DERLEME REVIEW

Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg ▶ 2019:26(1):117-122 doi: 10.17343/sdutfd.442996

LÖSEMİ PATOGENEZİNDE miRNA 15A/16–1 LOKUS DELESYONLARININ VE PROTEİN L-İZOASPARTAT O-METİLTRANSFERAZ (PCMT1) ENZİMİNİN ROLÜ

A NEW PERSPECTIVE ON CARCINOGENESIS: miRNA 15A/16–1 CLUSTER DELETIONS PROMOTE CELL SURVIVAL VIA PROTEIN L-ISOASPARTATE O-METHYLTRANSFERASE (PCMT1) ACTIVITY

Burcu BİTERGE SÜT, Dilara Fatma BALI
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye.

Cite this article as: Biterge Süt B, Balı DF. A new perspective on carcinogenesis: miRNA 15a/16–1 cluster deletions promote cell survival via Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) activity. Med J SDU 2019; 26(1): 117-122.

Öz

Kanser, ülkemizde ve dünyada sıklıkla görülen hastalıklardan birisidir. Karsinojenez sırasında büyük değişimlere uğrayan hücresel gen ifadesi profili DNA dizisi dışında DNA metilasyonu, kodlanmayan RNA'lar (ncRNA), RNA interferansı (RNAi), histon varyantları ve post-translasyonel histon modifikasyonları gibi başkaca epigenetik mekanizmalar tarafından da kontrol edilebilmektedir. Bununla birlikte; mutasyonlar, delesyonlar ve translokasyonlar gibi çeşitli sebepler sonucu ortaya çıkan genetik anomaliler kanser oluşumunda ve tedaviye verilen yanıtta önemli rol oynamakta ve klinikte, kanser alt tiplerinin belirlenmesinde incelenmektedir. 13. kromozomun q kolunda bulunan miRNA 15a/16-1 lokusu delesyonlarının Mcl1, Bcl2, Ets1, Jun gibi kanser ile ilişkili birçok geni etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, bu miRNA'ların regüle ettiği Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) proteinin apoptoz yolağı üzerindeki etkisi dolayısıyla karsinojenez üzerinde önemli rol oynadığı birçok çalışma ile vurgulanmıştır. Literatürde miRNA 15a/16-1 lokusu ve p53 arasında hücre proliferasyonu ve büyümesini sağlayan sinyallerin üretimini düzenleyen bir feedback döngüsünün varlığı tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalar, miRNA 15a/16-1 lokusunu tümör baskılayıcı gen bölgesi, PCMT1'i ise onkogen olarak tanımlamaktadır. Buna paralel olarak, miRNA 15a/16-1 lokusunu da içeren 13q14.3 bölgesi delesyonu birçok lenfoid ve miyeloid lösemi alt türlerinde tespit edilmiş olup, klinikte rutin taramalara dahil edilme potansiyeline sahiptir. Lösemi hastalarında 13q14.3 bölgesi delesyonunun araştırılması hastalığın alt tiplerinin sınıflandırılmasını ve hatta uygulanacak tedavi rejimini yönlendirebilecek önemli sonuçlar elde edilmesini sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, lösemi, apoptoz, miRNA 15a/16–1, delesyon, PCMT1

Abstract

Cancer is a commonly encountered disease both in Turkey and worldwide. Cellular gene expression profiles that drastically change during carcinogenesis can be regulated via several epigenetic mechanisms such as DNA methylation, non-coding RNAs (ncRNA), RNA interference (RNAi), histone variants and post-translational modifications of histones. In addition to these mechanisms, genetic anomalies that arise due to various reasons including mutations, deletions and translocations have significant roles both in carcinogenesis and the response to treatment and are screened routinely in clinic when determining cancer subtypes. miRNA 15a/16-1 cluster which is located on the q arm of chromosome 13 is often deleted in cancers and regulates the activity of several cancer-associated genes such as Mcl1, Bcl2, Ets1, Jun. Furthermore, the role of Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) which is regulated by

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: bbitergesut@ohu.edu.tr
Müracaat tarihi/Application Date: 12.07.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 13.10.2018
©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at http://dergipark.gov.tr/sdutfd
©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye http://dergipark.gov.tr/sdutfd web sayfasından ulaşılabilir.

these miRNAs, in carcinogenesis through its effects in apoptosis pathway is emphasized by various studies. It is suggested that there is a feedback loop between miRNA 15a/16-1 cluster and p53 which regulates cellular signals for proliferation and cell survival. Studies describe miRNA 15a/16-1 cluster as a tumor suppressor, while identifying PCMT1 as an oncogene. In line with this, deletions in the 13q14.3 region which also spans the miRNA 15a/16-1 cluster are detected in multiple lymphoid and myeloid leukemia subtypes and have the potential to be included in routine clinical genetic screens. Examining 13q14.3 deletions in leukemia patients has the potential to yield important results that could be useful both in determining cancer subtypes and deciding which therapeutic regime to apply on a single-patient basis.

