



miRNA Profilleri Hepatoselüler Kansere Gidişte Marker Olabilir mi?

RÜÇHAN YAZAN SERTÖZ
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI





HSK

- 6. büyük malignite
- Kanserden 2.sıklıkta ölüm nedeni

Tanı

- USG
- BT
- MR
- Lab.testleri (afp...)
- Histopatoloji



mi-RNA

- 19-23 nükleotid uzunluğunda
- Hücre içi genetik bilginin işlenmesi, düzenlenmesinde anahtar rolü olan
- Hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz mekanizmalarını etkileyen
- Endojen mRNA transkriptlerine etkili
- Protein kodlamayan kısa RNA dizileri

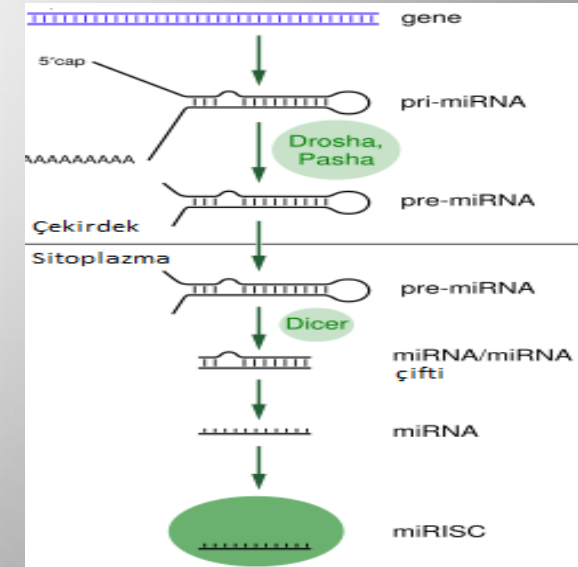


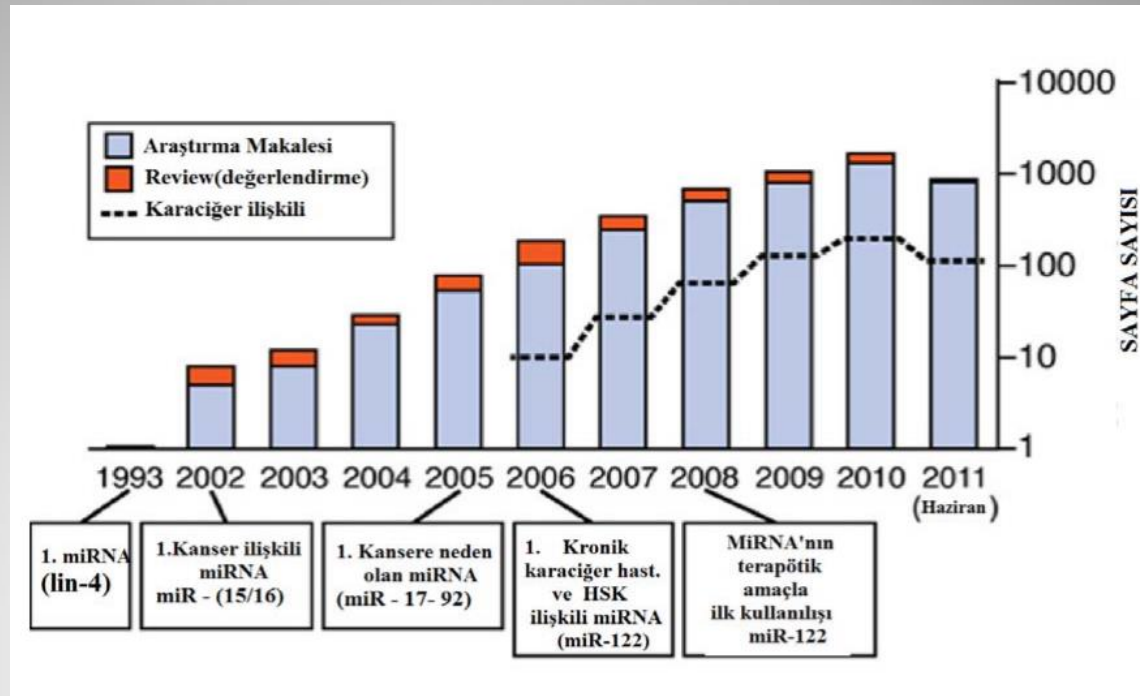
Çekirdekte

- RNA polimeraz II tarafından pri-miRNA (700 nükleotid)
- RNAz III enzime ailesine ait Drosha (transkripsiyon sonrası endonükleaz aktivitesi ile keser) pre-miRNA (saç tokası) oluşur (70-100 nükleotit)

