23.10.2017: Müracaat Tarihi / Application Date
22.01.2018: Kabul Tarihi / Acceptance Date

DERLEME / REVIEW

Kanserde MikroRNA'lar ve İlaç Yanıtı

MicroRNAs in Cancer and Drug Response

* Çiğdem AYDIN ACAR
* Şükriye YEŞİLOT

* Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Burdur

Yazışma Adresi:

Dr.Öğr.Üyesi Şükriye YEŞİLOT
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Bucak Sağlık Yüksekokulu,
Hemşirelik Bölümü.
Bucak-BURDUR

Tel: 0505 759 21 01
e-mail: syesilot@mehmetakif.edu.tr

Öz

MikroRNA'lar (miRNA), hedef gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel olarak kontrol eden küçük kodlanmayan RNA molekülleridir. miRNA'ların hedef genleri baskılayarak büyüme, gelişme, farklılaşma ve hücre ölümü süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. MiRNA'ların düzenlenmesindeki bozuklukların kanser ile bağlantılı olması bu bağlamda şaşırtıcı değildir. Buna ek olarak, miRNA ifadelerinin ilaçlar tarafından değiştirilebildiği ve miRNA'ların kanser tedavisinde ilaç metabolizmasının düzenlenmesini ve toksisiteyi etkilediği bildirilmiştir. İlaç yanıtı, hem genetik hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. Bugüne kadar farklı miRNA'ların birçok antikanser terapiye karşı duyarlılığı öngördüğü veya etkilediği bulunmuştur. Bu derleme de, miRNA biyogenezini takiben, miRNA'ların kanser, ilaç yanıtı ve antikanser tedavileri üzerindeki potansiyel rolünü ortaya koyan mevcut çalışmaların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: MikroRNA; Kanser; İlaç yanıtı

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are small noncoding RNAs that control the post-transcriptional expression of target genes. Much evidence has documented that miRNAs play an important role in the modulation of growth, development, differentiation and cell death processes by suppressing the target genes. It is not surprising that their misregulation is linked to cancer. In addition, miRNA expressions have been reported to be altered by drugs and miRNAs affect the regulation of drug metabolism and toxicity in cancer therapy. In cancer research up to now, it has been found that different miRNAs predict or affect sensibility to many anti-cancer therapies. The aim of this review is to discuss published studies which show that the potential role of miRNAs in cancer, drug response and anticancer therapies, following an introduction of miRNA biogenesis.

Keywords: MicroRNA; Cancer; Drug Response

Giriş

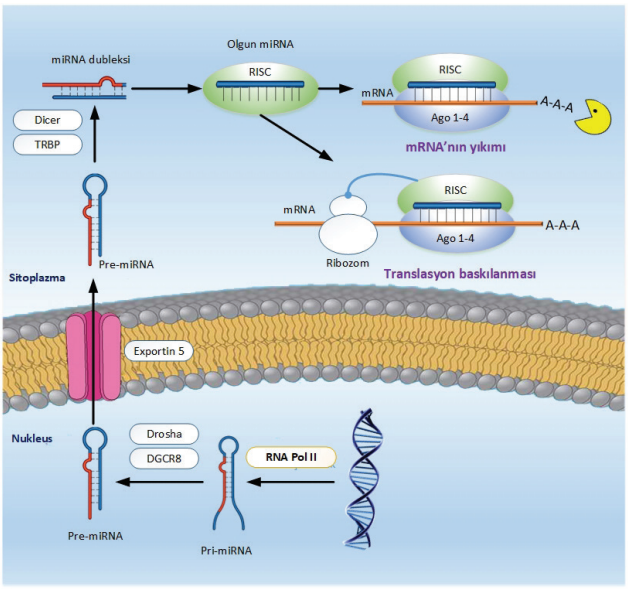
MikroRNA'lar (miRNA) translasyonel düzeyde gen ekspresyonunu düzenleyen, yaklaşık olarak 19-24 nükleotid uzunluğunda küçük, protein kodlamayan

RNA molekülleridir (1,2). Genomda miRNA'lar protein kodlayan genlerin intron veya ekzon bölgeleri ile protein kodlamayan RNA genlerinden transkribe edilmektedir. Yaklaşık olarak miRNA'ların %50'si protein kodlayıcı genlerin intronları ya da kodlayıcı olmayan RNA transkriptlerinin içine gömülü olarak bulunmaktadır (3). Hedef genlerin baskılanması şeklinde göstermiş oldukları etkiler ile büyüme, gelişme, farklılaşma ve hücre ölümü süreçlerinde önemli rol oynamaktadırlar. İnsan genomunda miRNA kodlayan çok sayıda korunmuş gen bölgesi keşfedilmiştir. İlk miRNA olarak tanımlanan lin-4, 1993 yılında Lee ve arkadaşları tarafından bir nematod olan Caenorhabditis elegans'da tanımlanmıştır (4). Günümüzde ise bilinen 28.000'nin üzerinde tanımlanmış miRNA bulunmaktadır (5). Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler miRBase adı verilen özel bir veri tabanı aracılığıyla toplanmakta ve her geçen gün miRNA'lar ile ilgili bilinmeyen noktalar aydınlığa kavuşmaktadır.

MiRNA'ların Biyogenezi ve Fonksiyonu

miRNA'ların biyogenezi, nükleus ve sitoplazmada lokalize çok sayıda enzim ve protein aracılığı ile gerçekleştirilen kompleks bir süreçtir. miRNA'lar, farklı yollarla transkribe ve regüle edilen RNA moleküllerinden orjin almaktadırlar, fakat bu RNA'lar olgun miRNA türlerinin oluşturulabilmesi için korunmuş bir yolak ile işlenmektedir. İntronik miRNA'lar bilinen genlerin intronları içinde yeralan dizilerden, intergenik miRNA'lar ise intergenik bölgelerden oluşturulmaktadır.

