

Kanserin Erken Teşhisi, Prognozu ve Tedavisinde MikroRNA-124'ün Yeri

The Role of MicroRNA-124 in Early Diagnosis, Prognosis and Treatment of Cancer

Burcu ÇAYKARA ¹, Güler ÖZTÜRK ²

1. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Beslenme, yaşam tarzı, genetik, kanserojen bir maddeye maruziyet gibi sebeplerle ortaya çıkan kanser yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Kanser mortalitesini azaltmak için yapılan çalışmalardan bir kısmı son yıllarda özellikle erken teşhisi sağlayacak biyobelirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu biyobelirteçlerden biri olarak değerlendirilen mikroRNA'lar, son 25 yıl içerisinde keşfedilmiş yaklaşık 25 nükleotid uzunluğunda kodlanmayan RNA grubuna dâhildir. Kan ve doku örneklerinden geleneksel moleküler yöntemlerle tespit edilebiliyor olmaları sayesinde mikroRNA'ların belirteç olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır.

Anahtar Kelimeler: miR-124, kanser, biyobelirteç

ABSTRACT

Nutrition, lifestyle, genetics, exposure to a carcinogenic substance causing cancer is one of the common causes of death. Especially in recent years some of the studies to reduce cancer mortality have focused on biomarkers that will provide early detection. MicroRNAs are included in the non-coding RNA groups containing about 25 nucleotides and discovered over the last 25 years, which are considered to be one of these biomarkers. Studies on the use of microRNAs as markers have gained momentum in recent years due to the fact that microRNAs can be detected by conventional molecular methods in blood and tissue samples.

Keywords: miR-124, cancer, biomarker

GİRİŞ

Kanser ekonomik olarak gelişmiş ülkeler dâhil olmak üzere başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık %82'sinin bulunduğu daha az gelişmiş ülkelerde nüfus artışı ve yaşlanmaya bağlı olarak kanserin dünya çapında artması beklenmektedir (1). Diyet, yaşam tarzı, viral ajanlar, genetik, çevre ve mesleki maruziyetler, bir tümörün başlangıcına veya ilerlemesine çeşitli aşamalarda katkıda bulunabilmektedir (2). Kanser mortalitesini azaltmak için yeni terapötik ajanlar, erken teşhis ve önleme programları geliştirilmiştir (3). Kanserin erken teşhisi, malignite ve prognoz gibi durumların belirlenmesini sağlamak amacıyla yapılan moleküler araştırmalardan bazıları mikroRNA'lar

(miRNA) üzerine yoğunlaşmaktadır (4). Lee ve arkadaşları (5) tarafından 1993 yılında tanımlanan mikroRNA'lar, gen ifadesinin düzenlenmesi için yeni mekanizmaların açığa çıkmasını sağlayarak kanser araştırmalarına yeni bir yön vermiştir.

MikroRNA'lar, hücre büyümesi ve hücre döngüsünün kontrolü, apoptoz, invazyon, metastaz, anjiyogenezis ve sınırsız replikasyonu içeren tüm kanser özelliklerini gösteren kilit bir düzenleyicidir (6). Onkogen ya da tümör baskılayıcı olarak hareket eden mikroRNA'ların birçok çalışmada ekspresyonlarının değiştiği bildirilmiştir (7, 8). Yeni nesil biyolojik belirteç olarak kullanılması düşünülen mikroRNA'lardan tümör süpresör etkileri sebebiyle birçok farklı kanser türünde çalışılmış mikroRNA-124'ün (miR-124) genel etkilerinin sunulması hedeflenmiştir.

MikroRNA'ların oluşum mekanizması

MikroRNA'ların ilk oluşum aşamasını genlerin intergenik ya da intronik bölgelerinden RNA polimeraz II (pol II) ile primer miRNA'nın (pri-miRNA) transkribe edilmesi oluşturur. Nükleusta pri-miRNA olgunlaşmasının ilk adımı RNase III enzimi Drosha ve kofaktörü DGCR8 ile gerçekleştirilir (9). Burada 70 nükleotid uzunluğunda prekürsör miRNA (pre-miRNA) üretilir ve Exportin-5/RanGTP kompleksiyle sitoplazmaya geçerek çift iplikli miRNA üretmek üzere Dicer tarafından uzaklaştırılır (10). Daha sonra helikaz, miRNA dubleksinin ipliklerini çözerek olgun miRNA'yı oluşturur. Olgun miRNA'lar, RNA kaynaklı sessizleştirme kompleksine (RISC) dahil edilir ve spesifik hedef mesajcı RNA'ların (mRNA) tamamlayıcı 3'-UTR'sine bağlanarak gen düzenleyici etkilerini gerçekleştirir (11). Li ve arkadaşları (9), Mulrane ve arkadaşlarının (12) ve Winter ve arkadaşlarının (13) yayınladıkları çalışmalarda yer alan görsellerden esinlenerek hazırlanan mikroRNA oluşum aşamaları Şekil 1'de şematize edilmiştir.