Sitoplazmada

- pre-miRNA Dicer enzimi (ATP'ye bağlı helikaz) ile ds miRNA oluşur
- Kararlı iplikçik RISC'e dahil olur (RNA inducing silencing complex)
 - miRNA'ya bağlanarak translasyon inhibisyonu ya da
 - mRNA yıkımı





PubMed [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary Sort by: Most Recent

Search results

Items: 1 to 20 of 24455

PubMed [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary Sort by: Most Recent

Search results

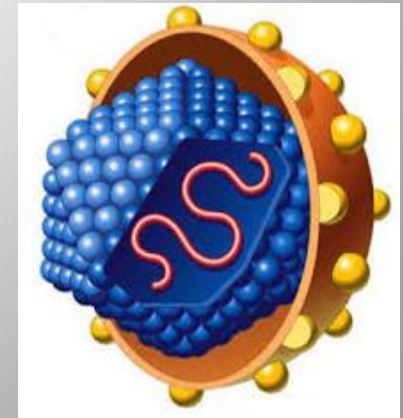
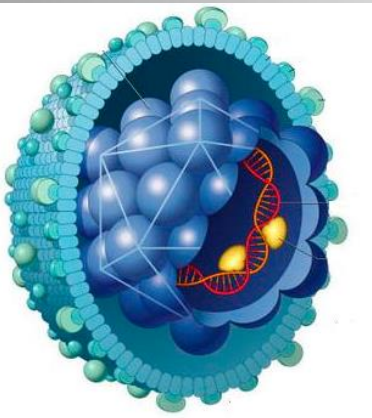
Items: 1 to 20 of 1998

<http://www.mirbase.org/>





- HBV
 - % 5 kronik infekte (350 milyon)
- HCV
 - %2 kronik infekte (180 milyon)





HBV-HSK-miRNA

- Bandopadhyay M, BMC Cancer, 2014, Hindistan
- Doku örneği
- 16 sağlıklı kontrol grubu
- 16 HBV ilişkili siroz ve HSK
- miR-21, miR-222 ve miR-145 azalan ekspresyonu
- HBx miRNA'ları disregüle eder
 - HSK'de ekspresyon artar

Sayı



HBV-HSK-miRNA

- Cheong JY, J Korean Med Sci, 2014, Kore
- 1439 serum örneği (şu an veya geçmişde HBV inf)
 - HSK: 417; -Siroz: 305; -Kronik hepatit: 313; -Sp remisyon: 404
- miR-604 rs2368392 T alleli olanlar C'ye göre yüksek perzistans

pre-miR-604 rs2368392 polimorfizmi HSK gelişiminde konağa ait miRNA!



HBV-HSK-miRNA

- Connolly E, The American Journal of Pathology, 2008, Çin
- 19 HBV-HSK
- 19 sağlıklı verici dokusu
- miR-17-92 (polisistron) ekspresyon artışı
 - miR-17-5p, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92a-1
 - Tümör baskılayıcılarını engellerler
- miR-21
 - Apoptoz inhibe olur



HBV-HSK-miRNA

- Coppola N, PLoS One, 2013 Kafkasya
- 2007-2011
- 27 naif HBsAg/anti-HBe/HBVDNA-pozitif KC dokusu
- HBV-DNA plazma düzeyi $>10^3$ IU/mL
- miR-125a-5p ekspresyon artışı-ağır progresyon

miR-125a- 5p ve plazma HBV-DNA düzeyleri arası ilişki



HBV-HSK-miRNA

- Dang YW, Asian Pac J Cancer Prev, 2014 Çin
- 2010-2011
- 89 çift HBsAg pozitif HSK dokusu ve bitişik komşu KC dokusu
- HSK'da belirgin miR-152 ekspresyonunda azalma

miR-152 - Tümör supresör miRNA



HBV-HSK-miRNA

- Liu Y, PLoS One, 2012 Çin
- 2006-2010
- Serum örnekleri
- 1300 HBV pozitif HSK
- 1344 taşıyıcı
- 1344 sp.remisyon
- miR-106b-25 genetik varyant profili
 - Kronik HBV'ye karşı koruyucu
 - Kronik HBV'de artan HSK riski

