

# Kodlanmayan Rna'ların İşlevi ve Tıpta Kullanım Alanları

*Yüksek Lisans Öğr. Figen GÜZELGÜL\**  
*Prof. Dr. Kıymet AKSOY\**

## 1. KODLANMAYAN RNA'LAR

Yüksek organizmalı canlılarda genetik materyal DNA olup, DNA'daki bilgi RNA'ya transkribe edildikten sonra RNA'nın da işlevi bu şifreyi proteine çevirmektir. RNA; proteine çevrilebilen mRNA ile proteine çevrilemeyen yani kodlanamayan RNA (ncRNA) olarak ifade edilen kısımlardan meydana gelir<sup>1,2</sup>. RNA'nın %98'den fazlası proteine çevrilemez ve bu çevrilemeyen kısımların da %70'ini intronlar oluşturur<sup>3</sup>. Kodlanmayan RNA'lar son yıllarda oldukça fazla bilim adamı tarafından çalışılmaya başlanmıştır. Günümüzde sadece memelilerde tanımlanabilen kodlanmayan RNA'ların sayısı 20,000'i geçmiştir.

## 2. KODLANMAYAN RNA'LARIN SINIFLANDIRILMASI

1. Büyüklüklerine göre<sup>1</sup>
2. İşlevlerine göre<sup>3</sup>

### 2.1. Büyüklüklerine Göre Kodlanmayan RNA'ların Sınıflandırılması

200 nükleotitten büyük olan kodlanmayan RNA'lar uzun kodlanmayan RNA olarak isimlendirilir. 200 nükleotitten daha kısa olanlara ise küçük kodlanmayan RNA olarak isimlendirilir<sup>1</sup>.

#### 2.1.1. Uzun Kodlanmayan RNA'ların İşlevi

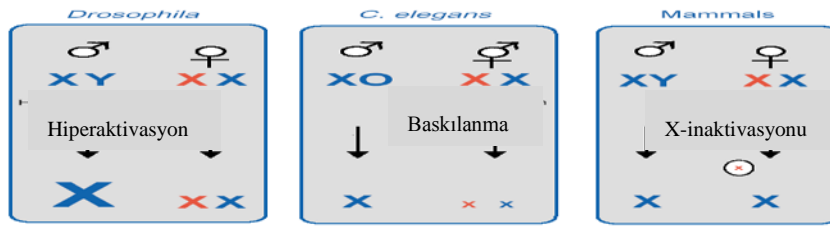
Ökaryotlarda RNA transkripsiyonu sıkı bir kontrol altındadır. Uzun kodlanmayan RNA'lar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alırlar. Bu grupta yer alan RNA'lar Xist, Tsix ve Linc RNA'lardır<sup>1</sup>. Bilindiği gibi bazı canlılarda dişiler ile erkekler arasında eşey kromozomları açısından farklı

---

\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA

ekspresyon seviyeleri gözlenmiştir. Erkeklerde ve dişilerde X kromozomunun ekspresyon seviyelerinin eşitlenmesi için doz telafisi adı verilen mekanizmalar devreye girmektedir.

Doz telafisi; *Drosophila*'nın erkek bireylerinde X kromozomunun hiperaktivasyonu ile, *C.elegans*'ın dişi bireylerinde X kromozomlarının gen ekspresyon düzeyleri yarıya düşürülerek ve memelilerde ise dişilerin X kromozomlarından bir tanesinin inaktivasyonu ile sağlanır<sup>3</sup> (Şekil 1).



Şekil 1. Canlılardaki doz telafisi

Memelilerde X kromozomunun inaktivasyonunu, uzun kodlanmayan RNA ailesinden Xist ve Tsix RNA'lar sağlar. 16 000 nükleotit uzunluğunda olan Xist RNA'lar; histon deasetilasyonunda ve metilasyonunda, ayrıca 40 000 nükleotit uzunluğunda olan Tsix'in düzenlenmesinde işlev görürler<sup>3</sup>. Bu grupta yer alan diğer bir kodlanmayan RNA ise Linc RNA'lardır. Bu RNA'lar fareler üzerine yapılan deneyler sonucunda saptanmıştır. İlk bulgular *Nature* dergisinin 2009 mart sayısında yayınlanmıştır. Linc RNA'lar, 1600 nükleotitten meydana gelmiş olup; X inaktivasyonu, imprinting, trans-aktif genlerin regülasyonu (HOTAIR) ve bölünmenin moleküler mekanizmasından farklı bir mekanizmada işlev görürler. Bu RNA'lar embriyonik pluripotent hücrelerinin üreme hücrelerine farklılaşmasında ve transkripsiyonda anahtar rol oynarlar. Ayrıca evrimsel süreç içerisinde herhangi bir değişim göstermediklerinden dolayı evrimsel açıdan çok önemlidirler<sup>4</sup>.

