Derleme

Over kanserinde mikro RNA'lar

MICRO RNAS IN OVARIAN CANCER

Hüsnü Töre YAVUZSEN[1], Safiye AKTAŞ[2], Hasan Bahadır SAATLİ[3], Zekiye SULTAN ALTUN[2]

[1]Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın-Doğum Bölümü
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

ÖZ

Over kanseri, kadınlarda beşinci en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Over kanseri tanısı ve tedavisinin izlemi için günümüzde jinekolojik muayene, ultarason ile değerlendirme ve CA-125 gibi serum tümör belirteçlerinin ölçümü kullanılmaktadır. Ancak hastalığın tanısı ve tedavisi için yol gösterebilecek yeni biyobelirteçlere yoğun bir ihtiyaç bulunmaktadır. Kısa, protein kodlamayan RNA'lar olan mikroRNA'lar (miRNA), özellikle kanser biyobelirteci olarak yararı kanıtlanabilecek, stabil endojen RNA'lardır. Bu derleme kapsamında over kanserinde miRNA'ların bugüne dek yapılan çalışmalardaki rolünün irdelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, mikroRNA, biyobelirteç

ABSTRACT

Ovarian cancer is the fifth most common death cause from cancer among women. Currently, gynecological examination, evaluation with ultrasound and serum measurements of tumor markers such as CA-125 are used for the diagnosis and monitorization of treatment for ovarian cancer. However, there is an intense need for new biomarkers that can guide the diagnosis and treatment of the disease. MicroRNAs (miRNAs), short, protein-coding RNAs, are stabilizing endogenous RNAs which may prove to be particularly useful biomarkers in cancer. In this review, it is aimed to investigate the role of miRNAs in ovarian cancer studies conducted to date.

Kevwords: Ovarian cancer, microRNA, biomarkers

Hüsnü Töre YAVUZSEN
Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın-Doğum Bölümü, İZMİR
orcid.org/0000-0003-2548-0453

Over kanseri kadınlarda sık görülen jinekolojik malignelerden biridir ve ölüm nedeni olarak jinekolojik kanserler arasında 5. sırada gelir (1). Beş yıllık sağkalım oranı %30-90 arasında olup, sağkalım tanı anındaki evresine bağlıdır (2). Hastaların %59'una metastatik evrede teşhis konulur ve yüksek mortalite oranlarının bir nedeni, erken teşhis metodlarındaki yetersizliktir. İlerlemiş ve opere olamayacak over kanseri için şu an için standart tedavi, neo-adjuvan kemoterapi ardından interval cerrahilerdir. Tedavilerdeki gelişmelere rağmen çoğu

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2019;33(1): 93 - 101
doi: 10.5505/deutfd.2019.24381

Gönderim tarihi: 19.09.2018
Kabul tarihi: 26.10.2018

hastada ilerleyen dönemlerde nüks ve tedavilere bağlı dirençle karşılaşılır. Over kanseri için tanı araçları; pelvik muayene, vajinal ultrason ve serum Kanser Antijeni-125 (CA-125) düzeyinin ölçümleridir. Bununla birlikte kullanılan bu yöntemler sıklıkla erken evrede tanı için yeterli olmamaktadır. Erken evre ya da tanıda özellikle yüksek riskli hastaların saptanması için yeni belirteçlere gereksinim bulunmaktadır. Bu nedenle over kanserinin tanı, tedavi ya da takip stratejilerini belirleme açısından geçerli/güvenilir belirteçlerin ortaya konmasına olan ihtiyaç devam etmektedir.

