DERLEME

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

Tuğba Sevimli[1], Nurten Özçelik[1], Murat Sevimli[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Isparta, Türkiye.
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Anjiyogenez; embriyonik ve post embriyonik dönemde gelişme, yara ve doku hasarlarının iyileştirilmesinde ve dişi 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 temelinin anlaşılması ve tedavisine yönelik çalışmalarda miRNA'lara olan ilgi artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, anjiyogenez, miRNA.

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 shoved 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.

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 düşünülmüştü. 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. İlkolarak, ana damar bazal membranı proteolitik olarak parçalanır ve kapiller tomurcuklanma gerçekleşir. İkinci aşama, endotel hücrelerinin sinyal kaynağına doğru yönlenmeleridir. Üçüncü aşamada göç eden hücrelerin kenarlarında endotel hücre proliferasyonu görülür. Son aşama tüp oluşumunu içerir. Büyüme inhibisyonu ile endotel hücre matürasyonu gerçekleşir, hücreler morfolojilerini değiştirip lümen oluşturacak şekilde birbirlerine sıkıca tutunurlar. Anjiogenezin 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 değişiklerden birisi de anjiyogenezin gelişimi ve devamıdır. Normalde tümörler damarlanma olmaksızın 3-4 mm'den daha fazla büyüyemezler. Bu büyüklüğe ulaşıncaya kadar besin ve oksijen ihtiyacını difüzyon ile sağlarlar (8). Tümörün büyüyüp 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 endotelyal 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'

Yazışma Adresi/Corresponding: Tuğba Sevimli
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,Tıbbi Biyoloji AD, Isparta, Türkiye.
E-mail: tsemerci@akdeniz.edu.tr

Müracaat tarihi: 06.14.2013
Kabul tarihi: 15.09.2014

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 nüklear 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 endotelyal hücre fonksiyonlarını düzenlemeleri açısından miRNA'ların önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Fare endotelyal hücre hatlarıyla yapılan bir çalışmada Dicer enziminin delesyonuyla 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 alarak 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 oluştuğu 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 iplik RNA' ların, kimyasal olarak modifiye edilmesi ile oluşturulmaktadır ve miRNA fonksiyonlarını engellemektedir (32).

Hipokside "HIF-1α" proteini VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyogeneze destek vermektedir (33). Kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalarda miR-210'un HIF-1α'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 endotelyal 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 yolakları 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 artışını gerçekleştirmektedir. "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 bulundukları 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 endotelyal büyüme faktörünün rolü. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi 2007; 16(1): 38-46.

4. Tepper OM, Sealove BA, Murayama T, Asahara T.Newly. 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 anjiyogenezi. 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 anjiyogenezi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004; 36(1): 42-48.

12. Zhang T, Niu X, Liao L, Cho EA, Yang H. The contributions of hıf-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. Moleculer 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. Loffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hackermüller J, Kretzschmar 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 Patholy 2005;(167): 275–284.

37. De Maziere A, Parker L, Van Dijk S, Ye W, Klumperman J. Egfl7 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.