Derleme

Kistik fibrozis hastalığında mikro RNA'ların rolü ve yeni tedavi yaklaşımları açısından önemi

THE ROLE OF MICRO RNAs AND THEIR IMPORTANCE FOR NOVEL TREATMENT APPROACHES IN CYSTIC FIBROSIS

İksen Berfin EKİNCİ, Didem DAYANGAÇ-ERDEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Kodlanmayan RNA grubunda yer alan mikroRNA'lar (miRNA) son yıllarda otoimmün hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı solunum yolu hastalıklarında klinik ciddiyet ile ilişkilendirilmiştir ve tedavi hedefi olarak kullanılmalarına ilişkin birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. CFTR genindeki mutasyonlar sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtılan solunum sistemi hastalıklarından birisi olan kistik fibroziste günümüze kadar hastalık patogenezi ile ilişkilendirilen çok sayıda miRNA tanımlanmıştır. Bu derlemede, kistik fibrozis hastalığında miRNA'ların rolü, hastalık ciddiyeti ile ilişkisi, miRNA temelli tedavi yaklaşımları ve ileride prognostik ve terapötik biyobelirteç olarak kullanılmalarına yönelik gerçekleştirilen araştırmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: kistik fibrozis, CFTR geni, mikroRNA, biyobelirteç

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNA), which belong to non-coding RNA group, have been associated with clinical severity in autoimmune diseases, cancer, cardiovascular diseases and some respiratory diseases. Many studies have been carried out on their use as therapeutic targets in recent years. In cystic fibrosis, an autosomal recessive inherited respiratory system disease caused by mutations in the CFTR gene, many miRNAs associated with the pathogenesis have been identified. This review, summarizes the research about the role of miRNAs in cystic fibrosis, their relationship with the severity of the disease, miRNA based treatment approaches and their use as prognostic and therapeutic biomarkers.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR gene, microRNA, biomarker

Didem DAYANGAÇ-ERDEN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji AD
ANKARA
orcid.org/0000-0003-2508-8857

Gen ifade kontrolünde önemli rollere sahip olan mikroRNA'lar (miRNA), 20-25 nükleotid uzunluğunda kodlamayan RNA molekülleridir (1). Bugüne kadar insanlarda 2500'den fazla miRNA tanımlanmıştır ve bu miRNA'lar insan hücrelerinde protein kodlayan genlerin %60'ını düzenlemektedir (2,3). mRNA'ların 3' ucunda bulunan ve proteine çevrilmeyen (3'UTR) bölgesine komplementerlik esasına dayanarak bağlanan miRNA'lar, mRNA yıkımı veya protein sentezinin engellemesiyle sonuçlanan mekanizmalar ile gen ifadesini baskılarlar (1).

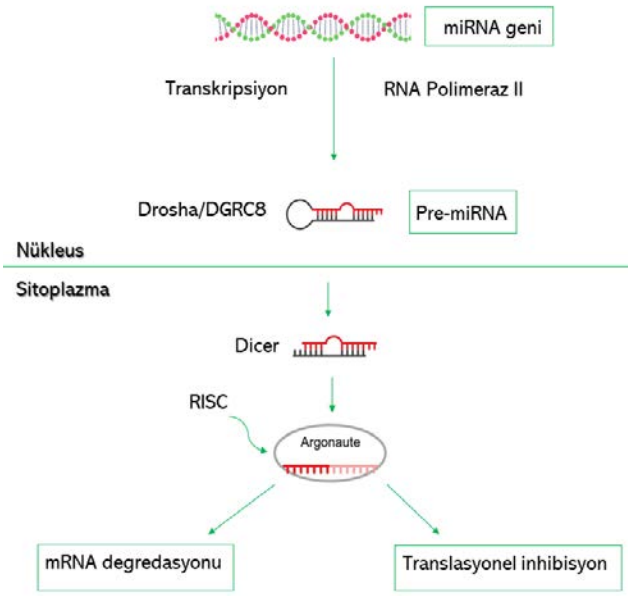
DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2019;33(2): 175 – 182
doi: 10.5505/deutfd.2019.56823