### 2.1.2. Küçük Kodlanmayan RNA'ların İşlevi

Küçük RNA'lar (sRNAs), çift sarmal RNA'lardan (dsRNA) oluşan 19-28 nükleotid (nt) uzunluğunda, kodlama yapmayan ve henüz bütün işlevleri aydınlanmamış RNA'lardır<sup>5</sup>. Bazılarının, mRNA'ların bir parçası ya da genomun intergenik alanlarından oluştuğu düşünülmektedir. En önemli işlevleri gen susturulmasında rol oynamalarıdır. Küçük kodlanmayan RNA'lara örnek olarak miRNA, siRNA ve piRNA verilebilir<sup>6</sup> (Tablo I).

**Tablo I. Küçük Kodlanmayan RNA'ların İşlevleri**

Sınıf	Tanım	Biogenez ve genomik orijini	İşlevi
miRNA	Micro RNA	DİCER ve RNAazIII benzeri enzimlerle daha büyük öncüllerden kesim sonucu oluşur	Pek çok genin transkripsiyon sonrası regülasyonundan sorumludur
siRNA	Small İnterfering RNA	dsRNA'nın DİCER enzimi tarafından kesilmesi sonucu oluşur	Transkripsiyon sonrası regülasyondan ve heterokromatin oluşumundan sorumludur
piRNA	Piwi RNA	DİCER'den farklı Argonat-bağımlı enzim kesimi sonucu oluşur	Sinek ve memelilerin eşey hücrelerinde Transpozon ve retroelementlerin baskılanmasından sorumludur

### 2.2. İşlevlerine Göre Kodlanmayan RNA'ların Sınıflandırılması

Kodlanmayan RNA'ların canlılarda birçok işlevi bulunmaktadır. Housekeeping ncRNA'lar ve düzenleyici ncRNA'lar olmak üzere işlevlerine göre sınıflandırılır<sup>3</sup>.

#### 2.2.1. Housekeeping Kodlanmayan RNA'lar (ncRNA)

Housekeeping ncRNA'lar canlının tüm dokularında bulunup çeşitli işlevleri vardır. Bu sınıfa ait kodlanmayan RNA'lar arasında olan rRNA ve tRNA'lar translasyondan; snRNA, intronların uzaklaştırılmasından; snoRNA'lar ise rRNA'nın modifikasyonundan ve gRNA'lar ise RNA'nın işlevlerini yerine getirmesi için RNA'nın doğru hedefe yönlendirilmesinden sorumludurlar<sup>3</sup>.

### 2.2.2. Düzenleyici Kodlanmayan RNA'lar (ncRNA)

Düzenleyici ncRNA'lar transkripsiyonda işlevi olan ncRNA'lardır. Translasyonel düzenleyici ncRNA'lar, proteinlerin işlevsel modifikasyonlarında rol alırlar. Düzenleyici ncRNA'ların işlevi RNA'ların ve proteinlerin işlevsel modifikasyonunu gerçekleştirmektir. Bu sınıfa giren ncRNA'lardan tmRNA'ların; yarısı mRNA'dan yarısı da tRNA'dan oluşan hibrit bir moleküldür. Bazı proteinlerin sinyallerinin azaltılmasında işlev gören tmRNA'lar ribozomların kırık mRNA'lardan arınmasını sağlar<sup>3</sup>. tmRNA'dan başka genetik imprintingte (damgalama) görev alan ncRNA ise shRNA'lardır<sup>3</sup>. Genetik imprinting'in prosesi doz telafisine benzemektedir. Yani anneden ve babadan gelen alellerden sadece bir tanesi anlatım yaparken diğeri suskun kalır. shRNA'ların aktivitesi genin imprinted statüsünün esasını oluşturur<sup>7</sup>.

ncRNA'ların hedefleri proteinlerdir. Bunlardan SRP RNA, proteinlerin işlevlerinin düzenlenmesinde rol alırlar. SRP RNA; proteine direk olarak bağlanır ve yapısal değişiklikler yaparak enzimatik aktivite için ligandların oluşmasını sağlar<sup>3</sup>.

