



DERLEME

Tümör anjiyogenezinde mikroRNA (miRNA)'ların rolü
Role of microRNAs (miRNAs) in tumor angiogenesis

Tuğba Sevimli¹, Nurten Özçelik¹, Murat Sevimli²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Isparta, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Anjiyogenez; embriyonik ve post embriyonik dönemde gelişme, yara ve doku hasarlarının iyileştirilmesinde ve dışı üreme sistemindeki olaylarda, kontrol altında gerçekleşmekte olan bir süreçtir. Kanserler, bazı inflamatuvar durumlar ve göz hastalıklarında kontrolsüz gerçekleşip patolojik bir durum olarak gözlenmektedir. miRNA'lar protein kodlamayan küçük RNA molekülleridir. Yapılan araştırmalar, miRNA'ların hücrede önemli roller üstlendiğini göstermiştir. Ayrıca bazı miRNA'ların ekspresyonlarının değişimi, kanser gelişimiyle ve anjiyogenezle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle son yıllarda ilgi kanserin moleküler temelini anlaşılmaması ve tedavisine yönelik çalışmalarda miRNA'lara olan ilgi artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, anjiyogenez, miRNA.

Giriş

Kan damarlarının biçimlenmesi vaskülogenez ve anjiyogenez olmak üzere 2 mekanizma ile gerçekleşmektedir. Vaskülogenez endotel hücre öncüllerinden (endotel progenitör hücreler) oluşmaktadır. Önceleri vaskülogenezin sadece embriyogenezde rol aldığı düşünülüyordu. Yapılan çalışmalar, hematopoetik progenitör hücrelerin endotel hücreye embriyogenez sonrasında da dönüşebildiğini ve yeni kapiller oluşumunda rol aldığını göstermiştir (1). Anjiyogenez, zaten var olan küçük damarlardan yeni damarların oluşumudur. Doğal olarak gözlenen bir süreçtir ancak bazı durumlarda patolojik olabilir. Fizyolojik olarak vücutta; embriyogenez, menstrüel siklus ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde gözlenir. Patolojik olarak başta kanser olmak üzere, göz hastalıkları ve inflamatuvar hastalıklarda gözlenmektedir (2, 3). Karmaşık bir mekanizması olup; büyüme faktörleri ve reseptörleri, sitokinler ve reseptörleri, ekstraselüler matriks bu karmaşık mekanizmada rol oynamaktadır. Yeni kapiller kan damarlarının oluşumu ardışık olaylar halinde gözlenir. Kan damarlarının kaynağı, çoğalabilme ve göç edebilme yetenekleri olan endotel hücreleridir (4). Endotel hücreleri tarafından anjiyogenik sinyallere oluşturulan yanıt dört aşamalıdır. İlk olarak, ana damar bazal membranı proteolitik olarak parçalanır ve kapiller tomurcuklanma gerçekleşir. İkinci aşama, endotel hücrelerinin sinyal kaynağına doğru yönlendirmeleridir. Üçüncü aşamada göç eden hücrelerin kenarlarında endotel hücre proliferasyonu görülür. Son aşama tüp oluşumunu içerir. Büyüme inhibisyonu ile endotel hücre matürasyonu gerçekleşir, hücreler morfolojilerini değiştirir

Abstract

Angiogenesis is a controlled process that occurs in; developmental events of embryonic and post embryonic periods, wound and tissue healing and also events of female reproductive system. Nevertheless angiogenesis can be observed as an uncontrolled and so a pathological process in cancers, some inflammatory diseases and eye diseases. miRNAs are non protein coding small RNA molecules. The researches showed that miRNAs play some important roles in the cell. Also the expression changes of some miRNAs is associated with angiogenesis and cancer development. For these reasons in recent years, the interest on miRNAs has increased in the studies aiming to understand molecular basis of cancer and treatment of it.

Keywords: Cancer, angiogenesis, miRNA.

lümen oluşturacak şekilde birbirlerine sıkıca tutunurlar. Anjiyogenezin düzenlenme evreleri pek çok büyüme faktörünün ve düzenleyici proteinin kontrolü altındadır. Anjiyogenezde birçok ajan rol alır. Bunlar; tümör hücrelerinden, monosit, fibroblast gibi ortamdaki diğer hücrelerden, kollajen matriksin yıkımı sonrasında açığa çıkabilirler (5, 6, 7).