Farklı hastalık evrelerinde farklı etki



HBV-HSK-miRNA

- Liu AM, BMJ Open, 2012, Çin
- 1990-2007
- 96 HSK
- 29 kronik taşıyıcı
- 30 sağlıklı
- HSK
 - AFP (< 400 ng/mL), artan miR ekspresyonu
 - miR-9, -15b, -21, -34c, -96, -130b, -183, -188, -196b, -216, -224, -301, -324-5p
 - Farklı AFP düzeylerinde artan miR ekspresyonları; miR-15b, -21, -130b, -183, -224 ve -301

Serumda miR- 15b ve miR-130b birlikte ekspresyon artışı HSK taramasında erken aşamada önemli (AFP negatif veya düşük iken)



HBV-HCV-miRNA

- Tomimaru Y, *J Hepatol*, 2011, Japonya
- Plazma
- 10 cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası HSK
 - HBV/HCV:1
 - HBV: 3
 - HCV: 6
- 126 HBV/HCV HSK, 30 KKH, 50 sağlıklı kontrol

Cerrahi sonrası miR-21 ekspresyonunda azalma
HSK'da miR-21 plazma ekspresyon artışı önemli biyokimyasal
gösterge olabilir



miR-122



- KC miR havuzunun %60'ı
- Erişkin karaciğerinde hepatosit başına yaklaşık 66.000 kopya
- Hepatosit fenotipini belirlemede
- KC fonksiyonları, lipid-kolesterol metabolizmasında önemli
- HCV 5'UTR'de miR-122 kısmı komplementer dizi
- Mutlak gerekli olmasa da HCV RNA toplanmasını arttırır
- miR-122 HBV pre-genomik RNA'ya bağlanarak polimeraz ve çekirdek protein ekspresyonunu azaltır

İnsan genomunda miR-7, miR196/b, miR-205, miR-345, miR-433, miR-511, miR-122'lerin HBV genomunda karşılığı var
Replikasyon'da önemi?!



TR

**KARACİĞER SPESİFİK MİKRO-RNA 122'NİN
HEPATOSELÜLER KARSİNOMADAKİ YERİ VE ÖNEMİ**

**Arş. Gör. Dr. Engin ONAN
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

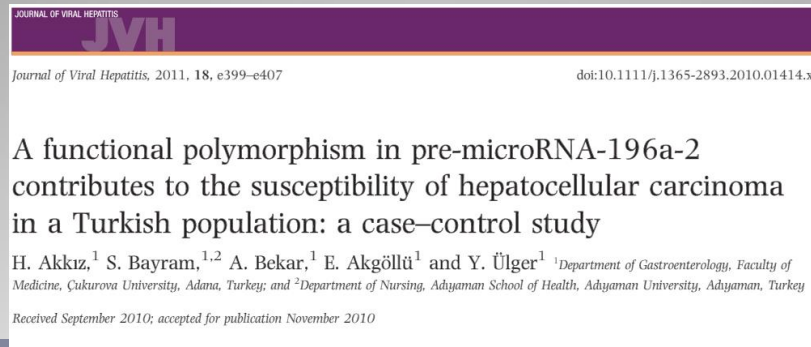


**KARACİĞER SPESİFİK MİKRO-RNA 122'NİN
HEPATOSELÜLER KARSİNOMADAKİ YERİ VE ÖNEMİ**

Arş. Gör. Dr. Engin ONAN
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TR

- 43 HSK
- 43 sağlıklı kontrol grubu serumu
- Gerçek zamanlı PCR ile miRNA-122 düzeyleri
- HSK hasta grubunun serum miR-122 değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek
- Serum miR-122 viral hepatit, HSK, rezeksiyon ya da transplantta tedavi öncesi ve sonrası, ameliyat öncesi ve sonrası nekroinflamasyonun giderildiğinin ciddi göstergesi
- Tanı, prognoz ve surveyanısı göstermede diğer tanısal, göstergelerle birlikte kullanılması anlamlı