Tümör süpresör bir mikroRNA; mikroRNA-124 Küçük kodlanmayan RNA'lardan mikroRNA-124'ün (miR-124) nöronal hücrelerde aşırı derecede eksprese olduğu ilk kez Makeyev ve arkadaşları tarafından 2007 yılında bildirilmiştir (14). Sonraki çalışmalarda ise miR-124'ün ekspresyonunun çeşitli kanser tiplerinde azaldığı bildirilmiştir (15, 16). Siklin bağımlı kinaz 6 gibi proliferasyon ilişkili genleri düzenlediği için miR-124 tümör süpresör bir gen olarak tanımlanmıştır (17). Kromozom 8'de yer alan miR-124 (18), 'UAAGGCACGCG-GUGAAUGCC' sekansına sahiptir (19).

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Burcu ÇAYKARA

Adres: Medeniyet Ün., Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD. Ünalın Mh. Ünalın Sk. D-100 Karayolu Y.Yol, 34700 Üsküdar, İstanbul
Tel: +90(216) 280 30 43

E-Posta: burcu.caykara@medeniyet.edu.tr

Makale Geliş: 21.07.2020

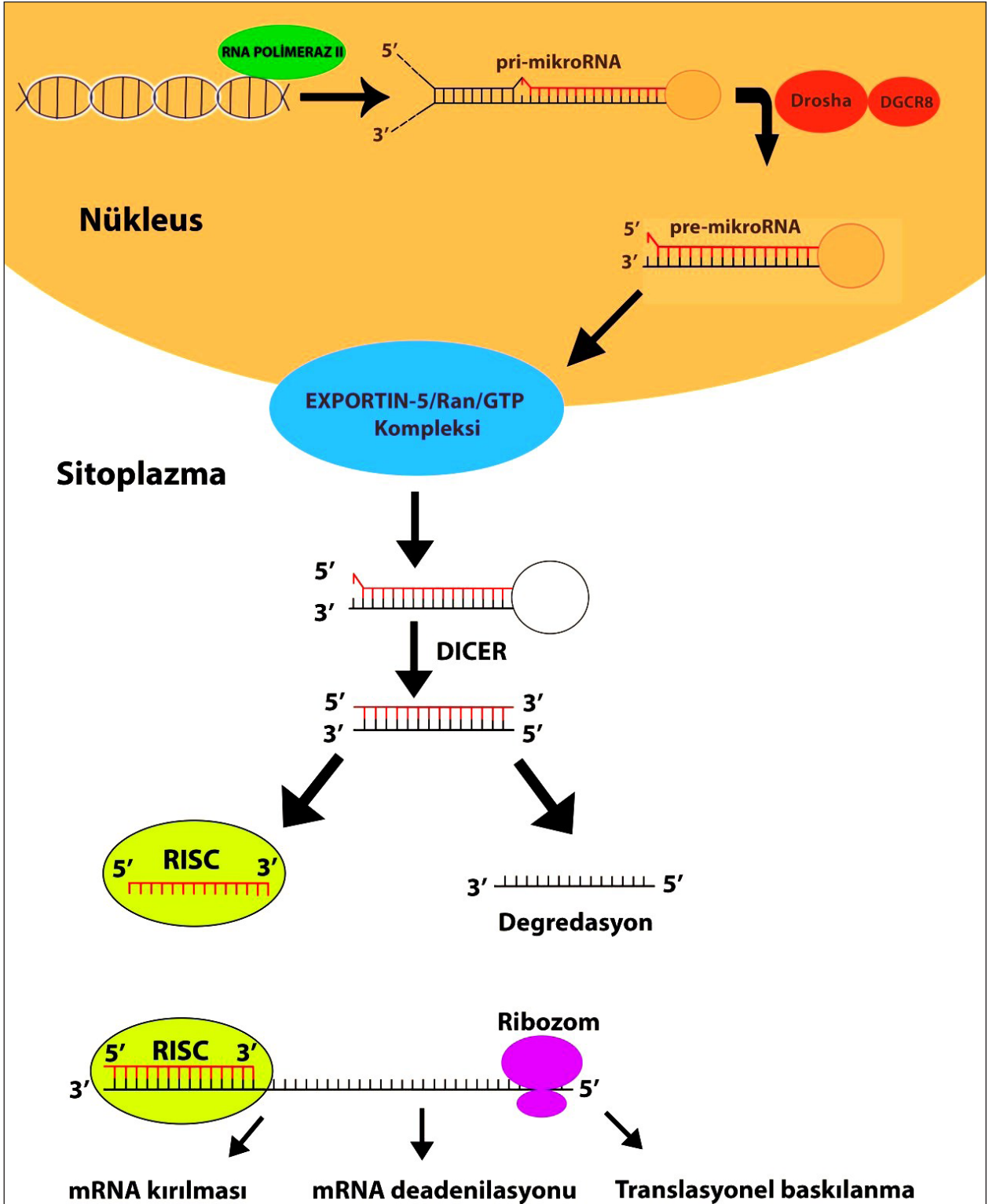
Makale Kabul: 16.09.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.772480