Mikro RNA:

Son yıllarda çeşitli biyolojik süreçleri etkileme ve patolojik durumlarda önemli düzenleyici rolleri olmaları nedeniyle mikro RNA'lar (miRNA/miR) kanser alanında oldukça yoğun ilgi odağı olmuştur. miRNA'lar ilk olarak Caenorhabditis Elegans adı verilen bir solucanda bulunmuş ve daha sonra insanları da kapsayan çoğu canlıların genomunda keşfedilmiştir. miRNA'lar; küçük, kodlamayan ve 15-20 nükleotid uzunluğunda stabil endojen RNA'lardır (3). Biyolojide gen düzenlenmesi, konvansiyonel olarak çoğunlukla DNA/mRNA/proteinin merkezi yoluyla protein kodlayan genler olan mRNA'lar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte, tüm genom sekanslama çalışmalarında, toplam RNA molekülünün yaklaşık olarak %1,5'luk kısmını protein kodlamadan sorumlu genomun oluşturduğu, çok büyük bir kısmını ise protein kodlamayan RNA (npcRNA; protein kodlamayan RNA) olarak adlandırılan kodlamayan düzenleyici elemanların oluşturduğu gösterilmiştir. npcRNA'lar nükleotid uzunluklarına göre miRNA, küçük interfere edici RNA (siRNA) ve P-element-induced Wimply Testis PIWI etkileşim RNA (piRNA) gibi gruplanır.

Araştırmalarda miRNA'ların insan genomunun yaklaşık %1-5'inden sorumlu olduğunu ve protein kodlayan genlerin en azından %30'unu kontrol ettiğini ortaya çıkarmıştır (4). Ayrıca, miRNA'lar her ne kadar direkt olarak proteinin kodlanmasını sağlamasa da hedefi olan 5-6 gen (mRNA) üzerinden protein kodlanmasını sağlayarak, gen ifadelerini kontrol edebilme özelliğine sahiptir.

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi kanser alanında da miRNA'lar yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Karsinogenezis, hücre siklusu, proliferasyon, diferansiyasyon, anjiyogenezis ve apoptoz gibi kanserin oluşum süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynadığı ve klinik çalışmalarda hastalık prognozu ve tedavi süreçlerinde prediktif olarak rol oynayabileceği literatürde belirtilmektedir (5-7). Kanser hücreleri, anormal büyüme ve apoptozdan kaçış ile normal hücreden farklılaşır ve benzer olmayan ekspresyon paternine sahip hücrelere dönüşmektedir. Mikro RNA'ların hücresel gen ekspresyonunu transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviyede düzenlediği düşünülmektedir (8). Mikro RNA'lar hedef genin düşük özgüllükte bağlanmasına, mRNA yıkımına ve translasyonel inhibisyonuna neden olabileceği için, miRNA'lar gen ifadesinin kontrolünde önemli rollere sahiptir (9-10). Çeşitli kanserlerde bazı miRNA'ların onkogen, bazılarında ise tümör baskılayıcı gen gibi işlev görmesi, tümörün ilerlemesi, invazyon ve metastazında düzenleyici rollerini olduğunu göstermektedir.

Mikro RNA ve Over Kanseri:

Mikro RNA'lar hedef genlerin tümör oluşumundaki rollerine dayanarak onkojenik veya tümör baskılayıcı miRNA'lar olarak isimlendirilirler. Onkogenleri hedef alanlar tümör oluşumunu onkogenleri baskılayarak engeller ve bu nedenle tümör baskılayıcı olarak adlandırılırken, onkogenik miRNA'lar da tümör baskılayıcı genlerin inhibitörleri olarak tanımlanır. Tümör baskılayıcı fonksiyon gösteren bir miRNA'nın azalması ya da delesyonu tümör oluşumuna yol açar. Olgun miRNA seviyesindeki azalma ya da kaybolması miRNA biyogenez basamaklarında defetler oluşturmaktadır. Bu da onkogen ürünü olan miRNA'ların traslasyonuyla sonuçlanır. Farklı kanser türlerinde ekspresyonları artan onkogenik miRNA'lar onkomiR olarak isimlendirilir ve tümör baskılayıcı veya hücre farklılaşmasını kontrol eden genleri etkileyerek tümör gelişimine neden olurlar (9).

