



PROSTAT KANSERİ MOLEKÜLER MEKANİZMASINDA KODLANMAYAN RNA'LARIN ROLÜ

The Role of Non-Coding RNAs in Molecular Mechanism of Prostate Cancer

Esra BOZGEYİK

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, TıbbiBiyoloji Ana Bilim Dalı, Tekirdağ, TÜRKİYE.

Öz

Kodlanmayan RNA'lar (ncRNA), bir açık okuma çerçevesi bulunmayan ve proteine çevrilemeyen işlevsel RNA transkriptleridir. ncRNA'lar transkripsiyon ve transkripsiyon sonrası işlemlerde düzenleyici rollere ve halen açıklanmaya devam eden çok sayıda hücresel fonksiyona sahiptir. ncRNA'lardan en iyi bilinenleri mikro RNA'lar (miRNA), hedefledikleri genlerin ya translasyonel baskılanmasına ya da mRNA yıkımına yol açarak gen ifadesini düzenleyen küçük (~22 nt) RNA molekülleridir. Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA), uzunluğu 200 nükleotidden daha büyük olan ve birçok alt sınıfı bulunan heterojen RNA'lardır. Bu RNA molekülleri DNA veya proteinler ile etkileşime girerek kromatin yeniden şekillenmesi, histon modifikasyonu, gen ifadesinin transkripsiyonel ve translasyonel düzenlenmesi gibi önemli işlevler üstlenirler. Hem miRNA'lar hem de lncRNA'lar prostat kanseri dahil birçok kanser çeşidinde düzenli ifade edilmektedirler. Bu derleme, miRNA, lncRNA ve diğer ncRNA'ların prostat kanserinin moleküler biyolojisinde önemini açıklayarak prostat kanserinin ayırıcı tanısında ve hedeflenebilir tedavisinde kullanılabilirliğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: lncRNA, miRNA, ncRNA, Prostat kanseri.

Abstract

Non-coding RNAs (ncRNAs) are functional RNA transcripts, which do not have an open-reading frame and cannot be translated into protein. ncRNAs have mediator roles in the transcription and the post-transcription processes and have numerous cellular functions which still continue to be explored. The best known members of ncRNAs, the microRNAs (miRNAs), are small RNA molecules (~22 nt) which regulate the expressions of the targeted genes by either leading transcriptional repression or mRNA degradation. long non-coding RNAs (lncRNAs) which are longer than 200 nucleotides, are heterogenic RNAs which have many subclasses. These RNA molecules, by interacting with DNA or proteins, play key roles in chromatin remodeling, histone modification, and transcriptional and translational regulation of gene expression. miRNAs and lncRNAs are irregularly expressed in many types of cancer including prostate cancer. The present review discusses the importance of miRNA, lncRNA, and other ncRNAs in the molecular biology of prostate cancer and emphasizes their employability in the diagnosis and the targeted therapy to prostate cancer.

Key words: lncRNA, miRNA, ncRNA, Prostate cancer.

GİRİŞ

Prostat kanseri, gelişmiş ülkelerde kanser morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerindedir. 2019 yılı kanser istatistikleri verilerine göre; 174.650 kişide yeni prostat kanseri teşhis edileceği ve 31.620 kişinin bu hastalıktan hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir¹. 1990'ların başında prostat kanseri insidansı, yaygın olarak kullanılan prostat spesifik antijen (PSA) testlerinin bir sonucu olarak asemptomatik hastalığın tespitindeki dalgalanma ile yükselmiştir². Son

yıllarda ise sıklıkla görülen prostat kanseri vakalarının %7 oranda düştüğü tespit edilmiştir. Kanser vakalarındaki bu düşüş, aşırı teşhise ve tedaviye yönelik endişelerin artması ile belli bir yaşın üstündeki erkeklerde prostat kanseri taraması için kullanılan PSA testindeki azalmaya bağlanmıştır. Her ne kadar PSA test prevalansı 2013-2015 yılları arasında stabilize edilmiş olsa da taramanın azalmasının ilerlemiş hastalıkların oluşumu üzerindeki etkisi yakından izlenmektedir³.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Esra BOZGEYİK
Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, TıbbiBiyoloji Ana Bilim Dalı, Tekirdağ,
TÜRKİYE.
E-posta: gyk.esra@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 09.10.2019
Date Accepted / Kabul Tarihi: 13.12.2019