MikroRNA-124 ve Hücre Döngüsü

Hücre döngüsünden geçişi sağlayan siklin-bağımlı kinazlardan (CDK) CDK4 veya CDK6 kompleksleri G1 fazında birçok tümörjenik durumdan etkilenip proliferasyona sebep olduklarından kanser tedavisinde temel terapötikler olarak hedeflenmişlerdir (20). Siklin bağımlı kinazlar ile miR-124 ilişkisi birçok çalışmada kurulmuştur. CDK4'ü doğrudan hedef alan miR124'ün ekspresyonunun özafagus kanserinde azaldığı bildirilmiştir. Çalışmada CDK4'ün miR124 artışıyla bloke olduğu ve apop-

toz artışının gözleendiği belirtilmiştir (21). Benzer şekilde miRNA-124'ün meme kanserinde kanser hücrelerinin yaşama, yayılma ve hücre döngülerini kontrol altına aldığı da başka bir çalışmada tespit edilmiştir (22). Zhang ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları çalışmada ise mesane kanseri dokusu ve hücre hatlarında (HT1197, HT1376, J82 ve 5637) CDK4 için artmış ekspresyon ve miR-124 için azalmış ekspresyon düzeyleri gözlenmiştir (23). Berrak hücreli renal hücreli karsinomda da miR-124-3p'nin hücre döngüsünün S fazında azaldığı bulunmuştur (24).



Şekil 1: MikroRNA sentez basamakları. / Figure 1: MicroRNA synthesis steps.

Pri-mikroRNA; primer mikroRNA, Pre-mikroRNA; prekürsör mikroRNA, RISC; RNA kaynaklı sessizleştirme kompleksi, mRNA; mesajcı RNA

Medulloblastoma'da miR-124'ün yeniden ekspresyonu sonucunda CDK6 protein ifadesinin düştüğü gösterilmiştir ve miR-124 ekspresyonunun hücre büyümesini belirgin biçimde azalttığı ancak apoptozu etkilemediğini gösterilmiştir (25). Medulloblastoma'da, hücre hattında ve farelerde miR-124 ve CDK6 ilişkisi Silber ve arkadaşları tarafından da kurulmuştur (26).

Hepatoselüler karsinoma HepG2 hücrelerinde miR-124'ün aşırı ekspresyonunun hücre proliferasyonunu G1 fazında durdurduğu in vitro olarak gösterilmiştir (27). Prostat kanserinde miR-124'ün androjen reseptörü hedef aldığı ve p53'ün regülasyonunu arttırıcı yönde etki ettiği, malign prostat kanser hücrelerinde ekspresyonunun azaldığı ve bunun DNA metilasyonundan kaynaklandığı rapor edilmiştir. Ayrıca miR-124'ün in vivo ve in vitro prostat kanserinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu sebeple miR-124'ün tümör supresör etkileriyle prostat kanserini tedavi etmede yeni bir strateji olabileceği belirtilmiştir (28).

MikroRNA-124 ve Hücre Farklılaşması

Hücre farklılaşması süreçlerinde rol oynayan çeşitli sinyal yolları ve faktörlerin ekspresyon düzeylerinin regüle edilmesinde miRNA'lar görev almaktadır (29). Hücre büyümesi, yaşamı, apoptozu ve farklılaşması süreçlerinde önemli rolü olan Notch yolağında miR-124'ün "jagged1"

(JAG1) liganının mRNA'sını 3'UTR bölgesinden doğrudan hedef aldığı ve mide kanseriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Bir başka çalışmada ise miR124-3p (miR-124) erken büyüme cevabı 1'e doğrudan bağlanarak baskılandığı ve böylece tendon farklılaşmasını önlediği, bu sebeple tendon yaralanmalarında da ümit verici bir terapötik hedef olabileceği bulgular arasındadır (31). Glioma'da ise hücre farklılaşma ajanı-2 (CDA-2)'nin miR-124'ün etkilerini taklit ettiği bulunmuştur (32).

MikroRNA-124, Hücre Proliferasyonu ve Apoptoz

Artmış hücre proliferasyonu karsinogeneze neden olabilecek başlıca etmenlerden biridir (33). Hepatoselüler karsinomada sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3'ün (STAT3) 3'UTR bölgesini hedef alan miR-124 ile tümör büyümesinin baskılandığı bulunmuştur (34).