Keywords: Epigenetics, leukemia, apoptosis, miRNA 15a/16–1, deletion, PCMT1

Giriş

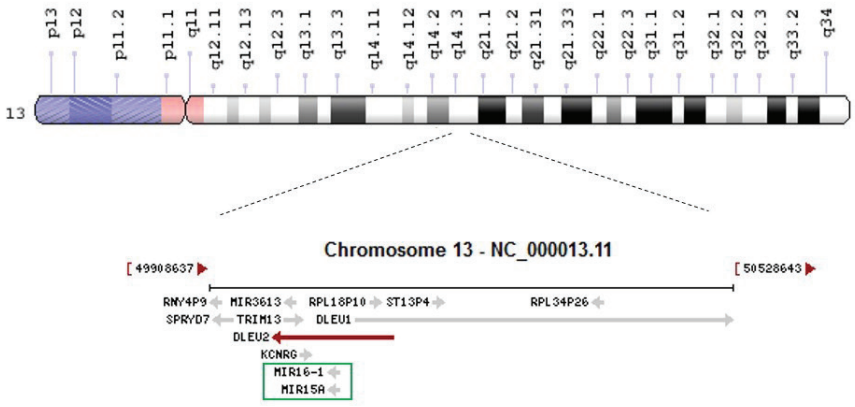
Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve bu hücrelerin bulundukları yerden vücudun başka bölgelerine yayılması ile karakterize bir grup hastalığa verilen genel isimdir. Günümüzde 100'ün üzerinde farklı kanser türü tespit edilmiştir. Kanserin köken aldığı doku, önemli bir karakteristik özellik olmakla birlikte, kanserin yaklaşık %85'i epitel hücrelerden kaynaklanan karsinomlardır. Kanser oluşumu sırasında hücrede gerçekleşen en önemli olay; mutasyonlar, delesyonlar ve translokasyonlar gibi çeşitli sebepler sonucu değişen gen ekspresyonu profili ile hücresel mekanizmaların kontrolünü sağlayan proteinler ve enzimler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Böylece hücre; büyümeyi engelleyici sinyaller, immün sistem tarafından tanınma ve hücre ölümünden kaçabilmekte; aynı zamanda büyüme sinyalleri açısından otonom hale gelerek sınırsız bir çoğalma kapasitesi ile bölünebilmekte, anjiyogenezi tetikleyerek damar oluşumunu sağlayabilmekte ve vücudun diğer bölgelerine yayılarak metastaza neden olabilmektedir. Dünyada ve ülkemizde en sık görülen çocukluk çağı kanser türü, kemik iliğindeki progenitör hücrelerin belli bir farklılaşma evresinde duraklayıp kontrolsüz olarak çoğalması sonucu meydana gelen lösemidir. Lösemi birçok genin ve faktörün etkisi ile ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenite nedeniyle alt grupların sınıflandırılması, takip edilecek tedavi programının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Klinikte lösemi alt tiplerinin sınıflandırılmasında sitogenetik yaklaşımlar ve moleküler genetik anomalilerin tespitinden faydalanılmaktadır. Rutinde taranmakta olan genetik anomalilerin sınırlı sayıda olması ve özellikle bazı hastalarda gelişen ilaç direncinin açıklanmasında yeterli görülmemesi nedeniyle; yeni kromozomal anomalilerin tanımlanması hem karsinojenez sürecinin daha iyi anlaşılması hem de tespit edilecek bu yeni anomalilerin potansiyel klinik uygulamaları açısından önem taşımaktadır.

