelişimlerinde rol oynadığı gösterilmiştir (Chen, 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalar miRNA'ların kanserlerde hücre içi sinyal yollarının ana düzenleyicileri olduğunu göstermektedir. miRNA'ların spesifik hedefleri vardır ve normal hücrelerde de, kanser hücrelerinde de hücre döngüsü, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve metabolizmada önemli roller oynarlar. Bu nedenle, miRNA'ların anormal ifadenmesinin birçok kanserin gelişimi, kanser kök hücrelerinin ortaya çıkışı ve hayatta kalması, hipoksi, otofajinin indüksiyonu, çoklu ilaç direncinin gelişimi, epitelyal hücre-mezenkimal hücre dönüşümünün oluşumu, hücre göçü, hücre invazyonu, anjiyogenez ve tümör metastazı ile ilişkili olması şaşırtıcı değildir (Ray, 2019).

Tümör metastazı için bir ön koşul, epitelyal hücrelerin vimentin ve fibronektini eksprese eden mezenkimal hücrelere dönüşüm için E-cadherin ve γ -katenin gibi hücre-hücre temas proteinlerini kaybetmelerini sağlayarak epitelyal-mezenkimal hücre dönüşümünün görülmesidir. Bu dönüşümden sonra, yeni oluşan tümör hücreleri primer tümör hücrelerinden farklı yetenekler içeren çeşitli avantajlar elde eder ve böylece tümör metastazına yol açan bir hareket özgürlüğü elde eder (Ray, 2019). Epitelyal-mezenkimal hücre dönüşümünde Wnt/ β -katenin sinyal yolağı üzerinden etki gösteren miRNA'lar ve sinyal yolu hedefleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Ghahhari ve Babashah, 2015).

Tablo 1. Epitelyal-mezenkimal dönüşümde WNT / β -katenin sinyal yolağını hedefleyen MiRNA'lar (Ghahhari ve Babashah (2015)'tan uyarlanmıştır).

miRNA	WNT sinyal yolu hedefi	Epitel-mezenkimal hücre dönüşümüne etkisi
miR-200a	β -Katenin	İnhibitör
miR-200b	Wnt-1, β -Katenin, Frizzled-5 (FZD5)	İnhibitör / İnhibitör / İnhibitör
miR-200c	β -Katenin	İnhibitör
miR-141	β -Katenin, Transcription Factor 7 Like 2 (TCF7L2), SOX17	İnhibitör / İnhibitör /Aktivatör
miR-429	β -Katenin	İnhibitör
miR-199-3p	β -Katenin, Skp1– Cul1–F-box (SCF), F-box and WD-40 domain protein 11 (FBXW11)	Aktivatör /inhibitor
miR-30	Nuclear factor of activated T-cells 5 (NFAT5)	Aktivatör
miR-181	VANGL Planar Cell Polarity Protein 1 (VANGL1)	Aktivatör
miR-146b-5p	Zinc And Ring Finger 3 (ZNR3), β -Katenin, Frizzled-6 (FZD6)	Aktivatör
miR-374a	Wnt5a	Aktivatör
miR-301a	Phosphatase and tensin homolog (PTEN)	Aktivatör
miR-27	Adenomatous polyposis coli (APC)	Aktivatör
miR-101	β -Katenin	İnhibitör
miR-146a	β -Katenin / Transcription Factor 4 (TCF4)	Aktivatör
miR-29c	Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 β)/ β -Katenin	İnhibitör
miR-34	Wnt1/3, β -Katenin, Low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6), Lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF1), Axis inhibition protein 2 (AXIN2)	İnhibitör
miR-191	Wilms' tumour gene 1 (WT1)	Aktivatör
miR-17	Dab1	Aktivatör
miR-30a	Sineoculis homeobox homolog 1 (SIX1)	İnhibitör
miR-205	Zinc finger E-box-binding homeobox 2 (ZEB2)	İnhibitör
miR-142	APC	Aktivatör
miR-203	Dickkopf-related protein 1 (DKK1)	Aktivatör
miR-612	T-cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF)	İnhibitör
miR-148a	Wnt1	İnhibitör
miR-23b	Frizzled-7 (FZD7)	İnhibitör
miR-493	FZD4	İnhibitör

MiRNA'lar, hedef genine bağlı olarak tümör oluşumunu kontrol etmek için bir onkogen ve / veya tümör baskılayıcı olarak işlev görebilir. Onkogenik miRNA'ların temel işlevi, tümör baskılayıcı genlerin mRNA'larının imhası; tümör baskılayıcı miRNA'ların işlevi ise onkogenlerin mRNA'larının imhasıdır. Bu etkilerini sinyal yolları üzerinden sağlarlar (Ray, 2019).