Glioblastoma U87 ve U251 hücre hatlarında ise miR-124'ün proliferasyonda supresör etkili olduğu ve apoptozu teşvik ettiği gösterilmiştir (35). Medulloblastoma örneklerinde miR-124 seviyesinin 10 kata kadar düşük seviyede ifade edildiği bulunmuştur. Aynı çalışma içinde ektopik miR-124 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve solüt taşıyıcı ailesi 16, üyesi 1 (SLC16A1)'i hedeflediği sonucuna erişilmiştir (36).

Doxorubicin (DOX) ve vinblastine (VBL) dirençli renal hücreli karsinom Caki-2 hücrelerinde, azalmış miR-124 ekspresyon seviyeleri bulunmuş ve miR-124 mimetiklerinin kullanılmasıyla Caki-2/DOX hücrelerinin apoptozu yöneldiği gösterilmiştir

(37). Kolorektal kanser dokularında ise miR-124'ün aşırı ekspresyonunda kolorektal kanser hücrelerini apoptozu sürüklediği in vivo ve in vitro tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir (38).

MikroRNA-124, Migrasyon, İnvazyon ve Metastaz

Ovaryum kanser tipleri ve hücre hatlarında ekspresyonu düşük seviyede bulunan miR-124, aşırı eksprese edildiğinde dramatik biçimde in vitro ovaryum kanser hücrelerinin motilitesini inhibe ettiği ve Sfingozin kinaz 1 (SPHK1) protein ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur. SPHK1 insan kanser tiplerinde invazyon ve metastaz ile ilişkilendirilmiş bir gen olduğu için koruyucu özelliklerinden ötürü miR-124'ün epitalyal ovaryum kanserinde migrasyon ve invazyonun düzenlenmesinde potansiyel yeni bir tedavi uygulaması olabileceğini ileri sürülmüştür (39). Bir başka çalışmada ise epitalyal mezokimal geçişin miR-124 ile baskılanabileceği ve tümör metastazın da rol alan miR-124'ün servikal kanser tedavinde yeni bir potansiyel hedef olabileceği belirtilmiştir (40). Nazofaringiyal karsinomada (NFK) miR-124'ün ektopik ekspresyonunun hücre proliferasyonu, koloni formasyonu, migrasyonu ve invazyonu in vitro olarak inhibe ettiği ve Forkhead kutusu Q1 (Foxq1)'i hedef aldığı bulunmuştur. Ayrıca miR-124 ekspresyonu tümör evresi I olan tümörlerde yüksek bulunurken, tümör evresi II-IV olanlarda ise daha düşük ekspresyon seviyelerinde bulunmuştur ve tümör evreleri ile miR-124 ekspresyonu arasında korelasyon gösterilmiştir. Uzak metastaz yapan dokularda lokal metastaz yapan dokulara göre miR-124 ekspresyon seviyesinin yine daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sebeple miR-124'ün NFK progresyonu ve patolojisi ile yakın ilişkide olduğu düşünülmüştür (41). Bizde henüz yayınlanmamış olan renal hücreli karsinomda yaptığımız çalışmada tümör evresinin arttıkça miR124 ekspresyonunun azaldığını gözlemledik (42). Meme kanserinde ekspresyonun azaldığı gösterilen miR-124'ün ileri evre ve metastaz durumunda ekspresyon seviyesinin çok daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmada ayrıca flotillin-1 (FLOT1)'in miR-124 hedeflerinden biri olduğu gösterilmiştir (43). MikroRNA-124 ve meme kanseri ilişkisinin kurulduğu başka bir çalışmada ise miR-124'ün E26 transformasyon spesifik-1'i (Ets-1) hedef aldığı ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44).

Zhang ve arkadaşları miR-124'ün anti-metastatik sinyalizasyonda talin-1'in gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve bu sebeple prostat kanser hücrelerinin invazyon, migrasyon ve adezyonunu azalttığını belirtmişlerdir (45). Osteosarkoma dokularında incelenen miR-124'ün, tümörlü dokularda çevre sağlıklı dokulara göre azalmış ekspresyon seviyeleri bulunmuştur. Ayrıca metastatik dokularda miR-124 ekspresyon seviyesi metastatik olmayan tümör dokularına oranla daha düşük bulunmuştur. Osteosarkoma hücre hattında ise miR-124 ekspresyonunun Ras ilişkili C3 botulinum toksin substrat 1'in (Rac1) ekspresyonunu baskılayarak hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir (46).