Çok hücreli organizmalarda, aynı kalıtsal materyale sahip farklı hücre tiplerinin gelişebilmesi, aynı DNA bilgisinin gen ifadesinde görülen farklılıklarla farklı şekilde yorumlanması ile düzenlenmektedir. Kromozomlar, yapısal ve fonksiyonel olarak farklılık gösteren ökromatin ve heterokromatin adı verilen 2 farklı bölgeden oluşur. Heterokromatin gen ifadesinin baskılandığı, sıkıca paketlenmiş DNA bölgelerinden oluşurken; ökromatin aktif gen transkripsiyonun gözlendiği bölgeleri içerir [1]. Bir hücrede belli bir DNA dizisi; hücrenin türüne, fonksiyonuna, yaşına vb. göre heterokromatin veya ökromatin şeklinde bulunabilir. Bu iki tür kromatin arasındaki geçişin en önemli aktörü; DNA metilasyonu, kodlanmayan RNA'lar (ncRNA), RNA interferansı (RNAi), histon varyantları ve post-translasyonel histon modifikasyonları ile yürütülen epigenetik regülasyondur. Karsinojenez sırasında büyük değişimlere uğrayan hücresel gen ifadesi profilinin de bu mekanizmalar tarafından kontrol ediliyor olması, kanser gibi önemli birçok hastalıkta epigenetik regülasyon aktörlerin çalışılmasına ve hatta tedavide hedef moleküller olarak değerlendirilmelerine yol açmıştır. Kodlanmayan RNA'ların (non-coding RNA) heterokromatin oluşumunda ve gen ifadesinin susturulmasında rol oynadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [2]. 20-32 nükleotid büyüklüğünde olan, mikro-RNA'lar (miRNAs), küçük engelleyici RNA'lar (small interfering RNAs - siRNAs) ve Piwi-ilişkili RNA'lar (Piwi-interacting RNAs - piRNAs) gibi bir grup RNA, gen ifadesinin düzenlenmesinde görevlidir. Kodlanmayan RNA'lar, hedef mRNA molekülü ile çift sarmal oluşturarak Dicer-Argonaute RNAi (RNA interference) mekanizması tarafından tanınmasını sağlamaktadır. RNAi kompleksleri tarafından tanınan RNA çift sarmalları endonükleaz aktivitesi ile kesilerek, hedef mRNA'nın parçalanması ve yıkılması sağlanmakta; böylece translasyonu engellenerek protein üretimi yani gen ifadesinin önüne geçilmektedir [3].

Birçok miRNA geninin, kansere yatkınlık oluşturduğu düşünülen hassas genomik bölgelerde bulunması ve karsinojenez sırasında değişen ekspresyon profilleri nedeniyle, miRNA'ların tümör oluşumunda önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir [4]. miRNA 15a/16-1 lokusunun da içinde bulunduğu 13. kromozomun q kolunun, B hücresi Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

hastalarının yarıdan fazlasında delesyona (13q14.3) uğradığı bilinmektedir [5-9]. Aynı zamanda, çeşitli çalışmalar birçok lenfoid ve miyeloid lösemi alt türlerinde de aynı bölgede delesyon tespit etmiştir [10-14]. KLL hastalarında yapılan karyotip analizi, herhangi başka bir genetik anomali olmadığını gösterdiğinden, 13q14.3 bölgesinde bir veya birden fazla tümör baskılayıcı gen bulunduğu ve bu bölgedeki delesyonların kanser patogenezinde etkili olduğu tahmin edilmektedir [5]. 13q14.3 bölgesinde yer alan 8 gen ile (Leu-1, Leu-2, Leu-5, CLLD6, KPNA3, CLLD7, LOC51131, CLLD8) tümör oluşumu arasında DNA, RNA ve protein seviyesinde yakın bir ilişki gösterilememiş; fakat aynı bölgede bulunan miRNA 15a ve miRNA 16-1'nın KLL hastalarının büyük bir kısmında delesyona uğradığı yada downregüle edildiği belirlenmiştir (Şekil 1, 15-19). Buna paralel olarak, miRNA-15a/16-1 over-ekspresyonunun akut miyeloid lösemi (AML) hücrelerinin ölümüne neden olduğu rapor edilmiştir [20]. Ayrıca, miRNA-15a/16-1 down-regülasyonunun multipl miyelom gibi farklı kanser türlerinde hücre çoğalmasını artırarak ve nöroblastom örneklerinde ilaç direncine neden olarak kötü prognoza yol açtığı gösterilmiştir [21, 21]. Yapılan çalışmalar, miRNA 15a/16-1 lokusunun Mcl1, Bcl2, Bcl2L2, Ets1 γ-Synuclein ve Jun gibi kanser ile ilişkili birçok geni etkilediğine işaret etmektedir. Bcl2 (B cell lymphoma 2) hücre ölümünü engelleyerek hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan önemli bir anti-apoptotik proteindir. Artan Bcl2 seviyeleri lösemi, lenfoma ve karsinom gibi çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmektedir [23]. KLL hastalarında miRNA 15a ve miRNA 16-1 ile Bcl2 ekspresyon seviyelerinin ters orantılı olduğu ve bu miRNA'ların Bcl2'nin negatif regülatörü olduğu gösterilmiştir [24]. Aynı zamanda, Bcl2 seviyelerinin, KLL hastalarında 13q14 delesyonuna işaret eden bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur ¬[25]. Benzer şekilde, mitokondriden sitokrom-C salınımını engelleyerek anti-apoptotik regülatör protein olarak görev yapan Bcl2L2 (Bcl2 like 2) de küçük hücreli akciğer kanseri ve yutak altı karsinomunda (hypopharyngeal squamous cell carcinoma) miRNA-15a tarafından hedeflenmektedir [26, 27]. Ayrıca, miRNA-15a göğüs kaneri hücrelerinde γ-Synuclein'i hedefleyerek apoptozun başlatılmasında rol oynamaktadır [28]. miRNA 15a/16-1, apoptoz üzerindeki direkt rolüne ek olarak, kolorektal kanserde B-hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan sinyal yolaklarını uyararak da tümör baskılayıcı özellik göstermektedir ¬[29].