- 185 HSK
- 185 sağlıklı kontrol
- PCR-RFLP
- miR-196a-2 rs11614913 CC polimorfizmi
- HSK ile ilişkili (95% CI: 1.30-4.50, P:0.005)
- Erkeklerde (95% CI: 1.53-6.34, P:0.002)
- HBV HSK'da (95% CI: 1.33-6.22, P:0.007)
- Farklı etnik kökenler?



TR

- Giray BG, *Mol Biol Rep*, 2014, Türkiye
- Plazma
- 66 HBV (KHBV: 24, siroz: 22, HSK: 20)
- 28 sağlıklı kontrol
- mi125b-5p ekspresyonunda artış
- miR-223-3p ekspresyonunda azalma

miR 125-5 p ve miR-223 -3p
KHBV de HSK erken tanısında noninvaziv gösterge !!



TR

- Öksüz Z, Serin MS, Döğen A, Kaplan E, Tezcan S, Aslan G, Emekdaş G, Sezgin O, Altıntaş E, Tiftik EN”.
- Serum/Plazma miR-223-3p, miR-17-5p ve miR-24-3p ekspresyon profilleri
- KHC, Siroz ve HSK’lı hastalarda HSK’nın non-invaziv gösterge olabilecek potansiyelde
- 9. Ulusal Hepatoloji Kongresi, 28 Mayıs-1 Haziran 2013, Bildiri Kitabı



2016 Hepatitis B virus: Global view

MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma

Sirio Fiorino, Maria Letizia Bacchi-Reggiani, Michela Visani, Giorgia Acquaviva, Adele Fornelli, Michele Masetti, Andrea Tura, Fabio Grizzi, Matteo Zanella, Laura Mastrangelo, Raffaele Lombardi, Luca Di Tommaso, Arrigo Bondi, Sergio Sabbatani, Andrea Domanico, Carlo Fabbri, Paolo Leandri, Annalisa Pession, Elio Jovine, Dario de Biase

Table 2 miRNA observed deregulated in studies enrolling hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus-related infection in at least three papers

miRNA	Type of deregulation (number of papers)	Type of Sample (number of papers)	Ref.
miR-221	Upregulated (6)	Tissue (5), serum (1)	Gao P, <i>Hepatology</i> , 2011 Li J, <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> , 2011 Li T, <i>Oncology Reports</i> , 2014 Li W, <i>Int J Cancer</i> , 2008 Wen Y, <i>Int J Cancer</i> , 2015 Zhang ZZ, <i>WJG</i> , 2011
¹ miR-21	Upregulated (5)	Tissue (4), serum (1)	Bandopadhyay M, <i>BMC Cancer</i> , 2014 Connolly E, <i>The American Journal of Pathology</i> , 2008 Gao P, <i>Hepatology</i> , 2011 Li T, <i>Oncology Reports</i> , 2014 Xu J, <i>Molecular Carcinogenesis</i> , 2011
² miR-222	Upregulated (4)	Tissue (3), serum (1)	Li W, <i>Int J Cancer</i> , 2008 Qi P, <i>PLoS One</i> , 2011 Zhang ZZ, <i>WJG</i> , 2011 Wen Y, <i>Int J Cancer</i> , 2015
³ miR-122a	Upregulated (4)	Serum (4)	Li LM, <i>Cancer Research</i> , 2010 Qi P, <i>PLoS One</i> , 2011 Xing TJ, <i>Genetics and Molecular Research</i> , 2014 Xu J, <i>Molecular Carcinogenesis</i> , 2011
miR-224	Upregulated (4)	Tissue (3), serum (1)	Gao P, <i>Hepatology</i> , 2011 Gui J, <i>Clinical Science</i> , 2011 Li W, <i>Int J Cancer</i> , 2008 Zhang ZZ, <i>WJG</i> , 2011
⁴ miR-101	Downregulated (4)	Tissue (4)	Fu Y, <i>Oncol Letters</i> , 2013 Li W, <i>Int J Cancer</i> , 2008 Xie Y, <i>Cancer Biology and Therapy</i> , 2014 Zhang ZZ, <i>WJG</i> , 2011
miR-18a	Upregulated (3)	Tissue (2), serum (1)	Li L, <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 2012 Li W, <i>Int J Cancer</i> , 2008 Zhang ZZ, <i>WJG</i> , 2011
miR-223	Upregulated (3)	Serum (3)	Li LM, <i>Cancer Research</i> , 2010 Qi P, <i>PLoS One</i> , 2011 Xu J, <i>Molecular Carcinogenesis</i> , 2011