İlk olarak miRNA'lar, Zhang ve ark. tarafından insan kanserlerinde (over, meme ve melanoma kanser örneklerinde) tanımlanmıştır (11). Çalışmalarında over kanseri olgularının %23,9'unda mir-15a ve mir-16-1 içeren bölgelerin bir kopya sayısı kaybını normal ve over kanseri

doku örneklerinde tanımlamışlardır. 13q14 kromozom bölgesinde yer alan mir-15a ve mir-16-1 genleri birçok kanser türlerinde kilit rol alan Bcl-2 (B hücreli lenfoma 2) genini hedefleyerek apoptotik bir yanıt oluşturur. Bu nedenle tümör baskılayıcı gen olarak fonksiyon görür. Bununla birlikte over kanserinde miRNA'ların rolünü araştıran birçok yayın bulunmaktadır (12-28). Wyman ve arkadaşlarının çalışmasında, over kanseri hücre kültürlerinde 6 farklı miRNA ekspresyonu (miR-2114, miR-2115, miR-2116, miR2117, miR-449 ve miR-548q) daha bulunmuş ve farklı histolojilerinde de ekspresyonlarının olduğunu gösterilmiştir (15). miR-449'un özellikle seröz, miR-499-5q/miR-375, miR196a, miR196b ve miR-182'nin endometroid ve miR-486-5q, miR-144, miR-30a, miR-199a-5p şeffaf hücreli histolojide salındığını göstermişlerdir. Shahab ve arkadaşlarının çalışmasında, 20 tanesinin yeni bulunduğu toplam 59 miRNA'nın farklı ekspresyonları normal over dokusu ve over kanseri yüzey epitel hücrelerinde farklı ekspresyonlarda tanımlanmıştır (29). Nam ve arkadaşları da, seröz over karsinomlarında 20 miRNA'nın 11'nin aşırı, 12'sinin az eksprese edildiğini bulmuşlardır (13). Iorio ve arkadaşları over kanseri dokusunda normal dokuya göre farklı miRNA ekspresyonların olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (14). miR141, 200a, 200b ve 200c aşırı eksprese olurken, miR125b1, 140, 145 ve 199a az eksprese edildiği saptanmıştır (14). miR-200a ve 200c tüm over kanserinin histolojik tiplerinde aşırı düzeyde salınırken, miR22b, 141 az eksprese edildiği gösterilmiştir. Bir başka son yıllarda yapılan çalışmada yüksek dereceli seröz over kanseri dokularında normal doku ile karşılaştırıldığında 59 farklı salınım özelliği olan miRNA saptanmış ve bunlardan 20 tanesi yeni keşfedilmiştir (30). Yine başka bir çalışmada 1156 tane düzensiz miRNA tanımlanmıştır (31). Over kanseri hastalarının çoğunda miR-141, miR-200a, miR-200c ve miR-3613 anlamlı olarak yükselirken, miR-1, miR-133a ve miR-451 daha az sentezlenmiştir. Resnick ve arkadaşları, over kanseri hastalarının serumlarında farklı olarak ifade edilen miRNA'ları araştırmış ve miR-21, miR-29a, miR-92, miR-93 ve miR-126'nın anlamlı olarak fazla sentezlendiğini, miR-155, miR-127 ve miR- 99b'nin ise az ifade edildiğini göstermişlerdir (21). Ayrıca BRCA1 pozitif olan yüksek dereceli over kanseri olan ve olmayan hastaların dokularının değerlendirildiği bir çalışmada 6 miRNA (miR-126, miR-150, miR-17, miR-20a, miR-106b ve miR-92a) kanser gelişmeyen normal over dokusu ve yüksek dereceli over kanseri hastasını ayırt etmek için yeterince etkili olmuştur (30). Nam ve arkadaşları, miRNA mikroarray yöntemi kullanarak, çeşitli regüle edilmiş miRNA'ları tanımlamışlardır (13). 20 olgunun 17'sinde miR-21 en fazla eksprese olan miRNA oduğu gösterilirken; 19'unda ise miR-125b az eksprese olduğu gösterilmiştir. Tablo I ve II'de doku ve kanda saptanan çeşitli miRNA'lar ve bunların hedef yerleri over kanseri çalışmalarında özet olarak gösterilmiştir.