Kanserlerde miRNA'lar kanserojen veya tümör baskılayıcı onkogen mRNA'ları düzenleyen onkogenler olarak işlev görür (oncomiR'ler). MiRNA'ların EGFR, PI3K, Akt, MAPK, STAT3 ve Notch yolları gibi bir çok sinyal yollarının düzenlenmesine katıldığı gösterilmiştir. Bu yollar birçok kanserde genetik mutasyonlar, çevresel faktörler ve viral enfeksiyonlar ile aktive olur ve artan hücre proliferasyonu, immün yanıtta kaçışla sonuçlanarak kanser patogenezinde katkıda bulunur (Chen, 2015).

MiRNA'ların meme kanseri hastalarının tanısı ve prognozu için yeni bir araç olduğunu son yıllarda yapılan çalışmalarla açıkça göstermiştir. MiRNA'ların, transforming growth faktör β , Wnt, Notch, nükleer faktör- κ B, fosfoinositid-3-kinaz / Akt ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz / mitojen aktive protein kinaz gibi önemli sinyal yolları üzerinden meme kanseri patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Mir-30, Let-7b, miR-205 meme kanserinde iyi prognozla ilişkilendirilen biyobelirteçlerdendir (Abolghasemi et al., 2020)

In vitro ve in vivo deneyler, tiroid kanserinin patogenezinde Let-7, mir-34, miR-222, miR-221, miR-21, miR-144, miR-199, miR-146, miR-181 gibi miRNA'nın rolünü ortaya konulmuştur. Bu oncomiR'lerin, bir dizi tümör baskılayıcısının ekspresyonunu azalttığı, dolayısıyla hücre proliferasyonunu ve hücre döngüsünü ilerlemesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu miRNA'lar, PI3K / Akt / mTOR, adipositokin sinyal yolu, Hippo, Wnt ve Jak-STAT sinyal yolları gibi kanserle ilişkili sinyal yollarının modülasyonu üzerinden hedef etkilerini gerçekleştirmektedir (Ghafouri-Fard, Shirvani-Farsani ve Taheri, 2020).

MiRNA'lar, tiroid kanseri ile ilişkili sinyal yollarının düzenlenmesinde kritik rollere sahiptir. Vücut sıvılarında bulunmaları, tiroid kanseri tanısında invazif olmayan örneklemenin uygulanmasına olanak sağlar. Tiroid kanserinde kanser seyrinin ve hastaların prognozunun belirlenmesinde bir dizi miRNA panelinin uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (Ghafouri-Fard, Shirvani-Farsani ve Taheri, 2020).

Multiple myelom patogenezinde miRNA'ların PI3K/Akt sinyal yolağı artmış hücre ömrü ve proliferasyonla ilişkisi ortaya konulmuştur ve muhtemel bir ilaç hedefi olarak değerlendirilmiştir (Zhu, et. al, 2015).

HPV ilişkili kanserlerde miRNA-34a'nın p53 tümör supresor geninin transkripsiyonunda ve etkilerinin düzenlenmesinde rol aldığı, azalmış miRNA-34a düzeyinin hücre döngüsünün düzenlenmesi, apoptoz ve hücre göçü ile ilişkili olan artmış cyclin D1, Bcl-2 ve snail gen ekspresyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chen and Zhao, 2015)

Kanser kök hücrelerinin (CSC) düzenlenmesi veya desteklenmesinde miRNA'lar rol aldığı gösterilmiştir. Bu yolla miRNA'lar kanserlerin tanı ve tedavisinde CSC'ler üzerinden yeni bir ilaç hedefi olarak kabul edilmektedir (Khan ve Ahmed, 2019).