Transkripsiyonel ve translasyonel düzenlemede ncRNA'lar hedef mRNA'ya bağlanır ve gen susturulması ile düzenleme yaparlar. Canlılardaki doğal mekanizmalar ışığında m-RNA ya komplementer bir antisens iplik bulunur ve m-RNA ile birleşirse bu hibrid genler ifade edilemez ve söz konusu protein oluşmaz. Bu düzenleme RNA interference adlı mekanizma ile sağlanır<sup>3</sup>.

### 3. RNA İNTERFERANS (RNAi)

RNA interferans çift iplikçikli RNA'nın hücreye girdiği zaman homolog mRNA zincirinin degradasyonuna yol açması ile sonuçlanan transkripsiyon sonrası gen susturma mekanizmasıdır (post-transcriptional gene silencing)<sup>8,9</sup>. Bu susturma mekanizması ilk olarak daha koyu renkte petunya çiçeği elde etmek istenirken beyaz-mor alacalı ve beyaz renkte çiçeklerin elde edilmesiyle fark edilmiştir. Petunya bitkisine *Agrobacterium tumefaciens* adlı vektör ile Petunyada pigmentasyonu katalizleyen enzimlerin genleri eklenerek daha koyu renkte petunyalarda elde edilmek istenmiştir ancak ya tamamen

renksiz ya da normal renkten daha açık renkte petunyalar elde edilmiştir<sup>10</sup> (Şekil 2).



Şekil 2. Petunya ve RNAi ilişkisi

1990 yılında yapılan bu çalışmadan sonra 1998 yılında bir nematod olan *C. Elegans* ile yapılan çalışmada kodlanmayan RNA'ların gen ifadesini susturmada rol aldığı ortaya çıkmış ve bu çalışma 2006 yılında tıp alanında Andy Fire ve Craig Mello'ya Nobel Ödülü kazandırmıştır<sup>11</sup>. RNAi konusunda yapılan çalışmalar 1995 yılından günümüze kadar birçok gelişme göstermiştir<sup>8</sup> (Tablo II). Özellikle tıp alanındaki RNAi uygulamalarının sayısı gittikçe artış göstermiştir<sup>12</sup>.

RNAi gen susturulma mekanizması olarak bilinmektedir. Bu mekanizma hücrenin hem sitoplazmasında hem de nukleusunda gerçekleşebilir. Nukleusta transkripsiyon aşamasında transkripsiyonun engellenmesi ile gen susturulması sağlanırken; sitoplazmada ise transkripsiyon aşamasında mRNA'ların kesilmesi ve translasyon aşamasında da translasyonun engellenmesi ile gen susturulur<sup>9</sup>.

Tablo II. RNAi Konusunda Yapılan Çalışmaların Tarihçesi

Yıl	Çalışmayı yapan	Yöntem ve Sonuç	Uygulama Alanı
1995	Guo ve ark.	Kurtçukta anlamlı RNA'nın anlamsız RNA iplikçığı kadar gen ifadesini inaktive etmede etkili olduğu gözlemlendi	C. elegans
1998	Fire ve ark.	C.elegans'a çift iplikçıklı RNA enjekte edilerek dizi spesifik gen susturulması ile RNA inaktivasyonunun fenomeni tanımlandı ve buna RNA interferans ismi verildi	C. elegans
2000	Zamore ve ark.	Drosophila'da uzun çift iplikçıklı RNA'nın RnaseIII (Dicer) tarafından 21-23 nükleotidik küçük parçalara kesildiği gözlemlendi	Drosophila
2001	Bernstein ve ark.	Dicer enzimi klonlandı, evrimsel olarak korunmuş olduğu gösterildi. Helikaz, PAZ ve çift iplikçıklı RNAbağlama motifleri tanımlandı	C. elegans
2001	Tuschl ve ark.	Memeli hücrelerinde RNAi tanımlandı	Memeli
2003	Paddison ve ark.	Short hairpin RNA'ların memeli hücrelerinde dizi spesifik inaktivasyonunu indüklediği gösterildi	Memeli
2003	Song ve ark.	siRNA'lar tedavi amaçlı olarak memelilerde kullanıldı	Memeli
2004	Kawasaki ve Morris	siRNA'ların genleri transkripsiyon seviyesinde de novo DNA metilasyonu ile susturabileceği gösterildi	İnsan
2004	Acuity Pharmaceuticals	AMD (Age related macular degeneration) hastalığı için siRNA bazlı ilacın birinci faz klinik denemelerde kullanılmaya başlandı	İnsan
2006	Fire ve Mello	RNA interferans keşiflerinden dolayı Nobel ödülü verildi	C. elegans

### 3.1. RNAi'da Rol Alan ncRNA'lar

RNAi'da etkili olan başlıca RNA tipleri; eksojen kaynaklı çift iplikli RNA (dsRNA)'lardan oluşan siRNA ile endojen kaynaklı olan ve tek iplikli RNA (ssRNA)'lardan oluşan miRNA'dır<sup>9</sup>.

