





*Review / Derleme*

## miRNA'LAR VE KORONER ARTER HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLERİ

### Relations of mirna's and Coronary Artery Diseases

Reşat DİKME<sup>1</sup>  Mahmut PADAK<sup>2</sup>  Ezhar KORKMAZ ERSÖZ<sup>3</sup>  Yasemin HACANLI<sup>4</sup>   
<sup>1,2</sup> Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Şanlıurfa  
<sup>3,4</sup> Harran Üniversitesi Hastanesi, Şanlıurfa

*Geliş Tarihi / Received:* 09.03.2020

*Kabul Tarihi / Accepted:* 15.04.2020

*Yayın Tarihi / Published:* 26.04.2020

### ÖZ

Son çalışmalar, miRNA'ların kalbin gelişimi ve düzgün çalışması için çok önemli olduğunu göstermiştir. Kalbin kardiyojenik transkripsiyon faktörleri nedeniyle ifade edilen birçok miRNA'sı vardır. Kardiyovasküler hastalıklar sırasında miRNA ekspresyonu önemli ölçüde değişir ve farklı miRNA ekspresyon seviyeleri spesifik kardiyovasküler bozukluklarla korelasyon gösterir. Bu derleme makalesi miRNA'lar hakkında ayrıntılı bilgi vererek hem klinik hem de subklinik koroner arter hastalığı ile korelasyonu hakkındaki mevcut kanıtları özetlemekte, ayrıca miRNA'ların koroner arter hastalığında potansiyel bir tanı ve prognostik biyobelirteç olarak araştırmanın gerekliliğini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** mikroRNA, koroner arter hastalığı, kardiyak cerrahi

### ABSTRACT

Recent studies have established that miRNAs are crucial for the development and proper functioning of the heart. The heart has many miRNAs expressed due to cardiogenic transcription factors. During cardiovascular diseases, miRNA expression varies significantly and different miRNA expression levels are correlated with specific cardiovascular disorders. This review article provides detailed information about miRNAs, summarizes the available evidence on the correlation of micro-RNAs with both the clinical and subclinical coronary artery disease and highlights the necessity for exploring miRNAs as a potential diagnostic and prognostic biomarker of early CAD.

**Keywords:** microRNA, coronary artery disease, cardiac surgery

## GİRİŞ

Genom dizilmesinin şaşırtıcı sonuçları arasında; gelişmişliklerine göre yüksek yapılı canlıların çoğunun sahip olduğu protein kodlayan gen sayısının tek hücreli canlılardan daha az olması vardır. Bu durumun açıklamasında iki önemli etmen vardır. Birinci etmen; genomun karmaşık ve farklılığının protein kodlamayan bölgelerden kaynaklanması, ikinci etmen ise memeli genomunun yaklaşık % 97'lik kısmı protein kodlayan genler yerine kodlamayan RNA'lardan (ncRNA) bölgelerden oluşmasıdır. Genomun geri kalan %3'lük kısmı protein kodlayan mesajcı RNA (mRNA)'ları ifade eden bölgelerden oluşmaktadır (Taft vd., 2007). Daha önceleri sadece ürün şifrelerini depolayan ve DNA ile protein arasında basit bir taşıyıcı olarak görülen RNA'ya artık bakış açısı değişmiştir. Çünkü RNA'nın canlı gelişiminde önemli bir role sahip olduğu ve kilit bir molekül olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır.

Canlı gelişiminde önemli bir rol oynayan ve kilit bir molekül olan mikroRNA'lar (miRNA) hücrelerin normal işlevinde, canlı gelişiminde ve biyolojik işlemlerde yer aldığı gibi kardiyovasküler hastalığını da içine alan birçok hastalıkla ilişkilidir (Kaikkonen vd., 2011). Günümüzde hedef mRNA'lara bağlanıp gen ekspresyonun düzenleyen birçok miRNA tanımlanmış olmasına rağmen miRNA'ların biyolojik işlevleri hakkında bilinenler tam anlamıyla yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda hücrelerin farklılaşma, proliferasyon, metabolizma ve apoptozis gibi biyolojik işlevlerde miRNA'ların ifade seviyelerinin önemli olduğu ortaya çıkmıştır (Ke vd., 2003). Günümüzde miRNA'lar kanser, viral hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklar gibi birçok hastalığın tanı ve prognozunda kullanılabileceği belirtilmiştir (Thum vd., 2007).