MiRNA'lar ve kanser tedavisi ilişkisi

Primer veya kazanılmış ilaç direnci, kanser tedavisinin başarısız olmasına yol açan ana nedenlerden biridir. Düzensiz, bozulmuş sinyal yolları ilaç direnci gelişimde önemli rol oynamaktadır. MiRNA'ların akciğer, meme, kolon, yumurtalık kanserleri, kolanjiyokarsinom ve lösemi dahil olmak üzere farklı tümörlerde izlenen kemoterapiye direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı miRNA seviyelerinde azalma veya artmış oncomiR'ler ilaç direncine neden olan hücre ömrünü geliştiren PI3K / Akt gibi sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu sayede bir tedavi hedefi olarak, tümör baskılayıcı veya oncomiR'lere antagonist miRNA uygulanması ilaca karşı direncin üstesinden gelerek kemoterapatik ilaçların etkinliğini arttırabilir (Chen, 2015). Ayrıca radyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde de radyasyon tarafından indüklenen sinyal yollarını düzenleyen miRNA'ların takip biyobelirteci kullanılabileceği öngörülmüştür (Podraiska et al., 2020).

MiRNA'lar ve viral enfeksiyonlar ilişkisi

MikroRNA'ların fizyolojik ve patolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Buna bir örnek de viral enfeksiyonlar sırasında miRNA'ların çeşitli sinyal yollarıyla etkileşimidir. patojenlerin, konakçının bağışıklık sisteminden kurtulmak için çeşitli konakçı miRNA'ların yukarı / aşağı regülasyonunu indükleyebildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte incelenen bazı miRNA'lar antiviral bir etkiye sahip olabildiği ve savunma mekanizmalarının enfeksiyonla savaşmasına katkı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bazı patojenlerin latent duruma geçişinin indüklenmesinde miRNA'ların rolü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, bazı virüsler, konakçının sinyal yollarını modüle eden ve böylece virüsün hayatta kalmasını ve replikasyonunu destekleyen kendi miRNA'larını kodlamaktadır. Yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlarla ilişkili olarak, Wnt, MAPK, PI3K/akt, Notch sinyal yollarının aktiviteleri üzerinde belli miRNA ailelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (Barbu et al., 2020).

Hangi viral enfeksiyonlarda hangi miRNA'ların yer aldığını ve oynadıkları rolü bilmek, mevcut kesin bir tedavisi olmayan bazı hastalıklar için yeni antiviral terapötik ajanların geliştirilmesine yardımcı olabilir. Klinik uygulamalarda hedeflenen miRNA'ların inhibisyonu önemli terapötik etkilere sahip olabilir (Barbu et al., 2020).

MiRNA'lar ve SARS-CoV-2

MiRNA'ların proviral belirleyiciler olarak işlev görebildiği düşünülmektedir. Hem SARS-CoV-1 hem de SARS-CoV-2 viral miRNA'ların bağışıklık sistemiyle ilişkili çok çeşitli sinyal yollarını hedefleyebileceğini ve bazı SARS-CoV-2 miRNA'ların otofaji ve IFN-I sinyal yolağı dahil bir dizi bağışıklık ile ilişkili sinyal yollarını hedeflediği gösterilmiştir. MiRNA'ların COVID-19 vakalarında komplikasyonların gelişmesinde kritik epigenetik modülatörler olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla hem konakçıdan hem de virüsten (SARS-CoV-2) gelen

miRNA'ların patolojik olaylara katkıda bulunabileceği gerçeğini desteklenmektedir. Bu sonuçlar, COVID-19'un komplikasyonlarını hafifletmek için miRNA bazlı terapötik ajanların geliştirilmesinin faydalı olabileceğini desteklemektedir (Mirzaei et al., 2020).

Viral genomdaki spike (S) proteinin mRNA bölgesi, SARS-CoV-2'nin spike mRNA'sına karşı eksozom kullanılarak miRNA geliştirilmesi için iyi bir hedefi temsil eder. Bu durumda viral spike mRNA translasyonu, seçilen tamamlayıcı miRNA'lar ile hibridizasyondan sonra bloke edilmiş olacaktır. Sentetik bir miRNA, RNA'ya bağlı RNA polimeraz ekspresyonunu azaltarak viral genomik mRNA replikasyonunu inhibe etmek için kullanılabilir. Bununla beraber miRNA'lar SARS-CoV-2 aşısı geliştirme çalışmalarında aşılama öncesi ve sonrası viral replikasyonları değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (Cruz-Rodríguez et al., 2020). Ayrıca SARS-CoV-2'nin fonksiyonel proteinlerine spesifik tasarlanacak miRNA'lar ile konağın RISC mekanizması üzerinden etki edecek aşuların geliştirilmesini hedeflenmektedir (Abdel-Ghany ve Sabit, 2020).