Gönderim tarihi: 15.03.2019
Kabul tarihi: 06.05.2019

miRNA'ların ifade profillerinin hücre ve dokular arasında oldukça değişken olması dokunun kararlı iç dengesinin (homeostaz) korunması için önemli olduklarının bir göstergesi olmakla birlikte seviyelerindeki artış/azalışlar birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Proliferasyon, apoptozis, farklılaşma ve inflamasyon gibi birçok hücresel süreçte rol oynayan miRNA'ların ifade düzeylerindeki değişiklikler kanser, otoimmün, kardiyovasküler, nörodejeneratif ve solunum sistemi hastalıklarında gösterilmiştir (4). Son yıllarda akciğer fonksiyonlarını ciddi şekilde etkileyen ve kalıtsal hastalıklar arasında en sık görülenlerden biri olan kistik fibrozis (KF) hastalığında, miRNA'ların patolojik ve/veya tedavi edici etkisi üzerine yapılan çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir (5,6). Bu derlemede, ülkemizde de oldukça sık görülen, kalıtsal bir hastalık olan kistik fibrozis örnek olarak seçilerek miRNA'ların rolü, miRNA'ların prognostik ve terapötik biyobelirteç olarak kullanımı erken tedavi yaklaşımlarının keşfine olanak sağlayacak yeni bir bakış açısı ile tartışılacaktır.

miRNA biyogenezi

miRNA, 20-25 nükleotid uzunluğunda, kodlanmayan RNA sınıfında yer alır (1). İlk defa 1990'ların başında miRNA'ların Caenorhabditis elegans'ta gen ifadesinin post-transkripsiyonel düzenleyicisi oldukları tanımlanmıştır (7). miRNA geni hücre çekirdeğinde protein kodlayan bir genin intron dizisinden transkripsiyona uğramaktadır. Saç tokası şeklindeki öncül miRNA'nın (pre-miRNA) işlevsel olabilmesi için Drosha ve onun kofaktörü olan DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8 (DGCR8)'den oluşan bir kompleks tarafından kesilip; olgun miRNA yapısını kazanması gerekmektedir. Sitoplazmaya taşınan miRNA, Dicer enzimi ile kesildikten sonra RNA-indüklenmiş susturucu kompleks (RISC) ve Argounate proteinleri sayesinde tek zincirli hale getirilir ve hedef mRNA molekülünün 3'UTR bölgesine bağlanır. Böylece mRNA yıkımı veya protein sentezinin baskılanması gerçekleşmiş olur (Şekil 1). Yapılan araştırmalar sonucunda, miRNA moleküllerinin temel görevinin gen ifade seviyesini değiştirmek ve hücredeki sinyal yolaklarının homeostazisini sağlamak olduğu gösterilmiştir (8).



Şekil 1: miRNA'ların biyogenezi

Kistik fibrozis patofizyolojisi

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif kalıtılan hastalıklardan birisi olup; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (9). KF'nin görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişiklik göstermektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da ortalama her 3000 yeni doğumda 1 görülürken Asya'da görülme sıklığı her 100.000-150.000 yeni doğumda 1'dir (10,11). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda KF hastalığının görülme sıklığının 3000'de 1 olduğu bulunmuştur (12).

Kromozomun 7q31.2 bölgesinde lokalize olan CFTR geni 27 ekzondan oluşur ve 1480 aminoasitlik CFTR proteinini sentezler. Bir glikoprotein olan CFTR, ABC (ATP-Binding Cassette) protein ailesi üyelerinden birisi olup; epitel hücre membranında klor ve bikarbonat taşınmasından sorumludur (9,13).

