



# İmmün Sistemde MikroRNA'ların Rolü ve Terapötik Yaklaşımlar

## Role of MicroRNAs in the Immune System and Therapeutic Approaches

 Hatice Gül ANLAR<sup>a</sup>,  
 Nurşen BAŞARAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Farmakoloji Toksikoloji ABD,  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Zonguldak, TÜRKİYE  
<sup>b</sup>Farmakoloji Toksikoloji ABD,  
Hacettepe Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 16 Mar 2019

Accepted: 16 May 2019

Available online: 21 May 2019

Correspondence:

Hatice Gül ANLAR  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Farmakoloji Toksikoloji ABD, Zonguldak,  
TÜRKİYE/TURKEY  
haticegulanlar@gmail.com

**ÖZET** MikroRNA'lar; küçük, kodlamayan RNA'lar olup, hedef mRNA'lara bağlanıp bozulmalarını indükleyerek veya transkripsiyonlarını inhibe ederek gen ekspresyonunu düzenlemektedirler. Her bir mikroRNA'nın yüzlerce hedefi olabilmekte, bu nedenle mikroRNA'lar genlerin büyük bir kısmının ekspresyonunu etkilemektedir. Yaklaşık 20 yıl önce memeli hücrelerinde keşfedilmelerinden beri, insan sağlığında ve hastalıklarında mikroRNA'ların rolü araştırılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, mikroRNA'ların kalıtsal ve adaptif immün sistem hücrelerinde benzersiz bir ekspresyon profili ile bu hücrelerin gelişmesi ve fonksiyonlarında çok önemli rolleri olduğunu göstermiştir. miR-146 (146a ve 146b) ve miR-155, kalıtsal ve adaptif immün sistemin kontrolündeki çoklu rolleri ve bazı tümörlerdeki düzenleyici ve onkogenik rolleri nedeni ile, bu konuda en fazla araştırılan mikroRNA'lardır. İmmün sistemin uygun yanıtının organizasyonundaki hayati rollerinin dışında, mikroRNA'lar ayrıca, hücre içi immün mediyatör olarak görev almaktadırlar. Bu şekilde viral RNA'yı tanıyıp, viral RNA'nın stabilitesini ve transkripsiyonunu negatif yönde düzenleyebilmektedirler. Dahası, mikroRNA'ların anormal ekspresyonu, immün sistem ile ilgili kanser ve otoimmün hastalıklar gibi patolojik durumların ortaya çıkmasında da rol oynayabilmektedir. Bu mikroRNA'ların çoğu, birçok hastalıkta biyogösterge olarak veya terapötik seçenek olarak incelenmektedir. Birçok vakada, mikroRNA ekspresyon paneli kanserin klinik ve/veya patolojik parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, mikroRNA'ların immün sistemin gelişmesindeki fonksiyonları hakkında genel bir değerlendirme sunulması, ayrıca, mikroRNA'ların anormal ekspresyonlarının patolojik rolü ve mikroRNA temelli terapötik yaklaşımların da vurgulanması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** mikroRNA'lar; bağışıklık sistemi

**ABSTRACT** MicroRNAs are small noncoding RNAs that regulate gene expression by binding to target mRNAs and either promoting their decay or inhibiting their translation. Each microRNAs can have hundreds of targets; therefore, microRNAs influence the expression of a large proportion of genes. The functions of microRNAs in human health and diseases have been investigated since their discovery in mammalian cells approximately twelve years ago. Recent studies have shown that microRNAs have unique expression profiles in cells of the innate and adaptive immune systems and have pivotal roles in the regulation of both cell development and function. miR-146 (146a and 146b) and miR-155 are among the most studied microRNAs for their multiple roles in the control of the innate and adaptive immune processes and for their regulative and oncogenic role in some tumors. In addition to the vital role of miRNA in co-ordinating the appropriate behaviour of the immune system, miRNA is also capable of acting as an intracellular immune mediator. In this way, microRNAs can recognize viral RNA and down-modulate viral RNA stability and translation. Furthermore, when microRNAs are aberrantly expressed they can contribute to pathological conditions involving the immune system, such as cancer and autoimmunity. Many of these microRNAs are currently under investigation as biomarkers or therapeutic options in a range of diseases. In many cases, miRNA expression patterns have been correlated with clinical and/or pathological parameters of the cancer. The purpose of this review is to provide an overview of the functions of microRNAs involved in the development of the immune system. In addition, their pathological roles when their expression is dysregulated and developments of miRNA-based therapeutics will be highlighted.

**Keywords:** microRNAs; immune system

James D. Watson ve Francis Crick tarafından, 21 Şubat 1953 tarihinde DNA'nın yapısının keşfedilmesinden günümüze kadar olan süreçte, araştırmalar geniş ölçüde DNA dizisinin çözülmesine ve DNA dizisi tarafından kodlanan proteinlerin belirlenmesine odaklanmıştır. İnsan genomunda yer alan DNA'nın büyük bir bölümü, RNA kodlamasına rağmen, bu genomun çok küçük bir miktarı (Yaklaşık olarak %1,5'i) fonksiyonel proteinlerin sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar genomun geri kalan kısmının önemsiz olduğu düşünülmekte idi. Ancak, daha sonraki keşifler bu düşüncenin yanlış olduğunu göstermiştir.<sup>1</sup>