Bilim insanları, prostat kanseri gibi mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıkta serum PSA seviyesi dışında yeni belirteçler ortaya koymak için sayısızca çalışmalar yapmışlardır. Moleküler olarak kullanımı öne sürülen birkaç tane belirteç olsa da bazılarının kararsız olmasından kaynaklı, bazılarının ise yeterince spesifik olmamasından kaynaklı olarak kliniğe adapte edilmesi oldukça zorlaşmıştır. Örneğin; Human kallikrein 2 (hK2), PSA ile %80 oranında amino asit dizilim benzerliği gösteren ve prostattan salgılanan bir serin proteazdır. Ancak hK2'nin tek başına yeterli olmadığı, PSA ve türevleri ile kombine kullanımı sonucu hasta hakkında bir sonuca varılabileceği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, TMPRSS2-EGR genleri arasında bir transfüzyon olduğu prostat kanseri hastalarında tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar bu gen transfüzyonunun prostat kanserinin klinik-patolojik özellikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen prognoz üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı halen açık değildir⁴. Dolayısıyla TMPRSS2-EGR gen transfüzyonunun bir biyobelirteç olarak kullanılması için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bir diğer belirteç ise prostat kanseri antijeni 3 (PCA3)'tür. PCA3 prostat kanseri dokularında 1990'lı yıllarda keşfedilmiş protein kodlama özelliği olmayan bir RNA transkriptidir⁵. Bu transkriptin, prostat kanseri taramaları için oldukça umut verici olması insanda başka hiçbir organ veya tümör çeşitlerinde bulunmamasıdır. Dolayısıyla, elde edilen bu veriler kodlanmayan RNA'ların prostat kanserini de içeren birçok kanserde önemli bir tanı belirteci olmasının altını çizmektedir.

Genomik çağın en ilgi çeken bulgularından birisi şüphesiz genomda protein kodlamayan bölgelerden geniş yelpazede RNA'ların

transkripte edilmesidir. Bu RNA transkriptleri, protein kodlama kapasitesi bulunmayan ancak birçok biyolojik süreçlerde aktif rol oynayan kodlanmayan RNA'lar (ncRNA) olarak adlandırılmıştır. NcRNA'lar klasik olarak uzunluklarına göre iki ana gruba ayrılmıştır: 18-200 nt uzunluğundaki RNA'lar kısa ncRNA, 200 nükleotidden uzun olanlar ise uzun ncRNA (lncRNA). Kısa ve uzun kodlanmayan RNA'lar kendi aralarında lokalizasyonuna, işlevlerine ve rollerine göre yine alt gruplara ayrılmışlardır. NcRNA'lardan en çok bilineni kısa ncRNA sınıfından olan mikro RNA (miRNA)'lardır. miRNA'lar hedefledikleri mRNA'nın tamamlayıcılığına bağlı olarak mRNA ifadesini ya doğrudan mRNA parçalanmasıyla ya da translasyonel baskılanması ile negatif olarak düzenlerler. Anormal miRNA ifade seviyeleri prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser çeşidinde belgelendirilmiştir⁶. miRNA'ların aksine lncRNA'lar kendilerine özgül ikincil ve üçüncül yapıları ile bazı proteinler ile etkileşime girebilirler ve DNA'nın bazı bölgelerine bağlanarak ilgili konumdaki genlerin ifadesini etkileyebilirler. Yapılan çalışmalar lncRNA'ların normal fizyolojik süreçlerde oynadıkları rollerin yanı sıra kanser gibi kompleks hastalıkların patogenezinde de önemli roller oynadığını göstermektedir⁷.

Bu derlemede, miRNA ve lncRNA gibi ncRNA'ların prostat kanserinin biyolojisindeki ve patofizyolojisindeki önemini açıklamakla beraber, mevcut teknolojiler ile bu RNA transkriptlerinin prostat kanserinin ayırıcı tanısında ve hedeflenebilir tedavisinde kullanılabilirliği vurgulanmaktadır.