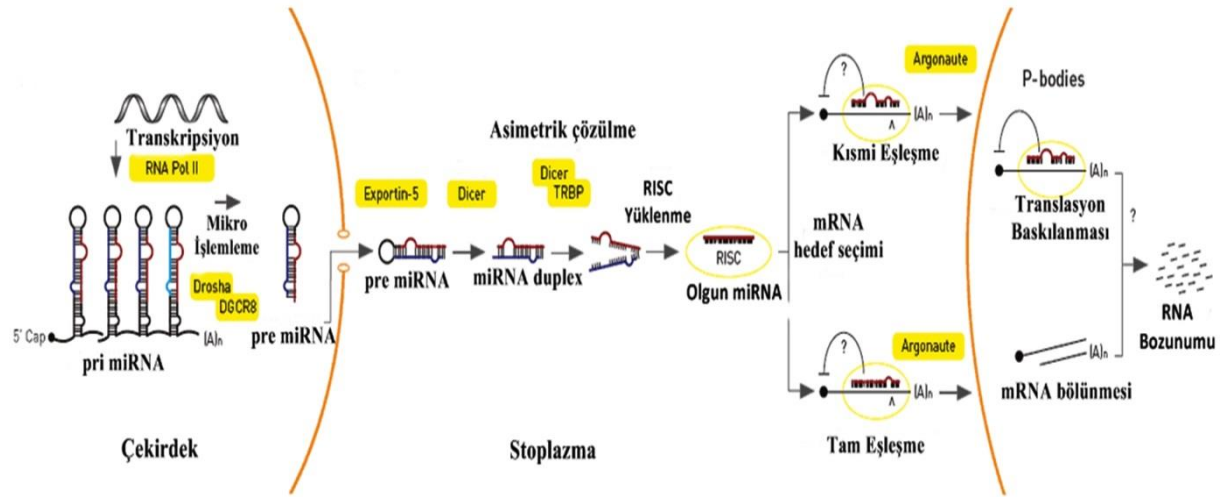
MikroRNA ilk defa 1993 yılında Lee ve arkadaşları tarafından *C.elegans*'ın gelişiminin takibi sırasında tanımlanmıştır (R. C. Lee vd., 1993). miRNA'lar yapısal olarak 18-24 nükleotid uzunluğunda, protein kodlamayan kısa ve tek iplikçikli RNA molekülleridir. Hedef mRNA'ya bağlanarak mRNA'ların yıkılmalarına ve translasyonel baskılanmasına sebep olan miRNA'lar gen ifadesinin post transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynarlar (Van Rooij & Olson, 2007). Dokular arasında farklı şekilde ifade edilen miRNA'lar hücrede, hücre dışında, dolaşımında ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Dokuların, hücrelerin ve sıvıların kendine özgü miRNA'ları bulunabilmektedir (Dai vd., 2014). En son versiyon olan merkezi miRNA datalarına göre 223 türde toplam 35828 olgun miRNA, insanda ise 1881 prekürsör ve 2588 olgun miRNA ürünü bulunmaktadır (Wang vd., 2014a).

## MiRNA Oluşumu ve İşlenmesi

miRNA'lar birbirini takip eden üç aşamalı adımda meydana gelmektedir. Birinci adımda mikroRNA genlerinden primer miRNA'ların (pri-miRNA) transkripsiyonu gerçekleşir. İkinci adımda pri-miRNA'lardan prekürsör miRNA (pre-miRNA) oluşur. Son adımda ise pre-miRNA'lardan olgun miRNA'lar oluşur (Kwak vd., 2010; Y. Lee vd., 2004). Birinci ve ikinci aşama çekirdek içerisinde oluşurken, üçüncü aşama ise stoplazmada oluşur (Şekil 1).

Az bir kısmı RNA polimeraz III tarafından kodlansa da çoğunlukla RNA polimeraz II enzimleri tarafından kodlanan mikroRNA'lar kendisini kodlayan genlerden önce birincil transkript (pri-miRNA=500-3000 baz) olarak yazılırlar (Großhans & Chatterjee, 2010; (Borchert vd., 2006). Oluşan pri-miRNA'ların 5' (5 üssü) uçlarında 7 metil guanozin ve 3' (3 üssü) uçlarında ise poli adenozin (poly-A) kuyruğu vardır (Treiber vd., 2012a; Y. Lee vd., 2003a). Bu yönüyle pri-miRNA'lar mRNA'lara benzemektedir. Tek zincirli olan pri-miRNA'lar kendi üstüne kıvrılarak saç tokası (hairpin) şeklini oluşturur. Pri-miRNA'lar mikroişlemci protein kompleks (Microprocessor complex) tarafından işlenerek hücre çekirdeğinde pre-miRNA olarak bilinen 70 nükleotid uzunluğunda, sap-ilmik şeklinde, öncül (prekürsör) yapılara dönüşmektedir. Mikroişlemci komplekste RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazi olan Drosha ve kofaktörü Pasha (DGCR8-DiGeorge critical region 8) adlı çift iplikli RNA bağlayıcı protein bulunur (Denli vd., 2004). Bu işlemler çekirdekte yapılmaktadır (Garzon vd., 2009).

Çekirdekteki işlemiden sonra pre-miRNA nükleus porlarından sitoplazmaya nüklear transport reseptör olan eksportin-5 ve RAN GTP aracılığıyla taşınır. Stoplazmaya gelen pre-miRNA'lar daha sonra Dicer adlı endonükleaz ve TRBP (RNaz 3 enzimi olan ve çift iplikli RNA'ya bağlanan bir protein) ile etkileşerek olgun miRNA'ya (22 nükleotitlik çift iplikli miRNA) dönüşürler. Bu işlem sırasında Dicer RNA-indüklenmiş susturma kompleksi olan (RNA-induced silencing complex) RISC oluşumunun başlatır. RISC; miRNA ifadesi ve RNA interferanstan (RNAi) kaynaklanan gen susturmasından sorumludur.