MikroRNA'ların oluşum sürecinde ilk basamak olarak, miRNA genlerinden RNA polimeraz II (poll II) enzimi aracılığıyla birkaç kb uzunluğunda olan primer miRNA (pri-miRNA) transkripsiyonu gerçekleşir (6). Oluşan bu pri-miRNA'lar, 5'cap ve 3' poliadenilasyon işlemlerine tabi tutulurlar. Ardından nükleusta Drosha adı verilen bir enzim tarafından -60-75 nükleotid uzunluğunda olacak şekilde kesilerek pre-miRNA adı verilen sap-ilmik formuna sahip diğer bir öncü RNA'ya dönüştürülürler (7, 8). Pre-miRNA ise Exportin 5 tarafından nükleustan sitoplazmaya gönderilir ve burada Dicer adı verilen enzim tarafından pre-miRNA'nın sap-ilmik formunun bulunduğu yerden kesime uğratılır ve Argonaute proteinler (insanlarda AGO1-AGO4) ile bağlanır. Sonuçta, yaklaşık 19-24 nükleotid uzunluğunda çift iplikli yapıya dönüştürülür ve bu çift iplikli yapının bir ipliği olgun miRNA'yı içermektedir (9-11). Çift iplikli yapının bir zinciri RNA-indüklü susturma kompleksi (RNA-induced silencing complex (RISC)) olarak adlandırılan bir effektör kompleks ile birleştirilir (12). RISC kompleksi çift iplikli yapının birbirinden ayrılması ile aktive olmaktadır. RISC kompleksi ile birleşen zincir olgun miRNA'yı oluştururken, diğer zincir derhal degrade olmaktadır (13,14). MiRNA biyogenezi şekil-1'de özetlenmiştir.



MikroRNA'lar büyüme, farklılaşma ve hücre ölümü basamaklarındaki fonksiyonlarını kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef mRNA'ları tanıma özelliği sayesinde gerçekleştirirler. miRNA'lar, hedef mRNA'larının 3' translasyona uğramayan bölgelerine (3'UTR) olan komplementerlik derecelerine bağlı olarak ya hedef mRNA'nın yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olarak fonksiyon gösterirler (15). miRNA/hedef bağlanmasındaki hibridizasyon etkinliği miRNA'nın 5' ucundaki 2-7 nükleotidin hedef 6 nükleotid uzunluğundaki bir dizi ile eşleşmesi ile belirlenmektedir (16). miRNA ve onun hedefine ait 3'UTR bölgesi arasında tam yada tama yakın baz eşleşmesi varsa hedef mRNA'nın yıkılması için RISC indüklenir, buna karşın eksik veya tam olmayan baz eşleşmesi ise hedefin translasyonel olarak susturulmasını indükler fakat aynı zamanda hedef mRNA miktarı azaltılır (17). Son yıllarda gösterilmiştir ki, miRNA'lar aynı zamanda direkt olarak hedef mRNA'ların hızlı deadenilasyonunu sağlayarak hızlı bir mRNA yıkımı ve onun seviyelerinde azalmaya da yol açmaktadırlar (18). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, bir miRNA'nın birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu etkileyebildiği ve tam tersi her bir mRNA'nında birden fazla miRNA tarafından hedeflenebildiği gösterilmiştir (19-21).

MiRNA'ların Kanserdeki Rolü

MiRNA'lar ve miRNA biyogenez mekanizmalarının kanser gelişiminde rol oynadığını gösteren önemli kanıtlar mevcuttur. Bu bağlamda, miRNA biyogenezinde rol alan Drosha ve Dicer adı verilen iki önemli enzimin ovaryum, akciğer ve meme kanseri başta olmak üzere pek çok kanser tipinde down-regüle olduğu belirlenmiştir (22, 23). Örneğin Drosha ekspresyonu MYC ya da RNA-spesifik deaminaz ADARB1 gibi potansiyel olarak onkojenik transkripsiyon faktörleri ile düzenlenmektedir (24, 25). Bunun yanısıra, Drosha'nın tümör hipoksisine yanıtta down-regüle edildiği, bu sürecinde DROSHA geninin promotör bölgesine hipoksi-yanıt transkripsiyon faktörleri olan ETS1 ve ELK1'in direkt bağlanması aracılığı ile gerçekleştirildiği rapor edilmiştir (22). Kanserde Dicer'in down-regülasyon mekanizması ise oldukça karmaşık olarak değerlendirilmektedir. Özellikle Dicer down-regülasyonunun kanserde sıklıkla gözlenen TAp63 transkripsiyon faktörünün kaybı ile olabileceği düşünülmektedir. Normal şartlarda TAp63, DICER promotör bölgesine bağlanarak onun ekspresyonunu aktive etmektedir (26). Dicer aynı zamanda miR-103/107, let-7 ve miR630 gibi miRNA'ların DICER 3'UTR direkt olarak hedeflemesi ile de down-regüle edilebilmektedir (27-29). Yine miRNA biyogenezi proteinlerinden biri olan AGO2, Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)-bağımlı fosforilasyon ile kanserde inhibe edilebilmektedir. Hipoksiye maruz kalan meme kanseri hücrelerinde EGFR ve AGO2 arasında ki ilişkide bir artışın varlığı gösterilmiştir. Bu süreç doğal olarak AGO2'nin Dicer'a bağlanmasını azaltmakta ve fonksiyonel olarak kanser hücrelerinin hayatta kalma ve invazivliğinde artış ile sonuçlanmaktadır (30). Ayrıca, miRNA biyogenezinde önemli olan Exportin-5 geni mutasyonları da, kanserde miRNA'ların sitozolik transferinin azalmasında anahtar rol oynamaktadır (31).