miRNA düzensizliğinin tanısal, prognostik ve tedavi edici rolü

Prostat kanseri ve miRNA'lar arasındaki ilişkiler ilk olarak Volinia ve arkadaşları⁸ tarafından gösterilmiştir ve her tümör türü için 50 miRNA imzası olduğunu ve solid kanserlerde ortak 21 miRNA'nın imzasının olduğunu tespit etmişlerdir. Prostat kanseri dokularında normal dokuya kıyasla 39 tane miRNA'nın yüksek, 6 tane miRNA'nın düşük ifade seviyesine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu gelişmeleri takiben prostat kanserinde yeni biyobelirteç tespit etme çalışmaları ciddi ivme kazanmıştır ve prostat kanseri ile ilişkilendirilmiş sayısızca miRNA belirlenmiştir. Diğer taraftan miRNA'ların serum ve plazma gibi vücut sıvılarında diğer RNA transkriptlerinden oldukça kararlı yapıda kalması bu küçük moleküllerin ayırıcı tanıda uygun olabileceğinin altını çizmektedir. Mitchell ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrole kıyasla prostat kanseri hastalarının serum örneklerinde miR-141 seviyesinin potansiyel ekstrasellüler diyagnostik belirteç olabileceğini desteklemektedir⁹. Bunun yanı sıra mikrodizin ve qPCR (quantitative PCR) ile yapılan çalışmalar prostat kanseri oluşturulmuş fare modellerinin serumunda miR-141 ve miR-375 seviyesinin ayırıcı tanıda kullanılabilirliği gösterilmiştir. Daha sonrasında insan prostat kanseri dokularında yapılan çalışmalarda miR-141 ve miR-375'in biyobelirteç olma potansiyeli serum ve plazma örneklerinde doğrulanmıştır¹⁰.¹¹. Ayrıca, miR-141 ve miR-375 ifade seviyesi yüksek Gleason skoru ve lenf nodu pozitif durumu ile güçlü bir korelasyon göstermektedir ve normale kıyasla kanserli dokulardaki ifade düzeyi oldukça yüksektir¹⁰. Dolayısıyla prostat kanserinde miR-141 ve miR-375'in ifade seviyesinin artarak kana salınımı kanserin

ilerlemesine neden olabileceğini göstermektedir.

Gelişen yeni teknolojileri takiben mikrodizin, derin dizileme, yeni nesil dizileme, tüm genom dizilimi gibi teknikler daha yaygın kullanmaya başlanmıştır ve ortaya inanılmaz büyüklükte veriler çıkmıştır. Bu teknikler ile prostat kanseri doku veya hücrelerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda onlarca miRNA'nın düzensiz ifade profiline sahip olduğu gösterilmiştir¹². Örneğin; normal dokuya kıyasla Gleason skoru >5 olan prostat kanseri hastalarında yapılan mikrodizin çalışması sonucunda 15 tane miRNA'nın düzensiz ifade edildiği gösterilmiştir¹³. Gene Expression Omnibus (GEO) veri tabanında prostat kanseri dokularının miRNA ifade seviyesini gösteren mikrodizin verileri analiz edildiğinde diğer çalışmalarda da yaygın olarak belirtilen miR-122, miR-121 ve miR-145 ifade seviyesinindüşük olduğu ortaya çıkmaktadır¹⁴. Kapsamlı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre miR-145, miR-155, miR-21, miR-141 gibi (Tablo 1) miRNA'ların prostat kanseri için potansiyel intrasellüler diyagnostik belirteç olabileceği açıklığa kavuşturulmuştur.

Prostat kanseri hastalarında ve hücre hatlarında yapılan çalışmalarda kanser ile ilişkisi olan miRNA'lar tespit edilerek bu moleküllerin ayırıcı tanıda nasıl rol oynadığı birçok çalışmada belirtilmiştir. Biyobelirteç olma potansiyeli yüksek olan diyagnostik miRNA'lar hem intrasellüler hem de ekstrasellüler olarak değerlendirildiğinde ortaya ilginç sonuçlar çıkmaktadır. Prostat kanserinde, dolaşan miR-375, Gleason skoru ve lenf nodu metastazı ile pozitif korelasyongöstermektedir ve bu nedenle yüksek riskli tümörler için en belirgin belirteç olma özelliğini taşıyan miRNA'lar arasındadır¹⁰. Bunun yanı sıra, benin prostat hiperplazisi