İnsanda; akciğer, pankreas, bağırsak, vas deferens, ter bezleri ve sinüsler CFTR ifadesinin en yüksek seviyede olduğu dokulardır. Kistik fibrozis birden fazla dokunun etkilendiği bir patofizyoloji gösterir ve klinik bulgular

hastanın yaşına, tutulan sistemlere ve CFTR mutasyon ciddiyetine göre değişmektedir. Kistik fibrozis hastalığında akciğer fenotip özellikleri solunum fonksiyon testi (FEV1/FEVC), bakteriyolojik belirteçler, akciğerde yapısal değişikliklerin saptanması ile belirlenmektedir. Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır ve bunu gastrointestinal sistem bulguları izlemektedir. Hastaların akciğerlerinde oluşan, katı ve kalın mukus tabakası patojen enfeksiyonlarının gelişmesine sebebiyet verir. Oluşan akciğer bulgularının şiddeti yaşam kalitesi ve süresini etkilemekle birlikte, pek çok faktör akciğer fenotipinin oluşumunda görevlidir. Solunum fonksiyon testleri FEV1/FEVC hastalığın izleminde ve prognozu öngörmede oldukça sık kullanılan bir parametredir. P. aeruginosa, KF'de solunum yollarında hastalığa yol açan en önemli patojendir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda ekzokrin pankreas yetmezliği görülür ve beslenme durumu akciğer fonksiyonlarını etkiler (9).

CFTR geninde keşif sürecinden günümüze kadar yaklaşık 2000 adet mutasyon tanımlanmıştır. CFTR geninin onuncu ekzonundaki üç nükleotidlik delesyon olan F508del, Kuzey Avrupa ve Amerika'da en sık görülen mutasyondur (%70) (10). Ülkemizde bu mutasyonun allel frekansı ise %18-20'dir (14). Mutasyonlar CFTR proteininin fonksiyonuna bağlı olarak sınıflandırılmakta ve CFTR proteininin sentezi, katlanması, taşınması, yerleşmesi ve doğru fonksiyon göstermesi gibi basamaklara etki ederek hastalık ciddiyetini belirlemektedir. Benzer etkilere neden olan mutasyon tipleri sınıflandırıldığında CFTR gen mutasyonları 6 sınıfa ayrılmıştır. Sınıf I mutasyonlar sonucu hatalı uzunlukta, fonksiyonel olmayan protein sentezlenir ve CFTR klor kanalı sentezi gerçekleşmez (ör: G542X, W1282X). Sınıf II mutasyonlar sonucunda proteinin hücre içi trafiği bozulur, protein hücre membranına yerleşim gösteremez ve klor kanalı aktivitesi gerçekleşmez (ör: F508del, N1303K). Sınıf III mutasyonlar sonucu CFTR proteini sentezlenerek hücre membranına ulaşır ancak mutasyon kanal açılmasını engellediği için kanal aktivitesi gerçekleşmez (ör: G551D, D1152H). Sınıf IV mutasyonlar sonucu CFTR proteininin klor iyonu geçirgenliği azalır (ör: R347P, R334W). Sınıf V mutasyonlar sonucunda doğru uzunlukta ancak az oranda CFTR proteini hücre membranına ulaşır fakat gerekenden daha az sayıda klor iyonu epitel hücre sitoplazmasına taşınmış olur (ör: 2789+5G-A, 3849+10kbC>T). Sınıf VI mutasyonlar sonucunda protein stabilitesi etkilenir ve yarı ömrü daha kısa CFTR proteini sentezlenir (ör: 4326delTC, Q1412X) (15). Ancak aynı mutasyona sahip olmasına rağmen fenotipik özelliklerin farklı olduğu hasta kardeşlerin saptanması fenotipi düzenleyen genlerin ve epigenetik kontrolde önemli role sahip olan kodlanmayan RNA'lar sınıfında yer alan miRNA'ların etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Kistik fibrozis hastalığında miRNA araştırmaları

Kistik fibrozis hastalığında miRNA üzerine yapılan araştırmalar çok sayıda olmakla birlikte hem doğrudan CFTR hem de diğer mRNA'lara bağlanan miRNA'lar tanımlanmıştır (Tablo I).

Tablo I. Kistik fibrozis hastalığında ifadesi değişen miRNA'lar.