Özellikle son on yılda yapılan çalışmalar ile miRNA ekspresyonlarının insan malignitelerinde düzensizlik gösterdiği açık bir şekilde bilinmektedir. Bu bulgular, aynı zamanda miRNA'ların moleküler onkolojide odak noktası haline gelmesine neden olmuştur. MiRNA ekspresyon düzeylerindeki farklılıklar tümöre spesifik olabildiği gibi bazı durumlarda prognoz ile de ilişkilendirilmiştir (32). Kanser hastalarında miRNA ekspresyon profillerinin değerlendirildiği çalışmalarda, miRNA'ların sadece normal ve tümör dokularında değil aynı zamanda primer tümör ve metastatik dokularda da farklı olarak eksprese edildiği gösterilmiştir (33-36). Ayrıca, yüksek seviyede ekspresyonu olan miRNA'lar, tümör baskılayıcı genleri baskılayarak bir onkogen gibi, buna karşın düşük seviyede eksprese olan miRNA'lar ise onkogenleri negatif olarak regüle ederek bir tümör baskılayıcı gen gibi hareket edebilmektedirler (32, 37).

miRNA'lar ve kanser arasındaki ilişki ilk olarak, Calin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile açıklanmıştır. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında yapılan bu çalışmada, 13 numaralı kromozom üzerinde lokalize miR-15 ve miR-16 olarak isimlendirilen iki miRNA geni keşfedilmiş ve hastaların %65'inde delesyona uğradıkları gösterilmiştir. Bu bulgular, miR-15 ve miR-16'nın tümör baskılayıcı genler olarak rol oynadıkları yönünde bilgi sağlamıştır (38). Ayrıca, Cimmino ve arkadaşlarıda bu iki miRNA'nın anti-apoptotik bir onkogen olan BCL-2'yi post-transkripsiyonel düzeyde negatif olarak regüle ettiğini ve lösemik hücre hattı MEG-01'de apoptozisi indüklediğini göstermiştir (39). Kronik Lenfositik Lösemi dışında, miR-15/16'nın mesane kanseri, kolon kanseri ve melanoma gibi solid tümörlerde de down-regüle edildiği ve miR-15/16'nın kanser gelişiminde rol oynadığı bilinen BCL-2, CDK1, ETS1 ve JUN gibi proteinleri hedef aldığı rapor edilmiştir (40).

Ovaryum kanserinde yapılan entegre ağ analizlerinde miR-506'nın normal ovaryum dokuları ile karşılaştırıldığında tümör dokularında önemli derecede down-regüle edildiği ve metastazı teşvik ettiği belirlenmiştir (41). Meme ve ovaryum kanserlerinde, miR-520'nin yine down-regüle olduğu ve bir tümör baskılayıcı olarak hareket ettiği bilinmektedir (42, 43).

MikroRNA'ların tümör baskılayıcı özelliklerini gösteren bir diğer grup let-7 ailesi üyelerini içeren miRNA'lardır. Let-7 ailesi üyesi miRNA'ların post-transkripsiyonel baskılama yoluyla RAS ailesi onkogenlerini kontrol ettiği belirlenmiştir (44). Akciğer kanseri hastalarında yapılan profilleme çalışmalarında let-7α'nın düşük ekspresyonu ve kısalmış post-operatif sağ kalım arasında korelasyon gösterilmiştir. Buna ek olarak, insan adenokarsinoma hücre hattında yapılan çalışmalarda let-7 aşırı ekspresyonunun hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ki buda akciğer kanserinin tedavisinde potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir (36, 45).

Onkogenik miRNA'lar için verilebilecek en önemli örneklerden biri miR-155'tir. Yapılan çalışmalarda, miR-

155'in pediatrik B hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma, difüz büyük hücreli lenfoma, B hücreli KLL, akciğer ve meme kanserinde upregüle olduğu gösterilmiştir (36, 46-49). Onkogenik miRNA olarak fonksiyon gösteren bir diğer miRNA miR-21'inde glioblastoma, pankreas ve meme kanserinde upregüle olduğu belirlenmiştir (49-51). Kültüre edilmiş glioblastoma hücrelerinde miR-21'in baskılanması üzerine yapılmış çalışmalarda apoptotik hücre ölümünün arttığı gösterilmiştir (52).

miRNA ekspresyonu ve kanser ilişkisini açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda meme, akciğer, prostat, tiroid ve hepatosellüler karsinomada farklı miRNA ekspresyon profillerinin var olduğu gösterilmiştir (53-57). Iorio ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, meme tümör ve normal dokuları arasında farklı ekspresyon profiline sahip 15 miRNA belirlemişlerdir. Bunlardan miR-10b, miR125b ve miR-145'in tümör dokularında downregülasyonu ve miR-21 ve miR-155'in ise upregülasyonu gösterilmiştir (49). Ayrıca, meme kanseri metastazında miRNA'ların olası rolü de aydınlatılmıştır. Tavazoie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bir metastatik hücre hattında 6 miRNA'nın downregüle olduğu gösterilmiştir. Bu miRNA'lardan üçünün (miR-335, miR126 ve miR-206) upregülasyonunun ise meme kanseri fare modelinde akciğer ve kemiğe metastazı azalttığı gösterilmiştir (33). Meme kanserinde yapılmış çok sayıda çalışma bir araya getirildiğinde, meme kanserine spesifik bir miRNA imzası olduğu görülmektedir. Bu durum, meme kanseri tanısının konulmasında ve tümörün alt tiplerinin sınıflandırılmasında da miRNA ekspresyon profillerinin kullanılabileceğini işaret etmektedir. Özellikle meme kanserinde ERBB2 aşırı ekspresyonu, kötü prognozun bağımsız bir dinamik kriteri haline gelmiştir. Günümüzde, meme kanseri tedavisinde tümörün ERBB2 ve ER reseptör durumu değerlendirilmektedir, bu nedenle miRNA profili ile tümör tiplerinin sınıflandırılabilmesinin, gelecekte en etkili tedaviyi belirlemede önemli olabileceği düşünülmektedir. ERBB2'nin kanser hücrelerinde kemodirenci oluşturan mekanizmaları büyük oranda netleşmemiştir. Zhu ve arkadaşları tarafından bu ilişkiyi açıklamak üzere yapılmış bir çalışmada miR-1268b'nin ilaca duyarlı meme kanserli hastalara ait ERBB2 negatif dokularda ve aynı zamanda kemoduyarlı meme kanseri hücre hatlarında yüksek oranda ekspresyonun varlığı gösterilmiştir. Bu sonuç, miR-1268b'nin meme kanseri kemoterapisinde ERBB2'yi hedefleyerek ve beraberinde PI3K/AKT yolağını baskılayarak hücrelerin kemoduyarlı hale döndürülebileceğini göstermiştir (58).