(BPH) ve genç asemptomatik erkekler grubuna kıyasla prostat kanseri hastalarında miRNA seviyeleri prognostik ve diyagnostik açıdan değerlendirilmiştir ve prostat kanseri hastalarının plazmalarındaki miR-375 seviyesinin serum PSA seviyesinden daha ayırt edici olduğu gösterilmiştir¹⁵. Metastatik prostat kanseri ile metastatik olmayan kanser arasında miR-375, miR-141 ve miR-200b düzeyleri farklılık göstermekle beraber yüksek derecede korelasyon da göstermektedir. Dolayısıyla elde edilen bu veriler gerek bazı miRNA seviyelerin

yalnızca kullanılmasıyla gerekse birkaç tanesinin kendi arasında veya PSA ile kombine bir şekilde kullanılmasıyla geleneksel araştırmalarla belirlenemeyecek kadar küçük olan tümörlerin ve metastazların tespit edilmesi için daha geniş bir prospektif sağlayabilir. miRNA'ların hem intrasellüler hem de ekstrasüller belirteçler olabilmesi ve klinik potansiyelinin daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için standardize edilmiş metodolojilerin ve daha geniş örneklem kullanılması son derece önemlidir.

Tablo 1. Prostat kanserinde prognostik, diyagnostik ve terapötik rolleri miRNA'lar

miRNA ^(Kaynak)	Materyal	PCa'daki durumu	Hedef(ler)i	PCa'daki işlevi
miR-375 ¹⁵	Doku, hücre hattı	Up	SEC23A, ZEB1, YAP, CBX7	Tümör invazyonunu etkiler.
Let-7a ¹⁶⁻¹⁸	Doku, hücre hattı	Down	E2F2, CCND2, TGF-β1, CCR7	Anti-tümör ve antimetastatik etki gösterir
miR-34a ¹⁹⁻²²	Doku, hücre hattı	Down	JAG1/NOTCH1, ZEB1, LEF1, STMN1	Paclitaxel ve docetaxel gibi kemoterapi ajanlarına kemosenitivite geliştirilmesinde rol oynar
miR-141 ²³⁻²⁷	Doku, hücre hattı, serum	Up	KLF9, RhoGTPaz ailesi, SHP, TRAF5/6	Tümör büyümesi ve gelişiminde rol oynar.
miR-218-5p ²⁸	Serum, hücre hattı	Down	RAF1, RAF2, TRAF5	İnvazyon ve hücre göçünü baskılar.
miR-106b ²⁹	Doku	Up	LARP4B	Hücre canlılığını, göçünü ve invazyonu artırır.
miR-223-3p ³⁰	Hücrehattı, fare modeli	Up	FOXO3	Kemosensitiviteyi düzenler.
miR-211 ³¹	Doku, hücre hattı	Down	SPARC	Hücre çoğalmasını baskılar.
miR-206 ³²	Doku, hücre hattı	Down	CXCL11	Hücre çoğalmasını ve göçünü negatif olarak düzenler ve hücre döngüsünü durdurur.
miR-214 ³³	Serum, hücre hattı	Up	PTEN	İnvazyon kapasitesini artırır.
miR-744 ³⁴	Doku, hücre hattı	Up	LKB1	Hücre çoğalmasını uyarır.
miR-490-3p ³⁵	Doku, hücre hattı	Down	HDAC2	PCa'nın ilerlemesinde killit rol oynar.

Up:Upregulated, yüksek ifade; Down:downregulated, düşük ifade. PCa: Prostat kanseri

MiRNA'ların kanserde prognostik ve diyagnostik özelliklerinin yanı sıra çok sayıda ön çalışma, kanser tedavisinde miRNA bazlı uygulamanın umut verici bir geleceğini göstermiştir. MiRNA'lar kanserin ilerlemesinde ve terapötik dirençte onkogenik veya tümör baskılayıcı bir rol oynadığından, mevcut kanser tedavisinde miRNA'ları hedeflemek için birçok strateji kullanılmıştır. Bu modern tedavi yaklaşımları arasında miRNA inhibitörleri, miRNA mimikleri, miRNA sponge, kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlama (CRISPR) -Cas9

teknolojisi, antisens oligonükleotitler ve miR-mask oligonükleotitlerin kullanımı bulunmaktadır.

Prostat kanserinde miRNA'ları hedef alan bileşiklerin bazılarının ilgi çekici tedavi sonuçları elde edilmiştir. Prostat kanseri doku ve hücrelerinde aşırı ifade edilen miR-21'e karşı geliştirilmiş anti-miR-21 bu hastalık için etkili bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Diğer yandan let-7 mimiği miRNA değiştirme tedavisi için prelinik fazda olan çalışmalardandır. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda yalnızca bir

tane miRNA (SPC3649: miR-122 inhibitörü/antagomiRi, SantarisPharma, Danimarka) ilacı faz I ve faz II aşamaları geçerek kabul edilmiştir³⁶. Bu alandaki yavaş ilerleme teslimat, kararlılık ve aktif bağıışıklık tepkilerinin önlenmesi de dâhil olmak üzere, RNAi (RNA interferans) bazlı tedavi edicilerin genel teknik zorluklarından kaynaklanmaktadır³⁷.

