DERLEME / *REVIEW ARTICLE*

VAN TIP DERGİSİ Medical Journal
Van Tıp Derg 27(4): 535-541, 2020
DOI: 10.5505/vtd.2020.80947

Larenks Kanseri ve MikroRNA'lar Arasındaki İlişki

The Relationship Between Larynx Cancer and MicroRNAs

Murat Kaya[1], Ömer Faruk Karataş[2*]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Tıbbi Genetik B.D., İstanbul
[2]Erzurum Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum

ÖZET

Larenks kanseri (LKa) en sık görülen baş boyun kanseridir ve bu kanser türünün tüm kanserler içerisindeki oranı yaklaşık %1-%2,5 civarındadır. LKa'nın %95 kadarlık bir kısmı skuamöz hücrelerden köken almaktadır. LKa oluşumunun birçok nedeni olmakla birlikte sigara ve alkol kullanımı en büyük risk faktörleri arasında yer almaktadır. Son yirmi yılda birçok alandaki gelişmelere paralel olarak LKa tedavisinde de önemli ilerlemeler olmasına rağmen, ileri LKa'lı olgularda klinik sonuç istenilen seviyelere ulaşamamıştır. MikroRNA (miRNA)'lar endojen olarak oluşturulan, yaklaşık 18-24 nükleotid uzunluğunda tek zincirli ve kodlamayan kısa RNA'lardır. Birçok hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde kritik rol oynayan miRNA'ların, LKa'da da önemli mekanizmaları etkileyerek hastalığın oluşması ve ilerlemesine neden olduğu yapılan çok sayıdaki çalışma ile ortaya çıkarılmıştır. Birçok tümör baskılayıcı ve onkogen özellikli miRNA'nın ifadelerinin değişerek LKa kanser sürecini etkilediği yapılan çeşitli çalışmalarla anlaşılmıştır. Bu derlemede LKa ve miRNA arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran güncel araştırmaların sonuçları bir araya getirilerek irdelenmiş ve miRNA'ların LKa üzerindeki etkisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Larenks Kanseri, miRNA, Tümör baskılayıcı miRNA, Onkogenik miRNA

ABSTRACT

Larynx cancer (LCa) is the most common malignancy of the head and neck neoplasms accounting for nearly 1% to 2.5% of all human cancers. Almost 95% of these type of cancer originate from squamous cells. Many predisposing factors have been associated with LCa, including smoking and alcohol consumption that are the most common ones. Although many therapeutic advances in the last twenty years have been achieved, the clinical outcome for cases with advanced LCa has not improved. MicroRNAs are endogenously synthesized, single-stranded and non-coding short RNAs of about 18-24 nucleotides in length. MicroRNAs, which play critical roles in the development of many diseases, especially cancers, affect important mechanisms during LCa initiation and progression. Numerous studies have shown that the changes in the expression of various tumor suppressor and oncogenic microRNAs could be involved in laryngeal carcinogenesis process. In this review, findings of recent researches revealing the relationship between LCa and microRNAs are discussed.

Key Words: Larynx Cancer, miRNA, Tumor suppressor miRNA, Oncogenic miRNA

Giriş

Larenks: Larenks, boynumuzda yemek borusuna paralel şekilde yerleşmiş olan, farenks ile ağız içi boşluğu, nefes borusu ve özofagusun birleştiği noktada yer alan bir organdır. Larenks, yutma esnasında kapanmak suretiyle sıvı ve/veya katı besinlerin akciğerlere girmesini önlemektedir. Larenks aynı zamanda solunum yolunun bir üyesidir. Solunum esnasında larenks giriş bölgesinin çapı değişmektedir. Yine larenks seslerin çıkarılmasında hayati bir göreve sahiptir, dolayısıyla konuşmadaki önemi tartışmasızdır. Ayrıca, öksürmede ve balgamın dışa atılmasında rolü vardır. Akciğer parenkimindeki basınç değişiminde görev yaparak kan dolaşımının daha sağlıklı yapılmasında katkı sağlamaktadır. Kıkırdak iskelet yapıda olan larenks; üst, orta ve alt şeklinde üç ana bölümden oluşmaktadır (1).