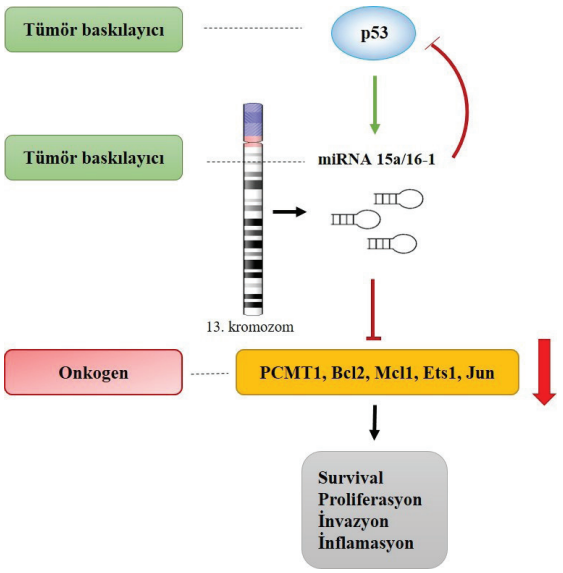
miRNA 15a/16-1 lokusu tarafından hedeflenen bir diğer protein ise, proteinlerin yaşlanması sonucu spontane olarak gerçekleşen aspartat-izoaspartat dönüşümünün tamirinde rol oynayan Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) enzimidir. Proteinler, oksidatif ajanlar gibi bazı nedenler dolayısıyla hücre içinde spontane bir şekilde enzimatik olmayan kimyasal modifikasyonlara uğrayabilirler. Hücre, bu tür hasar görmüş proteinlerin proteozomal yıkılmasını sağlayabildiği gibi, bazı durumlarda hasarlı proteinler tamir de edilebilir. Hücre içinde spontane olarak ortaya çıkan izoaspartat tamir edilmeyip biriktiği takdirde, özellikle nöronal disfonksiyona yol açtığı ve PCMT1 -/- farelerin doğumdan kısa süre sonra epileptik nöbetler sonucu öldüğü gözlemlenmiştir [30]. PCMT1; histon proteinleri, Bcl-xL, p53 ve Akt gibi önemli proteinler de dahil olmak üzere geniş bir substrat çeşitliliğine sahip olup; apoptoz, kanser ve önemli sinyal yolakları gibi hücresel mekanizmalar ile ilişkilendirilmektedir [31]. Yapılan çalışmalar, p53 proteinin PCMT1 tarafından metillenmesinin, p53 hedef genleri üzerinde direkt bir downregülasyon etkisi olduğunu göstermiştir [32]. Bcl-xL'in PCMT1 tarafından Asp52 ve Asp66 bölgelerinde metillenmesinin anti-apoptotik özelliği açısından önemli olduğu ifade edilmiştir [33]. Ayrıca, PCMT1'in histon H2A, H2B ve H4 üzerinde metiltransferaz etkisi olduğu



Şekil 1: 13q14.3 delesyonlarının fiziksel haritası. 13. kromozomun q kolunda bulunan miRNA 15a/16-1 lokusu alt panelde yeşil çerçeve ile gösterilmektedir.

gösterilerek, PCMT1 ile histon proteinlerinin yaşlanması ve homeostazı arasında önemli bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [34-37]. PCMT1'in direkt olarak miRNA 15a/16-1 lokusu tarafından kontrol edilerek susturulması, Bcl-xL'in yukarıda bahsedildiği gibi metillenmesini engelleyerek apoptoz karşıtı özelliğini kaybetmesine yol açmakta ve hücrelerin apoptoza karşı daha hassas olmalarına neden olmaktadır [38]. PCMT1 ve miRNA 15a/16-1 ile apoptoz arasındaki bu yakın ilişki, miRNA 15a/16-1 lokusunda görülen mutasyon ve delesyonların Bcl2 over-ekspresyonuna yol açarak tümör hücrelerinde apoptoza karşı direnç oluşturduğunu gösteren çalışmalar ile de desteklenmiştir [5].