LncRNA düzensizliğinin tanısai, prognostik ve tedavi edici rolü

LncRNA'lar protein kodlama kapasitesi bulunmayan, 200 nükleotidden uzun endojen olarak transkripte edilen fonksiyonel RNA transkriptleridir. LncRNA'lar kanser paradigmasında hem onkojenik hem de tümör baskılayıcı yolaklarda potansiyel roller ortaya koyan yeni oyuncular olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yeni transkriptler çeşitli insan kanserlerinde

sıklıkla anormal biçimde ifade edilir, ancak büyük çoğunluğun biyolojik fonksiyonları bilinmemektedir. Son zamanlarda, bu RNA türlerinin işlev gösterdiği moleküler mekanizmaları açıklayan ve tümörogenezde oynayabilecekleri fonksiyonel rollere ilişkin görüş sağlayan kanıtlar birikmeye başlamıştır. Genel olarak lncRNA'lar kromatin modifiye edici kompleksleri ve transkripsiyon faktörlerini etkileyerek transkripsiyonel seviyede gen ifadesinin düzenlenmesinde görev alabilirler. Bunun yanı sıra kendine özgü ikincil ve üçüncül yapıları gereği bazı DNA bölgelerine bağlanarak veya proteinleri ile etkileşime girerek gen ifadesinin düzenlenmesinde etkili olabilirler. Bu nedenle prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde prognostik ve diyagnostik belirteç olarak kabul edilmiş lncRNA'lar mevcuttur (Tablo 2).

Tablo 2. Prostat kanserinde prognostik, diyagnostik ve terapötik rolleri olan lncRNA'lar

lncRNA ^(Kaynak)	Açık adı	Lokasyonu	PCa'daki durumu
PCA3 ⁵	ProstateCancerAntigen 3	9q21.2	Up
PCGEM1 ³⁸	ProstateCancer Gene Expression Marker 1	2q32.3	Up
PRNCR1 ³⁹	ProstateCancerNon-Coding RNA 1	8q24.21	Up
PCAT1 ⁴⁰	ProstateCancerAssociatedTranscript 1	8q24.21	Up
ARLNC1 ⁴¹	AR-RegulatedLongNon-Coding RNA 1	16q23.2	
GAS5 ⁴²	Growtharrestspecific 5	1q25.1	Down
H19 ⁴³	H19 imprinted maternally expressed transcript	11p15.5	Down

Up: Upregulated, yüksek ifade; Down: downregulated, düşük ifade. PCa: Prostat kanseri

Prostat kanseri ile ilişkilendirilmiş ilk lncRNA çalışmaları 1999 yılında Bussemakers ve arkadaşları tarafından yapılan Diferential Display deneylerine dayanmaktadır⁵. Bu çalışmada, DD3 (PCA3; prostate cancer antigen 3 olarak bilinen) cDNA klonunun ifadesinin radikal prostatektomi numunelerinin neredeyse tamamında (%95'inde) normal dokuya kıyasla oldukça yüksek olduğu (66 kat) gösterilmiştir. Yapılan analizler neticesinde DD3'ün açık okuma çerçevesinin bulunmadığı, dolayısıyla potansiyel bir ncRNA transkripti

olduğu rapor edilmiştir ve bu transkriptin 9.kromozom üzerinde q21-22 bölgesinde haritalandığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, PCA3'ün normal insan dokularında ve prostat kanseri hariç diğer kanserlerde ifade edilmediği bulunmuştur ve prostat kanseri için önemli bir belirteç olduğu tescillenmiştir⁴⁴.