Larenks Kanseri: Larenksin herhangi bir bölgesinde oluşan kanser LKa olarak adlandırılır (2). LKa'nın oluşmasıyla ilişkili olarak pek çok etmen söz konusudur. Sigara ve alkol kullanımı en büyük risk faktörleri arasındadır. Polisiklik aromatik hidrokarbon, asbestos ve diğer bir çok çevresel etmenin bu kanserin oluşma riskini artırdığı bilinmektedir. Kötü beslenme pek çok hastalıkta olduğu gibi LKa'da de etkili bir unsurdur ve gastroözofajiyal reflünün bu kanserin gelişiminde etkisinin olduğu yönünde bilgiler mevcuttur (3). LKa'nın çok büyük kısmı (%95) skuamöz hücreli karsinomlardan oluşmaktadır. Çok daha seyrek olarak ise kökeni mukus bezlerine dayanan adenokarsinomlar görülmektedir. Vakaların %60-75'lik kısmında kanser glottik (ses telleri) bölgede gelişirken supraglottik kanserler hastaların yaklaşık %25-40 kadarında görülmektedir. Subglottik

***Sorumlu Yazar:** Ömer Faruk Karataş, Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
E-mail: faruk.karatas@erzurum.edu.tr, Tel: 0 (544) 327 34 97
ORCID ID: Murat Kaya: 0000-0003-2241-7088, **Ömer Faruk Karataş:** 0000-0002-0379-2088
Geliş Tarihi: 06.03.2019, **Kabul Tarihi:** 05.11.2019

Tablo 1. LKa'da ifade düzeyi değiştiği gösterilen miRNA'lardan bazıları

miRNA	İfade Seviyesi	Kaynak
miR-125b, miR-145	Azalmış	(36, 37)
miR-195-5p, miR-203		(38)
miR-1287		(39)
miR-21-3p, miR-525-5p		(40)
miR-708, miR-93, miR-205		(36)
miR-657	Artmış	(39)
miR-192, miR-143		(41)
miR-634		(42)

kanserlerin payı ise çok daha azdır ve bütün vakaların sadece %5'ini oluşturmaktadır (4).

LKa, insan kanserlerinin %2,5'lik bir bölümünü oluşturmaktadır. LKa insidansı yaklaşık 100.000'de 4'tür. LKa erkeklerde (4-5 kat) ve siyah ırkta (1.5-2 kat) daha yüksek oranda görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Ayrıca, bu kanser türü 40 yaş üstü bireylerde daha yüksek oranda gözlenmekte olup çocuklarda ise çok daha seyrek olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda LKa yeni vaka sayısında düşüş olmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım sonuçları %60'lar civarında seyretmekte ve önceki senelere göre ne yazık ki iç açıcı şekilde gelişim göstermemektedir (5).

miRNA'lar: miRNA'lar endojen olarak oluşturulan, yaklaşık 18-24 nükleotid uzunluğunda tek zincirli ve kodlamayan kısa RNA'lardır. miRNA'lar gen içindeki veya genler arasındaki bir bölgeden üretilebilmektedir. Gen içinden üretilen miRNA'lar intron veya ekzon içerisinde yer alabilmektedir. İntron ve ekzon kökenli miRNA'lar içinde barındıkları genlerin promotörlerini kullanmaktadırlar. Genler arasındaki bölgelere yerleşmiş olan miRNA'lar ise kendilerine özel promotörlere sahiptir ve bu miRNA'lar çoğu zaman pri-miRNA olarak uzun halde oluşturulmaktadır ve daha sonra işlenmektedir. Klasik miRNA oluşum şeklinde, pre-miRNA'lar Exportin-5 vasıtasıyla sitoplazmaya taşınmaktadır. Hücre sitoplazmasında ikincil stem-loop halde bulunan pre-miRNA'lar RNAse III endonükleaz Dicer tarafından işlenmektedir. Dicer, TRBP protein ile birlikte geçici miRNA/miRNA dubleks yapısını oluşturmaktadır **(**6). Daha sonra miRNA/miRNA dubleks yapısı büyük bir protein kompleksi olan RISC kompleksine yüklenmektedir ve tek zincirli olgun miRNA bu komplekse dahil olarak hedef mRNA'lara taşınmaktadır (7).