Tablo 1: miR-124 ve onkoloji alanında yapılmış olan çeşitli çalışmaların özeti.**Table 1:** Summary of various studies in the field of miR-124 and oncology.

| Çalışılan konu | Çalışılan örnek | Çalışma bulguları | miR-124 hedefi |
|------------------------------------|--|--|--|
| Mesane kanseri (22) | 27 tümörlü doku ve HT1197, HT1376, J82, ve 5637 hücre hatları | CDK4 için artmış ekspresyon ve miR-124 için azalmış ekspresyon bildirilmiştir. | Siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) |
| Medulloblastoma (25) | Tümör dokusu, D425 hücre hattı, ve BALB/c türü fare | Azalmış miR-124 ekspresyonu bildirilmiştir. | Siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6) |
| Hepatoselüler karsinoma (26) | HepG2 hücre hattı | İndüklenmiş miR-124 aşırı ekspresyonunun hücre proliferasyonunu G1 fazında durdurduğunu ve hayvan deneyinde miR-124 aşırı ekspresyonunun tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir. | Fosfoinositid 3 kinaz katalitik altünit alfa (PIK3CA) |
| Medulloblastoma (35) | Tümör dokusu ve ONS-76 ve DAOY medulloblastoma hücre hattı | Tümör örneklerinin 11 tanesinde miR-124, 10 kat düşük seviyede ifade edilmiştir. Hücre hatlarında, ektopik miR-124 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. | Solüt taşıyıcı ailesi 16, üyesi 1 (SLC16A1) |
| Renal hücreli karsinom (36) | Doxorubicin (DOX), vinblastine (VBL) dirençli ve normal Caki-2 hücre hatları | Dirençli hücre hatlarında daha çok azalmış miR-124 ekspresyonu bildirilmiştir. | Frizzled Reseptör 5 (Fzd5) |
| Kolorektal kanser (37) | 90 tümör örneği ve SW480 ve LoVo kolorektal kanser hücre hattı | MiR-124 ekspresyon seviyesi belirgin biçimde düşük bulunmuştur. | Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) |
| Ovaryum kanseri (38) | SKOV3-ip ve HO8910pm hücreleri ve tümör örnekleri | Ovaryum kanser tipleri ve hücre hatlarında düşük seviyede miR-124 ekspresyonları bulunmuştur. | Sfingozin Kinaz 1 (SPHK1) |
| Servikal kanser (39) | HeLa ve C33A hücreleri | Epitelial mezenkimal geçişin yani metastazın miR-124 ile baskılanabileceği bildirilmiştir. | Angiomotin benzer protein 1 (AmotL1) |
| Nazofaringiyal karsinom (NFK) (40) | 7 NFK hücre hattı (5-8 F, 6-10B, CNE1, CNE2, HONE1, C666-1 ve Sune-1) ve 178 NFK ve 55 nazofarenjit dokusu | Hücre hatlarında miR-124 ekspresyonunun azaldığı ve tümör I evresinde miR 124 ekspresyonu yüksekken, tümör evresi II-IV daha düşük ekspresyon seviyelerinde bulunmuştur. | Forkhead kutusu Q1 (Foxq1) |
| Meme kanseri (41) | 78 meme kanserli ve 40 eşleştirilmiş normal çevre dokusu | Metastaz yapan gruba ait miR-124 seviyelerinin yapmayana oranla çok daha düşük olduğu bulunmuştur. | Flotillin-1 (FLOT1) |
| Pankreas kanseri (44) | 37 adet tümör ve çevre dokusu | miR-124 ekspresyon seviyeleri kanser dokularında %50'nin üzerinde düşük bulunmuştur. | Talin-1 |
| Osteosarkoma (45) | 70 osteosarkoma dokusu ve MG-63, U2OS, SOSP-9607 ve SAOS-2 hücre hatları | MiR-124'ün, tümörlü dokularda çevre sağlıklı dokulara göre azalmış ekspresyon seviyeleri bulunmuştur. | Rac1 proteini |
| Mide kanseri (47) | 32 adet mide kanseri dokusu ve SGC-7901, BGC-823, MKN-28 ve GES-1 hücre hattı | miR-124'ün mide kanserinde ekspresyon seviyesinin azaldığı, vektörle miR124 zorlu ekspresyonunun hücre proliferasyonu, migrasyon ve invazyonunu baskıladığı bulunmuştur. | Rho-ilişkili protein kinazı (ROCK1) |
| Kolorektal kanser (48) | SW480, SW620 and LOVO hücre hattı ve 24 tümör dokusu | MiR-124 ekspresyon seviyesi belirgin biçimde düşük bulunmuştur. | Paired Related Homeobox 1 (PRRX1) |
| Glioma (49) | Üç farklı sınıfa ait toplam 24 tümör adet dokusu | Tümör dokularında miR-124'ün ciddi seviyede ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. | Ras viral onkogen homolog (R-Ras), Ras viral onkogen homolog (N-Ras) |
| Kolorektal kanser (52) | HCT116, DLD1, SW480 ve HT29 kolorektal hücre hatları | MiRNA'ların (miR-124, miR-137 ve miR-340), PKM geninin alternatif düzenlenmesi yoluyla Warburg etkisini önleyerek kolorektal kanser büyümesine zarar verdiğini göstermişlerdir. | Pürivat kinaz izozim (PKM) |

Kolorektal kanserde Rho-ilişkili protein kinaz 1'in (ROCK1) ekspresyonunu azalttığı belirlenen miR-124'ün kanser hücre hiperplazisi, kolorektal kanser metastazı ve progresyonu ile ilişkilendirmiştir (47). Mide kanserinde ekspresyon seviyeleri azalan miR-124'ün invazyonu baskıladığı ve ROCK1'i hedef alarak tümör supresör olarak görev yaptığı ileri sürülmüştür (48).