Şekil 1. miRNA oluşum aşamaları (Genetimes ExCell, 2020).

Pre-miRNA'nın düzgün bir şekilde işlenmesi için, sap-ilmik yapısında hem 5' hem de 3' ucunda tek iplikli RNA uzantılarına sahip olması gerekir. İşlenmenin gerçekleşebilmesi için bu tek iplikli RNA motiflerinin uzunlukları önemlidir.

Dicer (RNase III ailesinin üçüncü enzim sınıfı üyesi) tarafından sap-ilmliğini kesilen pre-miRNA'dan iki tamamlayıcı kısa RNA molekülü meydana gelir. Meydan gelen iki iplikten 5' ucu daha kararlı olan seçilerek argonaute (Ago) yardımıyla RISC kompleksine dahil olur. RISC'e dahil olan ipliğe kılavuz iplik (guide strand) adı verilir. RISC'e dahil olmayan ipliğe ise anti-kılavuz (yolcu iplik) adı verilir ve bu iplik RISC kompleksinin substratı olarak sindirilir. Ago RISC kompleksinin içinde yer alan bir RNAz'dır. miRNA'lar RISC kompleksine dahil olduktan sonra tamamlayıcı oldukları mRNA ile baz eşleşmesi yapar. miRNA ve mRNA baz eşleşmesinden sonra Ago proteinleri mRNA'yı yıkar. Yani olgun miRNA'nın termodinamik özelliklere göre önce çift iplikten biri seçilir, sonrasında Ago ve RISC kompleksi olaya dahil olarak komplementer mRNA'nın transkripsiyon sürecini baskılayarak veya mRNA'yı parçalayarak inhibe eder (He & Hannon, 2004; Curtis vd., 2012a).

miRNA'lar bir veya daha fazla mRNA'ya komplementerdir. Tek bir miRNA 200 hedef bölgeye bağlanma özelliğine sahiptir. miRNA'lar genelde mRNA'nın 3' UTR (untranslated region) bölgesine tamamlayıcıdır. Bazı miRNA'lar ise mRNA'nın 5' UTR bölgesi, ORF (open reading frame) bölgesi veya promotör bölgelerine bağlanarak görev yapmaktadır (Y. Lee vd., 2003b; Barbarotto vd., 2008a).

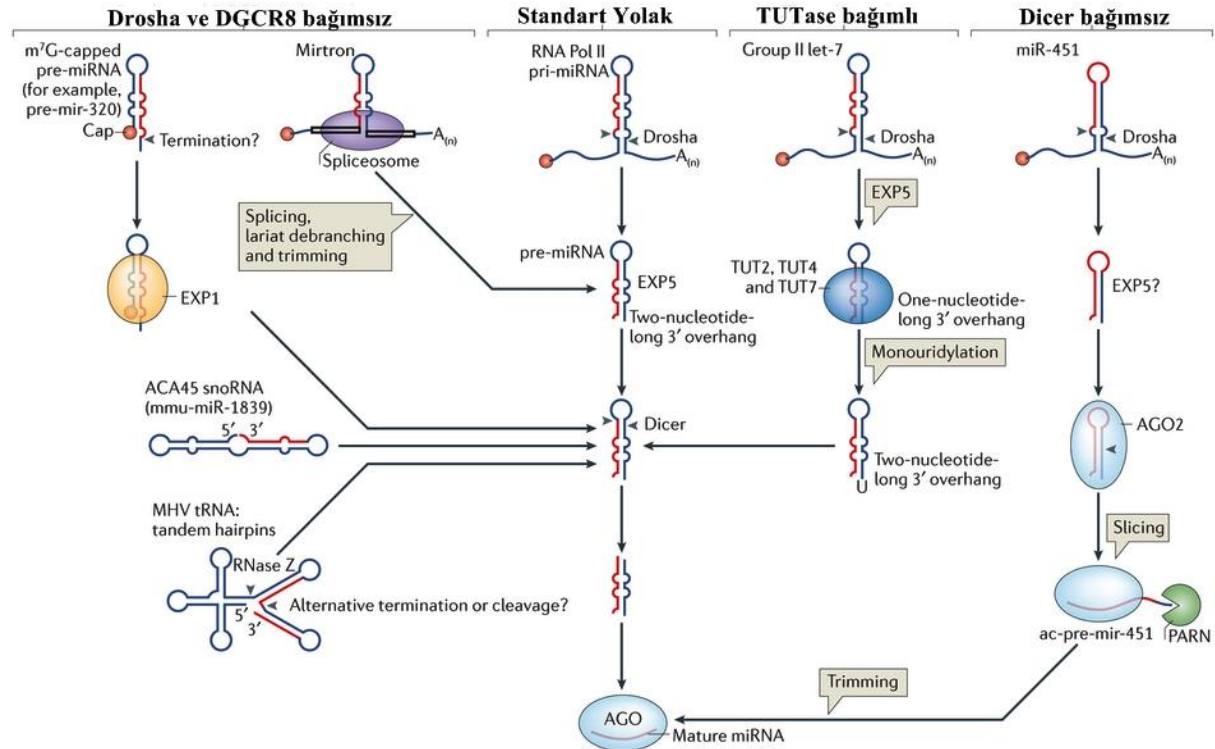
Olgun miRNA'lar, hedeflediği mRNA'lara kendi 5' ucundaki 2 ve 8. nükleotidler arasındaki 6 nükleotidlik komplementer sekansları aracılığıyla bağlanmaktadır. miRNA'ların bu bölgesine "çekirdek dizisi" ya da "seed" denir. miRNA'nın hedef mRNA'yı baskılaması