Literatürde miRNA 15a/16-1 lokusunun, önemli bir tümör baskılayıcı protein olan p53 tarafından direkt veya indirekt olarak upregüle edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Karsinojenez sırasında hücre ölümüne karşı oluşan direncin, p53 aktivitesinin kaybedilmesi sonucu miRNA 15a/16-1 down regülasyonu ve bu miRNA'ların hedef genlerinin upregülasyonu aracılığıyla ortaya çıkan multistep bir mekanizma sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir [39]. Bu kapsamda, miRNA 15a/16-1 lokusunun tümör baskılayıcı özelliğe, regüle ettiği PCMT1, Bcl2, Mcl1, Ets1, Jun gibi genlerin ise onkogen özelliğine sahip olduğu ileri sürülmektedir [7, 40, 41]. Diğer yandan, miRNA 15a/16-1 lokusunun aynı zamanda p53 seviyesini de düzenleyerek hücre proliferasyonu ve büyümesini sağlayacak sinyallerin kontrollü bir şekilde üretilmesini sağlayan bir feedback döngüsü oluşturduğu tartışılmaktadır [42]. Şekil 2'de p53, miRNA 15a/16-1 ve hedef genleri arasındaki regülasyon mekanizması özetlenmiştir.



Şekil 2: p53, miRNA 15a/16-1 ve hedef genleri arasındaki regülasyon mekanizması. 13. kromozom tarafından kodlanan miRNA 15a ve miRNA 16-1, onkogen özelliğe sahip PCMT1, Bcl2, Mcl1, Ets1 ve Jun gibi hedef genlerin susturulmasını sağlayarak kanser hücrelerinin önemli özelliklerinden olan survival, proliferasyon, invazyon ve inflamasyon gibi hücresel olayları engeller.

Sonuç

Literatürde birçok çalışma miRNA 15a/16-1 lokusunu tümör baskılayıcı gen bölgesi, PCMT1'i ise onkogen olarak tanımlamaktadır [40-44]. miRNA 15a/16-1 lokusunun da yer aldığı 13q14.3 bölgesi delesyonu, lösemi hastalarında klinikte rutin olarak incelenen genetik anomalilerden birisi olmamakla birlikte, sınırlı sayıda çalışma 13q14.3 delesyonlarının kötü prognoz için yüksek risk oluşturduğunu ileri sürmektedir [45, 46]. miRNA 15a/16-1 lokusunun kendi başına ve PCMT1 ifadesini düzenleyerek apoptoza karşı direnç oluşumu ve karsinojenez sırasında oynadığı önemli rol nedeniyle, lösemi hastalarında bu delesyonunun araştırılması ve kötü prognoza yol açan moleküler mekanizmaların tespiti, hastalığın alt tiplerinin sınıflandırılmasını ve hatta uygulanacak tedavi rejimini yönlendirebilecek önemli sonuçlar elde edilmesini sağlayabilecektir. Ayrıca, yeni bir genetik anomalinin tespit edilmesi, tedavi sürecinde bazı hastalarda gelişen ilaç direncinin açıklanmasına da katkıda bulunabilecektir. Örneğin, akut lenfoblastik lösemilerin (ALL) tedavisinde kilit rol oynayan prednisolone ve dexamethasone gibi glukokortikoid'lere karşı ALL tanılı pediatrik hastaların yaklaşık %10'unun zayıf yanıt

verdiği bilinmektedir [47]. Tedavi gruplarının belirlemesinde, glukokortikoid uygulamasına alınan ilk yanıt önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir [48]. Glukokortikoid uygulamasına karşı direnç gelişmesi genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Glukokortikoidlerin malign hücreler üzerindeki etkilerini apoptozu uyararak gerçekleştirdikleri düşünüldüğüne, apoptoz yolağının önemli bir düzenleyicisi olan miRNA 15a/16-1 lokusunun veya bu bölgede görülen delesyonların hastalarda görülebilen glukokortikoid direnci ile ilişkili olması mümkündür [49, 50]. Bu doğrultuda gerçekleştirilecek çalışmalar, hem miRNA 15a ve miRNA 16-1'nın kanser patogenezindeki rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunacak, hem de bu miRNA'ların klinik uygulamalarda kullanılabilmesinin önünü açacaktır.