Yanaihara ve arkadaşları akciğer kanserinde miRNA ekspresyon profilini belirlemek üzere mikroarray kullanarak yapmış oldukları çalışmada, normal ve kanser dokuları karşılaştırıldığında 43 miRNA'nın farklı ekspresyonlarını belirlemişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin iki farklı klinik alt tipinde (skuamöz hücreli karsinoma ve adenokarsinoma) miRNA ekspresyon profillerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Özellikle belirlenen miRNA'lardan let-7'nin azalmış ekspresyonu ve miR-155'in artmış ekspresyonu akciğer kanserinde azalmış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (36). Araştırmacılar bu sonuçlara bağlı olarak, miRNA'ların hastaların yakından takibi ve ilave tedavi yöntemlerinin uygulanması açısından hastaları tanımlamada kullanılabileceğini öne sürmektedirler.

Kolonik adenokarsinoma ve normal dokularında miRNA profillerinin belirlenmesine yönelik yapılmış çalışmada, Michael ve arkadaşları farklı düzeylerde ifade edilen 28 miRNA belirlemiş ve bunlardan miR-143 ve miR-145'in tümör dokularında azaldığını belirlemişlerdir (59). Murakami ve arkadaşları mikroarray kullanarak yapmış oldukları çalışmada, hepatosellüler karsinoma ve normal dokuları karşılaştırdıklarında 3 miRNA'nın ifadesinde artış ve 5 miRNA'nın ifadesinde ise azalma rapor etmişlerdir. Aynı zamanda, bu çalışmada miRNA ekspresyon düzeylerinin tümörün farklılaşması ile korele olduğu gösterilmiştir (57).

Aynı zamanda, kanserde erken teşhis yada kanser yinelemesinin takibinde miRNA'ların periferal kandan değerlendirilmesi de üzerinde çalışılan konular arasındadır. Bu alanda Mitchell ve arkadaşları insan prostat kanseri için serum örneklerinde spesifik bir belirteç olarak miR-141'i tanımlamışlardır (60). Bir başka çalışmada, Taylor ve arkadaşları tarafından ovaryum kanserinde periferal kanda 8 miRNA (miR-21, miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-203, miR-205 ve miR-214) biomarker olarak belirlenmiştir (61). Akciğer kanserinde de 152 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastası ve sağlıklı kontrollerin serumları karşılaştırıldığında iki miRNA'nın (miR-25 ve miR-223) ekspresyon düzeyleri farklı olarak belirlenmiştir (62). Sonuç olarak bu çalışmalar, doku örnekleri ve/veya serum örneklerinde kanser ilişkili spesifik miRNA'ların belirlenmesinin, kanser tanısı ve erken teşhisinde ciddi ölçüde yardımcı olabileceği ve biomarkerlar olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir.

MiRNA'lar ve İlaç Yanıtı

MiRNA'lar hücrede pek çok proteinin ekspresyonunu düzenleyebilme yetenekleri ve malign hücrelerde normale göre farklı düzeyde eksprese edilmeleri nedeni ile yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ilgi çekici hücre hedefleri olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda, ilaç direncinde protein seviyelerinin miRNA aracılı olarak regülasyonu çok sayıda çalışmada vurgulanmıştır. TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), normal hücrelerde apoptozisi indüklemeksizin kanser hücrelerinde seçici olarak apoptozisi indükleyebilme yeteneğinde olan, kanser tedavisi için umut verici bir anti-tümör ajandır. Günümüzde agonistik TRAIL reseptör antikorlarının kullanımına dayalı tedavi yöntemi farklı kanser türlerinde klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Ancak, bazı hastalarda tümör hücreleri, anti-apoptotik mekanizmaların aktivasyonu yoluyla ilaçlar tarafından üretilen ölüm sinyallerinden kaçabilmektedir (63). TRAIL'a karşı oluşan bu direnç mekanizmasının aydınlatılması ve ortadan kaldırılabilmesine yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Garafalo ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) TRAIL duyarlılığını düzenleyen yeni yolakları belirlemeye yönelik yapmış oldukları çalışmada, miRNA'ların genom ekspresyon profilleri değerlendirilmiştir (64). TRAIL dirençli olan hücre hatlarında, duyarlı olan hücre hatlarından farklı olarak upregüle edilmiş birkaç miRNA tanımlamışlardır. Özellikle, bu miRNA'lardan miR-221 ve miR-222'nin TRAIL'a dirençlilik mekanizmasında önemli olabileceği vurgulanmıştır (63). Ayrıca, Corsten ve arkadaşları tarafından glioma hücrelerinde miR-21 antagonisti ve çözünür TRAIL'ın kombine uygulaması ile yapılmış bir diğer çalışmada da kombine tedavi uygulamasının hücre ölümünde ve kaspaz aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (65).