MİRNA'LAR VE MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR

Mitokondriyal fraksiyonda bulunan ve mitokondriyal işlevi değiştiren miRNA'lara mitomiR adı verilir. Bildirilen miRNA'lar arasında miR-1291, miR-138, miR-150, miR-199a-3p ve miR-532-5p, glikoz taşıyıcıları da dahil olmak üzere anahtar glikolitik enzimlerin ekspresyonunun değiştirilmesinde rol oynar. Bu durum mitokondriyal glikoz alımının mitomiR tarafından değiştirilebildiğini düşündürür. Mitokondriyal fisyon ve füzyon mekanizması, istenmeyen mitokondriyal fraksiyonu hücrelerden elimine etmekte çok önemlidir. Örneğin mitokondriyal fisyon 1 proteini (Fis1), miR-484 tarafından hedeflenir, çünkü Fis1, mitokondriyal fisyon ve apoptoz için gerekli bir protein olarak kabul edilir. Bu nedenle mitomiR, düzenli mitokondriyal fonksiyon için gerekli olan çeşitli proteinleri ve sinyal yollarını hedefleyerek mitokondriyal disfonksiyonlarda önemli bir rol oynar (Sekar et al., 2020)

Mitokondriyal disfonksiyonların gelişimi ve ilerlemesi ile bağlantılı olarak serum, plazma ve kan hücrelerindeki miRNA profillerinin analizi, yeni terapötik stratejilere ışık tutabilir. Ek olarak miRNA'lar, mitokondriyal bağlantılı hastalıklar için potansiyel bir prognostik ve tanısal bir biyobelirteç görevi görebilir (Sekar et al., 2020)

MİRNA'LAR VE KALP HASTALIKLARI İLİŞKİSİ

Kalp hastalıkları hala hastalık ilişkili ölümlerin ana nedenidir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda miRNA'ların, hücre içi kolesterol birikiminde ve ateroskleroza yol açan arteriyel inflamasyonda önemli düzenleyici roller oynadığını bildirmiştir. Kolesterol metabolizmasında belirli miRNA'ların, normal veya anormal lipid metabolizması ile bağlantılı geçici ekspresyon modelleri sergilediği ve aterosklerozun ilerlemesinin bir parçası olan endotel hücrelerinin apoptozunu indükleyen oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (Ox - LDL) birikimini etkilediği gösterilmiştir. Aterosklerozda, ilk aşamadan plak stabilitesine ve yırtılmasına kadar farklı patolojik aşamaların,

tanımlanabilir miRNA profillerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, miRNA profilleri, hastalığın ilerlemesinde yer alan biyolojik süreçler hakkında bilgi sağlar ve ateroskleroz için prognostik, tanısal ve terapanostik (öngörücü) biyobelirteçler olarak kullanılabilir (Shoeibi, 2020).

Ayrıca miRNA'lar atriyal septal defektler, ventriküler septal defektler, patent duktus arteriyozus ve Fallot tetralojisi gibi konjenital kalp hastalıklarının gelişiminde de rol oynar. Kalbin emriyogenezi sinyal yolları tarafından düzenlenir. MiRNA'lardaki disregülasyonlar çoklu sinyal yollarını etkileyerek kalp ve kapak yapılarında yapısal anomalilere neden olur. MiRNA'lar bu bağlamda konjenital kalp hastalıklarında biyobelirteç olarak kullanılabilir ve ayrıca terapötik bir hedefdir (Colpaert ve Calore, 2019).

MİRNA'LAR VE JİNEKOLOJİK HASTALIKLAR İLİŞKİSİ

Jinekolojik malignitelerle ilgili olarak miR-145 gibi miRNA'lar servikal karsinogenizde merkezi oyuncular olarak tanımlanırken, miR-125b, miR-145, miR-21 ve miR-155'in meme malignitelerinde çok önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir . miR-200 ve let-7, over neoplazmaında anahtar modülatörler olarak tanımlanırken, miR-185, miR-210, miR-423, let-7c, miR-205 ve miR-429 endometriyal karsinomlarda onkogenез, invazyon ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir. Prognostik ya da tanısal biyobelirteçler olarak kullanımının yanında miRNA'ların inhibisyonu ile ilgili teröpatik hedef stratejileri geliştirilmeye devam etmektedir (Duică et al., 2020).