miRNA ve LKa: Moleküler araştırma tekniklerindeki özellikle son 10-15 yıl içerisinde meydana gelen hızlı ilerlemelere paralel olarak LKa ve miRNA ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların sayısında önemli oranda artış olmuştur. miRNA mikrodizin yönteminin geliştirilmesiyle LKa'lı hastaların tümör ve normal larenks doku örnekleri ve kanser hücre hatlarında miRNA ifade profilleri çokça araştırılmıştır (8). Bu mikrodizin çalışmalarından birisi olan Cao ve ark.'nın yaptığı çalışmada kanserli doku ve normal doku örneklerinde miR-21, miR-93, miR-205 ve miR-209'un da dahil olduğu 26 miRNA'nın anlamlı şekilde artmış olarak ifade edildiği görülmüştür. Yine aynı çalışmada miR-125 ve miR-145'in de dahil olduğu 3 miRNA'nın ifadesinin tümör örneklerinde anlamlı şekilde azaldığını tespit edilmiştir (9). Koichiro S. ve arkadaşlarının (10) yaptıkları bir diğer çalışmada miR-196a'nın LKa hücreleri ve stroma hücrelerinde anormal ifade düzeyine sahip olduğu gösterilmiş ve bu miRNA'nın LKa tanısında potansiyel bir tanı belirteci olabileceği vurgulanmıştır. LKa ve miRNA ilişkisine örnek olarak verilebilecek bir başka çalışma ise Ayaz L. ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmadır. İlgili çalışmada 5 tane miRNA'nın (miR-331-3p, miR-603, miR-1303, miR-660-5p ve miR-212-3p) kanser hücrelerindeki ifadelerinin anlamlı şekilde artmış olduğu gösterilmiş ve bu 5 miRNA'nın LKa'da girişimsel olmayan bir tanı belirteci olabileceği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada, yine mikrodizin ve sonrasında yapılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrulama neticesinde, LKa kanserli doku örneklerinde miR-21-3p ve miR-106-3p'nin ifade artışının olduğu görülmüş, let-7f-5p, miR-10a-5p, miR-125a-5p, miR-144-3p, miR-195-5p ve miR-203 miRNA'larının ifadelerinde ise anlamlı düzeyde azalmanın olduğu saptanmıştır (12). LKa'da ifade seviyeleri anlamlı şekilde değişen diğer bazı miRNA'lar ise Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bunların yanı sıra, tümör dokusu içinde çok az sayıda bulunmasına rağmen çok sayıda tümör dokusu içerisindeki farklılaşmış tümör hücrelerinin oluşturulmasından sorumlu olan ve kanseri başlatan hücreler olarak kabul edilen kanser kök hücrelerinin (KKH) kendilerine özgü miRNA ifadesine sahip

Tablo 2. LKa ile ilişkili TsmiR (ifade düzeyi azalmış) miRNA'ların hedef genleri ve hücrelerdeki etki mekanizmalarının gösterildiği çalışmalardan bazıları

miRNA	Hedef Gen	Etki Şekli	Kaynak
miR-34a	Survivin	Proliferasyon ve hücre döngü kontrolü	(43)
miR-138	MAPK-6	Proliferasyon	(44)
miR-34c	C-Met	Proliferasyon ve İnvazyon	(45)
miR-126	Camsap1	Agregasyon	(46)
miR-139	CXCR4	Proliferasyon ve metastaz	(47)
miR-203	ASAP1	Proliferasyon, invazyon, apoptoz, hücre döngüsü kontrolü	(48)
miR-299–3p	hTERT	Proliferasyon	(49)
miR-370	Fox-M1	Proliferasyon	(50)
miR-519a	HuR, COX-2	Proliferasyon, hücre döngüsü kontrolü	(51)
miR-874	HDAC1	Proliferasyon, hücre döngüsü kontrolü ve apoptoz	(52)
miR-154	GALNT7	Proliferasyon, Migrasyon	(53)
miR-4497	GBX2	Proliferasyon, Apoptoz	(54)
miR-497	PlexinA4	İnvazyon	(55)

Tablo 3. LKa ile ilişkili onkomiR özellikli (ifade düzeyi artmış) miRNA'ların hedef genleri ve hücrelerdeki etki mekanizmalarının gösterildiği çalışmalardan bazıları

miRNA	Hedef Gen	Etki Şekli	Kaynak
miR-19a	TIMP2	Apoptoz	(56)
miR-106b	RUNX3	Proliferasyon ve İnvazyon	(57)
miR-205	CDK2AP1	Migrasyon	(58)
miR-1297	PTEN	Proliferasyon ve Migrasyon	(59)
miR-744-3p	PDCD4, PTEN	Migrasyon, İnvazyon	(60)
miR-155	SOCS1, STAT3	Proliferasyon, İnvazyon	(61)

oldukları bilinmektedir. Mikrodizin yöntemini kullanarak yaptığımız çalışmaların birisinde LKa hastalarından elde edilen KKH benzeri CD133 pozitif ve kontrol CD133 negatif LKa hücrelerindeki miRNA'ların ifadeleri karşılaştırılmış ve miR-26b, miR-203, miR-200c ve miR-363-3p'nin ifadelerinin CD133 pozitif hücrelerde anlamlı şekilde azalmış olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda LKa hücreleri içerisindeki KKH benzeri CD133 pozitif hücrelerin kendilerine özgü miRNA profiline sahip oldukları gösterilmiştir (13).

Bir diğer çalışmamızda ise sağlıklı bireylerin kan örnekleri ile LKa'lı hastaların ameliyat öncesindeki plazma örneklerinde miR-221 ifadesi araştırılmış ve hasta grubunun plazma örneklerinde miR-221'in ifadesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada, LKa hastalarının ameliyat öncesi ve sonrası plazma örneklerinde miR-221'in ifade durumu araştırılmış ve ameliyat sonrasında miR-221'in ifadesinin tekrardan azaldığı tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda miR-221'in LKa'da biyobelirteç adayı olabileceği vurgulanmıştır (14).