Kanser kemoterapisinde miRNA'ların potansiyel rollerini değerlendirmek üzere Blower ve arkadaşları, 60 farklı insan kanser hücre hattında en çok bilinen miRNA'ların ekspresyon düzeylerini belirlemişlerdir. Yapmış oldukları değerlendirme sonucunda, Let7i, miR-16 ve miR-21'in hücresel seviyelerindeki değişimin, bir dizi antikanser ajanın kemoterapötik potansiyellerini dört katına kadar etkilediğini göstermişlerdir (66). Mishra ve arkadaşları, dihidrofolat redüktaz (DHFR) aşırı ekspresyonu ve metotreksat (MTX) direnci arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere yapmış oldukları çalışmada bu durum ile ilişkili bir SNP (tek nükleotid polimorfizm) tanımlamışlardır. Bu SNP (829C-->T) dihidrofolat redüktaz geninin 3'UTR bölgesinde bulunan miR-24 bağlanma bölgesinde yer almaktadır. SNP varlığında miR-24'ün DHFR 3'UTR bölgesine bağlanamadığı, dolayısıyla DHFR'nin aşırı ekspresyonuna ve metotreksat direncine yol açtığı belirlenmiştir (67). Bu bulgular, SNP'lerin miRNA bağlanmasını ve miRNA'ların kemoterapiye karşı dirence yol açan negatif düzenleyici fonksiyonlarını etkilemesi açısısından önemlidir. Tüm bu veriler, miRNA'ların, anti kanser sitotoksik tedaviye karşı direnci ortadan kaldırabileceğinin doğrudan kanıtı olup, miRNA'ya dayalı tedavi yöntemlerinin, mevcut kanser terapilerinin etkisini arttırma yönünde uygun bir araç olabileceğini ileri sürmektedir.

İlaç yanıtı, hem genetik hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. İlaç metabolize edici enzimler, ilaç taşıyıcı moleküller ve terapötik mekanizmalar gibi ilaç yanıtına bağlı proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler, ilaç yanıtında bireyler arası değişkenliğin önemli kaynağıdır. Elde edilen bulgular, ilaç metabolize edici enzimleri kodlayan genlerin, ilaç taşıyıcılarının, nükleer reseptörlerin ve ilaç hedeflerinin epigenetik kontrol altında olduğunu göstermiştir (68, 69).

miRNA'lar, sitokrom P450 ailesi (CYP) gibi ilaç metabolize edici genlerin düzenlenmesinde anahtar rol oynayarak ilaç yanıtına katkıda bulunabilirler. Bu genlerdeki polimorfizmler miRNA polimorfizmleri veya miRSNP'ler olarak adlandırılmaktadır ve çok yaygındır. MiRSNP'ler, pri-, pre- ve olgun miRNA dizileri ve miRNA biyogenezinde görevli genler ve beraberinde fonksiyonel genlerin miRNA bağlanma bölgelerinde mevcut olan polimorfizmlerini kapsamaktadır (70,71). Bu genetik varyasyonların ilacın farmakokinetik özelliklerini nasıl etkilediğini anlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. MiRNA'ların, CYP ekspresyonunu düzenleyen kritik bir sınıf olarak ortaya çıkmış olması, onların potansiyel olarak bireysel ilaç yanıtını etkileyebileceği anlamına gelmektedir (72). Özellikle kemoterapiye yanıt ve bunun klinik yansımaları ile ilişkilendirilmiş çok sayıda miRSNP tanımlanmıştır.

Yapısal olarak farklı çok sayıda substratın faz I metabolizmasından sorumlu sitokrom p450 enzimi CYP1B1'nin miR-27b tarafından post-transkripsiyonel olarak regüle edildiği gösterilmiştir (73). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, çeşitli farmasötik ajan ve karsinojenlerin metabolizmasında rol oynayan CYP2A6'nın da, miR-126 'nın potansiyel hedefi

olduğu bulunmuştur (74). Buna ek olarak, insan akciğer kanseri örneklerinde miR-126 ekspresyonunun değiştiği gösterilmiş ve bunun pulmoner tümörigenezin erken safhalarında ortaya çıkan moleküler değişimler olabileceği öne sürülmüştür (51). Ayrıca ilaç ve ksenobiyotik metabolize edici enzimleri kodlayan CYP1A2, CYP2B6 ve CYP2S1 gibi önemli sitokrom P450 enzimlerinin düzenlenmesinde 3'UTR bölgelerinin uzunlukları göz önüne alınırken artık sitokrom P450 enzimlerinin miRNA'lar tarafından düzenlendiği daha olası görünmektedir. Ancak, bu olasılıkların doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (75). Çok sayıda kemoterapötik ajana karşı kanser hücrelerine direnç kazandırdığı bilinen P-glikoprotein ekspresyonunun (ABCB1 geninin ürünü) aktive edilmesinde miR-27a ve miR-451'in rol oynadığı belirlenmiştir (76). Başka bir çalışmada; miR-146a prekürsöründe yer alan bir SNP'nin, BRCA1 ve BRCA2'nin 3'UTR'lerine bağlanmasını ve potansiyel olarak onların ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (77).