için çekirdek dizi bölgesindeki tamamlayıcı (komplementer) sekansı yeterli olup bu durum birçok çalışmada gösterilmiştir (Y. Lee vd., 2003c).

miRNA'ların 2-8 nükleotid uzunluğundaki "çekirdek dizisi-seed" hedef mRNA'ya tam komplementer olduğu için bu bölge çok önemlidir. miRNA'nın 6 nükleotidlik "çekirdek dizisi-seed" bölgesinin mRNA ile komplementer olma durumuna göre 4 farklı bağlanma tipi oluşmaktadır (T. Saito & Sætrom, 2010).

- 1) **6mer site:** Sadece çekirdek dizisi bölgesindeki 6 nükleotidlik eşleşme olması durumudur.
- 2) **7mer-A1 site:** Çekirdek dizisi bölgesindeki nükleotid eşleşmesinin yanında miRNA'nın birinci nükleotidinin karşısında A nükleotidinin olması durumudur.
- 3) **7mer-m8 site:** Çekirdek dizisi bölgesindeki nükleotid eşleşmesine ek olarak miRNA'nın 8. nükleotidinde de eşleşme olması durumudur.
- 4) **8mer site:** Çekirdek dizisi bölgesindeki nükleotid eşleşmesine ek olarak miRNA'nın 8. nükleotidinde eşleşme ve 1.nükleotidinin karşısında A nükleotidinin olması durumudur (22, 23)

Yukarıda bahsedilen miRNA yollarının tipik yolları dışında ayrıca atipik yollarda tanımlanmıştır. miRNA'ların atipik yolları henüz tam olarak belirlenememiştir. Drosha bağımsız ve Dicer bağımsız yollara ayrılan atipik yollarda en çok bilinen yolak mirtron yolağıdır. Yapılan çalışmalarda son zamanlarda mirtron yolağına benzer birçok atipik yolak keşfedilmiştir (Şekil 2) (Barbarotto vd., 2008b).



Şekil 2. miRNA yolları (Ha, M., & Kim, VN., 2014)

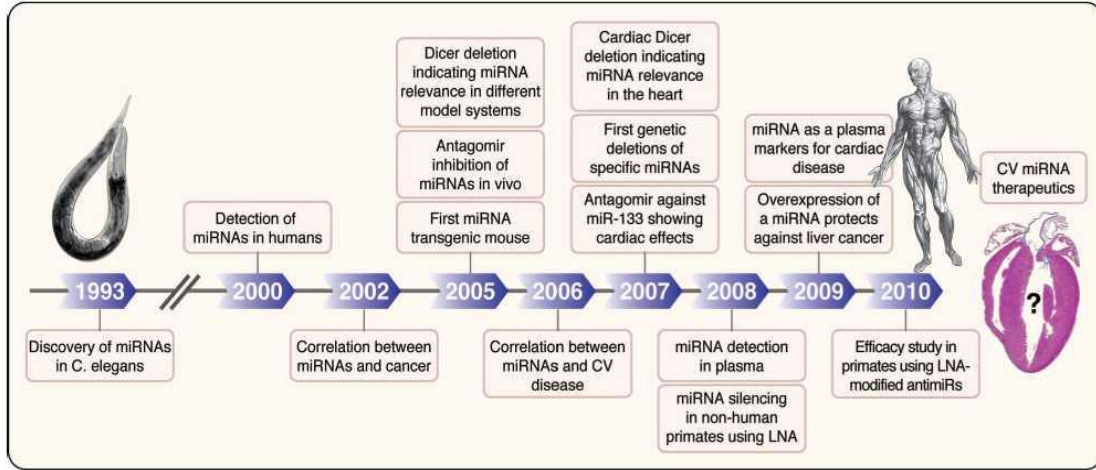
İlk kez *D. Melanogaster* ve *C. Elegans*'ta tespit edilen mirtron yolağı memeliler dahil birçok canlıda vardır (Barbarotto vd., 2008; Westholm & Lai, 2011; Tunalı NE & Tiryakioğlu, NO, 2010a). Mirtron yolağının öncülleri normal pri-miRNA'lara nazaran daha kısadır (Bissels vd., 2012).