MikroRNA-124 ve Tedaviye Direnç

Long ve arkadaşları miR-124 ve Frizzled reseptör 5 (Fzd5) siRNA'sının kullanımıyla Doxorubicin (DOX) dirençli Caki-2 hücrelerinde direnç ilişkili P-glikoprotein seviyelerinin inhibisyona uğradığını göstermiştir (37). Zhang ve arkadaşları ise kolorektal kanser dokusunda miR-124 ekspresyon seviyesini belirgin biçimde düşük bulmuştur. Epitelyal mezenzimal geçiş uyarıcısı ve kök hücre regülatörü PRRX1'i (Paired Related Homeobox 1) hedef alan miR-124'ün kolorektal hücrelerde radyosensitiviteyi artırması yoluyla harika bir terapötik hedef olacağı vurgulanmıştır (49). Bir başka çalışma kapsamında ise Ras viral onkogen homolog (R-Ras) ve neuroblastoma Ras viral onkogen homolog'u (N-Ras) hedefleyen miR-124'ün ekspresyon seviyelerinin glioma malignitesi, anjiyogenez ve kemoresistant ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (50). Mide kanserinde miR-124'ün Zeste homolog 2 arttırıcı'yı (EZH2) hedef alarak mide kanser hücre büyümesini baskıladığı ve 5-fluorouracil (5-FU) tedavisine duyarlılık sağladığını buldukları için mide kanser tedavisinde kullanılabileceği bildirmişlerdir (51). Deng ve arkadaşları glioma'da miR-124 düzeylerindeki artışın radyoterapiye duyarlılık sağladığını bildirmişlerdir (32).

MikroRNA-124 ve Sağ-Kalım

Qiu ve arkadaşları miR-124'ün kolorektal kanserde hasta sağ-kalım süresi ile ilişkili olması nedeniyle prognozda kullanılabileceği fikrini öne sürmüşlerdir (52). Berrak hücreli renal karsinomda CAV1 ve FLOT1'in miR-124-3p'nin hedefleri olduğu ve yüksek eksprese edilmiş kaveolin 1 (CAV1) ve FLOT1 ile düşük eksprese edilmiş miR-124-3p'nin azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24).

MikroRNA-124 ile ilişkili diğer bulgular

MikroRNA'ların kanser metabolizmasında etkilerini araştıran bir çalışmada; miR-124'ün kolorektal kanser ile ilişkisine değinilmiştir. miR-124, miR-137 ve miR-340'ın pürivat kinaz izozim (PKM) geninin alternatif düzenlenmesi yoluyla Warburg etkisini önleyerek kolorektal kanserin büyümesini engellediğini göstermişlerdir (53). Kanser ve miR-124 ilişkisini inceleyen çalışmaların özeti Tablo 1'de verilmiştir. Kanser haricinde literatürde miR-124'ün hipoksi, hipertansiyon ve diyabetik nöropati gibi diğer hastalıklarda çalışıldığı araştırmalara da rastlanmaktadır (54-56).

SONUÇ

MikroRNA-124 başta kanser olmak üzere çok sayıda hastalıkta çalışılmış ve etkileri araştırmalarla kanıtlanmıştır. Birçok hastalıkta değişen ekspresyon profilleri mikroRNA'ların hastalığa spesifik olarak çalışılmasını zorlaştıran bir etmendir. Ancak mikroRNA'ların tümör büyümesi, proliferasyonu, apoptozu, invazyonu, metastazı, prognozu, hasta sağ kalımı ve hatta non-invazif tedavi olarak kullanım olanaklarıyla ilişkilendirilmesi bu molekülleri gelecek nesil klinik uygulamalarda vazgeçilmez bir noktaya taşımaktadır. Bu gibi nedenlerle kanserde miR124'ün tek başına ya da diğer mikroRNA'lar ile birlikte kombinasyonlarının validasyonu ve rutin klinik kullanımda fizibilite çalışmalarının gerçekleştirilmesi halinde kanserin erken teşhis, prognoz ya da tedavi aşamalarında değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008 ;23(1):1-37.
3. Del Chiaro M, Segersvärd R, Lohr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12118-31. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12118.
4. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136: 215-233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
5. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75:843-854.
6. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat Rev Genet* 2009;10:704-714. doi: 10.1038/nrg2634.
7. Redova M, Poprach A, Nekvindova J et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J Transl Med.* 2012;10:55. doi:10.1186/1479-587610-55.
8. Silva-Santos RM, Costa-Pinheiro P, Luis A et al. MicroRNA profile: a promising ancillary tool for accurate renal cell tumour diagnosis. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2646-53. doi:10.1038/bjc.2013.552.
9. Li M, Wang Y, Song Y et al. MicroRNAs in renal cell carcinoma: a systematic review of clinical implications (Review). *Oncol Rep.* 2015;33(4):1571-8. doi: 10.3892/or.2015.3799.
10. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev.* 2003 Dec 15;17(24):3011-6.
11. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol.* 2007;302(1):1-12.
12. Mulrane L, McGee SF, Gallagher WM, O'Connor DP. miRNA dysregulation in breast cancer. *Cancer Res.* 2013;73(22):6554-62. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-1841.
13. Winter J, Jung S, Keller S et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol.* 2009;11(3):228-34. doi: 10.1038/ncb0309-228.