Tümör Anjiyogenezi

Karsinogenezin temelinde aslında öldürücü olmayan genetik hasarlar vardır. Hücrelerin malign fenotipe ilerlemesindeki en önemli değişikliklerden birisi de anjiyogenezin gelişimi ve devamıdır. Normalde tümörler damarlanma olmaksızın 3-4 mm'den daha fazla büyüyemezler. Bu büyüklüğe ulaşmaya kadar besin ve oksijen ihtiyacını difüzyon ile sağlarlar (8). Tümörün büyüüp ilerlemesi için yeni kapillerlerin oluşması gerekmektedir. Anjiyogenez sadece tümör büyümesi için değil aynı zamanda metastaz olayı için de gereklidir (9). Tümörlerde kan akımının sağlanması birtakım faktörler ile sağlanmaktadır. Tümör büyümesi anjiyogenik faktör ve anjiyogenezi inhibe eden faktörler arasındaki denge ile sağlanmaktadır (10). Tümör anjiyogenezi ile ilgili şimdiye kadar açıklanan anjiyogenik faktörlerden en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür. VEGF ile birlikte fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) anjiyogenezde dört evrenin gerçekleşmesini sağlayan en önemli faktörlerdir (11). Ayrıca dokulara gelen oksijenin azalmasıyla artışı gerçekleşen hipoksi indükleyen faktör-1 (HIF-1) regülasyon proteininin VEGF'nin ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir (12). VEGF proteini aynı zamanda 'ras'

onkogeninin kontrolü altındadır. Tümörlerin anjiyogenik özellik kazanması için anjiyogenik faktörlerin artıp, anjiyogenik inhibitörlerin azalması gerekmektedir. Antianjiyogenik faktörlerin üretimini tümör hücreleri gerçekleştirir veya ekspresyonu uyarır. Antianjiyogenik faktörler kanser tedavisinde ilaç geliştirilmesinde oldukça büyük öneme sahiptir ve çalışmalar devam etmektedir (13).

Tümör Anjiyogenezinde bazı miRNA'ların önemi

miRNA (mikroRNA)'lar protein kodlamayan yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda tek iplikli RNA molekülleridir. MiRNA'ların primer transkriptleri olan pri-mRNA'lar RNA polimeraz II ile genomik DNA'dan sentezlenirler (14). Daha sonra RNAaz III enzim ailesinden endonükleaz olan Drosha ve kofaktörü Pasha ile 70 nükleotid uzunluğunda pre-miRNA'ya dönüştürülür. Pre-miRNA eksportin 5 denilen nükleer reseptör proteini ile sitozole getirilir ve RNAaz III endonükleaz Dicer ile kesilip iki tamamlayıcı kısa RNA molekülü oluşur. Bir iplik RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi (RISC)'ne bağlanır. Bu kompleksin içinde yer alan RNAaz argonaute 5' ucu daha kararlı olanı seçip komplekse dahil eder, diğer iplik sindirilir (15). Fonksiyonel miRNA'lar protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. miRNA, RISC ile kompleks oluşturup mRNA'ya bağlanıp, mRNA'yı yıkar veya protein sentezini inhibe eder (16).

miRNA'ların kanserde önemini gösteren araştırmalar hızla artmıştır. Tümörlerin yayılması ve metastazı kolaylaştırması açısından anjiyogenez çalışmalarına ilgi yüksektir. Kanser çalışmalarında özellikle anjiyogenez alanda miRNA çalışmaları hız kazanmıştır. Son çalışmalar özellikle anjiyogenezde endotel hücre fonksiyonlarını düzenlemeleri açısından miRNA'ların önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Fare endotel hücre hatlarıyla yapılan bir çalışmada Dicer enziminin delesyonu anjiyogenezin defektif bir gelişme sergilediği gözlenmiştir (17, 18, 19).

Birçok kanser türünde miR-21 ve miR-31'in yüksek ekspresyonları gözlenmiştir. miR-21 "STAT3" ile "IL-6" sinyal yolağında aktiftir. Tümör süpresör protein olan "PTEN" i hedef olarak invazyon ve metastaz olaylarında katkı sağladığı gözlenmiştir. miR-21 ve miR-31'in yüksek ekspresyonları Kaposi sarkomunun invazivliğinin artmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (20, 21). İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde yapılan bir çalışmada miR-221/222, miR-21, let-7 ailesi, miR-17~92 kümesi ve miR-23~24 kümesinin özellikle hemapoetik progenitör hücrelerde oldukça yüksek ekspresyonları gözlenmiştir (22).