**Tablo 1.** Farklı türlerde tanımlanmış mirtron tipleri (Curtis vd., 2012b)

Organizma Türü	Tür	Mirtron'lar	Kuyruklu Mirtron'lar
Omurgasızlar	<i>C. elegans</i>	miR-62	
	<i>Drosophila</i>	miR-1003, 1004, 1010	miR-10-17
Bitki	Pirinç	miR-1429.2	
Memelilerde	Fare	miR-877, 1224, 708, 1981	miR-1982
	Sıçan	miR-877	
	İnek	miR-877	
	Makak	miR-877, 1224, 1226, 1227, 1230, 1232, 1235, 1239, 1240, 1241	
	Şempanze	miR-877, 1224, 1225, 1226	
	İnsan	miR-877, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1231, 1233, 1234, 1236, 1237, 1238	

Günümüzde biyogenez süreci çok iyi bilinen miRNA'ların düzenlenmesiyle ilgili bilgiler yetersizdir. miRNA kodlayan genler tıpkı protein kodlayan genlere benzer şekilde epigenetik mekanizmanın kontrolü altındayken, bazı miRNA'lar ise epigenetik mekanizmada rol oynayan faktörleri düzenlemektedir (Y. Saito vd., 2006; Kalozoumi vd., 2014). Günümüzde 4000'den fazla tanımlanmış miRNA geni bulunmaktadır. miRNA'ların yaklaşık %30-50'si protein kodlayan genlerin intron kısımlarından kodlanırken geriye kalan miRNA'lar intergenik bölgelerden kodlanmaktadır (Treiber vd., 2012b). Memeli transkriptinin % 60'ından fazlası miRNA'ların kontrolündedir (Treiber vd., 2012c; Fiorucci vd., 2012a).

miRNA'ların taşınması; mikroveziküller (MPV= exomes, mikropartikül ve apoptotik body), Argonaute 2 (Ago 2), HDL lipoprotein ve nükleophosmin (NPM1) gibi proteinlerle olmaktadır. Bu şekildeki taşınım miRNA'ları stabil kılarak ribonükleaz aktivitesine karşı yıkılmalarını önlemektedir. Bu durum miRNA'ların kararlılığını artırdığından dolayı uzak bölgelere taşınarak o bölgedeki hücrelerin gen ifadesine etki etmesine neden olmaktadır. Böylece taşınan miRNA'lar hücreler arası iletişimde rol oynamaktadır (Wang vd., 2014b). Sirküle olan bu miRNA'lar moleküler diagnostik (teşhis) ve terapi için biyomarker olma yönünde hızlı gelişmeler kaydetmektedir (Şekil 3) (Klimczak vd., 2015).



Şekil 3. miRNA'ların yıllara göre tespiti ve hastalıklarla ilişkisi (Rooij E., 2011).

miRNA'larla ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisinde; tam kan, serum, tükürük, beyin-omurilik sıvısı (BOS), plevral efüzyon, göz sıvısı, süt, safra, idrar, karın zarı sıvısı, nazal sekresyon, ovaryen folikül sıvısı ve feçes gibi biyolojik ve doku sıvısı kullanılabilir (Fiorucci vd., 2012b; Xiao vd., 2013; Lässer vd., 2011; Park vd., 2009; Kuosmanen vd., 2015).

### Koroner Arter Hastalıklarıyla (KAH) İlişkili miRNA'lar

Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir role sahip olan miRNA'ların ekspresyonu KAH'ta, akut miyokard enfarktüsünde (AMI), kardiyak hipertrofi ve kardiyomiyopati gibi hastalıklarda değişmektedir. Kardiyovasküler sistemde miRNA'nın kritik rolü miRNA'yı işleyen Dicer enziminin inaktive edilmesi ile belirlenmiş olup; anjiyogenezis, damar oluşumu ve kardiyak gelişimde defektler ile ortaya çıkmıştır (Fernandez vd., 2008).

KAH'da korunma ve tedavi için etkili yolların bulunması ve hedefe yönelik moleküllerin keşfedilmesine yönelik çalışmalara büyük ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda KAH ile ilgili yapılan çalışmalarda, KAH'tan primer korunma araştırmalarına ilgi artmıştır; bu konuda yapılan araştırmalar KAH insidansını azaltmada büyük öneme sahiptir. KAH tedavisinde birçok önemli ilerleme kaydedilmesine karşın hedefe yönelik tedavilerin başarısı için sebeplere yönelik adımların atılması gerekmektedir. Çünkü faydalı bir tedavi uygulamasından önce sebeplerin belirlenmesi önemlidir.

KAH'den korunmada ve tedavide birincil amaç, tespit edilmiş risk faktörleri ve sebeplerden kaçınmak, ikincil durumda ise hastalık oluşumunda yeni faktörlerin tespit edilmesidir. Tam da bu sebeple KAH için miRNA'lar hastalık oluşumunda etkin olan yeni faktörler arasındadır. Tüm hücrelerde bulunan miRNA'ların birçok hastalıkla ilintili bulunması şaşırtıcı değildir.