MikroRNA	Hedef	Hücre Hattı	Kaynaklar
miR-494,miR-384, miR-376b, miR-1246, miR-145, miR-331-3p, miR-939	CFTR	Caco-2[1]	19
miR-600, miR-494, miR-384, miR-1290, miR-1246, miR-145, miR-1827, miR-331-3p, miR-939	CFTR	PANC – 1[2]	19
miR-600, miR-494, miR-607, miR-384, miR-101, miR-144	CFTR	16HBE14o-[3]	18
miR- 101, miR-494,miR-138	CFTR	HEK293[4]	22
miR-509-3p,miR-494, miR-145-5p	CFTR	Calu-3[5]	23
miR-145, miR-223,miR-494	CFTR	CFBE41o-[6]	17
miR-145, miR-384,miR-101, miR-600	CFTR	A549[7]	24
miR-505, miR-943,miR-377, miR-384,miR-101, miR-600	CFTR	Beas-2B[8]	24
miR-600	CFTR	HBEpiC[9]	25
miR-126	TOM1	KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü	17
miR-17	IL-8	βENaC transgenik fare ve sağlıklı fare primer bronşiyal hücre kültürü	18
miR199a-5p	CAV1	KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü	26
miR-145	SMAD3	KF ve sağlıklı primer nazal epitel hücre kültürü ve primer bronşiyal hücre kült.	19
miR-155	SHIP1	IB3-1[10] ve IB3-1/S9[11]	20
miR-224-5p	SMAD4	KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü	9
miR-155	RPTOR	KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü	21
miR-122	ATF6	KF primer bronşiyal farklılaştırılmış hücre kültürü	19

Kısaltmalar: 1; insan epitel kolorektal adenokarsinoma hücre hattı, 2; insan pankreatik kanser hücre hattı, 3; insan bronşiyal epitel hücre hattı, 4; insan embriyonik böbrek hücre hattı, 5; insan akciğer kanseri hücre hattı, 6; insan KF bronşiyal epitel hücre hattı, 7; adenokarsinomik insan alveolar bazal epitel hücre hattı, 8; insan bronşiyal epitel hücre hattı, 9; insan bronşiyal epitel hücre hattı, 10; insan KF bronşiyal epitel hücre hattı, 11; insan bronşiyal epitel hücre hattı.

Yapılan çalışmalar ile miRNA'ların doku spesifik olduğu, zamana ve gelişimsel sürece bağlı olarak ifadesinin değiştiği gösterilmiştir (16).

Kistik fibroziste, CFTR kanal aktivitesinin azalması sebebiyle akciğerde dehidrate mukus oluşumu ve bunu takiben kronik akciğer enfeksiyonu ile sonuçlanan bir tablo oluşmaktadır. miRNA'lar immün cevapta rol alan genleri hedefleyerek dolaylı olarak kistik fibrozisli hastalarda hastalık şiddetini etkilemektedir (6). Oglesby ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, kistik fibrozisli hastalardan oluşturulan primer bronşiyal hücre kültürlerinde miR-126'nın ifadesinin azaldığı bulunmuştur (17). TLR2 ve TLR4 sinyal yolaklarının negatif düzenleyicisi olan Target Of Myb1 Membrane Trafficking Protein'i (TOM1), miR-126'nın hedeflerinden birisi olup; immün yanıtın başlamasında rol almaktadır. Bir başka araştırmada ise miR17'nin doğrudan Interleukin 8'i (IL-8) hedeflediği ve hastalarda miR17 ifadesinin azalması ile inflamasyonun tetiklendiği gösterilmiştir (18). Kistik fibrozis nazal epitel hücre kültüründe de ifadesi artan miR-145'in SMAD3'ü hedefleyerek IL-8 salınımını ve inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (19). Akciğer epitel hücre hatlarında ise PI3K/Akt yolağının negatif düzenleyicisi olan Src homology 2 (SH2) domain containing inositol polyphosphate 5-phosphatase 1 (SHIP1) i hedefleyen miR-155 in ifadesinin arttığı ve bu artışın IL-8 salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (20). Benzer şekilde, miR-224-5p'nin de ifadesinin arttığı ve SMAD4'ü hedefleyerek TGFβ sinyal yolağı aracılı IL-8 salınımını arttırdığı saptanmıştır (4,5). İnflamasyona ek olarak miR-155'in doğrudan Regulatory Associated Protein Of MTOR Complex 1 (RPTOR) mRNA'sını hedefleyerek fibrozis oluşum mekanizmasını da tetiklediği gösterilmiştir (21).