miRNA ve kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara duyarlılığı arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bai ve arkadaşları miR-122'nin karaciğer kanseri hücrelerini baskıladığını ve bu hücrelerin sorafenib'e (protein kinaz inhibitörü) karşı duyarlı olduğu bulmuştur (78). MLL-AF4 akut lenfositik lösemi hücrelerinde yapılmış bir başka çalışmada ise miR-128b'nin güçlü bir glukokortikoid sensitizörü olduğu ve miR-221 ile birlikte etkiler ortaya koyduğu gösterilmiştir (79). miR-200 ekspresyonunun, mesane kanseri hücrelerinde epitel-mezenkimal geçişi düzenlediği ve EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) tirozin kinaz inhibitörü terapisine karşı direnç gösterdiği bulunmuştur (80). MiR-221/222'nin CDKN1B'yi (sikline bağlı kinaz inhibitörü 1B) hedefleyerek meme kanserinde tamoksifen (östrojen antagonisti) direnci kazandırdığı bulunmuştur (81). Kolon kanseri hücre hatlarında p53 tümör baskılayıcı genin kaybı nedeniyle Let-7g ve miR-181b'nin deregüle olduğu gözlenmiş ve bu durumun kolon kanseri hücrelerinde 5-florourasil antimetabolit S-1'e yanıtı ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmiştir (82). Kolon kanser hücrelerinde yapılmış bir diğer çalışmada ise miR-143'ün 5-florourasil duyarlılığını arttırdığı ve hücre canlılığını azalttığı gösterilmiştir (83). Kemoterapiye dirençli yumurtalık kanseri hücre hatlarında miR-30c, miR-130a ve miR-335'in down-regüle olduğu bulunmuştur (84). Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, kanserde miRNA'ların kemorezistans gelişimine doğrudan bir katkısı olduğunu öne sürmektedirler. Ayrıca, Let 7i'nin platin-bazlı kemoterapiyi modüle etmede, terapötik bir hedef olma potansiyeline sahip olduğu, yumurtalık kanseri hastalarında kemoterapi yanıtını ve sağ kalımı öngörmede bir biomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (85). RAS ailesi gibi onkogenlerin ekspresyonunu düzenleyen let-7 miRNA ailesinin (örn; Let-7a, let-7b ve let-7g) hem in vitro hem de in vivo radyoterapiye duyarlılığı indüklediği bulunmuştur (86). Buna ek olarak, karaciğer kanseri hastalarında prognozu belirleme ve hastalığın nüksünü önlemede interferon adjuvan tedaviden fayda sağlayabilecek hastaların seçiminde miR-26'nın ekspresyon düzeyinin belirlenmesinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür (87).

Bugüne kadar farklı miRNA'ların birçok antikanser terapiye karşı duyarlılığı öngördüğü veya etkilediği bulunmuştur. Deneysel kanıtlar, miRNA mimikler veya antagomirler kullanılarak spesifik miRNA değişimlerinin düzeltilmesinin sinyal yollarını ve dolayısıyla kanser hücrelerindeki fenotipin tersine dönüştürebildiğini göstermektedir. Bu durum, miRNA'ya dayalı kansere yönelik tedavilerin geliştirilebilmesi için yeni umutlar doğurmaktadır (88-91).

Sonuç

Karsinogenez, genetik ve epigenetik anomalilerin birikimi nedeniyle anormal gen ekspresyonu ile sonuçlanan çok basamaklı bir süreçtir. Gen ekspresyonlarındaki bu değişimler onkogenlerin aktive edilmesini veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu sağlayarak kanser fenotipinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Son yıllarda tıp dünyasındaki en önemli keşiflerden biri miRNA'lardır. MiRNA'lar, kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda rol oynadığı belirlenmiş oldukça yeni gen düzenleyici özelliğe sahip geniş bir ailedir. MiRNA'lar aynı zamanda ilaç yanıtında yer alan genlerin epigenetik düzenlenmesinde yeni bir oyuncu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümörlerde yapılan çalışmalarda miRNA ekspresyonu ile kemo ve radyosensitivite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Kanserde bireyselleştirilmiş ilaç tedavilerinin geliştirilebilmesi, ancak ilaç yanıtından sorumlu olabilecek genetik faktörleri kapsamlı bir şekilde anlamayı gerektirmektedir. MiRNA'lar ve ilaçlar arasındaki ilişkiler üzerine yapılan güncel çalışmalar anti kanser tedavilerine odaklanmış olsa da, diğer hastalıklarda da miRNA'ların etkileri özenle değerlendirilmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ayrıca MiRSNP'lerin,

kanserlerin farklı tiplerinin prognozu ve teşhisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MiRSNP'lerin saptanması bireyselleştirilmiş tıp adına miRNA farmakogenomiği alanında oldukça umut vericidir. Ancak biliyoruz ki ilaç yanıtını etkileyen faktörler çok çeşitli ve karmaşıktır. Bu nedenle ilaç yanıtı ile miRNA'lar ve miRSNP'lerin ilişkisini kurmak basit olmayabilir. İlaç yanıtı ile ilgili nedensel ilişkileri ortaya koyabilmek için daha çok prospektif klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, kanser tedavisinde miRNA çalışmalarında mevcut bulguların büyük bir kısmının in vitro olması nedeniyle miRNA'lar kanser terapinin bir parçası haline gelmeden önce, onların hastalardaki rollerini belirlemek adına daha fazla çalışma gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kusenda B, Mraz M, Mayer J, Pospisilova S. MicroRNA biogenesis, functionality and cancer relevance. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2006; 150: 205–15.
2. Narry KV. Small RNAs: Classification, Biogenesis, and Function. Mol Cells 2005; 19(1):1-15.
3. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNAs host genes and transcription units. Genome Res 2004; 14: 1902–1910
4. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene Lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to Lin-14. Cell 1993; 75 (5): 843–845
5. http://www.mirbase.org
6. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, Kim VN. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. EMBO J 2004;23(20):4051-60.
7. Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. RNA 2004;10(12):1957-66.
8. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase Drosha initiates microRNA processing. Nature 2003;425(6956):415-9.
9. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of premicroRNA precursors. Genes Dev 2003;17(24):3011-6.
10.Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, Sijen T, Hannon GJ, Plasterk RH. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in C. elegans. Genes Dev 2001;15(20):2654-9.
11. Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. Science 2004; 303(5654):95–8.
12.Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. Annu Rev Cell Dev Biol 2007;23:175-205.
13.Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in Drosophila cells. Nature 2000; 404 (6775):293–6.
14.Schwarz DS, Hutvágner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. Cell 2003;115(2):199-208.
15.Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116(2):281-297.
16.Koturbash I, Beland FA, Pogribny IP. Role of microRNAs in the regulation of drug metabolizing and transporting genes and the response to environmental toxicants. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012; 8(5): 597–606.
17.He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. Nat. Rev Genet 2004; 5(7): 522–531.
18.Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(11):4034–4039.
19.Karagün BŞ, Bülen, Antmen B, Şaşmaz İ, Kılınç Y. Mikro RNA ve Kanser. Türk Klinik Biyokimya Derg 2014; 12(1): 45-56.
20.Sun W, Li YSJ, Huang HD, Shyy JYJ, Chien S. MicroRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. Annu Rev Biomed Eng 2010; 12: 1-27.
21.Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms fora tiny RNA. RNA 2005;11(12):1753-61.
22.Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017 Mar;16(3):203-222.
23.Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, Sood AK. miRNA Deregulation in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment. Cancer Discov. 2016 Mar;6(3):235-46.
24.Wang X, Zhao X, Gao P, Wu M. c-Myc modulates microRNA processing via the transcriptional regulation of Drosha. Sci. Rep. 2013; 3:1942.
25.Allegra D. et al. Defective DROSHA processing contributes to downregulation of MiR-15/-16 in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2014; 28: 98–107.
26.Su X. et al. TAp63 suppresses metastasis through coordinate regulation of Dicer and miRNAs. Nature