Dokuya özel gelişimlerde rol alıp hedef genlerde düzenleme yapabilen miRNA'lar kardiyovasküler hastalıklarda farklı düzeylerde olup kardiyak troponin I gibi önemli kardiyak belirteçlere göre daha hassas bilgiler vermektedir (Wang vd., 2014c). Akut miyokardiyal infarktüs (AMI) hastalarının dolaşımında 259 miRNA'nın değerlendirilmesiyle yapılan bir çalışmanın sonucunda miR 1, 133a ve 133b gibi miRNA'lar kardiyak troponin I (cTnI) dan önce pik yapmıştır. Bundan dolayı kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde miRNA'lar biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Rotllan & Fernández-Hernando, 2012). Feng Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada KAH'ta miRNA 133a için teşhis doğruluk değeri 0,918 çıkarken, cTnI için doğruluk değeri 0,741 çıkmıştır (Wang vd., 2014d). Fakat bu miRNA'lar sadece kalpte değil aynı zamanda iskelet kasında da ifade edildiğinden bu durum miRNA'ların özgünlüğünü olumsuz yönde etkilemektedir.

KAH'ta bazı miRNA'lar vasküler kas hücrelerinin (SMC) kontraktıl fenotip regülasyonunu aşağı yönde etkileyerek SMC yapısını bozmaktadır. Bu süreçte alfa aktin ve Myosin Heavy Chain (MHC) ekspresyonunun azalmasıyla SMC hücreleri transdiferasyon ile osteoblast benzeri yapılara dönüşmektedir. Jane A. Leopold tarafından yapılan çalışmada miR 135a, 762, 714 ve 712 gibi miRNA'ların; kalsiyum efflux proteini ve NCX1-NCX4 gibi kalsiyum taşıyıcı yapıları hedef aldığı için intraselüler kalsiyum miktarını artırarak SMC hücrelerinin kalsifiye olmasına katkı yaptığı ortaya çıkmıştır (Leopold, 2014).

R. Jay Widmer ve ark. tarafından erken koroner aterosklerozlu ve koroner endotel disfonksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmada koroner anjiyo ve endotel fonksiyon testine alınan hastaların aorta ve kroner sinüsünden kan alınarak miRNA ekspresyon seviyeleri test edilmiştir. Çalışma sonucunda; anormal koroner endotel fonksiyonlu olan hastalarda miR 92a ve miR133 anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Böylece koroner sirkülasyonda yüksek çıkan bu miRNA'ların endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerozda rol oynadığı tespit edilmiştir (Widmer vd., 2014).

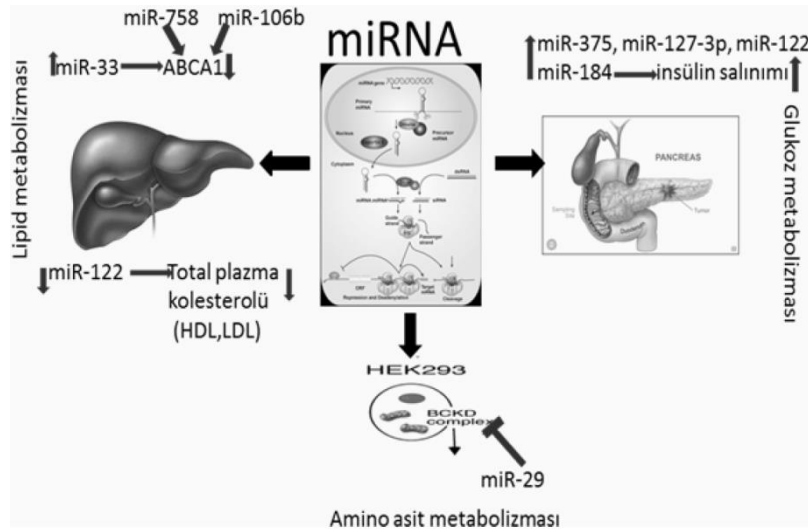
Jun Wang ve ark. yaptığı çalışmada ise KAH hastalarında miR487a, miR508, miR208 ve miR215'in ekspresyon düzeyi çok yüksek bulunmuş olup miR29b ekspresyon düzeyi ise düşük çıkmıştır. Aynı çalışmada ayrıca cTnI seviyeleri de ölçülmüş olup miRNA'ların cTnI'ya göre daha hassas sonuç verdiği belirlenmiştir. Çalışma sonucunda KAH hastalarında miR487a, miR508, miR208, miR215'in ve miR29b'nin hastalık teşhisi için bağımsız biyomarker olduğu tespit edilmiştir (J. Wang vd., 2014).