TSmiR'ler ve OnkomiR'ler: Hedefledikleri onkogenlerin ifadelerini kontrol eden miRNA'lar tümör baskılayıcı miRNA'lar (TSmiR) olarak adlandırılmaktadır. Tümör baskılayıcı miRNA'ların ifade düzeylerinin azalması, ilgili miRNA'ların hedefledikleri onkogenlerin ifadelerinin artmasına yol açabileceğinden bu miRNA'lar kanser oluşumuna neden olabilmektedir. OnkomiR olarak adlandırılan miRNA'lar ise tümör baskılayıcı genlerin ifadelerinin baskılanmasında görevlidirler. OnkomiR ifadesinin artışı hedef tümör baskılayıcı genlerinin ifadelerini baskılayabileceğinden yine kanserin gelişimine neden olabilmektedir. Bu durum miRNA çeşidine ve ifade edildiği hücre tipine ve kanser türüne bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, hematolojik kanserlerin çoğunda onkomiR olarak görev alan miR-125b'in solid tümörlerin çoğunda TSmiR olarak görev yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca bazı miRNA'lar hem tümör baskılayıcı genleri hem de onkogenleri hedefleyebilmektedirler. Bundan dolayı miRNA'ların hedef genleri ile ilgili yapılan fonksiyonel çalışmaların önemi büyüktür (15). LKa ile ilişkili olarak gerek TSmiR gerekse de onkomiR

olan ve ifade seviyesinin normal hücrelerden farklı şekilde olduğu gösterilen birçok miRNA bildirilmiştir.

TSmiR'ler ve LKa: miR-33a çok sayıdaki kanserde TSmiR olarak görev yaptığı bildirilen bir miRNA'dır. miR-33a intronik bir miRNA'dır ve SREBF2 geni içinde yer almaktadır. Yakın zamanda yaptığımız bir çalışmada miR-33a'nın LKa ile ilişkisi araştırılmış ve bu miRNA'nın LKa'da da TSmiR olarak görev yaptığı tarafımızca gösterilmiştir. İlgili çalışmada LKa hücre hattı olan Hep-2 hücrelerine miR-33a transfeksiyonu yapılarak miR-33a'nın PIM1 geninin 3'UTR bölgesine bağlandığı ve genin ifadesini inhibe ederek hücre proliferasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir (16). En önemli TSmiR'lerden olan miR-34a ve miR-34c de LKa'da TSmiR olarak görev yapan miRNA'lardandırlar. Yapılan çalışmalarda bu miRNA'ların LKa'da GALNT7'yi hedefleyerek kanser sürecine katkıda bulunabilecekleri bildirilmiştir (17). LKa ve TSmiR'ler arasındaki ilişkiyi açıklayan diğer bazı çalışmalar şu şekildedir;

❖ Hep-2 hücre hattında miR-1'in Fibronectin 1 genini baskılayarak migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (18).

❖ miR-129-5p'nin STAT3 ifade seviyesini direkt etkileyerek LKa gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir (19).

❖ miR-206'nın ifade seviyesindeki azalışın VEGF ifade seviyesini etkileyerek LKa'da hücre bölünmesini artırdığı gösterilmiştir (20).

❖ Guo Y. ve ark.'nın (21) yaptıkları çalışmada miR-24'ün ifade düzeyinin LKa dokusunda anlamlı derecede azalmış olduğu görülmüş ve çalışmanın devamında Hep-2 hücre hattında ektopik miR-24 ifadesinin S100A8 genini translasyonel seviyede etkilediği gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda miR-24'ün LKa'da TSmiR olarak görev yaparak hücre çoğalmasının durdurulmasında ve invazyonun engellenmesinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır.

TSmiR'lerin hedef genlerini etkileyerek LCa' gelişimine katkı sağladığı bildirilen diğer önemli çalışmalar Tablo 2'de belirtilmiştir.

OnkomiR'ler ve LKa: LKa dokusunda ifade seviyesi yüksek olarak bulunan miR-21'in bir tümör baskılayıcı gen olan BTG2'yi hedeflediği gösterilmiş ve bu hedef genin ifadesinin LKa dokusunda azaldığı bildirilmiştir. Dahası, miR-21 kaybının Hep-2 hücre hattında hücre çoğalmasını durdurduğu gösterilmiştir (22). Wang ve ark.'nın (23) LKa hastalarında yaptıkları çalışmada ise serum ekzozomal miR-21'in ifade düzeyinin anlamlı derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. miR-27a'nın LKa'da OnkomiR olarak görev alan bir miRNA olduğu ve PLK2 genini hedeflediği Tian Y. ve ark. (24) tarafından gösterilmiştir.