MiRNA'ların tanısal ve terapatik önemine dair bahsedilecek bir diğer hasralık PCOS'tur (polikistik over sendromu). miR-29a-5p'nin PCOS tanısında kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (Deswal ve Dang, 2020).

MİRNA'LAR VE SİNİR SİSTEMİ İLE İLİŞKİSİ

MiRNA'ların beyinde oldukça bol olduğunu ve nöronal farklılaşma, beyin gelişimi, sinaps oluşumu ve plastisite, nöronal sağkalım ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli biyolojik süreçlerdeki önemli roller oynadığını ortaya konulmuştur. MiRNA'lar ayrıca madde bağımlılığı ve kötüye kullanımına yanıt olarak ortaya çıkan hücre adaptasyonlara aracılık etmektedir. Kokain, alkol, morfin ve nikotin de dahil olmak üzere bir dizi ilaçların kötüye kullanımı ile miRNA ekspresyonlarında değişiklikler meydana gelmektedir. MiRNA-9'un alkol toleransını moleküler düzeyde düzenlediği, alkol alımının MiR-9 ekspresyonunun artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lehowl et al. 2011).

Yapılan çalışmalarda nöronal farklılaşma ile ilişkili 102 farklı miRNA gösterilmiştir. Tanımlanan miRNA'ların çoğu farklı yollar kullanarak benzer şekilde hücre siklusuna etki göstermektedir. MiR-125a-5p, miR-423-5p, miR-320 en sık bulunanlardır (Silveira et al., 2020).

MiRNA ekspresyonu ile hücre yaşlanmanın kontrolü; oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon, telomer kısalması ve tümör supresyon mekanizmalarının hedeflenmesi

yoluyla gerçekleşir. Hücrelerin yaşlanması da ayrıca miRNA'ların biyogenezi üzerinde etkilidir. Yapılan çalışmalarda miRNA sentezinin modülatörlerinin hücrelerin yaşlanması sürecinde ekspresyonları değiştiği gösterilmiştir. Normal yaşlanma sürecinin ürünleri de ayrıca miRNA sentezinin promotorleri veya supresörleri olarak işlev görebilmesi güçlü bir olasılık olabileceğinden söz edilmiştir (Silveira et al., 2020).

MiRNA'ların aktivitelindeki değişiklikler, Alzheimer hastalığı patofizyolojisi ile ilişkili nörobiyolojik süreçlerin epigenetiği ve moleküler genetiğinde yer almaktadır. Bu değişiklikler, beyin dokularında, sistemik dolaşımında, hücre dışı sıvıda (ECF) ve beyin omurilik sıvısında (CSF) modifiye edilmiş miRNA ekspresyon paternleri dahil olmak üzere, hastalığın hedeflediği merkezi sinir sisteminin anatomik bölgelerindeki değiştirilmiş miRNA miktarını ve çeşitlerini kapsar. MiRNA'lar, hem hasta hem sağlıklı bireylerde çoklu beyin sinyal yollarına katılımları nedeniyle Alzheimer hastalığı teşhisi, prognozu ve terapötik amaçlar için aday biyobelirteçler olarak araştırılmıştır (Zhao et al., 2020).

Kapsamlı floresan miRNA dizisi ve RNA dizileme analizine dayanan sonuçlarda, Alzheimer hastalarına ait beyin dokuları, hücre dışı sıvılar ve beyin omurilik sıvılarında ortak olarak miRNA-9, miRNA-34a, miRNA-125b, miRNA-146a, miRNA-155 miktarlarında anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Bununla birlikte bahsedilen miRNA genlerinin transkripsiyonun NF-kB sinyal yolağı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Zhao et al., 2020)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yaşlanmanın kök hücre kaynaklı hücre dışı veziküllerin (SCEV) disregülasyonu ve karşılık gelen transkripsiyon sonrası dönemde yer alan kodlayıcı olmayan RNA'lardan olan kargo miRNA'ların (SCEV-miRNA'lar) hedef genlerin düzenlenmesinde nasıl etkili olduğu araştırılmaktadır. Elde edilen son kanıtlar yaşlanan kök hücrelerde SCEV-miRNA'ların yaşlanmaya katkıda bulunan hücre yaşlanma, kök hücre tükenmesi, telomer uzunluğu ve sirkadiyen ritim gibi çeşitli süreçleri düzenlediği ve hayati bir rol oynadığını göstermektedir. Dolayısıyla, yaşa bağlı moleküler mekanizmaların daha fazla açıklığa kavuşturulması hangi SCEV-miRNA'ların hangi etkilerini uyguladıkları ve kök hücre fonksiyonundaki rollerini açıklamak, yaşlanma biyolojisi ve muhtemel rejeneratif gen çalışmaları için gen hedeflerini belirleyecektir (Ullah et al., 2020).