Tablo I. Dokuda saptanan miRNA'lar

Çalışma	**Histoloji**	**miR**
12	SC	↑ miR-205, miR-429, miR-141 ↓ miR-320a, miR-383
13	SC	↑ miR-200c, miR-141, miR-93 ↓ let-7b, miR-99a, miR-125b
14	Çeşitli doku örnekleri	↑ miR-200a, miR-141 ↓ miR-199a, miR-140, miR-145, miR-125b
15	SC, EC, CCC	↑ miR-126*, miR-195, miR-200b, miR-338-3p, miR-142-3p, miR-200a, miR-200c, miR-378* ↓ miR-100, miR-210, miR-222, miR-409-5p, miR-493, miR-127-3p, miR-22, miR-382, miR-485-5p
16	SC, EC, CCC, MC	↑ miR-30a/30a* CCC, miR-192/194 MC

17	HGSC CCC	↑ miR-141-3p, miR-182-5p, miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200c-3p, miR-205-5p ↓ miR-134, miR-202-3p, miR-383, miR-424-5p, miR-509-5p, miR-509-3-5p ↑ miR-141-3p, miR-182-5p, miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200c-3p, miR-508-5p, miR-509-5p, miR-510, miR-513a-5p, miR514b-5p ↓ miR-383, miR-424-5p
18	SC	↑ Dicer
19	Doku	↓ Dicer, Drosha
20	Doku	↓ Dicer

Kısaltmalar: OC, over karsinomu; SC, seröz karsinom ; CCC, şeffaf hücreli karsinom; MC, musinöz karsinom; HGSC, yüksek dereceli seröz karsinom; EC, endometrioid karsinom; a Ekspresyon seviyeleri miRNAs (kontrolle karşılaştırıldığında)

Tablo II. Vücut sıvılarında saptanan miRNA'lar

Çalışma	**Histoloji**	**miR**
21*	SC, EC, CCC, MC	↑ miR-21, miR-29a, miR-92, miR-93, miR-126 ↓ miR-127, miR-155, miR-99b
22*	SC, EC	↑ miR-30c1* ↓ miR-342-3p, miR-181a*, miR-450b-5p
23*	Çeşitli tiplerde	↑ miR-205 ↓ let-7f
24*	HGSC	↑ miR-200a, miR-200b, miR-200c
25*	SC	↓ miR-132, miR-26a, let-7b,miR-145
26*	SC	↑ miR-1274a, miR-625-3p, miR-720 ↓ miR-106a, miR-126, miR-146a, miR-150, miR-16, miR-17, miR-19b, miR-20a, miR-223, miR-24, miR-92a, miR-106b,miR-191, miR-193a-5p, miR-30b, miR-30a-5p, miR-30c, miR-320, miR-328
27*	SC	↓ let-7i-5p, miR-152, miR-122-5p, miR25-3p
28**	SC, EC, MC	↑ miR-92a ↓ miR-106b

Kısaltmalar: OC, over karsinomu; SC, seröz karsinom ; CCC, şeffaf hücreli karsinom; MC, musinöz karsinom; HGSC, yüksek dereceli seröz karsinom; EC, endometrioid karsinom; a Ekspresyon seviyeleri miRNAs (kontrolle karşılaştırıldığında); * kanda çalışılan; **, idrar örneğinde çalışılan

Biyobelirteç Olarak miRNA'lar ve Over Kanseri:

Tümör kaynaklı eksozomların miRNA'ları da, sağlıklı bireyleri kanserli hastalardan ayırarak, tanı amaçlı biyobelirteçler olarak kullanılabilir (32). Yine, kanser progresyonunda eksozom kökenli miRNA'ların da önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Vaksman ve arkadaşları, over kanseri plevra sıvılarında kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) yöntemi ile analizlerinde miR-210, miR-182, miR-200c, miR-23a ve let-7f seviyelerinin efüzyon örneklerinde yüksek çıkarken, miR-145 ve miR-214'ün azaldığını saptamışlardır (33). Diğer bir çalışmada omental metastazlarda saptanan bazı miRNA'ların normal dokudakilere göre farklı ekspresyonlarının olduğu ve bir ileri hücre hattı çalışmasında bunların sisplatin direncinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (34).