❖ Primer larenks kanser hücrelerinde ve ileri seviyedeki LKa hastalarında miR-129-5p'nin ifade seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu verinin üzerine Hep-2 hücre hattında ve BALB/c fareleri ile yapılan *in vitro/in vivo* çalışmalar sonucunda miR-129-5p'in baskılanmasının APC genini üzerinden hücre büyümesini engellediği ve apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. (25)

❖ miR-93 MCM7 geninin 13. intronunda yer almaktadır. Bu miRNA'nın ifade seviyesini daha önceki çalışmalarında LKa dokusunda anlamlı derecede artmış olduğunu gösteren Xiao X. ve ark. (26), daha sonraki çalışmalarında bu artışın hangi moleküler mekanizmalar kullanılarak gerçekleştiğini araştırmışlardır. İlgili çalışmada miR-93'ün hedef geni olan CCNG2'nin protein seviyesinin LKa'da kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu gösterilmiştir. miR-93' ün CCNG2 genini baskılayarak ifade seviyesini azaltıp kanser gelişimine katkıda bulunduğu ayrıntılı bir çalışma ile gösterilmiştir.

❖ LKa'da OnkomiR olarak görev alan bir başka miRNA da miR-23a'dır. Bu miRNA'nın APAF-1 genini hedefleyerek kanser sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (27).

❖ Wu H ve ark.'nın (28) Hep-2 hücre hattı ile yaptıkları çalışmada onkomiR özellik gösteren miR-16 susturulmasıyla hücre adezyon kapasitesinin azaldığı tespit edilmiştir. miR-16 artışının Zyxin geninin ekspresyonunun azalmasına neden olduğu ve bu şekilde kanser sürecine katkı sağladığı vurgulanmıştır.

❖ Bir diğer çalışmada da miR-301a-3p'nin LKa'da tümör baskılayıcı olarak görev yapan Smad4 genini hedeflediği bulunmuş ve OnkomiR özellik sergileyen bu miRNA'daki ifade artışının epitelyal mezenkimal geçişi artırarak kanser gelişim sürecinin parçası olabileceği bildirilmiştir (29).

OnkomiR'lerin hedef genlerini etkileyerek LKa gelişimine katkı sağladığı bildirilen diğer önemli çalışmalar Tablo 3'de belirtilmiştir.

LKa'da miRNA İfade Değişiminin Olası Mekanizmaları: miRNA'ların ifade değişimine hem genetik hem de epigenetik faktörler neden olabilmektedir. Örneğin miRNA'ları oluşturan gende bir nükleotid değişimi, oluşacak olan olgun miRNA'nın ifade seviyesinde değişikliğe neden olabilmektedir (30). Benzer şekilde DNA metilasyonu, histon modifikasyonları gibi epigenetik faktörler de bu anormal değişime neden olabilmektedirler (31). Örneğin bir miRNA'yı kodlayan genin promotör kısmında hipermetilasyon oluşursa ilgili genden oluşacak olgun miRNA ifadesinde anormal şekilde azalma meydana gelebilir (32). Birçok enzimin de yine miRNA ifade seviyesini etkileyebileceği

bildirilmiştir. Örneğin midedeki pepsin enziminin LCa'da birçok miRNA'nın anormal ekspresyonuna neden olabileceği vurgulanmıştır. Baş boyun kanserlerinde pepsin enziminin 22 tane miRNA'nın ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (33).

Sitoplazmada yer alan ve miRNA işlenmesinde oldukça önemli görev üstlenen Dicer da anormal miRNA ifadelerinin bir diğer nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Dicer enziminin ifadesinin artması veya azalmasına bağlı olarak çok sayıda miRNA'nın ifadesinin değişebildiği ve böylelikle LKa'nın gelişimine neden olabildiği bildirilmiştir (34).

Sonuç olarak, DNA'nın yapısının Watson ve Crick tarafından 1953 yılında keşfedilmesinden bugüne kadar moleküler biyolojide çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. miRNA'ların kısa bir süre önce keşfedilmesi bu süreçteki en önemli gelişmelerden birisini oluşturmuştur (35). Günümüzde, başta kanser olmak üzere çok sayıda hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde merkezi rol oynayan miRNA'lar hak ettiği konuma bilim dünyasının yaşına göre oldukça kısa sayılabilecek bir zaman içerisinde ulaşmıştır. Bu çalışmada da belirtildiği gibi yüzlerce kanser türünden biri olan LKa'da bile yüzden fazla miRNA'nın ifadesinin değişerek kanser sürecine katkı sağladığı tespit edilmiştir. Bu kadar kısa bir sürede kat edilen mesafeye bakıldığında yakın gelecekte hem LKa'nın hem de diğer hastalıkların erken teşhisinde ve tedavisinde miRNA'ların yine çok önemli rol oynayacağı açıktır. miRNA'ların hangi genleri hedefleyerek hangi yolaklar üzerinde etkili olduğunun bilinmesi hastalıkların oluşum ve gelişimlerini öğrenmek açısından kritik öneme sahiptir. Hangi miRNA'ların ifadelerinin nasıl değiştiği ve hangi genlerin hedeflenerek LKa sürecine katkıda bulundukları ile ilgili güncel bilgileri içeren bu çalışmanın LKa ve miRNA konusu üzerine araştırma yapan veya araştırma yapmak isteyen araştırmacılara yardımcı olacağını umut ediyoruz.