MikroRNA (miRNA)'lar, endojen küçük RNA'ların bir sınıfı olup, genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleştirilmeyen fonksiyonel RNA molekülleridir.<sup>2</sup> miRNA'lar ortalama 20-22 nükleotidden oluşmakta ve hedef RNA'ların 3-kodlamayan bölgelerine bağlanarak mRNA bozulması veya inhibisyonuna yol açarak posttranskripsiyonel düzenlemede görev almaktadırlar.<sup>3</sup> 1993 yılında, Lee ve ark. tarafından *Caenorhabditis elegans* isimli yuvarlak soluncanda "lin-4" olarak adlandırılan genin hiçbir protein kodlamamasına karşın 22 nükleotid uzunluğunda küçük bir RNA transkribe etmesinin gösterilmesi ile ilk miRNA tanımlanmıştır.<sup>4</sup>

İnsan genomunda miRNA'ları kodlayan yüksek seviyede korunmuş yüzlerce gen bölgesi keşfedilmiştir. Pri-miRNA olarak adlandırılan primer transkriptler işlenerek, önce pre-miRNA adlı kısa sap-ilmik yapılarına, sonra da fonksiyonel miRNA'ya dönüşmektedirler. Şu an itibarıyla miRNA araştırmalarının toplandığı, "miRBase" veri tabanına göre insan genomunda 1.917 adet miRNA tanımlanmıştır. Her bir miRNA, yüzlerce mRNA'ya bağlanabilmekte, diğer bir deyişle her bir mRNA molekülü birçok miRNA için hedef olabilmektedir. Bu nedenle insan transkriptomunun düzenlenmesinde miRNA'ların bugüne kadar ortaya konulabilenden çok daha fazla rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>5,6</sup>

Yakın zamanda miRNA'ların hücreler dışında, serum ve plazmada da saptanması bu konudaki çalışmaların yeni bir boyut kazanmasını sağlamıştır.<sup>7</sup> Dolaşımdaki miRNA'lar, ekzozom gibi hücre zarı yapılı veziküllerin içinde veya yüksek dansiteli lipoprotein gibi kompleks lipid-protein bariyerle kaplı olduklarından, RNaz enzimleri tarafından yıkılmaktan korunmaktadırlar.<sup>8</sup> Ayrıca, dolaşımdaki miRNA'ların büyük çoğunluğu, gen susturulmasında görev alan RNA ile indüklenen susturucu kompleksinin bir parçası olan Argonaute proteini (Ago2 proteini) ile kompleks hâldedir ve bu şekilde parçalanmaktan korunmaktadırlar.<sup>9</sup> Dolaşımdaki miRNA'lar, mRNA'lara göre daha stabildir ve hastalıklara özgüllüğü daha fazladır. Bu nedenle, özellikle eozinofilik özofajit gibi günümüzde ancak endoskopik girişimler ile tanı konulabilen hastalıklar için miRNA'lar ideal ve girişim gerektirmeyen biyogöstergeler olabilmektedirler.<sup>10</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, günümüzde elde edilmiş bilgiler ışığında miRNA'ların immün sistemdeki fonksiyonel rolleri, immün sistem ile ilişkili hastalardaki etkileri ve miRNA temelli terapötik yaklaşımlardan bahsedilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla PubMed, ScienceDirect, Google Scholar ve Scopus gibi bilimsel veri tabanlarında, "miRNA", "microRNA", "miRNA and immune system", "miRNA and cancer", "miRNA based therapy" gibi anahtar kelimeler kullanılarak arama yapılmış ve elde edilen veriler analiz edilerek derlenmiştir.

## İMMÜN SİSTEM VE miRNA'LAR

İmmün sistem, kalıtsal ve adaptif immün sistem olarak ikiye ayrılmaktadır. Kalıtsal immün sistem patojenlere karşı hızlı bir yanıt oluşturup, adaptif immün sistemi aktive etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, immün sistemde miRNA'ların düzenleyici rolü üzerine yoğunlaşmıştır. Sağlıklı bir immün sistem, patojenleri tespit edip yok edebilmektedir. Ancak; patojenlere, toksinlere, hasarlı hücrelere, alerjenlere, iritanlara ve vücudun kendi antijenlerine karşı fazla veya uygun olmayan yanıtlar ciddi inflamasyonlara, hücre hasarına, otoimmün reaksiyonlara veya alerjik hastalıklara yol açmaktadır.<sup>11</sup>

miRNA'ların kalıtsal ve adaptif immün sistemde rol oynadığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. miR-21, miR-146a ve miR-155, immün sistemde en aktif rol oynayan miRNA'lardır. miR-21, birçok hücrede yüksek oranda eksprese edilip, birçok immünolojik süreçte görev almaktadır.<sup>12</sup> miR-21 ekspresyonu, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü [signal transducer and activator of transcription (STAT)-3] ve nükleer faktör kappa-B (NF-κB) tarafından düzenlenmektedir.<sup>13</sup> Fare makrofajlarında miR-21'in tümör süpresörlerini ve NF-κB'yi aktive edip, interlökin (IL)-10 salımını kontrol eden proinflatuar protein olan programlanmış hücre ölümü proteini-4'ü hedef alıp inflammatuar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> miR-21'e benzer olarak, miR-146a'da anti-inflatuar miRNA olarak görev yapmaktadır ve NF-κB'nin aktivasyonunu baskıladığı birçok çalışma ile gösterilmiştir.<sup>15</sup> miR-146a, IL-1 reseptör bağımlı kinaz 1 ve tümör nekrozise faktör (TNF) reseptör- bağımlı faktör 6'yı doğrudan baskılamaktadır.<sup>16</sup> miR-146a/- farelerde düzenleyici T-hücrelerinde STAT-1'in fazla aktivasyonu nedeni ile otoimmün reaksiyonlar gelişmektedir.<sup>17-19</sup> İlginç şekilde, miR-146a'nın aşırı ekspresyonu da otoimmün reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu çalışmalar, miR-146a'nın uygun şekilde ekspresyonun sağlıklı bir immün sis-