14. Makeyev EV, Zhang J, Carrasco MA, Maniatis T. The MicroRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 2007;27:435–448.
15. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S et al. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010;31(5):766-76. doi: 10.1093/carcin/bgp250.
16. Ando T, Yoshida T, Enomoto S et al. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2367-74. doi: 10.1002/ijc.24219.
17. Agirre X, Vilas-Zornoza A, Jiménez-Velasco A et al. Epigenetic silencing of the tumor suppressor microRNA Hsa-miR-124a regulates CDK6 expression and confers a poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 2009;69(10):4443-53. doi:10.1158/0008-5472.CAN08-4025.
18. GeneCards® Human Gene Database. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR124-1>, Erişim Tarihi: 20.07.2018
19. Mirbase. http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_entry.pl?acc=MI0000443, Erişim Tarihi: 20.07.2018
20. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130-46. doi: 10.1038/nrd4504.
21. Zhang YH, Wang QQ, Li H et al. miR-124 radiosensitizes human esophageal cancer cell TE1 by targeting CDK4. *Genet Mol Res*. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15027893.
22. Feng T, Xu D, Tu C et al. MiR-124 inhibits cell proliferation in breast cancer through downregulation of CDK4. *Tumour Biol*. 2015;36(8):5987-97. doi:10.1007/s13277-015-3275-8.
23. Zhang T, Wang J, Zhai X et al. MiR-124 retards bladder cancer growth by directly targeting CDK4. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014;46(12):1072-9. doi: 10.1093/abbs/gmu105.
24. Butz H, Szabó PM, Khella HW et al. miRNA-target network reveals miR-124 as a key miRNA contributing to clear cell renal cell carcinoma aggressive behaviour by targeting CAV1 and FLOT1. *Oncotarget*. 2015;6(14):12543-57. doi:10.18632/oncotarget.3815
25. Pierson J, Hostager B, Fan R, Vibhakar R. Regulation of cyclin dependent kinase 6 by microRNA 124 in medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2008;90(1):1-7. doi: 10.1007/s11060-0089624-3.
26. Silber J, Hashizume R, Felix T et al. Expression of miR-124 inhibits growth of medulloblastoma cells. *Neuro Oncol*. 2013;15(1):83-90. doi: 10.1093/neuonc/nos281.
27. Lang Q, Ling C. MiR-124 suppresses cell proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting PIK3CA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;426(2):247-52. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.075.
28. Shi XB, Xue L, Ma AH et al. Tumor suppressive miR-124 targets androgen receptor and inhibits proliferation of prostate cancer cells. *Oncogene*. 2013;32(35):4130-8. doi: 10.1038/onc.2012.425.
29. Demircan T, Avaroğlu ME, Öztürk G, Keskin İ. Aksolotl Rejenerasyonunun Farklı Evrelerinde miRNA Profilinin Bulunması ve Bulunan miRNA'ların Görevlerinin In-siliko Analizi. *Haydarpaşa Numune Med J*. 2017;57(3):125–134. doi: 10.14744/hnhj.2017.50251.
30. Jiang L, Lin T, Xu C et al. miR-124 interacts with the Notch1 signalling pathway and has therapeutic potential against gastric cancer. *J Cell Mol Med*. 2016;20(2):313–22. doi:10.1111/jcmm.12724
31. Wang B, Guo J, Feng L et al. MiR124 suppresses collagen formation of human tendon derived stem cells through targeting egr1. *Exp Cell Res*. 2016;347(2):360-6. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.018.
32. Deng X, Ma L, Wu M et al. miR-124 radiosensitizes human glioma cells by targeting CDK4. *J Neurooncol*. 2013;114(3):263-74. doi: 10.1007/s11060-013-1179-2.
33. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF et al. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 2016;124(6):71321. doi: 10.1289/ehp.1509912.
34. Lu Y, Yue X, Cui Y et al. MicroRNA-124 suppresses growth of human hepatocellular carcinoma by targeting STAT3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;441(4):873-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.157.
35. Li W, Huang H, Su J et al. miR-124 Acts as a Tumor Suppressor in Glioblastoma via the Inhibition of Signal Transducer and Activator of Transcription 3. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2555-2561. doi:10.1007/s12035-016-9852-z.
36. Li KK, Pang JC, Ching AK et al. miR-124 is frequently down-regulated in medulloblastoma and is a negative regulator of SLC16A1. *Hum Pathol*. 2009;40(9):1234-43. doi: 10.1016/j.humpath.2009.02.003.
37. Long QZ, Du YF, Liu XG et al. miR-124 represses FZD5 to attenuate P-glycoprotein-mediated chemo-resistance in renal cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2015;36(9):7017-26. doi: 10.1007/s13277-015-3369-3.
38. Zhang J, Lu Y, Yue X et al. MiR-124 suppresses growth of human colorectal cancer by inhibiting STAT3. *PLoS One*. 2013;8(8):e70300. doi: 10.1371/journal.pone.0070300.
39. Zhang H, Wang Q, Zhao Q, Di W. MiR-124 inhibits the migration and invasion of ovarian cancer cells by targeting SphK1. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):84. doi:10.1186/1757-2215-6-84.
40. Wan HY, Li QQ, Zhang Y et al. MiR-124 represses vasculogenic mimicry and cell motility by targeting amotL1 in cervical cancer cells. *Cancer Lett*. 2014;355(1):148-58. doi: 10.1016/j.canlet.2014.09.005.
41. Peng XH, Huang HR, Lu J et al. MiR-124 suppresses tumor growth and metastasis by targeting Foxq1 in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer*. 2014;13:186. doi:10.1186/14764598-13-186.
42. Çaykara B. Renal Hücreli Karsinomda MikroRNA-124 Ekspresyonu. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD, İstanbul, 2017.
43. Li L, Luo J, Wang B et al. MicroRNA-124 targets flotillin-1 to regulate proliferation and migration in breast cancer. *Mol Cancer*. 2013;12:163. doi: 10.1186/1476-4598-12-163.
44. Li W, Zang W, Liu P et al. MicroRNA-124 inhibits cellular proliferation and invasion by targeting Ets-1 in breast cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(11):10897-904. doi:10.1007/s13277-0142402-2.
45. Zhang W, Mao YQ, Wang H et al. MiR-124 suppresses cell motility and adhesion by targeting talin 1 in prostate cancer cells. *Cancer Cell Int*. 2015;15:49. doi: 10.1186/s12935-0150189-x.
46. Geng S, Zhang X, Chen J et al. The tumor suppressor role of miR-124 in osteosarcoma. *PLoS One*. 2014;9(6):e91566. doi: 10.1371/journal.pone.0091566.