Kaynaklar

1. Huisinga KL, Brower-Toland B & Elgin SC. The contradictory definitions of heterochromatin: transcription and silencing. Chromosoma 2006:115, 110–122.
2. Cam HP, Sugiyama T, Chen ES, Chen X, FitzGerald PC, Grewal SI. Comprehensive analysis of heterochromatin- and RNAi-mediated epigenetic control of the fission yeast genome. Nat Genet. 2005:37(8):809-19
3. Murchison EP, Hannon GJ. miRNAs on the move: miRNA biogenesis and the RNAi machinery. Curr Opin Cell Biol. 2004:16(3):223-9
4. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer 2006; 6:857–866.
5. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;26;99(24):15524-9.
6. Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, Taccioli C, Zanesi N, Garzon R, Aqeilan RI, Alder H, Volinia S, Rassenti L, Liu X, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(13):5166-71.
7. Aqeilan RI, Calin GA, Croce CM. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives. Cell Death Differ. 2010; 17(2):215-20.
8. Kim JA, Hwang B, Park SN, Huh S, Im K, Choi S, Chung HY, Huh J, Seo EJ, Lee JH, Bang D, Lee DS. Genomic Profile of Chronic Lymphocytic Leukemia in Korea Identified by Targeted Sequencing. PLoS One. 2016 Dec 13;11(12):e0167641.
9. Bagir EK, Acikalin A, Alsancak P, Paydas S, Gurkan E, Ergin M. Prevalence of cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia in the southern part of Turkey. Indian J Cancer. 2017 Jul-Sep;54(3):572-575.
10. Tagawa H, Ikeda S, Sawada K. Role of microRNA in the pathogenesis of malignant lymphoma. Cancer Sci. 2013 Jul;104(7):801-9.
11. Wada M, Okamura T, Okada M, Teramura M, Masuda M, Motoji T, Mizoguchi H. Frequent chromosome arm 13q deletion in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia 1999; 13:792–798.
12. Lens D, Matutes E, Catovsky D, Coignet LJ. Frequent deletions at 11q23 and 13q14 in B cell prolymphocytic leukemia (B-PLL). Leukemia 2000; 14: 427–430.
13. Königsberg R1, Ackermann J, Kaufmann H, Zojer N, Urbauer E, Krömer E, Jäger U, Gisslinger H, Schreiber S, Heinz R, Ludwig H, Huber H, Drach J. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leukemia. 2000 Nov;14(11):1975-9.
14. Cave H, Avet-Loiseau H, Devaux I, Rondeau G, Boutard P, Lebrun E, Mechinaud F, Vilmer E, Grandchamp B. Deletion of chromosomal region 13q14.3 in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2001; 15: 371–376.
15. Rowntree C, Duke V, Panayiotidis P, Kotsi P, Palmisano GL, Hoffbrand AV, Foroni L. Deletion analysis of chromosome 13q14.3 and characterisation of an alternative splice form of LEU1 in B cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2002; 16(7):1267-75.
16. Mertens D, Wolf S, Schroeter P, Schaffner C, Döhner H, Stilgenbauer S, Lichter P. Down-regulation of candidate tumor suppressor genes within chromosome band 13q14.3 is independent of the DNA methylation pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002 Jun 1;99(11):4116-21.
17. Lovat F, Fassan M, Gasparini P, Rizzotto L, Cascione L, Pizzi M, Vicentini C, Balatti V, Palmieri D, Costinean S, Croce CM. miR-15b/16-2 deletion promotes B-cell malignancies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Sep 15;112(37):11636-41.
18. Mabuchi H, Fujii H, Calin G, Alder H, Negrini M, Rassenti L, Kipps TJ, Bullrich F, Croce CM. Cloning and characterization of CLLD6, CLLD7, and CLLD8, novel candidate genes for leukemogenesis at chromosome 13q14, a region commonly deleted in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer Res. 2001 Apr 1;61(7):2870-7.
19. Humplikova L, Kollinerova S, Papajik T, Pikalova Z, Holzerova M, Prochazka V, Divoka M, Modriansky M, Indrak K, Jarosova M. Expression of miR-15a and miR-16-1 in patients with chronic lymphocytic leukemia. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Dec;157(4):284-93.
20. Abraham M, Klein S, Bulvik B, Wald H, Weiss ID, Olam D, Weiss L, Beider K, Eizenberg O, Wald O, Galun E, Avigdor A, Benjamini O, Nagler A, Pereg Y, Tavor S, Peled A. The CXCR4 inhibitor BL-8040 induces the apoptosis of AML blasts by down-regulating ERK, BCL-2, MCL-1 and cyclin-D1 via altered miR-15a/16-1 expression. Leukemia. 2017 Nov;31(11):2336-2346.
21. Zhang L, Zhou L, Shi M, Kuang Y, Fang L. Downregulation of miRNA-15a and miRNA-16 promote tumor proliferation in multiple myeloma by increasing CABIN1 expression. Oncol Lett. 2018 Jan;15(1):1287-1296.
22. Marengo B, Monti P, Miele M, Menichini P, Ottaggio L, Foggetti G, Pulliero A, Izzotti A, Speciale A, Garbarino O, Traverso N, Fronza G, Domenicotti C. Etoposide-resistance in a neuroblastoma model cell line is associated with 13q14.3 mono-allelic deletion and miRNA-15a/16-1 down-regulation. Sci Rep. 2018 Sep 13;8(1):13762.
23. Sánchez-Beato M, Sánchez-Aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. Blood. 2003 Feb 15;101(4):1220-35.
24. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, Wojcik SE, Aqeilan RI, Zupo S, Dono M, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Sep 27;102(39):13944-9.
25. Degheidy HA, Gadalla SM, Farooqui MZ, Abbasi F, Arthur DC, Bauer SR, Wilson WH, Wiestner A, Stetler-Stevenson MA, Marti GE. Bcl-2 level as a biomarker for 13q14 deletion in CLL. Cytometry B Clin Cytom. 2013 Jul-Aug;84(4):237-47.
26. Yang T, Thakur A, Chen T, Yang L, Lei G, Liang Y, Zhang S, Ren H, Chen M. MicroRNA-15a induces cell apoptosis and inhibits metastasis by targeting BCL2L2 in non-small cell lung cancer. Tumour Biol. 2015 Jun; 36(6):4357-65.
27. Lu W, Feng L, Zhang Y, Ma Y, Li P, Wang Y, Du Y, Chen X, Wu S, Zhao G, Lou W. miR-15a induces cell apoptosis by targeting BCL2L2 and BCL2 in HPV-positive hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 2016 Oct; 36(4):2169-76.