miR-17~92 gen kümesi ilk olarak tanımlanan tümör destekleyici miRNA'dır. Bu gen kümesi miR-17, miR-18, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1 ve miR-92-1'i kodlamaktadır. Transgenik farelerde yapılan çalışmalarda miR-17~92 gen kümesinin yüksek ekspresyonları gözlenmiş, daha sonra apoptozu engelleyerek anjiyogeneze destek sağladıkları rapor edilmiştir. Bu gen kümesinin "c-myc" ile birlikte çalışarak farede B hücreli lenfomayı indüklediği gösterilmiştir. miR-17~92 gen kümesinin upstream bölgesine "c-myc" onkogen proteini bağlanıp aktivasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca bu gen ailesi bağ doku büyüme faktörü ve antianjiyogenik protein

olan trombospondin-1 ve bağ doku büyüme faktörü'nü hedefleyerek tümör anjiyogenezini indüklemektedir. Ayrıca bu gen kümesinin inhibisyonu ile in vitro olarak endotel hücre göçü ve tüp oluşumunun engellendiği gösterilmiştir (23, 24, 25).

Yapılan bir çalışmada miR-15b ve miR-16-1'in kanser sürecine katkıda bulunduğu, bu moleküllerin tümör hücrelerinde delesyona uğradığı ve/veya ekspresyon seviyesinin azaldığı gözlenmiştir (26). Bu durumun da; eksprese olan miRNA'ların normal koşullarda hücre çoğalmasını inhibe etmesi ve kanser hücrelerinde programlı hücre ölümünü uyarması özellikleri aracılığı ile olduğu vurgulanmaktadır. Yine farklı çalışmalarda miR-15/16 kümelerince kodlanan miRNA'ların tümör baskılayıcı özellikleri olduğuna dair bulgulara yer verilmekte, miR-15a ve miR-16-1'in birçok onkogeni hedef aldığı; kronik lenfositik lenfoma, prostat kanseri ve hipofiz adenomlarında bu miRNA'ların down regülasyonlarının görüldüğü bildirilmektedir (27).

Aşırı eksprese olan kanser hücre hatlarında miR-378'in hücre sağkalımını artırıp hücre ölümünü baskıladığı gösterilmiştir (28). miR-378 VEGF'nin 3'-UTR bölgesine bağlanarak VEGF ekspresyonunu artırmaktadır. "Sufu" ve "Fus-1" miR-378 baskılanması için görev yapan tümör süpresör proteinlerdir. Sufu fonksiyonları "Shh" sinyalinin negatif regülatörleridir. Shh, VEGF, "Ang1" ve "Ang2" yi içeren anjiyogenik sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek yüksek çaplı kan damarlarının oluşumunu artırmaktadır (29, 30).

Tümör anjiyogenezinde, endotel hücre yüzeyinde büyüme faktörü ifadesinin artışı önemli bir olgudur ve antagomirlerle yapılan bir çalışmada miR-296'nın bu olaydan sorumlu olduğu gösterilmektedir. Bu çalışmada beyin tümörü endotel hücrelerinde miR-296 seviyelerinin normal endotel hücrelerindeki düzeylerinden çok daha yüksek olduğu ve hepatosit büyüme faktör regüle eden tirozin kinaz substrat (HGS) mRNA sı üzerinden, HGS seviyelerini düşürmesi ile HGS aracılı büyüme faktörü reseptör yıkımını engelleyerek bu duruma neden olduğu vurgulanmaktadır (31). Antagomirler bazı miRNA'ların çeşitli patolojilerde rolü olabileceği ve bu durumlarda miRNA fonksiyonlarının engellenmesi gerektiği düşüncesi ile geliştirilmiş moleküllerdir. Antagomirler miRNA'ların tamamlayıcısı özelliğinde olan tek iplikli RNA'ların, kimyasal olarak modifiye edilmesi ile oluşturulmaktadır ve miRNA fonksiyonlarını engellemektedir (32).