Jane E Freedman ve ark. tarafından miRNA'ların koroner hastalıklarla ilişkisini saptamak için yapılan çalışmada tam kan, platelet, mononükleer hücre, plazma ve serum kullanılarak 852 tane miRNA'nın micro-fluidic quantitative RT-PCR (qRT-PCR) yöntemi ile



ekspresyon değerlerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda tam kanda 609, platelet hücrelerinde 448, mononükleer hücrede 658, plazmada 147 ve serumda 178 tane miRNA ekspresyonu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada %70 üzeri stenozu olan hastaların plazmasında 8 tane miRNA'nın (has-miR-494, has-miR-1183, has-miR-490, has-miR-1273, has-miR-585, has-miR-769-3p, has-miR-150, has-miR-7-2) %70'in altında stenozu olan hastalara göre iki kat daha fazla eksprese edildiği ve has-miR-769-3p'nin kronik ateroskleroz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Freedman vd., 2012).

KAH'ın lipid metabolizmasıyla ilişkisi bulunmaktadır. miRNA'ların lipid metabolizmasında ana düzenleyici olduklarına dair birçok çalışma mevcuttur. İlk olarak 2003 yılında *Drosophila*'da yapılan bir çalışmada miR-14'ün lipid metabolizmasında önemli işlevinin olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada miR-14'ün inhibisyonu sonucunda total vücut triaçilgliserol (TAG) miktarının iki katına çıktığı ortaya çıkmıştır (Krützfeldt & Stoffel, 2006). Yapılan başka çalışmalara göre miRNA'ların lipid ve amino asit metabolizması ile glukoz düzenlenmesinde aktif rol oynadığı tespit edilmiştir (Şekil 4) (Krützfeldt & Stoffel, 2006; Rottiers & Näär, 2012; Güzelgül & Aksoy, 2015a; Tunalı NE & Tiryakioğlu, NO, 2010b).



Şekil 4. Metabolizmada etkili olan miRNA'lar (Güzelgül., & Aksoy, 2015b).

### miRNA Mimikleri ve Antagonistleri

miRNA'ların modülasyonunun kardiyomyosit apoptozunu inhibe ettiği, enfarktüs boyutunu azalttığı ve kardiyak disfonksiyonu azalttığı görülmektedir. Hastalıkların tedavisine yönelik olarak günümüzde miRNA mimikleri ve antagonistleri sentezlenerek yeni yöntemler geliştirmeye çalışılmaktadır. Yapay mimik miRNA ve miRNA antagonistlerin tıpkı asıl miRNA'lar gibi etki göstererek hedef mRNA'ya bağlandığı, mRNA'yı inhibe ettiği veya parçaladığı birçok çalışmada ispatlanmıştır (Broderick & Zamore, 2011). Örneğin; İntravenöz

antagomir uygulaması ile miR-92a'nın inhibisyonu hem yeni kan damarları oluşumunu (anjyogenez) hem de iskemi ve myokardial infarksiyon modellerindeki hasara uğramış dokularda işlevsel bir iyileşme oluşturmaktadır.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

miRNA'ların endotel disfonksiyonu, inflamasyon, apoptoz, anjyogenez, ateroskleroz, neointimal hiperplazi veya restenoz gibi KAH'ın gelişiminde rol oynayan fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Sistematik derlememiz KAH hastalarında miRNA'ları karşılaştıran birçok çalışmayı özetlemektedir. Dolaşımdaki bazı miRNA'ların seviyeleri kalp hastalıklarının tanı ve prognozu ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda yukarı regüle edilen (up-regulated) miRNA'lar (miR 21-3135b) tespit edilirken, bazı çalışmalarda aşağı regüle (down-regulated) miRNA'lar (miR 19a-584), bazı çalışmalarda ise hem yukarı regüle (miR 21-765) hem de aşağı regüle edilen (miR 17-222) miRNA'lar tespit edilmiştir. miRNA upregülasyonu veya downregülasyonunun aterosklerotik hastalık süreci veya inflamatuvar durum ile ilişkilidir (Broderick & Zamore, 2011). Son çalışmalar endotel disfonksiyonundan plak rüptürüne kadar değişen aterosklerozun bazı dönemlerinde miRNA'ların rol oynadığını ve miRNA'ların koroner arter hastalıklarının erken tanısında potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Maitrias vd., 2015).

miRNA ekspresyon profili kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olup yeni bir biyobelirteç sınıfı olarak karşımıza çıkmakta ve ayrıca kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel tedavi hedefleri olarak rollerini düşündürmektedir. Bu derleme KAH'lı ve KAH olmayan kişilerde miRNA düzenlemeleri hakkında potansiyel bir fikir vermekte ve anormal miRNA ekspresyonunun nedeni olabilecek farklı durumları vurgulamaktadır. Koroner arter hastalığına yönelik tanısal ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için miRNA'ların rollerinin keşfedilmesi ve ekspresyon değişiminin anlaşılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

*Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, Archives Medical Review Journal, 2015;24(4):472-493.*

*Barbarotto, E., Schmittgen, T. D., & Calin, G. A. MicroRNAs and cancer: Profile, In International Journal of Cancer, 2008;122:969- 977.*

*Bissels, U., Bosio, A., & Wagner, W. MicroRNAs are shaping the hematopoietic landscape. In Haematologica. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.051730>*

*Borchert, G. M., Lanier, W., & Davidson, B. L. RNA polymerase III transcribes human microRNAs, Nature Structural and Molecular Biology, 2006;13:1097-101.*