tem için ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>20</sup> miR-21 ve miR-146a'nın aksine, miR-155 proinflatuar faktör olarak görev yapmaktadır. miR-155 ekspresyonunun, makrofajlarda veziküler stomatitis virüs enfeksiyonu tarafından uyarıldığı gösterilmiştir.<sup>21</sup>

miR-21, miR-146a ve miR-155 dışında birçok başka miRNA da immün yanıtın düzenlenmesinde görev almaktadır. miR-301a, miR-9, miR-147b ve miR-125a NF-κB'nin düzenlenmesinde, miR-10a, miR-17-92, miR-181a, miR-182, miR-29a/b T-hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında, miR-17-92, miR-34a, miR-150, miR-181b, miR-125b ve miR-217 ise B hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonlarında etkili olmaktadır (Tablo 1).<sup>22,23</sup>

### 1. Kalıtsal (Doğal, Spesifik Olmayan) İmmün Sistem

İmmün sistemin doğal bağışıklık sistemi; granülositler, monosit kökenli makrofajlar ve dendritik hücreler olup, enfeksiyonlara karşı ilk bariyeri oluşturmaktadırlar. Granülositler, periferik beyaz kan hücreleri olan nötrofillerin büyük bir yüzdesini oluşturmakta ve işgalci patojenlere karşı ilk hücre sel savunma çizgisi olarak kabul edilmektedir. Monosit membranındaki Toll benzeri reseptörler [Toll like receptora (TLR)], patojen ilişkili moleküler kalıplar olarak adlandırılan mikrobiyal ürünleri tanıy ve bağ-

**TABLO 1:** İmmün sistemde görev alan bazı miRNA'lar.

miRNA	Ekspresyon gösterdiği hücre	Hedef genler
miR-221 and miR-222	Hematopoietik kök hücre	KIT
miR-10 miR-196b	Hematopoietik kök hücre	HOX ailesi
miR-126	Hematopoietik kök hücre	HoxA9 ve PLK2
miR-155	B ve T-lenfositleri, dendritik hücre, makrofajlar	SHIP1, PU.1, AID, SOCS1, BACH1, CEBPB, CSFR, TAB2, MAF ve JARID2
miR-150	B ve T-lenfositleri	MYB
miR-17-92	B ve T-lenfositleri	BIM ve PTEN
miR-181a	T-lenfositleri	DUSP5, DUSP6, SHP2 ve PTPN22
miR-326	T-lenfositleri	ETS1
miR-424	Miyeloid hücre	NFIA ve SPI1
miR-21	Miyeloid hücre	PTEN, PDCC4 ve IL12A
miR-17-5p-20a-106a	Miyeloid hücre	RUNX1
miR-223	Miyeloid hücre	MEF2C
miR-9	Miyeloid hücre	NF-κB
miR-146	Monosit	IRAK1, IRAK2 ve TRAF6
miR-34	B-lenfositleri ve dendritik hücreler	JAG1, WNT1 ve FOXP1

lanır. Böylece inflamatuvar yanıtların başlaması için sinyal yolağı tetiklenmektedir.<sup>24</sup> miRNA'ların immün sistem üzerine etkileri konusunda yapılan ilk çalışmada; miR-155, miR-146a ve miR-132'nin lipolisakkarit (LPS) aracılıklı TLR aktivasyonunda görev aldığı ortaya konulmuştur.<sup>6</sup>

#### a) Granülositler

Granülositler, granülosit-monosit öncüllerinden transkripsiyon büyüme faktörü-1'in etkisi ile meydana gelmektedirler. Transkripsiyon büyüme faktörü-1, miR-21 ve miR-196b'nin promotör bölgelerine bağlanabilmekte ve bu miRNA'ların ekspresyonunu baskılamaktadır. Kemik iliği hücrelerinde, miR-21 ve miR-196'nın aşırı ekspresyonu, in vitro ortamda granülositlerin oluşumunu baskılamıştır. Bu ilişki, sıçanlarla yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>25</sup> Bir başka çalışmada ise miR-155'in artmış ekspresyonunun in vivo ortamda granülosit sayısını artırdığı saptanmıştır.<sup>26,27</sup>

#### b) Monosit, makrofaj ve dendritik hücreler

miR-17-92 ailesinden olan miR-17-5p, miR-20a ve miR-106a ekspresyon düzeylerinin, insanda monositlerin oluşumu sürecinde azaldığı görülmüştür. Ekspresyon düzeylerindeki bu azalma, runt transkripsiyon faktör-1 ekspresyonunu artırarak, monosit farklılaşmasını uyarmaktadır.<sup>28</sup> PU.1, monositlerin farklılaşmasında rol oynayan bir başka transkripsiyon faktörü olup, miR-424 tarafından pozitif yönde düzenlenmektedir.<sup>29</sup> miR-424 ekspresyon düzeylerindeki artış monosit farklılaşmasını uyarmakta, CD11b ve CD14 gibi hücre yüzey göstergelerin ekspresyonunu artırmakta ve bu da monositlerin olgunlaşmasını sağlamaktadır. miR-424 tarafından uyarılan monosit farklılaşması, miR-223'ün bağlandığı nükleer faktör I-A tarafından inhibe edilmektedir.<sup>30</sup>