PCA3 normal veya iyi huylu hiperplastik prostatta sadece düşük seviyelerde bulunurken, prostat kanserlerinin yaklaşık %95'inde ifadesi 100 kata kadar çıkmaktadır. Bu güçlü

korelasyona rağmen, PCA3'ün biyolojik fonksiyonu keşfedildikten sonra yaklaşık 20 yıl boyunca belirsiz kalmıştır. Salameh ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada PCA3'ün trans-dominant negatif bir onkogen gibi davranarak protein kodlayan tümör baskılayıcı bir gen olan PRUNE2'yi baskıladığını göstermişlerdir⁴⁵. İnsan prostat kanserinin deneysel modellerinde, PCA3'ün aşırı ifade edilmesi ve PRUNE2'nin susturulması, in vivo olarak tümör ksenograftlarının büyümesini hızlandırırken, hücre çoğalmasını, yapışmasını ve göçünü in vitro olarak arttırdığı saptanmıştır⁴⁵. Ayrıca, PCA3 seviyesinin belirlenmesine yönelik RT-PCR ile kantitatif nükleik asit amplifikasyonu yöntemi temelli ticari tanısal bir test (Progensa; Gen-ProbeInc., San Diego, CA, USA) 2012 yılında bu hastalığın tanısı için FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak, PCA3 testinin klinik uygulamaya adapte edilmesi birçok faktör tarafından sekteye uğramaktadır. PCA3 testi ex vivo kararlı olmayan bir lncRNA'yı (gen uzunluğu, 25 kb; PCR hedef dizisi 380 bazdır) tespit etmektedir.

1999 yılında PCA3'ün tanımlanmasının ardından 2000 yılında, normal dokuya kıyasla prostat kanseri dokularında aşırı ifade edilen PCGEM1 (prostate cancer gene expression marker 1) lncRNA molekülü tanımlanmıştır³⁸. PCGEM1 ifadesinin hem in vitro hem in vivo androjen muamelesi sonrasında arttığı ve androjene bağlı prostat kanseri LNCaP hücrelerinin çoğalmasını ve koloni oluşumunu desteklediği gösterilmiştir⁴⁶. Bununla beraber, PCGEM1'in prostat kanseri hücrelerinde hücre çoğalmasını ve koloni oluşumunu teşvik edici rolleri ve bu hastalardaki yüksek ifade seviyesi, PCGEM1'in prostat kanserinin başlamasında ve

ilerlemede önemli roller üstlendiğini desteklemektedir.

Prostat kanseri ilerlemede AR sinyalizasyonu ile ilişkili olan ARLNC1 (AR-regulated long non-coding RNA 1) prostat kanseri doku ve hücre hatlarında çalışılmıştır. ARLNC1 susturulması sonucunda AR ifadesi, global AR sinyalizasyonu ve in vivo ve in vitro prostat kanseri büyümesi baskılanmıştır. Elde edilen bu verilerden yola çıkılarak prostat kanserinin ilerlemesi sırasında AR sinyalizasyonunu güçlendiren ARLNC1'i prostat kanseri için potansiyel terapötik hedef haline getirmektedir⁴¹.

Geleceğe Bakış

MiRNA'lar, gen ifadesini post-transkripsiyonel veya translasyonel seviyede düzenleyen ve klinikte tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak önemi vurgulanan, yeni bir mekanizmayı temsil eden çok önemli moleküllerdir. Prostat kanserinde birçok miRNA molekülünün farklı ifade profiline sahip olduğu (Tablo 1) ve farklı genlerle olan ilişkileri miRNA düzenleme mekanizmasının karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Diğer yandan, lncRNA'lar RNA dünyasında nispeten yeni bir keşiftir, ancak prostat kanseri gelişimi ve ilerlemede kilit bir rol oynadıkları hızla ortaya çıkmıştır. Ancak prostat kanseri patolojisindeki lncRNA'ların rolleri henüz karakterize edilmemiştir. Öncelikle bu lncRNA'ların hastalığa uygun olarak sınıflandırılması ve hastalığın patolojisi ile ilişkilendirilmesi gereklidir. Bu alanda geliştirilecek stratejilerin zorlukları göz korkutucu olmaya devam etmektedir. Ancak, ncRNA'lar diyagnostik amaçlar için potansiyel olarak hedeflenebilir veya modüle edilebilirler. Dolayısıyla, ncRNA'ların moleküler mekanizmalarının ve fonksiyonel rollerinin farklı