Tedavi alanında miRNA'ların olası uygulamaları, muhtemelen miRNA düzenleyici ağındaki en önemli kısım olan potansiyel hedeflerinin bilgisine dayanır. Deneysel yaklaşımları ve tümör örneklerinin analizini birleştiren birkaç çalışma, miRNA'lar ile bunların over kanserindeki hedefleri arasındaki potansiyel ilişkilerini araştırmıştır (35-53). Bu sonuçlar Tablo III'de özetlenmiştir. Özellikle, miRNA ve hedefleri arasındaki ilişkiyi anlamak her zaman kolay değildir, bu da tahmin edilen ve deneysel olarak gösterilen hedefler arasındaki küçük bağlantılarla kanıtlanmıştır.

Tablo III. Over kanserinde miRNA'ların potansiyel hedefleri

Çalışma	miR	Olgu sayısı	Histoloji	Hedef molekül	Regülasyon	Hücresel fonksiyon
35	15a	38	HGSC	Bmi-1	Negatif	Proliferasyon
35	16	38	HGSC	Bmi-1	Negatif	Proliferasyon
36	21	31	NS	PTEN	Negatif	Hipoksiye direnç
37	21	38	CCC	PTEN	Negatif	Bulunmadı
38	21	24*	SC	PDCD4	Negatif	Ölçülemedi
39	26a	26	SC, EC, CCC, MC	ER alfa	Negatif	Proliferasyon
40	29b	160	SC, CCC, MC	MCL1, MAPK10, ATG9A	Negatif	Ölçülemedi
41	30c-2*	Hücre hattı	-	BCL9	Negatif	Proliferasyon
42	34	83	Çeşitli tipler	MET	Negatif	Proliferasyon, motilite, invazyon
43	124	Hücre hattı	-	P27	Pozitif	Proliferasyon
44	125a	62	SC	ARID3B	Negatif	EMT?
45	125b	28	NS	BCL3	Negatif	Proliferasyon
46	138	78	Çeşitli tipler	SOX4, HIF1 alfa	Negatif	İnvazyon, metastazis
47	181a	23	HGSC	Smad7	Negatif	EMT
48	182	56	HGSC	BRCA1, MTSS1, HMGA2	Negatif Pozitif	İnvazyon, DNA tamir
49	199a	Hücre hattı	-	HIF1 alfa, 2 alfa	Negatif	Hipoksiye direnç

50	200	70	SC, EC, CCC	ZEB1, ZEB2	Negatif	EMT
51	506	92	SC	Slug, Vimentin, E-katedrin	Negatif Pozitif	EMT
52	506	204	Çeşitli tipler	N-katedrin, vimentin, slug, E-katedrin	Negatif Negatif Pozitif	EMT
53	506	92	SC	CDK4/6-FOXM1	Negatif	Proliferasyon

Kısaltmalar: OC, over karsinomu; HGSC, yüksek dereceli seröz karsinom; CCC, şeffaf hücreli karsinom; SC,seröz karsinom; EC, endometroid karsinom; MC, müsinöz karsinom; EMT, epitelyal-mezenkimal geçiş; [a] Doku veya sıvı örnekleri

Epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) kanser progresyonu ve metastazlarda önemli bir basamaktır. Over kanserinde miR200 ailesi, miR-506 bazı hedef noktaları ile EMT inhibisyonu ve anjiogeneziste rol alan önemli regülatörlerdir (50-52).