MiRNA'lar ve diyet ilişkisi

Son zamanlarda yapılan bazı yayınlar, diyet değişikliklerinin kanser tedavilerinde sonuçları iyileştirebildiğini ve yeni kanser terapötikleri olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Tedavilerin bir parçası olarak diyet düzenlenmesi son zamanlarda kanser tedavisine yardımcı olarak araştırılsa da, “Yediğin ilacın olsun, ilacın yediğin olsun.” diyen Hipokrat'a dayanan bir kavramdır. Kanserojenler üzerine yapılan çalışmalarda, bazı onkogenik DNA somatik mutasyonlarının mutajenik diyet faktörleri ve hatalı gen tamirleriyle ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Translasyon ve transkripsiyon modülatörü olarak mikroRNA'ların beslenme, obezite, insülin direnci ve hastalık gelişimi arasındaki bağlantıları

temsil ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar tedavilerin bir parçası olarak diyet değişikliklerinin kullanımına dikkat çekmekle birlikte altta yatan mekanizmalar tam olarak ortaya konulmasa da kanser tedavilerinde de koruyucu ve terapatik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunacaktır (Palmer et al., 2020).

SONUÇ

MikroRNA'lar kodlanamayan RNA'lar sınıfından olup, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. MiRNA'ların genel olarak gen düzenlemesinde RISC'in (RNA indüklenmiş susturma kompleksi) bir bişeleni olarak işlev görür. miRNA'lar bu aşamada RISC bağlanmasını düzenleyerek mRNA'ların destabilizasyonunu ya da translasyonel olarak baskılanmasını sağlar.

MiRNA'lar diğer kodlanmayan RNA'larla birlikte hücre düzeyinde transkripsiyonu ve translasyonu düzenlemekle birlikte hücre dışına da salınıp hücre-hücre iletişime aracılık eden kimyasal haberciler olarak da işlev görmektedir. Aynı zamanda sinyal yollarının homeostazisinde de fonksiyon göstermekte, başta kanserler olmak üzere ilgili sinyal yolları üzerinden hastalık gelişimlerinde rol oynamaktadır.

Genel anlamda herhangi bir hastalık modeli ile ilgili miRNA profillenme çalışması yapılarak miRNA'ların nerde ve ne zaman eksprese edildikleri biyoinformatik çalışmalar yardımıyla ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Elde edilen verilerle hangi miRNA'ların hangi genleri düzenlendiği sorusuna cevap aranır. Hastalık fenotipi ve gen ekspresyonu üzerine etkileri anlaşılmasına çalışılır.

Mikro RNA çalışmaları ile hangi miRNA'ların hangi hastalık patogeneziye katkıda bulunduğu, hangi hastalıkların tanısında hangi miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabileceği, miRNA'ların hastalıkların klinik seyrine ne tür bir katkı sunduğu translasyonel bir düzeyde anlaşılmasına çalışılmaktadır. Bu sayede potansiyel yeni ilaç hedefleri ortaya konulmakta ve yaşlanma, nörolojik hastalıklar, kalp hastalıkları, kanser hastalıklarının yanı sıra romatolojik ve immunolojik hastalıkların tedavilerinde yeni potansiyel hedefler belirlenmektedir. Aynı zamanda hastalıkların tedavilerinde mevcut olarak kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının ve ilaç dirençlerinin anlaşılmasında katkı sağlanması bu alanda yapılacak translasyonel çalışmaların hedeflerinden biridir.

MiRNA çalışmaları başta kanserler olmak üzere hastalıkların patogenezi ve klinik seyirlerinin translasyonel düzeyde anlaşılmasının yanında tanı ve tedavi süreçlerine katkılar sunmaya devam etmektedir.