#### 3.1.1. siRNA

İlk kez 1999 yılında keşfedilen siRNA'ların öncüsü 70-80 bç'lik dsRNA'lardır. dsRNA'lar endonükleaz enzimlerinden RNAaz III ailesinin üyesi olan dicer enzimi tarafından 3' uçlarında 2nt'lik çıkıntı kalacak biçimde 20-25 bç'lik siRNA'ları meydana getirirler. siRNA virüslerde bulunduğundan memeli organizması için eksojen kaynaklı ncRNA'dır. siRNA'ların çeşitli alt grupları da

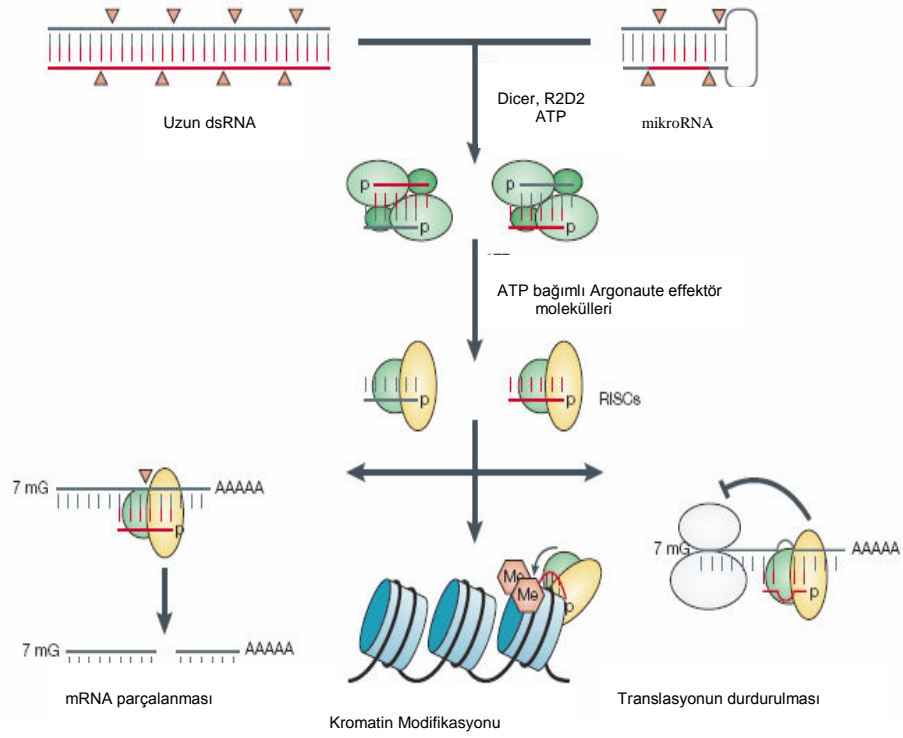
bulunmaktadır<sup>6</sup> ( Tablo III).

Tablo III. siRNA'lara Ait Grupların İşlevi

Sınıf	Tanım	Biogenez ve genomik orjini	İşlevi
Primer siRNA	Small interfering RNA	Çift iplikçikli RNA'nın veya katlanmış RNA'nın Dicer tarafından kesilmesi sırasında oluşur	Komplementer hedef RNAya bağlanma; RdRP-bağımlı sekonder siRNA sentezi için yol göstericidir
Sekonder siRNA	Small interfering RNA	C.elegans'ta RdRP aktivitesi; A.thaliana'da RdRP bağımlı uzun çift iplikçikli RNA'nın Dicer tarafından kesilmesi sonucu oluşur	Transkriptlerin transkripsiyon sonrası regülasyonu; heterokromatin oluşumunda işlev görür
tasiRNA	Trans-acting siRNA	Bazı transkriptlerin miRNA'ya bağımlı yıkımı ve RdRP-bağımlı çift iplikli RNA'ya çevrimi sırasında oluşur ve ardından Dicer tarafından kesilirler	Transkriptlerin transkripsiyon sonrası regülasyonunda işlev görür
natsiRNA	Natural antisense transcript-derived siRNA	Sense ve antisense transkript çiftlerinden oluşan çift iplikçikli RNA'nın Dicer tarafından kesilmesi sonucu oluşurlar	Patojen savunması veya bitkilerde stres savunmasında rol oynayan genlerin transkripsiyon sonrası regülasyonunda işlev görür

Bunların dışında; repeat-associated siRNA (rasiRNA) ve small-scan RNA (scnRNA)'lar da bulunmaktadır. Ayrıca biogenez mekanizmaları henüz aydınlanmamış siRNA tipleri de bulunmaktadır [tiny non-coding RNA (tncRNA) ve small modulatory RNA (smRNA)]<sup>6</sup>.