Hipoksida "HIF-1 α " proteini VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyogeneze destek vermektedir (33). Kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalarda miR-210'un HIF-1 α 'yı indüklediği gösterilmiştir. Anti-miRNA transfeksiyonu ile miR-210'un blokajı, VEGF'ye cevap olarak hücre göçü ve hipoksiyi durdurarak tüp oluşumunu engellemiştir. "Ephrin-A3" hipoksi cevabının düzenlenmesinde miR-210'un ilgili hedefidir (34, 35).

miR-126, epidermal büyüme faktörü domain (EGFL-7) geninin 7. İntronunda yer almaktadır. EGFL-7 vasküler endotel hücrelerle eksprese olan bir proteindir. Knock-out hayvan modellerinde miR-126'nın VEGF sinyali, vasküler bütünlüğü düzenleyerek damar gelişiminde major rolü

olduğu gösterilmiştir (36, 37). miR-126, VEGF'nin negatif düzenleyicileri olan "SPRED1" ve "PIK3R" genlerini MAP kinaz ve PI3 kinaz yolları üzerinden baskılamaktadır (38).

Yapılan bir çalışmada miR-9'un meme kanseri hücrelerini düzenlediği gösterilmiştir. miR-9 pro-metastatik miRNA dır. miR-9, e-kaderin kodlayan mRNA olan "CDH1" i hedeflemektedir. Böylece hücre hareketini ve invazivliği artırmaktadır. miR-9 aracılı e-kaderin baskılama sonuçları, VEGF gen ekspresyonunu düzenleyen β -katenin sinyalizasyonuna katkı sağlamaktadır. Bu olay tümör anjiyogenezinin artışı gerçekleştirilmektedir. "MYC" ve "MYCN" onkoproteinleri miR-9-3 lokusunu aktive etmektedir. Böylece tümör hücrelerinde miR-9 ekspresyonunun aktivasyonu sağlanmaktadır (39, 40).

Sonuç

Anjiyogenez fizyolojik olaylar dışında patolojik olarak gerçekleşmektedir. Anjiyogenezin patolojik olarak gözlenen en önemli şekli kanserdir. Kanser hücrelerinin buldukları dokulardan başka doku ve organlara ulaşabilmesi anjiyogenez ile sağlanmaktadır. Tümör anjiyogenezinin mekanizması normal anjiyogenezden farklılık göstermektedir. Aktivatörler ve inhibitörler arasındaki denge bozulmaktadır.

Bugünkü verilere göre insanlarda 1000'in üzerinde miRNA tanımlanmıştır ve çoğunun kanserde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Tümör süpresör, onkogen olarak iş görebildikleri gibi, her iki görevi de üstlenebilen miRNA'lar vardır. Vasküler bütünlük ve anjiyogenezin düzenlenmesi sürecinde de önemli rol oynamaktadırlar. Tümör dokularında miRNA'ların ekspresyon değişiklikleri ve hedeflerinin; kanserin erken tanı, teşhisi ve tedavisinde önemli sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir. Kanser tedavisinde anjiyogenik inhibitörler ile yapılan çalışmalar yaklaşık otuz yıldır devam etmektedir. Anjiyogenik yanıtın bireyler arasında farklı olabileceği hesaba katılıp; tümör anjiyogenezinde moleküler temellerin daha iyi anlaşılması, yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi açısından miRNA çalışmaları önem kazanmaktadır. Tümör anjiyogenezinde, miRNAların hedeflerinin doğru olarak belirlenmesi, pro veya anti-anjiyogenik tedavi için önemli olabilir.

Kaynaklar

1. Tekeli SÖ, Emerk K. Endotel progenitör hücreleri. *Marmara Medical Journal* 2007; 20(1): 59-65.
2. Olgar Ş, Yetgin S. Anjiogenezis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;(46): 139-147.
3. Turgut B, Mete Güler M, Demir T, Türkçüoğlu P, Çeliker Ü. Oküler anjiyogenezde vasküler endotelial büyüme faktörünün rolü. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi* 2007; 16(1): 38-46.
4. Tepper OM, Sealove BA, Murayama T, Asahara T. Emerging concepts in blood vessel growth: recent discovery of endothelial progenitor cells and their function in tissue regeneration. *Journal of Investigative Medicine* 2003; 51(6): 353-359.