Kaynaklar

1. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and physiology of the larynx. Otolaryngol Clin North Am 2006; 39(1): 1-10.
2. Li P, Liu H, Wang Z, et al. MicroRNAs in laryngeal cancer: implications for diagnosis, prognosis and therapy. Am J Transl Res 2016; 8(5): 1935-1944.
3. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. CA Cancer J Clin 2017; 67(1): 31-50.
4. Nachalon Y, Cohen O, Alkan U, Shvero J, Popovtzer A. Characteristics and outcome of laryngeal squamous cell carcinoma in young adults. Oncol Lett 2016; 13(3): 1393-1397.
5. Cancer Statistics Factsheets 2018 National Cancer Institute https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ (ET: 08.03.2019)
6. Hammond SM. An overview of microRNAs. Adv Drug Deliv Rev 2015; 29(87): 3-14.
7. Karagün BŞ, Antmen B, Şaşmaz İ, Kılınç Y. Micro RNA and Cancer. Journal of Turkish Clinical Biochemistry 2014; 12(1): 45-56.
8. Yu X, Li Z. The role of microRNAs expression in laryngeal cancer. Oncotarget 2015; 6(27): 23297-23305.
9. Cao P, Zhou L, Zhang J, Zheng F, Wang H, Ma D, Tian J. Comprehensive expression profiling of microRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma. Head Neck 2013; 35(5): 720-728.
10. Saito K, Inagaki K, Kamimoto T, Ito Y, Sugita T, Nakajo S, et al. MicroRNA-196a is a putative diagnostic biomarker and therapeutic target for laryngeal cancer. PLoS One 2013; 8(8): e71480.
11. Ayaz L, Gorur A, Yaroglu HY, Ozcan C, Tamer L. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with laryngeal squamous cell carcinoma: potential early- detection markers for laryngeal squamous cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 13(9): 1499-1506.
12. Lu ZM, Lin YF, Jiang L, Chen LS, Luo XN, et al. Micro- ribonucleic acid expression profiling and bioinformatic target gene analyses in laryngeal carcinoma. Onco Targets Ther 2014; 7: 525-533.
13. Karatas OF, Suer I, Yuceturk B, Yilmaz M, Oz B, Guven G, et al. Identification of microRNA profile specific to cancer stem-like cells directly isolated from human larynx cancer specimens. BMC Cancer 2016; 16(1): 853.
14. Yilmaz SS, Guzel E, Karatas OF, Yilmaz M, Creighton CJ, Ozen M. MiR-221 as a pre- and postoperative plasma biomarker for larynx cancer patients. Laryngoscope 2015; 125(12): 377-381.
15. Svoronos AA, Engelman DM, Slack FJ. OncomiR or Tumor Suppressor? The Duplicity of MicroRNAs in Cancer. Cancer Res 2016; 76(13): 3666-33670.
16. Karatas OF. Antiproliferative potential of miR-33a in laryngeal cancer Hep-2 cells via targeting PIM1. Head Neck 2018; 40(11): 2455-2461.