Dicer enzimi tarafından oluşturulan siRNA'lar RISC (RNA-induced silencing complex) kompleksi ile birleşir. Çift iplikli olan siRNA'lar RISC ile kompleks oluşturarak denatürasyona uğrar ve tek iplikli yapıya sahip mRNA'yı parçalayarak gen ifadesini susturur. Bir siRNA homolog gen ifadesini iki yolla susturur; ilki mRNA'nın yıkılmasını tetikleyerek diğeri de promotör bölgesinde genin sessizleştirici kromatin değişimlerini tetikleyerek susturur<sup>9</sup> (Şekil 3).



**Şekil 3. siRNA'nın gen ifadesini engellemesi**

### 3.1.2. miRNA

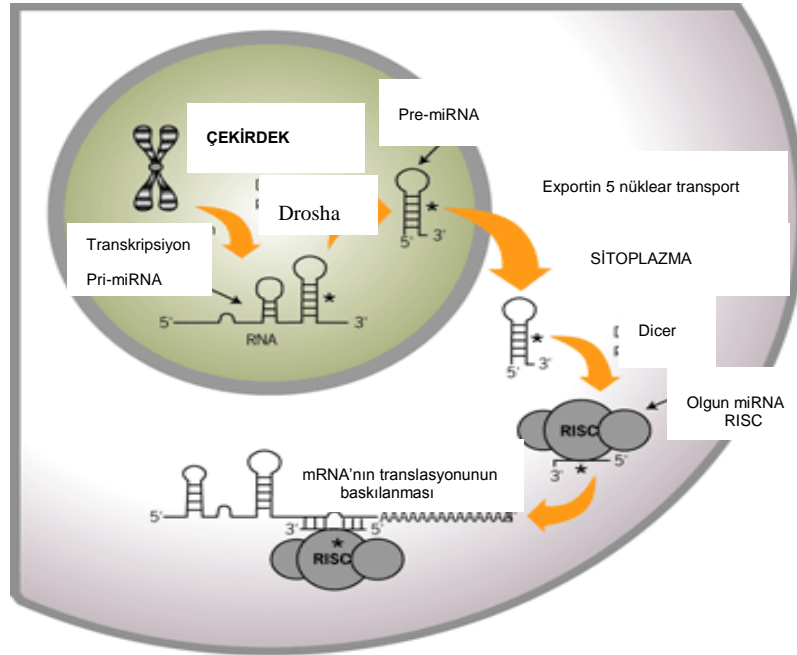
miRNA'lar 19-25 nükleotid uzunluğunda protein kodlamayan ve gen ifadesini transkripsiyon sonrası kontrol eden kısa RNA'lardır. İlk defa *C.elegans*'ın gelişimini çalışan Lee ve arkadaşları tarafından 1993 yılında tanımlanmıştır. En iyi bitkilerde ve solucanlarda bilinen miRNA'lardır. Bunlar hedef mRNA'ya kısmi şekilde bağlanarak mRNA'ların protein üretiminin baskılanmasına yol açarlar ya da hedef mRNA'ları keserek gen ifadesini sustururlar<sup>5,6,8,13,14</sup>. 60-70 bç'lik tek zincirli öncüllerden Drosha ve Dicer enzimleri ile hairpin prekürsörlerinin iki aşamalı ayrılması sonucu oluşan 19-25 bç uzunluğundaki miRNA'lar, translasyonel represyon mekanizmasını



kullanarak hücre farklılaşmasını ve gelişimini sağlar. Şimdiye kadar insanlarda 700 tane bulunan miRNA'ların gen baskılanması için iki aşamalı bir yolak izlediği gösterilmiştir<sup>6</sup>.