Mikro RNA'ların diğer bir potansiyel önemli araştırma konuları prediktif ve prognostik belirteç olarak ileri dönemlerde kullanılabilir olmasıdır. Günümüzde kanserin teşhisinde yardımcı olan kan temelli biyobelirteçler düşük duyarlılık göstermektedir. Düzenleyici mRNA ekspresyon profillerinin aksine, doku miRNA biyobelirteçleri kanserin prognozu için ideal olabilirler. Ayrıca plazmadaki miRNA'lar stabiliteleri nedeniyle özellikle önemli olabilir ve tedavi yanıtında predikte edici olarak kullanılabilir. Kanserin sistemik tedavilerinde yanıtsızlıkta en önemli unsur ilaç direncidir. İlaç direnç veya duyarlılığını gösteren bazı miRNA'lar over kanserinde gösterilmiştir (54-57). Tümör hücreleri içinde belirli bir yola özgü molekülleri hedefleyerek, yeni nesil kanser tedavisi stratejileri (moleküler hedeflenmiş tedaviler) geleneksel kemoterapiye göre önemli avantajlar göstermiştir. Bununla beraber, bu ilaçların uzun dönem etkileri ve tümör hücrelerindeki direnç mekanizmaları halen daha araştırma konularıdır. Kanser tedavilerinde oldukça yaygın kullanılan ilaçlar olmasına rağmen, hedeflenmiş tedavi ajanlarının tümör mikro-çevresindeki toksik etkilerinin bir sonucu olarak ilaç direnci ortaya çıkmakta ve bu ilaçlara klinik cevap azalmaktadır. miRNA modülasyonu yoluyla tedavilere etki, özellikle eksozomlar yoluyla taşınmaları göz önünde bulundurularak, hedefe yönelik tedavi ilaçlarına karşı direnci keşfetmek için yapılan çalışmalar devam etmektedir (32-41, 57-59).

Sonuç olarak, şu anki veriler ve çalışma sonuçları; over kanserindeki miRNA'lar ile ilgili farklı çalışmaların sunduğu değişik sonuçlar ile çalışmalardaki farklılıkları azaltacak ve bu kanserdeki klinik önemlerini değerlendirebilmek için standart bir analiz platformu yaratma ihtiyacına yanıt bulmayı sağlayacaktır. Over kanserinde farklı tümör bölgelerinden gelen farklı sonuçlar ve heterojen veriler dikkate alınmalı, ayrıca epigenetik ve genetik mekanizmaların da devrede olduğu karmaşık mekanizmalar da unutulmayarak en uygun hedeflerin tanımlanması gerekmektedir. Birçok miRNA'nın yüzlerce hedef molekülü düzenlediği ve bunların da hem kanser oluşumu, hem de önlenmesi basamaklarında olduğu gibi tedaviyi belirleme ve prognoz açısından da yol gösterebileceği ileride yapılacak birçok araştırmada hipotez olarak ele alınmaya devam edecektir. Literatürdeki verilerle tedavide miRNA ya da anti-miRNA kullanılması henüz söz konusu olmamakla beraber; over kanseri biyolojisi, tedavisi ve prognoz açısından bize oldukça faydalı bilgiler vereceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Milelr KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30.
2. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda,MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on

November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. (erişim tarihi: 20.08.2018)

3. Jonas S, Izaurralde SE. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. Nat Rev Genet 2015;16:421-433.

4. Zhong X, Coukos G, Zhang L. miRNAs in human cancer. Methods Mol Biol 2012;822: 295-306.

5. Wang X, Ivan M, Hawkins SM. The role of MicroRNA molecules and MicroRNA-regulating machinery in the pathogenesis and progression of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2017;147:481-487.

6. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, Nopora A. Potential microRNA-related target for therapeutic intervention with ovarian cancer metastasis. Cancer Genomics Proteomics 2018; 15:1-15.

7. Deb B, Uddin A, Chakraborty S. miRNAs and ovarian cancer: An overview. J Cell Physiol 2018; 233:3846-54.

8. Jackson RJ, Standart N. How do microRNA's regulate gene expression? Sci STKE. 2007;1:367

9. Xing Z,Li D, Yang L, Xi Y, Su X. MicroRNAs and anticancer drugs. Acta Biochim Biophys Sin 2014;46(3):233-239

10. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004;116:281-297.

11. Zhang L, Huang J, Yang N, et al. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer, Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2006;103:9136-41.

12. Shahab SW, Matyunina LV, Hill CG, et al. The effects of Micro RNA transfections on global patterns of gene expression in ovarian cancer cells are functionally coordinated. BMC Med Genomics 2012;5:33.

13. Nam EJ, Yoon H, Kim SW, et al. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma. Clin Cancer Res 2008;14:2690-5.

14. Iorio MV, Visone R, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. Cancer Res 2007;67:8699-707.

15. Wyman SK, Parkin RK, Mitchell PS, et al. Repertoire of microRNAs in epithelial ovarian cancer as determined by next generation sequencing of small RNA cDNA libraries. PLoS One 2009;4:e5311.