17. Li W, Ma H, Sun J. MicroRNA- 34a/c function as tumor suppressors in Hep- 2 laryngeal carcinoma cells and may reduce GALNT7 expression. Mol Med Rep 2014; 9(4): 1293-1298.
18. Wang F, Song G, Liu M, Li X, Tang H. miRNA-1 targets fibronectin1 and suppresses the migration and invasion of the HEp2 laryngeal squamous carcinoma cell line. FEBS Lett 2011; 58(5): 3263-3269.
19. Shen N, Huang X, Li J. Upregulation of miR-129-5p affects laryngeal cancer cell proliferation, invasiveness, and migration by affecting STAT3 expression. Tumour Biol 2016; 3(7): 1789-1796.
20. Zhang T, Liu M, Wang C, Lin C, Sun Y, Jin D. Down-regulation of MiR-206 promotes proliferation and invasion of laryngeal cancer by regulating VEGF expression. Anticancer Res 2011; 3(1): 3859-3863.
21. Guo Y, Fu W, Chen H, Shang C, Zhong M. miR-24 functions as a tumor suppressor in Hep2 laryngeal carcinoma cells partly through down-regulation of the S100A8 protein. Oncol Rep 2012; 2(7): 1097-1103.
22. Liu M, Wu H, Liu T, Li Y, Wang F, Wan H, et al. Regulation of the cell cycle gene, BTG2, by miR-21 in human laryngeal carcinoma. Cell Res 2009; 1(9): 828-837.
23. Wang J, Zhou Y, Lu J, Sun Y, Xiao H, Liu M, et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma. Med Oncol 2014; 31(9): 148.
24. Tian Y, Fu S, Qiu GB, Xu ZM, Liu N, Zhang XW, et al. MicroRNA-27a promotes proliferation and suppresses apoptosis by targeting PLK2 in laryngeal carcinoma. BMC Cancer 2014; 1(8): 14-678.
25. Li M, Tian L, Wang L, Yao H, Zhang J, et al. Down- regulation of miR-129-5p inhibits growth and induces apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma by target- ing APC. PLoS One 2013; 8(10): e77829.
26. Xiao X, Zhou L, Cao P, Gong H, Zhang Y. MicroRNA-93 regulates cyclin G2 expression and plays an oncogenic role in laryngeal squamous cell carcinoma. Int J Oncol 2015; 46(1): 161-174.
27. Zhang X-W, Liu N, Chen S, et al. Upregulation of microRNA-23a regulates proliferation and apoptosis by targeting APAF-1 in laryngeal carcinoma. Oncology Letters 2015; 10(1): 410-416.
28. Wu H, Liu T, Wang R, Tian S, Liu M, et al. MicroRNA-16 targets zyxin and promotes cell motility in human laryngeal carcinoma cell line HEp-2. IUBMB Life 2011; 63(2): 101-108.
29. Lu Y, Gao W, Zhang C, Wen S, Huangfu H, Kang J, et al. Hsa-miR-301a-3p Acts as an Oncogene in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma via Target Regulation of Smad4. J Cancer 2015; 6(12): 1260-1275.
30. Jin Y, Lee CG. Single Nucleotide Polymorphisms Associated with MicroRNA Regulation. Biomolecules 2013; 3(2): 287-302.
31. Singh PK, Campbell MJ. The Interactions of microRNA and Epigenetic Modifications in Prostate Cancer. Cancers (Basel) 2013; 5(3): 998-1019.
32. Chen WS, Leung CM, Pan HW, Hu LY, Li SC, Ho MR, et al. Silencing of miR-1-1 and miR-133a-2 cluster expression by DNA hypermethylation in colorectal cancer. Oncol Rep 2012; 28(3): 1069-1076.
33. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. Laryngoscope 2012; 122(6): 1317-1325.
34. Gao C, Li X, Tong B, Wu K, Liu Y, Anniko M, et al. Up-regulated expression of Dicer reveals poor prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. Acta Otolaryngol 2014; 134(9): 959-963.
35. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. MicroRNAs and cancer. Dicle Medical Journal 2011; 38(1): 113-120.
36. Cao P, Zhou L, Zhang J, Zheng F, Wang H, et al. Comprehensive expression profiling of microRNAs in laryn- geal squamous cell carcinoma. Head Neck 2013; 35(5): 720-728.
37. Karatas OF, Suer I, Yuceturk B, Yilmaz M, Hajiyev Y, Creighton CJ, et al. The role of miR-145 in stem cell characteristics of human laryngeal squamous cell carcinoma Hep-2 cells. Tumour Biol 2016; 37(3): 4183-4192.
38. Lu ZM, Lin YF, Jiang L, Chen LS, Luo XN, et al. Micro- ribonucleic acid expression profiling and bioinformatic target gene analyses in laryngeal carcinoma. Onco Targets Ther 2014; 7: 525-533.
39. Wang Y, Chen M, Tao Z, Hua Q, Chen S, et al. Identification of predictive biomarkers for early diagnosis of larynx carcinoma based on microRNA expression data. Cancer Genet 2013; 206(9-10): 340-346.
40. Cybula M, Wieteska Ł, Józefowicz-Korczyńska M, Karbownik MS, Grzelczyk WL, Szemraj J. New miRNA expression abnormalities in laryngeal squamous cell carcinoma. Cancer Biomark 2016; 16(4): 559-568.
41. Tai J, Xiao X, Huang ZG, Yu ZK, Chen XH, et al. [MicroRNAs regulate epithelial-mesenchymal transition of supraglottic laryngeal cancer]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2013; 48(6): 499-503.
42. Yu X, Li Z. The role of microRNAs expression in laryngeal cancer. Oncotarget

2015; 6(27): 23297-23305.