### 3.1.2.1. miRNA yolağı

miRNA'lar saçtokası yapısı içeren en az 60-70 bç`lik transkriptler halinde sentezlenir. Bu uzun pri-miRNA transkriptleri bir ya da daha çok miRNA kodlayabilirler. Pri-miRNA' lar, RNaz III tip enzimi olan Drosha-Pasha (insan DGCR8) protein kompleksi tarafından kesilerek pre-miRNA oluştururlar. Pre-miRNA nüklear transport reseptör ile nükleustan sitoplazmaya geçer. Sitoplazmadaki pre-miRNA Dicer ve eş protein ile (Drosophila R2D2, insan TRBP) saç tokası yapısını keserek, kısa çift iplikli dubleks miRNA' lara dönüşür ve bu dubleksin bir ipliği olgun miRNA olarak görev yaparken, diğeri nükleazlar tarafından parçalanırlar<sup>8,9,15</sup> (Şekil 4).



Şekil 4. miRNA yolağı

siRNA'dan farklı olarak RISC kompleksi ile birleşen bazı miRNA'lar, mRNA ile tam bir komplementerlik gösteremez bu nedenle de mRNA'yı parçalayamaz, sadece gen ifadesini susturur. Ancak bazı miRNA'lar, siRNA gibi mRNA ile tam olarak uyum gösterir ve mRNA'yı parçalayarak gen ifadesini susturur<sup>5,8,13,14</sup>.

### 3.1.2.2. miRNA'ların İşlevi

- ❖ Gelişim
- ❖ Hücre ölümü
- ❖ Hastalıklar
  - a) Kanser
  - b) miRNA onkogenler
  - c) Beyin tümörleri

- ❖ Kolesterol biyosentezi
- ❖ DNA metilasyonu ve kromatin modifikasyonu<sup>10,15</sup>

### 3.1.3. miRNA ile siRNA arasındaki farklılıklar

- ❖ siRNA'lar, dsRNA orijinelidir.
- ❖ siRNA'lar büyük ölçüde yabancı RNA'ya etki gösterir ve tamamen mRNA'ya bağlanarak parçalar ve gen ifadesini susturur.
- ❖ miRNA'lar saç tokası şeklinde ssRNA orijinli olup, endojen kaynaklıdır.
- ❖ miRNA'lar, posttranskripsiyonel gen ekspresyonunu düzenler; hedef mRNA'ya tamamen bağlanarak parçalar ve gen ifadesini susturur veya tam komplementerlik sağlayamayarak mRNA'yı parçalayamaz<sup>5,10,13,15</sup>.

### 3.2. Organizmalarda RNAi Uygulamaları

Gen ifadesinin regülasyonu ve organizmaların gelişimindeki önemli işlevlerinin yanısıra RNA inaktivasyonu günümüzde herhangi bir genin fonksiyonunu analiz etmek amacı ile kullanılan en güçlü yöntemlerden birisidir. Ayrıca RNAi biyomedikal alanında da yeni tıbbi uygulamaların geliştirilmesinde büyük önem kazanmıştır. Farklı organizmalarda RNAi uygulaması yapılarak tarım, laboratuvar deneylerinde gen ifadesinin susturulmasında ve klinik tedavide yarar sağlamıştır<sup>8</sup>.

#### 3.2.1. RNAi'in Memelilerde Uygulanmaları

Bu uygulama in vitro uygulama olup; iki önemli safhayı içerir. Birincisi RNAi temelli ilaç tasarımı olup; dsRNA ve RNAi kütüphanelerinin oluşturulmasını sağlar. İkincisi ise; RNAi temelli tedavi olup buradaki amaç, proteinlerin sentezini sessizleştirme mekanizması ile engellemektir<sup>10</sup>. Özellikle çeşitli hastalıklara karşı dış kaynaklı dsRNA'lar üretilerek tedavi için ilaçlar geliştirilmektedir<sup>6</sup>. Memelilerde bulunan dsRNA'nın 30 nt'den büyük olması, interferon cevabının aktive olmasına ve ökaryotik başlangıç faktörünü (EIF2 $\alpha$ ) fosforile ederek inaktivasyonuna neden olarak protein sentezinin başlamasını

bloke etmesidir. Böylece RNAazı aktive ederek tüm mRNA ve rRNA'ların non-spesifik olarak yıkılmasına neden olmaktadır. Buna karşın 30 nt'den daha küçük olan dsRNA'lar, RNAi mekanizmasını aktive ederek diziye spesifik olarak mRNA yıkımına neden olmakta fakat mRNA'ların transkripsiyonunu ve translasyonunu engellememektedirler<sup>16</sup>.