16. Calura E, Fruscio R, Paracchini L, et al. MiRNA landscape in stage I epithelial ovarian cancer defines the histotype specificities. Clin Cancer Res 2013;19:4114-23.

17. Vilming Elgaaen B, Olstad OK, Haug KB, et al. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker. BMC Cancer 2014;14:80.

18. Flavin RJ, Smyth PC, Finn SP, et al. Altered eIF6 and Dicer expression is associated with clinicopathological features in ovarian serous carcinoma patients. Mod Pathol 2008;21:676-84.

19. Merritt WM, Lin YG, Han LY, et al. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. N Engl J Med 2008;359:2641-50.

20. Pampalakis G, Diamandis EP, Katsaros D, et al. Down-regulation of dicer expression in ovarian cancer tissues. Clin Biochem 2010;43:324-7.

21. Resnick KE, Alder H, Hagan JP, et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. Gynecol Oncol 2009;112:55-9.

22. Hausler SF, Keller A, Chandran PA, et al. Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening. Br J Cancer 2010;103:693-700.

23. Zheng H, Zhang L, Zhao Y, et al. Plasma miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. PLoS One 2013;8:e77853.

24. Kan CW, Howell VM, Hahn MA, et al. Genomic alterations as mediators of miRNA dysregulation in ovarian cancer. Genes Chromosomes Cancer 2015;54:1-19.

25. Chung YW, Bae HS, Song JY, et al. Detection of microRNA as novel biomarkers of epithelial ovarian

cancer from the serum of ovarian cancer patients. Int J Gynecol Cancer 2013;23:673-9.

26. Shapira I, Oswald M, Lovecchio J, et al. Circulating biomarkers for detection of ovarian cancer and predicting cancer outcomes. Br J Cancer 2014;110:976-83.

27. Langhe R, Norris L, Saadeh FA, et al. A novel serum microRNA panel to discriminate benign from malignant ovarian disease. Cancer Lett 2015;356:628-36.

28. Záveský L, Jandáková E, Turyna R, et al. Evaluation of Cell-Free Urine microRNAs Expression for the Use in Diagnosis of Ovarian and Endometrial Cancers. A Pilot Study. Pathol Oncol Res 2015; 21: 1027-1035.

29. Shahab SW, Matyunina LV, Mezencev R, et al. Evidence for the complexity of microRNA-mediated regulation in ovarian cancer: a systems approach, PloS one 2011;6: e22508.

30. Brouwer J, Kluiver J, de Almeida RC, et al. Small RNA sequencing reveals a comprehensive miRNA signature of BRCA1-associated high-grade serous ovarian cancer. jclinpath-2016-203679. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203679.

31. Wu RL, Ali S, Bandyopadhyay S, et al. Comparative Analysis of Differentially Expressed miRNAs and their Down-stream mRNAs in Ovarian Cancer and its Associated Endometriosis. J Cancer Sci Ther 2015;7:258-65

32. Vaksman O, Trope C, Davidson B, et al. Exosome-derived miRNAs and ovarian carcinoma progression. Carcinogenesis 2014; 35:2113-20.

33. Vaksman O, Stavnes HT, Kaern J, et al. miRNA profiling along tumour progression in ovarian carcinoma. J Cell Mol Med 2011;15:1593-602.

34. Vang S, Wu HT, Fischer A, et al. Identification of ovarian cancer metastatic miRNAs. PLoS One 2013;8:e58226

35. Bhattacharya R, Nicoloso M, Arvizo R, et al. MiR-15a and MiR-16 control Bmi-1 expression in ovarian cancer. Cancer Res 2009;69:9090-5.

36. Polytarchou C, Iliopoulos D, Hatziapostolou M, et al. Akt2 regulates all Akt isoforms and promotes resistance to hypoxia through induction of miR-21 upon oxygen deprivation. Cancer Res 2011;71:4720-31.

37. Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, et al. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. BMC Cancer 2014;14:799.

38. Cappellesso R, Tinazzi A, Giurici T, et al. Programmed cell death 4 and microRNA 21 inverse expression is maintained in cells and exosomes from ovarian serous carcinoma effusions. Cancer Cytopathol 2014;122:685-93.