Sınıf II mutasyonları sonucu doğru katlanamayan CFTR proteinleri endoplazmik retikulumda proteozomal aracılı yıkıma uğrarlar. Sağlıklı ve kistik fibrozis hastalarından oluşturulan primer bronşiyal hücre kültürleri ile gerçekleştirilen bir çalışmada, Activating Transcription Factor 6 (ATF6) genini doğrudan hedef alan miR-122'nin ifade seviyesinin arttığı saptanmıştır. ATF6 doğru katlanmamış proteinleri yıkım yolağına yönlendirmektedir. Yıkıma uğrayamayan CFTR proteini birikerek, endoplazmik retikulum stresini yaratmaktadır (19).

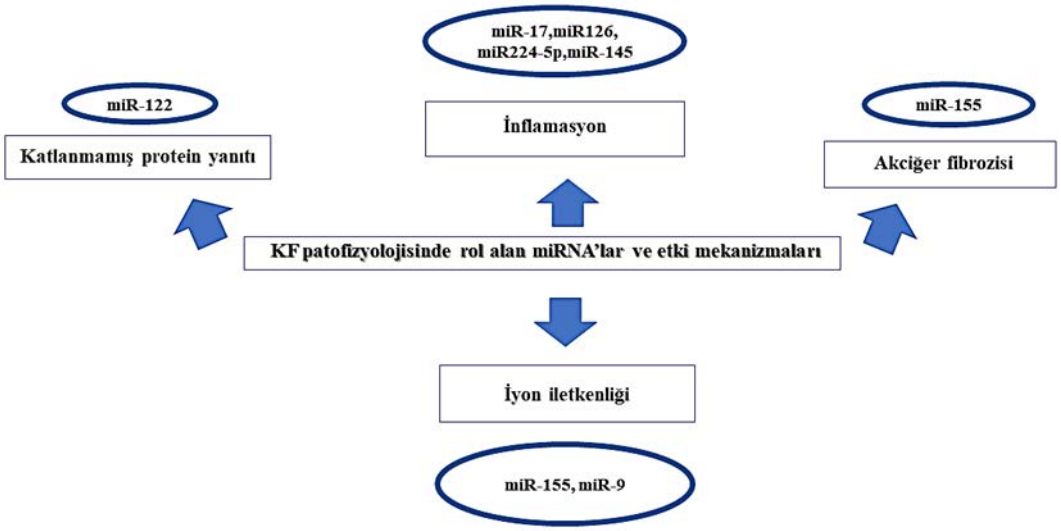
Kistik fibrozis hastalığında miRNA'ların tedavi hedefi olarak kullanımı

Son yıllarda miRNA'ların kistik fibrozisli hücre hatları ve dokularda ifadesinin değiştiği gösterilmiş ve gelecek için umut vaadedici tedavi yaklaşımlarından biri olduklarına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (16). Doğrudan CFTR mRNA'sına bağlanan veya inflamasyonda, fibrozis oluşumunda, CFTR protein katlanmasında ve birçok farklı mekanizma üzerinden dolaylı olarak etkili olan miRNA'ların farklı hastalık modelleri ile yapılan çalışmalar sonucunda hastalık ciddiyetini etkilediği gösterilmiştir (4, 5) (Şekil 2).