Makrofajların enfeksiyonlara karşı cevabında da miRNA'lar etkili olmaktadır. Özellikle miR-155, kemik iliği kökenli makrofajlarda, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve interferon- $\beta$  ile ilişkilidir.<sup>31</sup> Periferik monosit ve nötrofillerde ise miR-9 Nf- $\kappa$ b ile etkileşim hâlinindedir.<sup>32</sup>

İnsan miyeloid hücrelerinden köken alan dendritik hücreler ile yapılan çalışmalarda, miR-155'in

ekspresyonunun engellenmesinin, IL-1 $\beta$  düzeylerini artırdığı, hücre ölümünde görev alan büyüme faktörü  $\beta$  ile aktifleşen kinaz-1 enzimini ise baskıladığı görülmüştür. miR155'in antiinflamatuvar etkilerinin altında yatan mekanizmanın bu olduğu düşünülmektedir.<sup>33</sup>

#### c) Doğal öldürücü hücreler

Doğal öldürücü hücreler, immün sistemin kanser ve viral enfeksiyonlara karşı savaşmasında önemli bileşenler olup, miRNA'lar tarafından gelişimleri ve görevleri etkilenmektedir. Doğal öldürücü hücreler, reseptör grup 2'ye bağlanıp, hedef hücrenin salgıladığı majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I polipeptit sekansı A (MICA) ve MICB'yi tanıyarak immün yanıt oluşturmakta ve hedef hücrelerinin yok edilmesini sağlamaktadırlar. Yakın zamanda insan hücreleri ile yapılan bir çalışma, kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen bir grup miRNA'nın, MICA ve MICB etkinliğini azalttığını ve dolayısıyla kanserli hücrelerin immün sistem tarafından tanınmasını engellediğini göstermiştir.

Bu kanserli hücreler, spesifik miRNA'ları inhibe eden antisens oligonükleotitler ile muamele edilmesi sonucunda, MICA ve MICB ekspresyonunu ve sonuç olarak doğal öldürücü hücrelerin etkinliğini artırmıştır.<sup>34</sup> Herpes virüs ailesinden olan sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs ve Kaposi sarkomu ilişkili Herpes virüsü (KSHV) ile yapılan çalışmalar, bu virüslerin MICB mRNA'larını hedef alan belirli miRNA'lar ürettiğini ve bu şekilde virüslerin immün sistem hücrelerinden kaçabildiğini ortaya koymuştur.<sup>35,36</sup>

## 2- Adaptif (Spesifik) İmmün Sistem

#### a) T-hücreleri

Timustan T-hücrelerinin gelişimi ve aktivasyonu da miRNA'ların rol oynadığı kompleks protein sinyalizasyonu ile kontrol edilmektedir.<sup>37</sup> Olgun miRNA üretimi için gerekli olan bir Rnaz enzimi olan DICER'in nakavt edildiği farelerde yapılan çalışmalar, T-hücrelerinin olgunlaşması için miRNA yolağının aktif olmasının gerekli olduğunu göstermiştir.<sup>38,39</sup> Özellikle iki miRNA T-hücrelerinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunlardan miR-17-92, BIM ve PTEN gibi proapoptotik prote-

inleri kodlayan mRNA'ların ekspresyonunu baskılamaktadır.<sup>40</sup> Erken T-hücre gelişiminde ekspresyonu artan miR-181a ise çeşitli protein fosfataz enzimlerini hedef alarak T-hücre reseptör sinyalinin güçlendirmektir.<sup>41</sup>

miR-155 eksikliği olan farelerde, T helper hücre farklılaşmasında sorun olduğu gösterilmiştir. Yeni çalışmalar, miRNA'ların aynı zamanda T-hücrelerinin farklılaşmasında da etkili olduğunu göstermiştir. miR-155 eksikliği olan farelerde, T hücre farklılaşması T helper-2 (TH-2) lehine olmuştur ve bu durum, miR-155'in T-hücre farklılaşmasını TH-1 yönünde uyardığını göstermektedir.<sup>42,43</sup>

Bir başka çalışmada ise inflamatuvar hastalıklarda rol oynayan önemli bir mediyatör olan TH-17 hücre gelişiminin, miR-326 tarafından sitimüle edildiğine işaret edilmektedir.<sup>44</sup> Genetik olarak T-hücre farklılaşmasında rol oynayan bazı genleri çıkarılmış farelerde yapılan çalışmalarda, miR-155'in T-hücre homeostazda etkili olduğunu göstermiştir. Bu farelerde T-hücre farklılaşması ile ilişkili ölümcül otoimmün hastalıklar ortaya çıkmıştır.<sup>45,46</sup> miR-155 dışında farklı miRNA'ların da T-hücre farklılaşmasında süreci etkilediği düşünülmekte, ancak fonksiyonel analizlerin yapılarak ortaya konulması gerekmektedir.<sup>47</sup>

#### b) B hücreleri

B hücrelerinin oluşumu, kemik iliği hücrelerinde antijen bağımsız gelişim ve sekonder lenfoid organlarda antijen bağımlı gelişim olmak üzere iki ana basamaktan oluşmaktadır. Bu iki basamak da miRNA'ların dinamik düzenleyici rolünü içermektedir. Örneğin; miR-181'in kan hücreleri yapısında, B hücrelerinden yana bir değişime sebep olarak B hücre sayısını iki-üç kat artırdığı, T-hücre ve miyeloid hücre sayısında ise değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir.<sup>48</sup>

miRNA'lar, ayrıca erken B hücre gelişimindeki transkripsiyon faktörlerini de etkileyerek, B hücre farklılaşmasındaki geçişleri değiştirmektedir. miR-150'nin artmış ekspresyonu B hücre gelişimi proksimal safhada inhibe etmektedir.<sup>49</sup> miR-150 eksikliği olan sıçanlarda ise B-1 B hücreleri dalak ve periton kavitede birikmekte, B-2 B hücre sayısı görece azalmaktadır.<sup>50</sup> miR-34a farklılaşmasında etkili olan genleri (RAG1 ve RAG2) düzenleyen

transkripsiyon faktörünü (FOXP1) hedef alarak, pro-B hücrelerinden pre-B hücrelerine geçişi artırarak, hücre farklılaşmasındaki akışı bozmaktadır.<sup>41</sup>