47. Zhou L, Xu Z, Ren X et al. MicroRNA-124 (MiR-124) Inhibits Cell Proliferation, Metastasis and Invasion in Colorectal Cancer by Downregulating Rho-Associated Protein Kinase 1(ROCK1). *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(5):1785-95. doi: 10.1159/000443117.
48. Hu CB, Li QL, Hu JF et al. miR-124 inhibits growth and invasion of gastric cancer by targeting ROCK1. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(16):6543-6.
49. Zhang Y, Zheng L, Huang J et al. MiR-124 Radiosensitizes human colorectal cancer cells by targeting PRRX1. *PLoS One*. 2014;9(4):e93917. doi: 10.1371/journal.pone.0093917.
50. Shi Z, Chen Q, Li C et al. MiR-124 governs glioma growth and angiogenesis and enhances chemosensitivity by targeting R-Ras and N-Ras. *Neuro Oncol*. 2014;16(10):1341-53. doi: 10.1093/neuonc/nou084.
51. Xie L, Zhang Z, Tan Z et al. MicroRNA-124 inhibits proliferation and induces apoptosis by directly repressing EZH2 in gastric cancer. *Mol Cell Biochem*. 2014;392(1-2):153-9.
52. Qiu Z, Guo W, Wang Q et al. MicroRNA-124 reduces the pentose phosphate pathway and proliferation by targeting PRPS1 and RPIA mRNAs in human colorectal cancer cells. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1587-1598.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.050.
53. Sun Y, Zhao X, Zhou Y, Hu Y. miR-124, miR-137 and miR-340 regulate colorectal cancer growth via inhibition of the Warburg effect. *Oncol Rep*. 2012;28(4):1346-52. doi:10.3892/or.2012.1958.
54. Söder S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(1):727-32. doi:10.1016/j.bbrc.2009.11.128.
55. Zell S, Schmitt R, Witting S et al. Hypoxia Induces Mesenchymal Gene Expression in Renal Tubular Epithelial Cells: An in vitro Model of Kidney Transplant Fibrosis. *Nephron Extra*. 2013;3(1):50-8. doi:10.1159/000351046.
56. Li D, Lu Z, Jia J et al. MiR-124 is related to podocytic adhesive capacity damage in STZ-induced uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(4-5):422-31. doi: 10.1159/000355721.