39. Shen W, Song M, Liu J, et al. MiR-26a promotes ovarian cancer proliferation and tumorigenesis. PLoS One 2014;9:e86871.

40. Dai F, Zhang Y, Chen Y. Involvement of miR-29b signaling in the sensitivity to chemotherapy in patients with ovarian carcinoma. Hum Pathol 2014;45:1285-93.

41. Jia W, Eneh JO, Ratnaparkhe S, et al. MicroRNA-30c-2* expressed in ovarian cancer cells suppresses growth factor-induced cellular proliferation and downregulates the oncogene BCL9. Mol Cancer Res 2011;9:1732-45.

42. Corney DC, Hwang CI, Matoso A, et al. Frequent downregulation of miR-34 family in human ovarian cancers. Clin Cancer Res 2010;16: 1119-28.

43. Seviour EG, Sehgal V, Lu Y, et al. Functional proteomics identifies miRNAs to target a p27/Myc/phospho-Rb signature in breast and ovarian cancer. Oncogene 2016; 35:691-701.

44. Cowden Dahl KD, Dahl R, Kruichak JN, et al. The epidermal growth factor receptor responsive miR-125a represses mesenchymal morphology in ovarian cancer cells. Neoplasia 2009;11:1208-15.

45. Guan Y, Yao H, Zheng Z, et al. MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation. Int J Cancer 2011;128:2274-83.

46. Yeh YM, Chuang CM, Chao KC, et al. MicroRNA-138 suppresses ovarian cancer cell invasion and metastasis by targeting SOX4 and HIF-1alpha. Int J Cancer 2013;133:867-78.

47. Parikh A, Lee C, Joseph P, et al. microRNA-181a has a critical role in ovarian cancer progression through the regulation of the epithelial- mesenchymal transition. Nat Commun 2014;5:2977.

48. Liu Z, Liu J, Segura MF, et al. MiR-182 overexpression in tumourigenesis of high-grade serous ovarian carcinoma. J Pathol 2012;228:204-15

49. Joshi HP, Subramanian IV, Schnettler EK, et al. Dynamin 2 along with microRNA-199a reciprocally regulate hypoxia-inducible factors and ovarian cancer metastasis. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2014;111:5331-6.

50. Bendoraite A, Knouf EC, Garg KS, et al. Regulation of miR-200 family microRNAs and ZEB transcription factors in ovarian cancer: evidence supporting a mesothelial-to-epithelial transition. Gynecol Oncol 2010;116:117-25.

51. Yang D, Sun Y, Hu L, et al. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. Cancer Cell 2013;23:186-99

52. Sun Y, Hu L, Zheng H, et al. MiR-506 inhibits multiple targets in the epithelial-to-mesenchymal transition network and is associated with good prognosis in epithelial ovarian cancer. J Pathol 2015;235:25-36.

53. Liu G, Sun Y, Ji P, et al. MiR-506 suppresses proliferation and induces senescence by directly targeting the CDK4/6-FOXM1 axis in ovarian cancer. J Pathol 2014;233:308-18.

54. Chan JK, Kiet TK, Blansit K, et al. MiR-378 as a biomarker for response to anti-angiogenic treatment in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2014;133:568-74.

55. Vecchione A, Belletti B, Lovat F, et al. A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 2013;110:9845-50

56. Boyerinas B, Park SM, Murmann AE, et al. Let-7 modulates acquired resistance of ovarian cancer to Taxanes via IMP-1-mediated stabilization of multidrug resistance 1. Int J Cancer 2012;130:1787-97.

57. Ghasabi M, Mansoori B, Mohammadi A, et al. MicroRNAs in cancer drug resistance: Basic evidence and clinical applications. J Cell Physiol 2018;1-1,

58. Shi M, Mu Y, Zhang H, et al. MicroRNA-200 and microRNA-30 family as prognostic molecular signatures in ovarian cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(32):e11505

59. Wang J, Yu M, Guan S, et al. Prognostic significance of microRNA-100 in solid tumours: an updated meta-analysis. Onco Targets Ther. 2017;10:493-502.