## İMMÜNOLOJİK KÖKENLİ HASTALIKLAR VE MİRNA'LAR

### 1. KANSER

Kanser başlamasında ve ilerlemesinde miRNA'lar, hedefledikleri genin karakterine göre tümör süpresörler veya onkogenler (Onkomir) gibi fonksiyon göstermektedirler. Buldukları şartlara bağlı olarak bazı miRNA'lar ise hem tümör süpresör hem de onkogen karakter sergileyebilmektedir. Örneğin; miR-29a, lenfositik lösemi ve akciğer kanserinde bir tümör süpresör, meme kanserinde ise bir onkogen olarak fonksiyon göstermektedir.<sup>51</sup>

Kanserleşme sürecine miRNA'ların katkıda bulunduğu ilk kanıtı, Calin ve ark.nın 2001 yılında kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarda yaptıkları moleküler çalışmayla ortaya konulmuştur.<sup>52</sup> KLL, Batı toplumlarında en sık görülen erişkin lösemi formudur ve bu hastaların yaklaşık %50'sinde 13q14 bölgesi delesyona uğramaktadır. Detaylı delesyon analizleri sonucunda, bu bölgede yalnızca mir-15-a ve mir-16-1 genlerinin bulunduğu saptanmıştır. Daha sonra, KLL hastalarının %68'inde bu miRNA'ların ekspresyonlarının azaldığı ya da olmadığı ortaya konulmuştur.

İmmün hücrelerden köken alan birçok kanser türü incelendiğinde, miRNA ekspresyon profilinin normal hücrelerden farklı olduğu görülmüştür.<sup>53</sup> Birçok vakada miRNA ekspresyonu kanserin klinik ve/veya patolojik parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, klinik gösterge olarak miRNA'ların önemine işaret etmektedir. Örneğin; miRNA paneli, akut miyeloid lösemisinin alt gruplarının ayırt edilmesinde ve B hücreli lenfomanının foliküler hiperplaziden ayırt edilmesinde kullanılmaktadır.<sup>54,55</sup> miR-34a ekspresyonu KLL'de azalır iken; miR-34b ve miR-34c ekspresyonu akut miyeloid lösemide azalmaktadır.<sup>56,57</sup>

Farelerde B ve T hücrelerinde, miR-17-92'in artmış ekspresyonu, dalakta lenfoid hiperplazi, perifer dokularda aktive olmuş lenfositler ve lenfoid infiltrasyonu ile karakterize lenfoproliferatif hastalıklara yol



açmaktadır.<sup>40</sup> Farelerde, miR-155'in ekspresyonu müdahale ile artırıldığında, lenfoid ve miyelooid onkogeneze sebep olmaktadır. Bu iki hastalıkta da SHIP1 mRNA, miR-155'in en büyük hedefidir.<sup>27,58</sup> Benzer şekilde, KSHV miR-155, hücrelerin aşırı büyümesini uyarmakta, bu da özellikle immün yetmezliği olan hastalarda tümör oluşumuna sebep olmaktadır.<sup>41</sup>

miRNA'ların rol aldığı epigenetik mekanizmalar da kanser gelişimi ile ilişkilidir. Örneğin; miR-223'ün ekspresyonu, onkogenik füzyon proteini olan AML1-ETO'nun metilasyonu ile susturulmaktadır.<sup>59</sup> miR-29b ise spesifik DNA metiltransferaz enzimlerini baskılayıp, tümör süpresör genlerinin yeniden ekspresyonunu sağlamaktadır.<sup>60</sup>

## 2. OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Kanserde olduğu gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda da miRNA ekspresyonunun değiştiği, in vivo ve in vitro araştırmalar ile gösterilmiştir. Romatoid artrit hastaları ile yapılan araştırma sonucunda, sinovyal sıvı örneklerinde miR-155 ve miR-146a ekspresyonlarının farklı olduğu, izole edilen T-hücrelerinde de miR-146a, miR-155 ve miR-16'nın ekspresyonunun artmış olduğu görülmüştür.<sup>61</sup>

Bir başka çalışmada ise multipl skleroz hastalarının periferik mononükleer hücrelerinde, miR-18b, miR-599 ve miR-96 ekspresyonlarının kontrole göre farklı olduğu ortaya konulmuştur.<sup>62</sup>

Fareler ile yapılan bir araştırma ise miR-326'nın deneysel otoimmün ensefalomyelit gelişiminde, TH-17 hücrelerinin üretimini uyararak hastalığın ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir.<sup>44</sup>

## 3. ASTIM

Ovalbumin ile indüklenen astım modelinde; miR-181a, miR-155, miR-150, miR-146a ve miR-146b ekspresyon düzeyleri artmaktadır.<sup>15</sup> Yine bu hayvan modeli ile yapılan bir başka çalışmada, artmış miR-221 düzeylerinin inhibe edilmesi ile inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir.<sup>63</sup>