Ek Beyan

Makalenin tüm süreçlerinde JIAM'ın araştırma ve yayın etiği ilkelerine uygun olarak hareket edilmiştir.

Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

- Abdel-Ghany, S., & Sabit, H. (2020). MicroRNA-Based Vaccination and Treatment for COVID-19. *Current Trends in Vaccines and Vaccinology*, 3(1), 1-2. doi:10.31021/ctvv.20203109
- Abolghasemi, M., Tehrani, S. S., Yousefi, T., Karimian, A., Mahmoodpoor, A., Ghamari, A., Jadidi-Niaragh, F., Yousefi, M., Kafil, H. S., Bastami, M., Edalati, M., Eyvazi, S., Naghizadeh, M., Targhazeh, N., Yousefi, B., Safa, A., Majidinia, M., & Rameshknia, V. (2020). MicroRNAs in breast cancer: Roles, functions, and mechanism of actions. *Journal of cellular physiology*, 235(6), 5008–5029. <https://doi.org/10.1002/jcp.29396>
- Barbu, M. G., Condrat, C. E., Thompson, D. C., Bugnar, O. L., Cretoiu, D., Toader, O. D., Suci, N., & Voinea, S. C. (2020). MicroRNA Involvement in Signaling Pathways During Viral Infection. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 143. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00143>
- Blahna, M. T., & Hata, A. (2013). Regulation of miRNA biogenesis as an integrated component of growth factor signaling. *Current opinion in cell biology*, 25(2), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2012.12.005>
- Broughton, J. P., Lovci, M. T., Huang, J. L., Yeo, G. W., & Pasquinelli, A. E. (2016). Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Molecular cell*, 64(2), 320–333. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.09.004>
- Chen J. (2015). MicroRNAs, signaling pathways and diseases. *Annals of translational medicine*, 3(21), 329. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.16>
- Chen, J., & Zhao, K. N. (2015). HPV-p53-miR-34a axis in HPV-associated cancers. *Annals of translational medicine*, 3(21), 331. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.39>
- Colpaert, R., & Calore, M. (2019). MicroRNAs in Cardiac Diseases. *Cells*, 8(7), 737. <https://doi.org/10.3390/cells8070737>
- Cruz-Rodriguez, L., Dilsiz, N., Ziarati, P., Lambert, B. D., & Hochwimmer, B., (2020). A miRNA-peptide fusion as a vaccine candidate against the novel coronavirus (covid-19). Exosomes as potential biomarkers of sars-cov-2 in lung: after and before vaccination LCR2020B008-13. *Journal of Bioscience & Biomedical Engineering*, vol.1, 1-11.
- Deswal, R., & Dang, A. S. (2020). Dissecting the role of micro-RNAs as a diagnostic marker for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 113(3), 661–669.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.001>
- Duică, F., Condrat, C. E., Dănila, C. A., Boboc, A. E., Radu, M. R., Xiao, J., Li, X., Crețoiu, S. M., Suci, N., Crețoiu, D., & Predescu, D. V. (2020). MiRNAs: A Powerful Tool in Deciphering Gynecological Malignancies. *Frontiers in oncology*, 10, 591181. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.591181>
- Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(8), 509–524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- Hitit, M., Kurar, E., Güzeloğlu, A. (2015). MikroRNA Biyogenezi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10 (3), . DOI: 10.17094/avbd.35776
- Ghahhari, N. M., & Babashah, S. (2015). Interplay between microRNAs and WNT/β-catenin signalling pathway regulates epithelial-mesenchymal transition in cancer. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 51(12), 1638–1649. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.021>