hücrelerde ve/veya tümör çeşitlerinde dikkatli bir şekilde incelenmesi, tanıya ve tedaviye yönelik biyobelirteç uygulamaları için faydalı olabilecek bilgiler üretecektir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
2. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *Jama*. 1995;273(7):548-2.
3. Fedewa Stacey A, Ward Elizabeth M, Brawley Otis Jemal Ahmedin. Recent patterns of prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening in the United States. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):1040-2.
4. Demichelis F, Fall K, Perner S, Andrén O, Schmidt F, Setlur SRet al. TMPRSS2: ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007;26(31):4596.
5. Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3:: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999;59(23):5975-9.
6. Ozen M, Creighton CJ, Ozdemir M, Ittmann M. Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer. *Oncogene*. 2008;27(12):1788.
7. Ren S, Liu Y, Xu W, Sun Y, Lu J, Wang F, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 is a new potential therapeutic target for castration resistant prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(6):2278-7.
8. 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):2257-1.
9. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan E, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10513-8.
10. Brase JC, Johannes M, Schlomm T, Fälth M, Haese A, Steuber T, et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer*. 2011;128(3):608-6.
11. Lodes MJ, Caraballo M, Suci D, Munro S, Kumar A, Anderson B. Detection of cancer with serum miRNAs on an oligonucleotide microarray. *PloS one*. 2009;4(7):e6229.
12. Szczyrba J, Löprich E, Wach S, Jung V, Unteregger G, Barth S et al. The microRNA profile of prostate carcinoma obtained by deep sequencing. *Mol Cancer Res*. 2010;8(4):529-8.
13. Schaefer A, Jung M, Mollenkopf HJ, Wagner I, Stephan C, Jentzmik F, et al. Diagnostic and prognostic implications of microRNA profiling in prostate carcinoma. *Int J Cancer*. 2010;126(5):1166-6.
14. Liu DF, Wu JT, Wang JM, Liu QZ, Gao ZL, Liu YX. MicroRNA expression profile analysis reveals diagnostic biomarker for human prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3313-7.
15. Kachakova D, Mitkova A, Popov E, Popov I, Vlahova A, Dikov T. et al. Combinations of serum prostate-specific antigen and plasma expression levels of let-7c, miR-30c, miR-141, and miR-375 as potential better diagnostic biomarkers for prostate cancer. *DNA Cell Biol*. 2015;34(3):189-0.
16. Dong Q, Meng P, Wang T, Qin W, Qin W, Wang F, et al. MicroRNA let-7a inhibits proliferation of human prostate cancer cells in vitro and in vivo by targeting E2F2 and CCND2. *PLoS One*. 2010;5(4):e10147.
17. Tang G., Du R., Tang Z. Kuang Y. MiRNAlet-7a mediates prostate cancer PC-3 cell invasion, migration by inducing epithelial-mesenchymal transition through CCR7/MAPK pathway. *J Cell Biochem*. 2018;119(4):3725-1.
18. Zhao B, Lu YL, Yang Y, Hu LB, Bai Y, Li RQ, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL promoted the proliferation and migration of prostate cancer cells via regulating let-7a/TGF-beta1/ Smad signaling pathway. *Cancer Biomark*. 2018;21(3):613-0.
19. Chakravarthi B, Chandrashekar DS, Agarwal S, Balasubramanya SAH, Pathi SS, Goswami MT, et al. miR-34a Regulates Expression of the Stathmin-1 Oncoprotein and Prostate Cancer Progression. *Mol Cancer Res*. 2018;16(7):1125-7.
20. Liang J, Li Y, Daniels G, Sfanos K, De Marzo A, Wei J, et al. LEF1 Targeting EMT in Prostate Cancer Invasion Is Regulated by miR-34a. *Mol Cancer Res*. 2015;13(4):681-8.
21. Liu X, Luo X, Wu Y, Xia D, Chen W, Fang Z, et al. MicroRNA-34a Attenuates Paclitaxel Resistance in Prostate Cancer Cells via Direct Suppression of JAG1/Notch1 Axis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(1):261-6.
22. Zhang G, Tian X, Li Y, Wang Z, Li X, Zhu C. miR-27b and miR-34a enhance docetaxel sensitivity of prostate cancer cells through inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ZEB1. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:736-4.
23. Huang S, Wa Q, Pan J, Peng X, Ren D, Huang Y, et al. Downregulation of miR-141-3p promotes bone metastasis via activating NF-kappaB signaling in prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):173.
24. Khorasani M, Teimoori-Toolabi L, Farivar TN, Asgari M, Abolhasani M, Shahrokh H, et al. Aberrant expression of miR-141 and nuclear receptor small heterodimer partner in clinical samples of prostate cancer. *Cancer Biomark*. 2018;22(1):19-8.
25. Li JZ, Li J, Wang HQ, Li X, Wen B, Wang YJ. MiR-141-3p promotes prostate cancer cell proliferation through inhibiting kruppel-like factor-9 expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(4):1381-6.
26. Li Z, Ma YY, Wang J, Zeng XF, Li R, Kang W, et al. Exosomal microRNA-141 is upregulated in the serum of prostate cancer patients. *Onco Targets Ther*. 2016;9:139-8.
27. Liu C, Liu R, Zhang D, Deng Q, Liu B, Chao HP, et al. MicroRNA-141 suppresses prostate cancer stem cells and metastasis by targeting a cohort of pro-metastasis genes. *Nat Commun*. 2017;8:14270.
28. Peng P, Chen T, Wang Q, Zhang Y, Zheng F, Huang S. et al. Decreased miR-218-5p Levels as a Serum Biomarker in Bone Metastasis of Prostate Cancer. *Oncol Res Treat*. 2019;42(4):165-5.
29. Yin W, Chen J, Wang G, Zhang D. MicroRNA106b functions as an oncogene and regulates tumor viability