43. Shen Z, Zhan G, Ye D, Ren Y, Cheng L, et al. MicroRNA- 34a affects the occurrence of laryngeal squamous cell car- cinoma by targeting the antiapoptotic gene survivin. Med Oncol 2012; 29(4): 2473-2480.
44. Zhou YH, Huang YY, Ma M. MicroRNA-138 inhibits proliferation and induces apoptosis of laryngeal carcinoma via targeting MAPK6. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22(17): 5569-5575.
45. Cai KM, Bao XL, Kong XH, Jinag W, Mao MR, et al. Hsa- miR-34c suppresses growth and invasion of human laryn- geal carcinoma cells via targeting c-Met. Int J Mol Med 2010; 25(4): 565-571.
46. Sun X, Wang ZM, Song Y, Tai XH, Ji WY, et al. MicroRNA-126 modulates the tumor microenvironment by targeting calmodulin-regulated spectrin-associated protein 1 (Camsap1). Int J Oncol 2014; 44(5): 1678-1684.
47. Luo HN, Wang ZH, Sheng Y, Zhang Q, Yan J, et al. MiR- 139 targets CXCR4 and inhibits the proliferation and metas- tasis of laryngeal squamous carcinoma cells. Med Oncol 2014; 31(1): 789.
48. Tian L, Li M, Ge J, Guo Y, Sun Y, et al. MiR-203 is down- regulated in laryngeal squamous cell carcinoma and can suppress proliferation and induce apoptosis of tumours. Tumour Biol 2014; 35(6): 5953-5963.
49. Li M, Chen SM, Chen C, Zhang ZX, Dai MY, et al. microRNA299-3p inhibits laryngeal cancer cell growth by targeting human telomerase reverse transcriptase mRNA. Mol Med Rep 2015; 11(6): 4645-4649.
50. Yungang W, Xiaoyu L, Pang T, Wenming L, Pan X. miR- 370 targeted FoxM1 functions as a tumor suppressor in laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC). Biomed Pharmacother 2014; 68(2): 149-154.
51. Shen Z, Zhan G, Deng H, Ren Y, Ye D, et al. MicroRNA-519a demonstrates significant tumour suppressive activity in laryngeal squamous cells by targeting anti-carcinoma HuR gene. J Laryngol Otol 2013; 127(12): 1194-1202.
52. Nohata N, Hanazawa T, Kinoshita T, Inamine A, Kikkawa N, et al. Tumour-suppressive microRNA-874 contributes to cell proliferation through targeting of histone deacetylase 1 in head and neck squamous cell carcinoma. Br J Cancer 2013; 108(8): 1648-1658.
53. Niu JT, Zhang LJ, Huang YW, Li C, Jiang N, Niu YJ. miR-154 inhibits the growth of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting GALNT7. Biochem Cell Biol 2018; 96(6): 752-760.
54. Chen X, Zhang L, Tang S. MicroRNA-4497 functions as a tumor suppressor in laryngeal squamous cell carcinoma via negatively modulation the GBX2. Auris Nasus Larynx 2019; 46(1): 106-113.
55. chenNiu JT, Liu SG, Huang YW, Li C. [The effect of miR-497 on laryngeal squamous cell carcinoma invasion through modulating PlexinA4]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2018; 53(2): 124-130.
56. Wu TY, Zhang TH, Qu LM, Feng JP, Tian LL, et al. MiR- 19a is correlated with prognosis and apoptosis of laryngeal squamous cell carcinoma by regulating TIMP-2 expression. Int J Clin Exp Pathol 2013; 7(1): 56-63.
57. Xu Y, Wang K, Gao W, Zhang C, Huang F, et al. MicroRNA-106b regulates the tumor suppressor RUNX3 in laryngeal carcinoma cells. FEBS Lett 2013; 587(19): 3166-3174.
58. Zhong G, Xiong X. miR-205 promotes proliferation and invasion of laryngeal squamous cell carcinoma by suppressing CDK2AP1 expression. Biol Res 2015; 29: 48:60.
59. Li X, Wang HL, Peng X, Zhou HF, Wang X. miR-1297 mediates PTEN expression and contributes to cell pro- gression in LSCC. Biochem Biophys Res Commun 2012; 427(2): 254-260.
60. Li JZ, Gao W, Lei WB, Zhao J, Chan JY, Wei WI, Ho WK, Wong TS. MicroRNA 744-3p promotes MMP-9-mediated metastasis by simultaneously suppressing PDCD4 and PTEN in laryngeal squamous cell carcinoma. Oncotarget 2016; 7(36): 58218-58233.
61. Zhao X, Zhang W, Liang H, Ji W. Overexpression of miR-155 promotes proliferation and invasion of human laryngeal squamous cell carcinoma via targeting SOCS1 and STAT3. PLoS One 2013; 8(2): e56395.