- Ghafouri-Fard S, Shirvani-Farsani Z, Taheri M. The role of microRNAs in the pathogenesis of thyroid cancer. *Noncoding RNA Res.* 2020 Jun 20;5(3):88-98. doi: 10.1016/j.ncrna.2020.06.001. PMID: 32637757; PMCID: PMC7327754.
- Giorgi Silveira, R., Perelló Ferrúa, C., do Amaral, C. C., Fernandez Garcia, T., de Souza, K. B., & Nedel, F. (2020). MicroRNAs expressed in neuronal differentiation and their associated pathways: Systematic review and bioinformatics analysis. *Brain Research Bulletin*, 157, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.009>
- Greene, J., Baird, A. M., Brady, L., Lim, M., Gray, S. G., McDermott, R., & Finn, S. P. (2017). Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. *Frontiers in molecular biosciences*, 4, 38. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00038>
- Khan, A. Q., Ahmed, E. I., Elareer, N. R., Junejo, K., Steinhoff, M., & Uddin, S. (2019). Role of miRNA-Regulated Cancer Stem Cells in the Pathogenesis of Human Malignancies. *Cells*, 8(8), 840. <https://doi.org/10.3390/cells8080840>
- Lewohl, J. M., Nunez, Y. O., Dodd, P. R., Tiwari, G. R., Harris, R. A., & Mayfield, R. D. (2011). Up-regulation of microRNAs in brain of human alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 35(11), 1928–1937. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01544.x>
- Mazière P, Enright AJ. Prediction of microRNA targets. *Drug Discov Today*. 2007 Jun;12(11-12):452-8. doi: 10.1016/j.drudis.2007.04.002. Epub 2007 Apr 26. PMID: 17532529.
- Mirzaei, R., Mahdavi, F., Badrzadeh, F., Hosseini-Fard, S. R., Heidary, M., Jeda, A. S., Mohammadi, T., Roshani, M., Yousefimashouf, R., Keyvani, H., Darvishmotevalli, M., Sani, M. Z., & Karampoor, S. (2020). The emerging role of microRNAs in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *International immunopharmacology*, 107204. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107204>
- Morozova, N., Zinovyev, A., Nonne, N., Pritchard, L. L., Gorban, A. N., & Harel-Bellan, A. (2012). Kinetic signatures of microRNA modes of action. *RNA (New York, N.Y.)*, 18(9), 1635–1655. <https://doi.org/10.1261/rna.032284.112>
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Palmer, J. D., Soule, B. P., Simone, B. A., Zaorsky, N. G., Jin, L., & Simone, N. L. (2014). MicroRNA expression altered by diet: can food be medicinal?. *Ageing research reviews*, 17, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.04.005>
- Podralska, M., Ciesielska, S., Kluiver, J., van den Berg, A., Dzikiewicz-Krawczyk, A., & Slezak-Prochazka, I. (2020). Non-Coding RNAs in Cancer Radiosensitivity: MicroRNAs and lncRNAs as Regulators of Radiation-Induced Signaling Pathways. *Cancers*, 12(6), 1662. <https://doi.org/10.3390/cancers12061662>
- Ray, S. K. (2019). Chapter 17 - Modulation of Expression of miRNAs for Therapeutic Effects in Human Malignant Neuroblastoma. Editor(s): Swapan K. Ray, *Neuroblastoma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions* içinde (ss. 299-312). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812005-7.00017-5>
- Salmena, L., Poliseno, L., Tay, Y., Kats, L., & Pandolfi, P. P. (2011). A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?. *Cell*, 146(3), 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014>

- Sekar, D., Johnson, J., Biruntha, M., Lakhmanan, G., Gurunathan, D., & Ross, K. (2020). Biological and Clinical Relevance of microRNAs in Mitochondrial Diseases/Dysfunctions. *DNA and cell biology*, 39(8), 1379–1384. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5013>
- Shukla, V., Varghese, V. K., Kabekkodu, S. P., Mallya, S., & Satyamoorthy, K. (2017). A compilation of Web-based research tools for miRNA analysis. *Briefings in Functional Genomics*, 16(5), 249–273. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elw042>
- Shoeibi S. (2020). Diagnostic and theranostic microRNAs in the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta physiologica* (Oxford, England), 228(1), e13353. <https://doi.org/10.1111/apha.13353>
- Ullah, M., Ng, N. N., Concepcion, W., & Thakor, A. S. (2020). Emerging role of stem cell-derived extracellular microRNAs in age-associated human diseases and in different therapies of longevity. *Ageing research reviews*, 57, 100979. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100979>
- Yang, J. S., & Lai, E. C. (2011). Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Molecular cell*, 43(6), 892–903. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.07.024>
- Ye, J., Xu, M., Tian, X., Cai, S., & Zeng, S. (2019). Research advances in the detection of miRNA. *Journal of pharmaceutical analysis*, 9(4), 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.05.004>
- Zhu, B., Ju, S., Chu, H., Shen, X., Zhang, Y., Luo, X., & Cong, H. (2018). The potential function of microRNAs as biomarkers and therapeutic targets in multiple myeloma. *Oncology letters*, 15(5), 6094–6106. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8157>