5. Kılıç D, Yıldırım Ö, Şahin S, Pamir MN. Glial tümörlerin anjiyogenez. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005; 15(1): 1-9.
6. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *The Journal of Biological Chemistry* 1992; 267(16): 10931-10934.
7. Menakuru SR, Brown NJ, Staton CA, Reed MW. Angiogenesis in pre-malignant conditions. *British Journal of Cancer* 2008; 99(12): 1961-1966.
8. Gupta, M. K. and Qin, R. Y. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2003; (9): 1144-1155.
9. Liekens, S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochemical Pharmacology* 2001;(61): 253-270.
10. Özuysal S. Tümoral anjiogenezis. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17(3-4): 90-93.
11. Konukoğlu D, Turhan MS. Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenez. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004; 36(1): 42-48.
12. Zhang T, Niu X, Liao L, Cho EA, Yang H. The contributions of hif-target genes to tumor growth in RCC. *PLoS One* 2013; 8(11): e80544.
13. Kim LC, Song L, Haura EB. Src kinases as therapeutic targets for cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2009; 6(10): 587-595.
14. Cheng Q, Yi B, Wang A, Jiang X. Exploring and exploiting the fundamental role of microRNAs in tumor pathogenesis. *Journal of OncoTargets and Therapy* 2013;(6): 1675-1684.
15. Vimalraj S, Miranda PJ, Ramyakrishna B, Selvamurugan N. Regulation of breast cancer and bone metastasis by microRNAs. *Disease Markers* 2013; 35(5): 369-387.
16. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer. *Cancer Science* 2010; (101): 2309-2315.
17. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2004;(101): 2999-3004.
18. Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Molecular Oncology* 2010;(4): 230-241.
19. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi* 2011; 38 (1): 113-120.
20. Tsai YH, Wu MF, Wu YH, Chang SJ, Lin SF, Sharp TV, et al. The M type K15 protein of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus regulates microRNA expression via its SH2-binding motif to induce cell migration and invasion. *Journal of Virology* 2009;(83): 622-632.
21. Löffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hackermüller J, Kretschmar AK, et al. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer. *Blood* 2007;(110): 1330-1333.

22. Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood* 2006;(108): 3068–3071.
23. Ventura A, Young AG, Winslow MM, Lintault L, Meissner A, Erkeland SJ, et al. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters. *Cell* 2008;(132): 875–886.
24. He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005;(435): 828–833.
25. Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Research* 2005;(65): 9628–9632.
26. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2005;(102): 13944–13949.
27. Aqeilan R, Calin G, Croce C. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery function and future perspectives. *Cell Death and Differentiation* 2010; 17(2): 215–220.
28. Bruchova H, Yoon D, Agarwal AM, Mendell J, Prchal JT. Regulated expression of microRNAs in normal and polycythemia vera erythropoiesis. *Experimental Hematology* 2007;(35): 1657–1667.
29. Lee DY, Deng Z, Wang CH, Yang BB. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2007;(104): 20350–20355.
30. Pola R, Ling LE, Silver M, Corbley MJ, Kearney M, Blake Pepinsky R, et al. The morphogen Sonic hedgehog is an indirect angiogenic agent upregulating two families of angiogenic growth factors. *Nature Medicine* 2001;(7): 706–711.
31. Wurdinger T, Tannous BA, Saydam O, Skog J, Grau S, Soutschek J, et al. miR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells. *Cancer Cell* 2008;(14): 382–393.
32. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev K, Tuschl T, Manoharan M, et al. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’. *Nature* 2005; 438(7068): 685–689.
33. Hua Z, Lv Q, Ye W, Wong CK, Cai G, Gu D, et al. miRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS ONE* 2006; 1: e116.
34. Pulkkinen K, Malm T, Turunen M, Koistinaho J, Yla-Herttuala S. Hypoxia induces microRNA miR-210 in vitro and in vivo ephrin-A3 and neuronal pentraxin 1 are potentially regulated by miR-210. *FEBS Letters* 2008;(582): 2397–2401.
35. Fasanaro P, D’Alessandra Y, Di Stefano V, Melchionna R, Romani S, Pompilio G, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptortyrosine kinase ligand Ephrin-A3. *The Journal of Biological Chemistry* 2008;(283): 15878–15883.
36. Campagnolo L, Leahy A, Chitnis S, Koschnick S, Fitch MJ, Fallon JT, et al. EGFL7 is a chemoattractant for endothelial cells and is up-regulated in angiogenesis and arterial injury. *American Journal of Pathology* 2005;(167): 275–284.
37. De Maziere A, Parker L, Van Dijk S, Ye W, Klumperman J. Eglf7 knockdown causes defects in the extension and junctional arrangements of endothelial cells during zebrafish vasculogenesis. *Developmental Dynamics* 2008;(237): 580–591.
38. Wang S, Olson EN. Angiomirs-Key Regulators of Angiogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development* 2009; 19(3): 205–211.
39. Gumbiner BM. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2005;(6):622–634.
40. Ma L, Young J, Prabhala H, Pan E, Mestdagh P, Muth D, et al. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nature Cell Biology* 2010; 12(3): 247–256.