RNAi biyomedikal alanda da yeni uygulamaların geliştirilmesinde büyük önem kazanmıştır. siRNA moleküllerinin gene özgün inaktivasyon özelliğinin olması pek çok hastalık tedavisi için önemli avantaj sağlamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalardan birisi, Shu-Yang Xie ve ark.'ları tarafından farelerin embriyolarına mikroenjeksiyon yöntemi ile  $\beta$ -talasemiye neden olan  $\beta$ -globin geni aktarılmasıdır. Meydana gelen döllerin ya  $\beta$ - talasemi taşıyıcısı ya da  $\beta$ -talasemi hastası olduğu gözlenmiştir.  $\beta$ -Talasemi,  $\beta$ -globin zincirinin azlığı yada yokluğu ile ifade edilir.  $\beta$ -Talasemide  $\beta$ -globin ile  $\alpha$ -globin zincirinin oranı bozular.  $\beta$ -Globin zinciri üretiminde azalma olduğu için  $\alpha$ -globin zincirinde bir artış meydana gelir. Bundan yola çıkarak; Shu-Yang Xie ve ark.'ları shRNA'ları, lentiviral vektör kullanarak hedef olan  $\alpha$ - globin zincirinin üretimini azaltmak için kullanmışlardır. Sonuçta transgenik farelerden hasta olanların yaşayabildiği gösterilmiştir<sup>17</sup>.

Memeli organizmasına vektör bazlı ve siRNA bazlı metodlarla uygulanan RNAi'ların bir çok organa uygulanabilirliği gösterilmiştir<sup>8,18</sup>.

RNAi'nın organlara uygulanması sonucunda hastalıklara karşı tedavi amacı ile çeşitli ilaçlar geliştirilmeye başlanmıştır. Bugüne kadar hastalıklara karşı geliştirilmiş ve geliştirilmekte olan ilaçların listesi Tablo IV ve V'te verilmiştir<sup>6,8</sup>.

Tablo IV. Hastalıklara Karşı Geliştirilmekte Olan İlaçların Listesi

Firma	Hastalık	Şu anki durumu	Kullanılan siRNA
Acuity Pharmaceuticals	Yaşa bağlı makuler dejenerasyon	Faz I Klinik	Modifiye siRNA
Alnylam Pharmaceuticals	Yaşa bağlı makuler dejenerasyon	Faz I Klinik	Direkt siRNA
Alnylam Pharmaceuticals	RSV enfeksiyonu	Faz I Klinik	Direkt siRNA
Alnylam Pharmaceuticals	Spinal kord yaralanmaları	Preklinik	Direkt siRNA
Alnylam Pharmaceuticals	Parkinson Hastalığı	Preklinik	Direkt siRNA
Benitec	HIV	Faz I Klinik	Multipil siRNA
Intradigm Corporation	Solid tümörler	Preklinik	Nanopartikül siRNA
Sirna Therapeutics	Hepatit C	Preklinik	Modifiye siRNA
Sirna Therapeutics	Astım	Faz I Klinik	Sistemik siRNA
Sirna Therapeutics	Huntington hastalığı	Preklinik	AAV bazlı siRNA
Sirna	İstenmeyen tüylerin uzaklaştırılması	Uygulamaya geçmek üzere klinik denemeler devam ediyor	Saç büyüme genlerini bloke eden RNA'yı içeren krem kullanılması
Alnylam Pharmaceuticals	Viral akciğer enfeksiyonları	Faz I Klinik	Viral genleri susturacak RNA'yı içeren ilacın solunum yoluyla alınması

Tablo V. Tedavisi Düşünülen Hastalıklar

siRNA Hedef geni	Hastalık
P53 mutant, K-Ras, BCR-ABL, MDR1, C-RAF Bcl-2, VEGF, PKC- $\alpha$ , B-Catenin	Kanser
HIV-Tat, HIV-Rev, HIV-Vif (-Hef), HPV-E6 and -E7 HBV-S1 (-S2, -S, -X), CCR5, CXCR4, CD4	Viral enfeksiyonlar
Fas receptor, Caspase-8	Akut karaciğer yetmezliği
TNF- $\alpha$	Sepsis

İnsan genom dizisinin tamamlanması ve protein kodlayıcı genlerin tanımlanmasına karşın, ncRNA genlerinin etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda pek çok sistematik tarama ile yeni ncRNA genleri tanımlanmıştır. Yeni ncRNA genlerinin keşfedilmesinde ve tıpta kullanım alanlarının genişletilmesi için;

1. Bilgisayar bazlı karşılaştırmalı genom analizleri güçlü bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.
2. cDNA cloning stratejilerinin ncRNA çoğaltılması için özel olarak tasarlanması sonucunda verilerin artacağı kabul edilmektedir.
3. Prensipite mümkün olabilen, yeni transkriptlerin ( hem ncRNA hem de protein kodlayan RNA) saptanması için yüksek kapasiteli oligonükleotid mikroarraylerin kullanılması verileri artıracaktır<sup>19</sup>.
4. Böylece ncRNA'ların tıpta kullanım alanları genişleyecektir.