Kistik fibrozis hastalarında CFTR dışında regülasyonu bozulan klor kanallarından birisi de Anoctamin-1'dir (ANO1). Kalsiyum iyonu ile aktive olan bir klor kanalı olan ANO1 ile ilgili Florence Sonneville ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, kistik fibrozis hastalarının bronşiyal epitel hücrelerinden oluşturulan primer hücre kültüründe ANO1 mRNA seviyesinin azaldığı ve ANO1'in 3'UTR bölgesini hedefleyen miR-9'un ifadesinin arttığı bulunmuştur (27). Hastalarda miR-9'un ifadesinin azaltılmasına yönelik olarak kullanılacak küçük ilaç adayı moleküller (miRNA antagonistleri) ile miR-9'un ANO1 mRNA'sı ile bağlanması engellenerek, kistik fibrozis hastalarında diğer bir klor kanalı olan ANO1'in ifadesinin artırılması yeni bir terapötik tedavi stratejisi olabilecektir.

Kistik fibrozis hastalığında inflamasyon yolaklarında görevli çok sayıda miRNA tanımlanmıştır (5). Bunlardan birisi de miR-155'dir. Farklı hücre modellerindeki çalışmalar sonucunda miR-155'in IL-8 aracılı inflamasyon yanıtında rol alan genleri hedeflediği bulunmuştur. Bu genlerden birisi olan SHIP1, PI3K/Akt sinyal yolağında görevli olan bir fosfotaz enzimidir. Hastalardan alınan nazal sürüntülerden oluşturulan primer hücre kültüründe, SHIP1 mRNA seviyesinin azaldığı ve SHIP1'i hedefleyen miR-155'in ifadesinin arttığı bulunmuştur (20). Hastalıkta ifadesi artan miR-155'i baskılamak üzere tasarlanan küçük ilaç adayı molekülleri ile SHIP1 aracılı IL-8 inhibisyonu gerçekleştirilerek

inflamasyon ortadan kaldırılabilecektir. Dolayısı ile miR-155'in gelecek için güçlü bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 2: KF patofizyolojisinde rol alan miRNA'lar ve görev aldıkları yolaklar.

SONUÇ

Genetik heterojenitenin sık görüldüğü kistik fibrozis hastalığında CFTR mutasyonları yanı sıra hastalığı modifiye edici genler, diğer epigenetik mekanizmalar (histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve kodlanmayan RNA'lar) da hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde ve hastalık ilerleyişinde rol oynayan mekanizmalar arasındadır (28). Son yıllarda miRNA'lar kistik fibrozis hastalığında en sık araştırılan konu olmuştur (4,5).

Yapılan araştırmalar sonucunda kistik fibroziste ifadesi artan/ azalan ve hastalık ciddiyeti ile ilişkilendirilen miRNA'lar saptanmıştır. Bu miRNAlara bağlanabilecek antagonistler veya miRNA'ları taklit eden küçük ilaç adayı moleküller tasarlanarak doğrudan CFTR mRNAsı veya CFTR ilişkili yolaklarda yer alan diğer genlerin ifadesinin arttırılarak ya da azaltılarak inflamasyon, immün yanıt ve fibrozis mekanizmalarının düzeltilmesi öngörülmektedir. Bu yolaklarda saptanan miRNA'ların sadece kistik fibroziste değil diğer solunum sistemi hastalıklarında da (astım, primer siliyer diskinezi, idyopatik pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.) araştırılarak ortak bir miRNA moleküler imzasının belirlenmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, Kaur A, Gupta V, Bansal P. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. Perspect Clin Res 2016; 7: 68 – 74.
2. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. Nucleic Acids Res 2019; 47: 155 – 162.

3. Zeyer KA, Zhang RM, Kumra H, Hassan A, Reinhardt DP. The Fibrillin-1 RGD Integrin Binding Site Regulates Gene Expression and Cell Function through microRNAs. J Mol Biol 2019; 431: 401 – 421.

4. Bader AG, Brown D, Winkler M. The promise of microRNA replacement therapy. Cancer Res 2010; 70: 7027 – 7030.

5. Bardin P, Sonneville F, Corvol H, Tabary O. Emerging microRNA Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. Front Pharmacol 2018; 9: 1 – 11.