Ev toz akarlarına maruz kalan farelerin havayolları hücrelerinde, miR-126 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. miR-126 antagonistinin bu farelere intranasal yoldan uygulanması, havayollarındaki hiperreaktiviteyi ortadan kaldırmış, Th2 yanıtını iyileştirmiş ve alerjik inflamasyonu

azaltmıştır.<sup>64</sup> Kronik havayolları inflamasyon modeli oluşturulmuş farelere de miR-126 antagonisti verildiğinde eozinofil sayısını azaltmıştır.<sup>65</sup>

miRNA'ların kortikosteroid dirençli astımdaki rolleri araştırıldığında, LPS ile indüklenen inflamasyon sonrası farelerin akciğerlerinde bazı miRNA düzeylerinin hızla yükseldiği gösterilmiş, ancak bu çalışmada glukokortikosteroidlerin rolü saptanamamıştır.<sup>64</sup> Uzun süreli kortikosteroid kullanılan astım hastalarında yapılan bir çalışmada ise miR-146a ekspresyonunun, CD8+ ve CD4+ T-hücrelerinde azaldığı gözlenmiştir.<sup>65</sup>

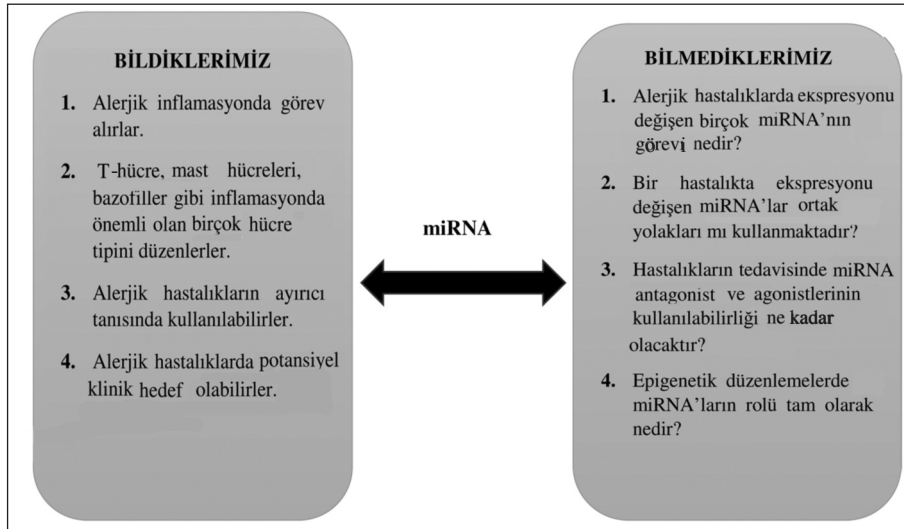
## 4. ALERJİK HASTALIKLAR

Alerjik hastalıklarda miRNA'ların rolü hakkında yapılan az sayıdaki çalışmada, miRNA'ların önemli rolleri ortaya konulmuştur (Şekil 1).<sup>66</sup> Atopik dermatit hastalarının derisinde miR-155'in ekspresyonunun artmış olduğu ve miR-155'in, T-hücre aktivasyonunda negatif düzenleyici olan sitotoksik T-lenfosit bağlantılı antijen-4'ü inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>67,68</sup> Sedef hastalarının deri hücrelerinde miR-203, miR-146a'nın ekspresyonunun arttığı, miR-125b ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.<sup>69,70</sup> miR-125b sedefli deride, keratinosit proliferasyonunda fibroblast büyüme faktör reseptör 2'yi hedef alarak süpresör olarak görev yapmaktadır.<sup>70</sup>

## MEDİKAL YAKLAŞIMLAR

Astım ve diğer alerjik hastalıklar çok faktörlü ve değişken hastalıklardır. Dünya çapında bir milyardan fazla insanın alerjik hastalıklara sahip olduğu bilinmekte ve kişiselleştirilmiş tedavi tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>15</sup> Primatlarda, miR-122'nin susturulması ile hepatit C virüsünün replikasyonunun engellediği gösterilmiştir. Bu çalışma sonrasında, "Miravirsin" isimli miR-122 antagonisti olan ilaç hepatit C virüsü tedavisinde kullanılmak üzere klinik aşamada test edilmektedir.<sup>71</sup>

miRNA ikame tedavisinde ise tümör süpresörü olan miR-34'ü taklit eden bileşik ile yapılan çalışmalarda, hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar alınmıştır.<sup>72</sup> Şu anda, intravenöz yoldan kullanılan lipozom formülasyonu şeklindeki miR-34 takliti olan "MRX34", ileri karaciğer kanseri olan hastalarda test edilmektedir.<sup>73</sup>



ŞEKİL 1: miRNA'ların alerjik hastalıklardaki rolü hakkında bilinenler ve bilinmeyenler.