2010; 467: 986–990.
27.Martello G. et al. A microRNA targeting dicer for metastasis control. Cell 2010; 141: 1195–1207.
28.Tokumaru S, Suzuki M, Yamada H, Nagino M, Takahashi T. let-7 regulates Dicer expression and constitutes a negative feedback loop. Carcinogenesis 2008; 29: 2073–2077.
29.Rupaimoole R. et al. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression. Oncogene 2016; 35: 4312–4320.
30.Shen J. et al. EGFR modulates microRNA maturation in response to hypoxia through phosphorylation of AGO2. Nature 2013; 497: 383–387.
31.Melo SA. et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. Cancer Cell 2010; 18: 303–315.
32.Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. Cancer Res 2006, 66:7390-7394.
33.Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, Gerald WL, Massagué J. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. Nature 2008;451:147-152.
34.Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) posttranscriptionally downregulates tumor suppressor Pdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. Oncogene 2007; 27:2128-2136.
35.Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, le Sage C, Nagel R, Nair S, Egan DA, Li A, Huang G, Klein-Szanto AJ et al. The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. Nat Cell Biol 2008;10:202-210.
36.Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. Cancer Cell 2006; 9:189-198.
37.Aşcı Çelik D, Aslan Koşar P, Özçelik N . MikroRNA 'lar ve Kanser İle İlişkisi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2013;20: 121-127.
38.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 USA 2002;99(24):15524-9.
39.Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, Wojcik SE, Aqeilan RI, Zupo S, Dono M et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:13944-13949.
40.Pekarsky, Y. & Croce, C. M. Role of miR-15/16 in CLL. Cell Death Differ. 2015; 22: 6–11.
41.Yang D. et al. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. Cancer Cell 2013; 23:186–199.
42.Nishimura, M. et al. Therapeutic synergy between microRNA and siRNA in ovarian cancer treatment. Cancer Discov. 2013; 3:1302–1315.
43.Keklikoglou I. et al. MicroRNA-520/373 family functions as a tumor suppressor in estrogen receptor negative breast cancer by targeting NF-κB and TGF-β signaling pathways. Oncogene 2012;31:4150–4163.
44.Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, Labourier E, Reinert KL, Brown D, Slack FJ. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. Cell 2005;120(5):635–647.
45.Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. Cancer Res 2004; 64(11); 3753–3756.
46.Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005;353(17):1793–1801.
47. Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. Genes Chromosomes Cancer 2004;39:167–169.
48. Kluiver J, Poppema S, de Jong D, Blokzijl T, Harms G, Jacobs S, Kroesen BJ, van den Berg A. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. J Pathol 2005; 207(2): 243–249.
49.Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. Cancer Res 2005;65(16):7065–7070.
50.Ciafrè SA, Galardi S, Mangiola A, Ferracin M, Liu CG, Sabatino G et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. Biochem. Biophys Res Commun 2005;334(4):1351– 1358.
51.Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets.

Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(7): 2257–2261.
52.Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res 2005; 65(14):6029–6033.
53.Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. Moleculer Oncology 2010; 4(3): 230-41.
54.He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102(52): 19075-80.
55.Sevli S, Uzumcu A, Solak M, Ittmann M, Ozen M. The function microRNAs, small potent molecules in human prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2010; 13(3): 208-17.
56.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 Res 2005; 65(21): 9628-32.
57.Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. Oncogene 2006; 25(17): 2537-45.
58.Zhu WJ, Chen X, Wang YW, Liu HT, Ma RR, Gao P. MiR-1268b confers chemosensitivity in breast cancer by targeting ERBB2-mediated PI3K-AKT pathway. Oncotarget 2017 Aug 9;8(52):89631-89642.
59.Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Mol Can cer Res 2003;1(12): 882- 91
60.Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2008;105(30):10513-10518.
61.Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2008; 110(1):13-21.
62.Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Research 2008;18(10):997-1006.
63.Garofalo M, Condorelli G, Croce CM. MicroRNAs in diseases and drug response. Current opinion in pharmacology 2008;8(5):661–667.
64.Garofalo M, Quintavalle C, Di Leva G, Zanca C, Romano G, Taccioli C, Liu CG, Croce CM, Condorelli G. MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer. Oncogene 2008; 27(27):3845-3855.
65.Corsten MF, Miranda R, Kasmieh R, Krichevsky AM, Weissleder R, Shah K. MicroRNA-21 knockdown disrupts glioma growth in vivo and displays synergistic cytotoxicity with neural precursor cell delivered S-TRAIL in human gliomas. Cancer Res 2007;67(19):8994-9000.
66.Blower PE, Verducci JS, Lin S, Zhou J, Chung JH, Dai Z, Liu CG, Reinhold W, Lorenzi PL, Kaldjian EP et al. MicroRNA expression profiles for the NCI-60 cancer cell panel. Mol Cancer Ther 2007; 6(5):1483-1491.
67.Mishra PJ, Humeniuk R, Mishra PJ, Longo-Sorbello GS, Banerjee D, Bertino JR. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(33):13513-13518.
68.Baer-Dubowska W, Majchrzak-Celinska A, Cichocki M. Pharmocoepigenetics: A new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs. Pharmacol Rep 2011; 63(2):293–304.
69.Nakajima M, Yokoi T. MicroRNAs from biology to future pharmacotherapy: Regulation of cytochrome P450s and nuclear receptors. Pharmacol Ther 2011; 131(3): 330–337.
70.Li MP, Hu YD, Hu XL, Zhang YJ, Yang YL, Jiang C, Tang J, Chen XP. MiRNAs and miRNA Polymorphisms Modify Drug Response. Int J Environ Res Public Health. 2016 Nov 8;13(11):1096.
71.Liu C, Zhang F, Li T, Lu M, Wang L, Yue W, Zhang D. MirSNP, a database of polymorphisms altering miRNA target sites, identifies miRNA-related SNPs in GWAS SNPs and eQTLs. BMC Genom. 2012;13:661.
72.Gomez A, Ingelman-Sundberg M. Epigenetic and microrna-dependent control of cytochrome p450 expression: A gap between DNA and protein. Pharmacogenomics 2009; 10(7):1067–1076.
73.Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. Microrna regulates the expression of human cytochrome p450 1b1. Cancer Res 2006; 66(18):9090–9098.
74.Kalscheuer S, Zhang X, Zeng Y, Upadhyaya P. Differential expression of microrna in early-stage neoplastic transformation in the lungs of f344 rats chronically treated with the tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. Carcinogenesis 2008; 29(12):2394–2399.
75.Zhang W, Dolan ME. Emerging role of microRNAs in drug response. Curr Opin Mol Ther 2010;12(6): 695–702.
76.Zhu H, Wu H, Liu X, Evans BR, Medina DJ, Liu

CG, Yang JM. Role of microrna mir-27a and mir-451 in the regulation of mdr1/p-glycoprotein expression in human cancer cells. Biochem Pharmacol 2008; 76(5):582–588.
77.Shen J, Ambrosone CB, DiCioccio RA, Odunsi K, Lele SB, Zhao H. A functional polymorphism in the mir-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. Carcinogenesis 2008; 29(10):1963–1966.
78.Bai S, Nasser MW, Wang B, Hsu SH, Datta J, Kutay H, Yadav A, Nuovo G, Kumar P, Ghoshal K. Microrna-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib. J Biol Chem 2009; 284(46):32015–32027.
79.Kotani A, Ha D, Hsieh J, Rao PK, Schotte D, den Boer ML, Armstrong SA, Lodish HF. Mir-128b is a potent glucocorticoid sensitizer in mll-af4 acute lymphocytic leukemia cells and exerts cooperative effects with mir-221. Blood 2009; 114(19):4169–4178.
80.Adam L, Zhong M, Choi W, Qi W, Nicoloso M, Arora A et al. Mir-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy. Clin Cancer Res 2009; 15(16):5060–5072.
81.Miller TE, Ghoshal K, Ramaswamy B, Roy S, Datta J, Shapiro CL, Jacob S, Majumder S. Microrna-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27kip1. J Biol Chem 2008; 283(44):29897–29903.
82.Nakajima G, Hayashi K, Xi Y, Kudo K, Uchida K, Takasaki K, Yamamoto M, Ju J. Non-coding microrna hsa-let-7g and hsa-mir-181b are associated with chemoresponse to s-1 in colon cancer. Cancer genomics & proteomics 2006; 3(5):317–324.
83.Borralho PM, Kren BT, Castro RE, da Silva IB, Steer CJ, Rodrigues CM. Microrna-143 reduces viability and increases sensitivity to 5-fluorouracil in hct116 human colorectal cancer cells. The FEBS journal 2009; 276(22):6689–6700.
84.Sorrentino A, Liu CG, Addario A, Peschle C, Scambia G, Ferlini C. Role of microrna in drug resistant ovarian cancer cells. Gynecologic oncology 2008; 111(3):478–486.
85.Yang N, Kaur S, Volinia S, Greshock J, Lassus H, Hasegawa K et al. Microrna microarray identifies let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer. Cancer Res 2008; 68(24):10307–10314.
86.Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, Labourier E, Reinert KL, Brown D, Slack FJ. Ras is regulated by the let-7 microrna family. Cell 2005; 120(5):635–647.
87.Weidhaas JB, Babar I, Nallur SM, Trang P, Roush S, Boehm M, Gillespie E, Slack FJ. Microrna as potential agents to alter resistance to cytotoxic anticancer therapy. Cancer Res 2007; 67(23): 11111–11116.
88.Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, Ambs S, Chen Y, Meltzer PS, Croce CM, Qin LX et al. Microrna expression, survival, and response to interferon in liver cancer. N Engl J Med 2009; 361(15):1437–1447.
89.Hummel R, Hussey DJ, Haier J. Microrna: Predictors and modifiers of chemo- and radiotherapy in different tumour types. Eur J Cancer 2010; 46(2):298–311.
90.Zheng T, Wang J, Chen X, Liu L. Role of microrna in anticancer drug resistance. Int J Cancer 2010;126(1):2–10.
91.Wang V, Wu W. Microrna-based therapeutics for cancer. BioDrugs 2009;23(1):15–23.