28. Li P, Xie XB, Chen Q, Pang GL, Luo W, Tu JC, Zheng F, Liu SM, Han L, Zhang JK, Luo XY, Zhou X. MiRNA-15a mediates cell cycle arrest and potentiates apoptosis in breast cancer cells by targeting synuclein-γ. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(16):6949-54.
29. Liu R, Lu Z, Gu J, Liu J, Huang E, Liu X, Wang L, Yang J, Deng Y, Qian J, Luo F, Wang Z, Zhang H, Jiang X, Zhang D, Qian J, Liu G, Zhu H, Qian Y, Liu Z, Chu Y. MicroRNAs 15A and 16-1 activate signaling pathways that mediate chemotaxis of immune regulatory B cells to colorectal tumors. Gastroenterology. 2018 Feb;154(3):637-651.e7.
30. Ogawara M, Takahashi M, Shimizu T, Nakajima M, Setoguchi Y, Shirasawa T. Adenoviral Expression of Protein L-isoaspartyl Methyltransferase (PIMT) Partially Attenuates the Biochemical Changes in PIMT-deficient Mice. Journal of Neuroscience Research 2002; 69, 353-361.
31. Biterge B. Protein L-Isoaspartate O-Methyltransferase (PCMT1): A Key Player of Spontaneously Arisen Protein Damage Repair. Anatomy Physiol Biochem Int J. 2017; 3(1): 555605.
32. Lee JC, Kang SU, Jeon Y, Park JW, You JS, Ha SW, Bae N, Lubec G, Kwon SH, Lee JS, Cho EJ, Han JW. Protein L-isoaspartyl Methyltransferase Regulates p53 Activity. Nature Communications, 2011; 3:927.
33. Cimmino A, Capasso R, Muller F, Sambri I, Masella L, Raimo M, De Bonis ML, D'Angelo S, Zappia V, Galletti P, Ingrosso D. Protein isoaspartate methyltransferase prevents apoptosis induced by oxidative stress in endothelial cells: role of Bcl-Xl deamidation and methylation. PLoS One 2008; 3(9):e3258.
34. Young AL, Carter WG, Doyle HA, Mamula MJ, Aswad DW. Structural Integrity of Histone H2B in vivo Requires the Activity of Protein L-isoaspartate O methyltransferase, a Putative Protein Repair Enzyme. The Journal of Biological Chemistry 2001; 276, 37161-37165.
35. Young GW, Hoofring SA, Mamula MJ, Doyle HA, Bunick GJ, Hu Y, Aswad DW. Protein L-isoaspartyl Methyltransferase Catalyzes in vivo Racemization of Aspartate- 25 in Mammalian Histone H2B. The Journal of Biological Chemistry 2005; 280, 26094-26098.
36. Carter WG, Aswad DW. Formation, Localization and Repair of L-isoaspatyl Sites in Histones H2A and H2B in Nucleosomes from Rat Liver and Chicken Erythrocytes. Biochemistry 2008;47, 10757-10764.
37. Biterge B, Richter F, Mittler G, Schneider R. Methylation of histone H4 at aspartate 24 by Protein L-isoaspartate O-methyltransferase (PCMT1) links histone modifications with protein homeostasis. Nature Scientific Reports 2014; 4:6674.
38. Sambri I, Capasso R, Pucci P, Perna AF, Ingrosso D. The microRNA 15a/16-1 cluster down-regulates protein repair isoaspartyl methyltransferase in hepatoma cells: implications for apoptosis regulation. J Biol Chem. 2011; 286(51):43690-700.