miRNA'lar kendileri toksik olmasalar da formülasyonda kullanılan diğer maddeler anormal hücre farklılaşması ve immün sistemin aktivasyonu gibi beklenmedik etkilere sebep olabilmektedir. Ayrıca, birçok hücre ve doku tipi, şu anki ilaç taşıyıcı sistemler ile ulaşılabilmesi zor hedeflerdir.<sup>74</sup> miRNA'ların biyolojik fonksiyonları hakkında bilgilerin artması, miRNA ekspresyonunun kontrol edilebilmesi için farklı tekniklerin geliştirilmesi ile miRNA hedefli kişiselleştirilmiş tedavilerin yapılabilmesi mümkün olacaktır.<sup>15</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; immün yanıtın üretimi, olgunlaşması ve aktifleşmesinde miRNA'ların rolü günümüzdeki bilgiler ışığında anlatılmıştır. miRNA'lar, hem immün sistemin gelişiminde ve fonksiyonlarında hem de immün sistem ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, sağlıklı kişilerde ve çeşitli hastalık durumlarında miRNA ekspresyon profilinin çıkarılması, hastalıkların tanısında önem arz etmektedir. Ayrıca, miRNA'lar sayesinde immün sistemdeki genetik regülasyon aydınlatılarak hücresel proliferasyonun mekanizmaları ve bağlantılı yollar da açığa çıkarılabilecektir.<sup>66</sup>

miRNA'lar ile ilgili araştırmalar her geçen gün artmakta olsa da henüz yeterli değildir. Gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalarda, birlikte çalışan

miRNA'ların ve her bir miRNA'nın etkilediği mRNA'ların belirlenmesi, miRNA düzeylerini kontrol eden veya stabilitelelerini sağlayan mekanizmaların açığa çıkarılması gerekmektedir. Bu çalışmalar sonucunda da miRNA antagonist ve agonistlerinin geliştirilerek, hastalıkların tedavisinde kullanılması sağlanabilecektir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Hatice Gül Anlar, Nurşen Başaran; **Tasarım:** Hatice Gül Anlar, Nurşen Başaran; **Denetleme/Danışmanlık:** Nurşen Başaran; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hatice Gül Anlar; **Analiz ve/veya Yorum:** Hatice Gül Anlar, Nurşen Başaran; **Kaynak Taraması:** Hatice Gül Anlar; **Makalenin Yazımı:** Hatice Gül Anlar, Nurşen Başaran; **Eleştirel İnceleme:** Hatice Gül Anlar, Nurşen Başaran; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hatice Gül Anlar, Nurşen Başaran.

## KAYNAKLAR

1. Wijnhoven BP, Michael MZ, Watson DI. MicroRNAs and cancer. *Br J Surg*. 2007;94(1):23-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. [MicroRNAs and cancer]. *Dicle Medical Journal*. 2011;38(1):113-20.
3. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*. 2009;11(3):228-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
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):843-54. [[Crossref](#)]
5. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Raisch J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HT. Role of microRNAs in the immune system, inflammation and cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(20):2985-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. 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 Res*. 2008;18(10):997-1006. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS One*. 2012;7(3):e30679. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Li L, Zhu D, Huang L, Zhang J, Bian Z, Chen X, et al. Argonaute 2 complexes selectively protect the circulating microRNAs in cell-secreted microvesicles. *PLoS One*. 2012;7(10):e46957. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20.e6. [[Crossref](#)]
11. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med*. 2012;18(5):736-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Kumarswamy R, Volkman I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol*. 2011;8(5):706-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, Bulyk ML, Struhl K. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Mol Cell*. 2010;39(4):493-506. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, Martin C, O'Leary JJ, Ruan Q, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. *Nat Immunol*. 2010;11(2):141-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Rebana A, Akdis CA. MicroRNAs in allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(4):424. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(33):12481-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Zhao JL, Rao DS, Boldin MP, Taganov KD, O'Connell RM, Baltimore D. NF-kappaB dysregulation in microRNA-146a-deficient mice drives the development of myeloid malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9184-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, Yang L, Zhao JL, Kalwani M, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. *J Exp Med*. 2011;208(6):1189-201. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell*. 2010;142(6):914-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Guo Q, Zhang J, Li J, Zou L, Zhang J, Xie Z, et al. Forced miR-146a expression causes autoimmune lymphoproliferative syndrome in mice via downregulation of Fas in germinal center B cells. *Blood*. 2013;121(24):4875-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Wang P, Hou J, Lin L, Wang C, Liu X, Li D, et al. Inducible microRNA-155 feedback promotes type I IFN signaling in antiviral innate immunity by targeting suppressor of cytokine signaling 1. *J Immunol*. 2010;185(10):6226-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(9):666-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. de Yébenes VG, Bartolomé-Izquierdo N, Ramiro AR. Regulation of B-cell development and function by microRNAs. *Immunol Rev*. 2013;253(1):25-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005;17(1):1-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Velu CS, Baktula AM, Grimes HL. Gfi1 regulates miR-21 and miR-196b to control myelopoiesis. *Blood*. 2009;113(19):4720-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. O'Connell RM, Chaudhuri AA, Rao DS, Baltimore D. Inositol phosphatase SHIP1 is a primary target of miR-155. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(17):7113-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Boldin MP, Taganov KD, Nicoll J, et al. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder. *J Exp Med*. 2008;205(3):585-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Fontana L, Pelosi E, Greco P, Racanicchi S, Testa U, Liuzzi F, et al. MicroRNAs 17-5p-20a-106a control monocytopoiesis through AML1 targeting and M-CSF receptor upregulation. *Nat Cell Biol*. 2007;9(7):775-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Rosa A, Ballarino M, Sorrentino A, Sthandier O, De Angelis FG, Marchioni M, et al. The interplay between the master transcription factor PU.1 and miR-424 regulates human monocyte/macrophage differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19849-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Fazi F, Rosa A, Fatica A, Gelmetti V, De Marchis ML, Nervi C, et al. A microcircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBPalpha regulates human granulopoiesis. *Cell*. 2005;123(5):819-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(5):1604-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Bazzoni F, Rossato M, Fabbri M, Gaudiosi D, Mirolo M, Mori L, et al. Induction and regulatory function of miR-9 in human monocytes and neutrophils exposed to proinflammatory signals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(13):5282-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, Baras E, Reith W, Santos MA, et al. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(8):2735-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Stern-Ginossar N, Gur C, Biton M, Horwitz E, Elboim M, Stanietsky N, et al. Human microRNAs regulate stress-induced immune responses mediated by the receptor NKG2D. *Nat Immunol*. 2008;9(9):1065-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]