6. Glasgow AMA, Santi CD, Greene CM. Non-coding RNA in cystic fibrosis. Biochem Soc Trans 2018; 46: 619 – 630.

7. 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.

8. Greene J, Baird AM, Brady L et al. Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. Front Mol Biosci 2017; 4: 1 – 11.

9. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Rev Dis Primers 2015; 14: 1 – 19.

10. Mowat A. Why does cystic fibrosis display the prevalence and distribution observed in human populations? Curr Pediatr Res 2017; 21: 164 – 171.

11. Powers CA, Potter EM, Wessel HU, Lloyd-Still JD. Cystic fibrosis in Asian Indians. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 554 – 555.

12. Kiper N, Yalçın E. Dünyada ve Ülkemizde Kistik Fibrozis Hastalığı. J Int Med Sci 2007; 3: 1 – 3.

13. Tsui LC, Dorfman R. The Cystic Fibrosis Gene: A Molecular Genetic Perspective. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a009472.

14. Dayangaç-Erden D, Eskici N, Eşref S et al. FEBS Open Bio. Meeting Abstract. P15-034M. 2018; Suppl. 1: 382-383.

15. O'Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 2018; 19: 201 – 222.

16. Stolzenburg, L, Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. Biol Chem 2018; 399: 219 – 234.

17. Oglesby IK, Bray IM, Chotirmall SH et al. miR-126 Is Downregulated in Cystic Fibrosis Airway Epithelial Cells and Regulates TOM1 Expression. Immunol 2010; 184: 1702 – 1709.

18. Oglesby IK, Vencken SF, Agrawal R et al. miR-17 overexpression in cystic fibrosis airway epithelial cells decreases interleukin-8 production. Eur Respir J 2015; 46: 1350 – 1360.

19. Gillen AE, Gosalia N, Leir SH, Harris A. MicroRNA regulation of expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Biochem J 2011; 438: 25 – 32.

20. Bhattacharyya S, Balakathiresan NS, Dalgard C et al. Elevated miR-155 Promotes Inflammation in Cystic Fibrosis by Driving Hyperexpression of Interleukin-8. J Biol Chem 2011; 286: 11604 – 11615.

21. Tsuchiya M, Kalurupalle S, Kumar P et al. RPTOR, a novel target of miR-155, elicits a fibrotic phenotype of cystic fibrosis lung epithelium by upregulating CTGF. RNA Biol 2016; 13: 837 – 847.

22. Megiorni, F, Cialfi, S, Dominic C, Quattrucci S, Pizzuti A. Synergistic post-transcriptional regulation of the Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) by miR-101 and miR- 494 specific binding. PLoS One 2011; 6: e26601.

23. Ramachandran S, Karp PH, Osterhaus SR et al. Post-Transcriptional regulation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and function by MicroRNAs. Am J Respir Cell Mol Biol 2013; 49: 544 – 551.

24. Viart, V, Bergougnoux A, Bonini J et al. Transcription factors and miRNAs that regulate fetal to adult CFTR expression change are new targets for cystic fibrosis. Eur Respir J 2015; 45: 116 – 128.

25. Tazi MF, Dakhlallah DA, Caution K et al. Elevated Mirc1/Mir17-92 cluster expression negatively regulates autophagy and CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) function in CF macrophages. Autophagy 2016; 12: 2026 – 2037.

26. Chen, L, Chen R, Velazquez VM, Brigstock DR. Fibrogenic signaling is suppressed in hepatic stellate cells through targeting of connective tissue growth factor (CCN2) by cellular or exosomal MicroRNA-199a-5p. Am J Pathol 2016; 186: 2921 – 2933.

27. Sonneville F, Ruffin M, Coraux C et al. MicroRNA-9 downregulates the ANO1 chloride channel and contributes to cystic fibrosis lung pathology. Nat Commun 2017; 8: 1 – 11.

28. Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2018; 24: 296 – 308.