¹miR-21: in one paper by Zhou [Zhou J, *J Clin Oncol* 2011] starting from serum samples, miR-21 was observed as down-regulated; ²miR-222: in one paper by Bandopadhyay [Bandopadhyay M, *BMC Cancer* 2014] starting from tissue samples, miR-222 was observed as down-regulated; ³miR-122a: in two papers by Tan *et al* and Zhou *et al* [Tan Y, *PLoS One* 2014; Zhou J, *J Clin Oncol* 2011] both starting from serum samples, miR-122 was observed as down-regulated; ⁴miR-101: in paper by Fu *et al*, miR-101 was observed as down-regulated in tissue but up-regulated in serum [Fu Y, *Oncol Letters* 2013].



2016 Hepatitis B virus: Global view

MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma

Sirio Fiorino, Maria Letizia Bacchi-Reggiani, Michela Visani, Giorgia Acquaviva, Adele Fornelli, Michele Masetti, Andrea Tura, Fabio Grizzi, Matteo Zanello, Laura Mastrangelo, Raffaele Lombardi, Luca Di Tommaso, Arrigo Bondi, Sergio Sabbatani, Andrea Domanico, Carlo Fabbri, Paolo Leandri, Annalisa Pession, Elio Jovine, Dario de Biase

Table 4 miRNA observed deregulated in studies enrolling hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus-related infection in at least three papers

miRNA	Type of deregulation (number of papers)	Type of Sample (number of papers)	Ref.
miR-130a	Downregulated (4)	Tissue (4)	Gramantieri L, <i>Cancer Research</i> , 2007 Diaz G, <i>Int J Cancer</i> , 2013 Chung GE, <i>Oncol Rep</i> , 2010 Oksuz Z, <i>Mol Biol Rep</i> , 2015
miR-21	Upregulated (3)	Tissue (2), serum (1)	Ladeiro Y, <i>Hepatology</i> , 2008 Salvi A, <i>Intern J Oncol</i> , 2012 Tomimaru Y, <i>J Hepatol</i> , 2011
miR-224	Upregulated (3)	Tissue (3)	Diaz G, <i>Int J Cancer</i> , 2013 Ladeiro Y, <i>Hepatology</i> , 2008 Murakami Y, <i>Oncogene</i> , 2006
miR-195	Downregulated (3)	Tissue (3)	Gramantieri L, <i>Cancer Research</i> , 2007 Diaz G, <i>Int J Cancer</i> , 2013 Chung GE, <i>Oncol Rep</i> , 2010



Sonuç

- miRNA'lar erken tanı, evrelendirme, prognoz açısından güçlü olasılıkla gösterge
- Noninvaziv
- Tarama testi için uygun
 - Kolay
 - Ucuz
 - Isı, pH değişikliklerine
 - Uzun dönem arşive dayanıklı



Sonuç

- Yöntem ve duyarlılıkları
 - RT-PCR, mikroarray, YND
- Biyopsi ve cerrahi işlemler sonrası,
- Karsinojenik süreçte değişen miRNA profilleri (farklı evrelerde farklı miRNA ve farklı ekspresyonlar)
- Uygun biyolojik örnek?
 - idrar, doku, kan, serum, plazma....



Sonuç

- Mevcut çalışmalarda örneklem azlığı
- Farklı kontrol grupları
- Çin, Kore, Tayvan kökenli çalışmalar
- Avrupa, Amerika, Afrika verileri az
- Genotip ve subtip coğrafik farklılıklar
- Endemisite
 - Geçirilmiş HBV oranları