35. Nachmani D, Stern-Ginossar N, Sarid R, Mandelboim O. Diverse herpesvirus microRNAs target the stress-induced immune ligand MICB to escape recognition by natural killer cells. *Cell Host Microbe*. 2009;5(4):376-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Stern-Ginossar N, Elefant N, Zimmermann A, Wolf DG, Saleh N, Biton M, et al. Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science*. 2007;317(5836):376-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Merkerova M, Belickova M, Bruchova H. Differential expression of microRNAs in hematopoietic cell lineages. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):304-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Cobb BS, Nesterova TB, Thompson E, Hertweck A, O'Connor E, Godwin J, et al. T cell lineage choice and differentiation in the absence of the RNase III enzyme Dicer. *J Exp Med*. 2005;201(9):1367-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Muljo SA, Ansel KM, Kanellopoulou C, Livingston DM, Rao A, Rajewsky K. Aberrant T cell differentiation in the absence of Dicer. *J Exp Med*. 2005;202(2):261-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol*. 2008;9(4):405-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(2):111-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Thai TH, Calado DP, Casola S, Ansel KM, Xiao C, Xue Y, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science*. 2007;316(5824):604-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*. 2007;316(5824):608-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2009;10(12):1252-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Chong MM, Rasmussen JP, Rudensky AY, Littman DR. The RNaseIII enzyme Droscha is critical in T cells for preventing lethal inflammatory disease. *J Exp Med*. 2008;205(9):2005-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Liston A, Lu LF, O'Carroll D, Tarakhovskiy A, Rudensky AY. Dicer-dependent microRNA pathway safeguards regulatory T cell function. *J Exp Med*. 2008;205(9):1993-2004. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Cobb BS, Hertweck A, Smith J, O'Connor E, Graf D, Cook T, et al. A role for Dicer in immune regulation. *J Exp Med*. 2006;203(11):2519-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science*. 2004;303(5654):83-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Zhou B, Wang S, Mayr C, Bartel DP, Lodish HF. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(17):7080-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Xiao C, Calado DP, Galler G, Thai TH, Patterson HC, Wang J, et al. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell*. 2007;131(1):146-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetruprolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. *EMBO Rep*. 2009;10(4):400-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. 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;99(24):15524-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med*. 2009;60:167-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Mi S, Lu J, Sun M, Li Z, Zhang H, Neilly MB, et al. MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19971-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Roehle A, Hoefig KP, Repsilber D, Thorns C, Ziepert M, Wesche KO, et al. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas. *Br J Haematol*. 2008;142(5):732-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Zenz T, Mohr J, Eldering E, Kater AP, Bühler A, Kienle D, et al. miR-34a as part of the resistance network in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;113(16):3801-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Pigazzi M, Manara E, Baron E, Basso G. miR-34b targets cyclic AMP-responsive element binding protein in acute myeloid leukemia. *Cancer Res*. 2009;69(6):2471-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. O'Connell RM, Chaudhuri AA, Rao DS, Baltimore D. Inositol phosphatase SHIP1 is a primary target of miR-155. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(17):7113-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Fazi F, Racanicchi S, Zardo G, Starnes LM, Mancini M, Travaglini L, et al. Epigenetic silencing of the myelopoiesis regulator microRNA-223 by the AML1/ETO oncoprotein. *Cancer Cell*. 2007;12(5):457-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Garzon R, Liu S, Fabbri M, Liu Z, Heaphy CE, Callegari E, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood*. 2009;113(25):6411-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Otaegui D, Baranzini SE, Armañanzas R, Calvo B, Muñoz-Culla M, Khankhanian P, et al. Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients. *PloS One*. 2009;4(7):e6309. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Qin HB, Xu B, Mei JJ, Li D, Liu JJ, Zhao DY, et al. Inhibition of miRNA-221 suppresses the airway inflammation in asthma. *Inflammation*. 2012;35(4):1595-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Mattes J, Collison A, Plank M, Phipps S, Foster PS. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18704-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Collison A, Herbert C, Siegle JS, Mattes J, Foster PS, Kumar RK. Altered expression of microRNA in the airway wall in chronic asthma: miR-126 as a potential therapeutic target. *BMC Pulm Med*. 2011;11(1):29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Lu TX, Rothenberg ME. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):3-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, Savinko T, Fyhrquist N, Eidsmo L, et al. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Allergy and Clin Immunol*. 2010;126(3):581-9.e1-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004;199(11):1567-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

69. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, Sääf A, Lundberg L, Tengvall-Linder M, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PloS One*. 2007;2(7):e610. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Xu N, Brodin P, Wei T, Meisgen F, Eidsmo L, Nagy N, et al. MiR-125b, a microRNA down-regulated in psoriasis, modulates keratinocyte proliferation by targeting FGFR2. *J Invest Dermatol*. 2011;131(7):1521-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science*. 2010;327(5962):198-201. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Bader AG. miR-34 - a microRNA replacement therapy is headed to the clinic. *Front Genet*. 2012;3:120. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
73. Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anti-cancer drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(11):847-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
74. Kanasty RL, Whitehead KA, Vegas AJ, Anderson DG. Action and reaction: the biological response to siRNA and its delivery vehicles. *Mol Ther*. 2012;20(3):513-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]