### Kaynaklar

1. [http://www.ntuh.gov.tw/onc/%E4%B8%8B%E8%BC%89%E5%B0%88%E5%8D%80/Share/d%20Documents/%E7%A0%94%E4%BF%AE%E9%86%AB%E5%B8%AB%E5%B0%88%E9%A1%8C%E5%A0%B1%E5%91%8A\(fellow%20meeting\)/RNAi.ppt](http://www.ntuh.gov.tw/onc/%E4%B8%8B%E8%BC%89%E5%B0%88%E5%8D%80/Share/d%20Documents/%E7%A0%94%E4%BF%AE%E9%86%AB%E5%B8%AB%E5%B0%88%E9%A1%8C%E5%A0%B1%E5%91%8A(fellow%20meeting)/RNAi.ppt) Erişim Tarihi: (21.04.2009)
2. <http://xray.bmc.uu.se/~kaspars/noncoding.ppt> Erişim Tarihi: (15.02.2009)
3. [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) Erişim Tarihi: (12.03.2009)
4. Guttman M, Amit I, Garber M, French C. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature*,2009; 458:07672.
5. <http://www.erdalbalcan.com/geninmoekülerbiyolojisersimicroRNA.ppt> Erişim Tarihi: (24.02.2009)
6. <http://www.lokman.cu.edu.tr/download.php> Erişim Tarihi: (15.02.2009)
7. <http://www.istanbul.edu.tr/fen/mbg/notlar/1230624735.pdf> Erişim Tarihi: (01.03.2009)
8. [http://www.bteml.biotek.ankara.edu.tr/wiki/images/a/ad/ATALAY\\_RNAinterferans.pdf](http://www.bteml.biotek.ankara.edu.tr/wiki/images/a/ad/ATALAY_RNAinterferans.pdf) Erişim Tarihi:(24.02.2009)
9. [http://www.bteml.biotek.ankara.edu.tr/wiki/images/2/20/Molekuler\\_Genetik\\_Hafta\\_11.pdf](http://www.bteml.biotek.ankara.edu.tr/wiki/images/2/20/Molekuler_Genetik_Hafta_11.pdf) Erişim Tarihi: (23.03.09)
10. <http://www.erdalbalcan.com/geninmolekülerbiyolojisersiRNAinterference.ppt> Erişim Tarihi: (24.02.2009)

11. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html) Erişim Tarihi: (24.02.2009)
12. <http://www.micro.uab.edu/ptm/2008/burrows/burrows091608.ppt> Erişim Tarihi: (06.03.2009)
13. Karaboz I, Colak C. Antisens teknolojisi. *Or-lab on-line Mikrobiyo Der* 2007; 5 (2):14-30.
14. Seydel GŞ, Aksoy K. Onkogen ve tümör supressör gen olan miRNA'ların özellikleri ve kullanım alanları. *Arşiv Der* 2009; 18 (1):1-12.
15. <http://reptile.fisek.com.tr/antisens.ppt> Erişim Tarihi: (22.03.2009)
16. Narry KV. Small RNAs: classification, biogenesis and function. *Mol Cells* 2005; 19, 1-15.
17. Xie SY, Ren ZR, Zhang JZ, et al. Restoration of the balanced  $\alpha/\beta$ -globin gene expression in  $\beta^{654}$ -thalassemia mice using combined RNAi and antisense RNA approach. *Hum Mol Gen* 2007; 16 (21):2616-2625.
18. [http://tfd.org.tr/TFD\\_kongre\\_2007/tfd2007\\_50\\_tosun.pdf](http://tfd.org.tr/TFD_kongre_2007/tfd2007_50_tosun.pdf) Erişim Tarihi: (14.04.2009)
19. [http://yunus.hacettepe.edu.tr/mergen/derleme/d\\_noncoding\\_rna.pdf](http://yunus.hacettepe.edu.tr/mergen/derleme/d_noncoding_rna.pdf) Erişim Tarihi: (23.02.2009)

**Yazışma Adresi:**

Yük. Lis. Öğr. Figen GÜZELGÜL  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tel: 0322 338 60 60/ 3466-3467  
Fax: 0322 338 69 43