39. Liu J, Chen G, Feng L, Zhang W, Pelicano H, Wang F, Ogasawara MA, Lu W, Amin HM, Croce CM, Keating MJ, Huang P. Loss of p53 and altered miR15-a/16-1-MCL-1 pathway in CLL: insights from TCL1-Tg:p53(-/-) mouse model and primary human leukemia cells. Leukemia. 2014 Jan;28(1):118-28.
40. Dong L, Li Y, Xue D, Liu Y. PCMT1 is an unfavorable predictor and functions as an oncogene in bladder cancer. IUBMB Life, 2018; 70(4):291-299.
41. Huang E, Liu R, Chu Y. miRNA-15a/16: as tumor suppressors and more. Future Oncol. 2015;11(16):2351-63.
42. Fabbri M, Bottoni A, Shimizu M, Spizzo R, Nicoloso MS, Rossi S, Barbarotto E, Cimmino A, Adair B, Wojcik SE, Valeri N, Calore F, Sampath D, Fanini F, Vannini I, Musuraca G, Dell'Aquila M, Alder H, Davuluri RV, Rassenti LZ, Negrini M, Nakamura T, Amadori D, Kay NE, Rai KR, Keating MJ, Kipps TJ, Calin GA, Croce CM. Association of a microRNA/TP53 feedback circuitry with pathogenesis and outcome of B-cell chronic lymphocytic leukemia. JAMA. 2011 Jan 5;305(1):59-67.
43. Alderman C, Yang Y. The anti-melanoma activity and oncogenic targets of hsa-miR-15a-5p. RNA Dis. 2016;3(4). pii: e1450.
44. Tian X, Zhang J, Yan L, Dong JM, Guo Q. MiRNA-15a inhibits proliferation, migration and invasion by targeting TNFAIP1 in human osteosarcoma cells. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jun 1;8(6):6442-9.
45. Klein U, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Raab MS, Seckinger A, Hose D, Ho AD, Goldschmidt H, Neben K. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. Cancer. 2011 May 15;117(10):2136-44. doi: 10.1002/cncr.25775.
46. Grzasko N, Hus M, Pluta A, Jurczyszyn A, Walter-Croneck A, Morawska M, Chocholska S, Hajek R, Dmoszynska A. Additional genetic abnormalities significantly worsen poor prognosis associated with 1q21 amplification in multiple myeloma patients. Hematol Oncol. 2013 Mar;31(1):41-8.
47. Meyer S, Eden T, Kalirai H. Dexamethasone protects against Cisplatin-induced activation of the mitochondrial apoptotic pathway in human osteosarcoma cells. Cancer Biol Ther. 2006;5(8):915-20.
48. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. Steroids 2016;111:84-88.
49. Fietz ER, Keenan CR, López-Campos G, Tu Y, Johnstone CN, Harris T, Stewart AG. Glucocorticoid resistance of migration and gene expression in a daughter MDA-MB-231 breast tumour cell line selected for high metastatic potential. Sci Rep. 2017:6;7:43774.
50. Schlossmacher G, Stevens A, White A. Glucocorticoid receptor-mediated apoptosis: mechanisms of resistance in cancer cells. J Endocrinol. 2011;211(1):17-25.