- and metastasis by targeting LARP4B in prostate cancer. *Mol Med Rep.* 2019;20(2):951-8.
30. Feng Q, He P, Wang Y. MicroRNA-223-3p regulates cell chemo-sensitivity by targeting FOXO3 in prostatic cancer. *Gene.* 2018;658:152-8.
 31. Hao P, Kang B, Yao G, Hao W, Ma F. MicroRNA-211 suppresses prostate cancer proliferation by targeting SPARC. *Oncol Lett.* 2018;15(4):4323-9.
 32. Wang Y, Xu H, Si L, Li Q, Zhu X, Yu T. et al. MiR-206 inhibits proliferation and migration of prostate cancer cells by targeting CXCL11. *Prostate.* 2018;78(7):479-0.
 33. Fang Y, Qiu J, Jiang ZB, Xu SR, Zhou ZH, He RL. Increased serum levels of miR-214 in patients with PCa with bone metastasis may serve as a potential biomarker by targeting PTEN. *Oncol Lett.* 2019;17(1):398-5.
 34. Zhang M, Li H, Zhang Y, Li H. Oncogenic miR-744 promotes prostate cancer growth through direct targeting of LKB1. *Oncol Lett.* 2019;17(2):2257-5.
 35. Fan H, Zhang YS. miR-490-3p modulates the progression of prostate cancer through regulating histone deacetylase 2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2):539-6.
 36. Gebert LF, Rebhan MA, Crivelli SE, Denzler R, Stoffel M, Hall J. Miravirsen (SPC3649) can inhibit the biogenesis of miR-122. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(1):609-1.
 37. Hydbring P, Badalian-Very G. Clinical applications of microRNAs. *F1000Research.* 2013;2:136-2.
 38. Srikantan V, Zou Z, Petrovics G, Xu L, Augustus M, Davis L, et al. PCGEM1, a prostate-specific gene, is overexpressed in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(22):12216-1.
 39. Chung S, Nakagawa H, Uemura M, Piao L, Ashikawa K, Hosono N, et al. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. *Cancer Sci.* 2011;102(1):245-2.
 40. Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, Dhanasekaran SM, Cao Q, Brenner JC, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat Biotechnol.* 2011;29(8):742.
 41. Zhang Y, Pitchiaya S, Cieślak M, Niknafs YS, Tien JCY, Hosono Y, et al. Analysis of the androgen receptor-regulated lincRNA landscape identifies a role for ARLNC1 in prostate cancer progression. *Nat Genet.* 2018;50(6):814.
 42. Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(10):1613-3.
 43. Zhu M, Chen Q, Liu X, Sun Q, Zhao X, Deng R, et al. lnc RNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI. *FEBS J.* 2014;281(16):3766-3775.
 44. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2009;6(5):255-1.
 45. Salameh A, Lee AK, Cardo-Vila M, Nunes DN, Efstathiou E, Staquicini FI, et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(27):8403-8.
 46. Petrovics G, Zhang W, Makarem M, Street JP, Connelly R, Sun L, et al. Elevated expression of PCGEM1, a prostate-specific gene with cell growth-promoting function, is associated with high-risk prostate cancer patients. *Oncogene.* 2004;23(2):605.