*Broderick, J. A., & Zamore, P. D. MicroRNA therapeutics, In Gene Therapy, 2011;18:1104-10.*

- Curtis, H. J., Sibley, C. R., & Wood, M. J. A. *Mirtrons, an emerging class of atypical miRNA*, In *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*. <https://doi.org/10.1002/wrna.1122>
- Dai, G. H., Ma, P. Z., Song, X. B., Liu, N., Zhang, T., & Wu, B. *MicroRNA-223-3p inhibits the angiogenesis of ischemic cardiac microvascular endothelial cells via affecting RPS6KB1/hif-1a signal pathway*, *PLoS ONE*, 2014;9(10):e108468.
- Denli, A. M., Tops, B. B. J., Plasterk, R. H. A., Ketting, R. F., & Hannon, G. J. *Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex*, *Nature*, 432(7014):231-5.
- Fernandez, A. L., Garcia-Bengochea, J. B., Alvarez, J., & Gonzalez Juanatey, J. R. *Biochemical markers of myocardial injury in the pericardial fluid of patients undergoing heart surgery*, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2008;7:373-377.
- Fiorucci, G., V. Chiantore, M., Mangino, G., A. Percario, Z., Affabris, E., & Romeo, G. *Cancer regulator microRNA: Potential relevance in diagnosis, prognosis and treatment of cancer*, *Current Medicinal Chemistry*, 2012;19:461-74.
- Freedman, J. E., Ercan, B., Morin, K. M., Liu, C. T., Tamer, L., Ayaz, L., Kanadasi, M., Cicek, D., Seyhan, A. I., Akilli, R. E., Camci, C., Cengiz, B., Oztuzcu, S., & Tanriverdi, K. *The distribution of circulating microRNA and their relation to coronary disease*, *F1000Research*, 2012 Nov 19;1:50.
- Garzon, R., Calin, G. A., & Croce, C. M. *MicroRNAs in cancer*, *Annual Review of Medicine*, 2008;122:969-977.
- Genetimes ExCell. (2020). Erişim adresi:  
[http://www.genetimes.hk/gmall/index.php?route=product/category&path=60\\_70](http://www.genetimes.hk/gmall/index.php?route=product/category&path=60_70)
- Großhans, H., & Chatterjee, S. *MicroRNases and the regulated degradation of mature animal miRNAs*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Business Media, 2010.
- Güzelgöl, F., & Aksoy, K. *Bir gen ifade düzenleyicisi miRNA*, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2015;24(4):472-493.
- Ha, M., & Kim, VN. *Regulation of microRNA biogenesis* *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-524.
- He, L., & Hannon, G. J. *MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation*, In *Nature Reviews Genetics*, 2004;5:522-31.
- Kaikkonen, M. U., Lam, M. T. Y., & Glass, C. K. *Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics*, In *Cardiovascular Research*, 2011;90:430-40.
- Kalozoumi, G., Yacoub, M., & Sanoudou, D. *MicroRNAs in heart failure: Small molecules with major impact*, *Global Cardiology Science and Practice*, 2014;2014(2):79-102.
- Ke, X. S., Liu, C. M., Liu, D. P., & Liang, C. C. *MicroRNAs: Key participants in gene regulatory networks*. In *Current Opinion in Chemical Biology*, 2003;4:516-23.
- Klimczak, D., Paczek, L., Jazdzewski, K., & Kuch, M. *MicroRNAs: Powerful regulators and potential diagnostic tools in cardiovascular disease*, In *Kardiologia Polska*, 2015;73(1):1-6.
- Krützfeldt, J., & Stoffel, M. *MicroRNAs: A new class of regulatory genes affecting metabolism*, In *Cell Metabolism*, 2006;4:9-12.
- Kuosmanen, S. M., Hartikainen, J., Hippeläinen, M., Kokki, H., Levonen, A. L., & Tavi, P. *MicroRNA profiling of pericardial fluid samples from patients with heart failure*, *PLoS ONE*, DOI:10.1371/journal.pone.0119646 March 12, 2015.
- Kwak, P. B., Iwasaki, S., & Tomari, Y. *The microRNA pathway and cancer*. In *Cancer Science*, 2010;101(11):2309-15.

- Lässer, C., O'Neil, S. E., Ekerljung, L., Ekström, K., Sjöstrand, M., & Lötvall, J. RNA-containing exosomes in human nasal secretions, *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2011;25:89-93.
- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993;75(5):843-54.
- Lee, Y., Ahn, C., Han, J., Choi, H., Kim, J., Yim, J., Lee, J., Provost, P., Rådmark, O., Kim, S., & Kim, V. N. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003;425(6956):415-9.
- Lee, Y., Kim, M., Han, J., Yeom, K. H., Lee, S., Baek, S. H., & Kim, V. N. (2004). MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO Journal*, 2004;23:4051-60.
- Leopold, J. MicroRNAs Regulate Vascular Medial Calcification. *Cells*, 2014;3(4):963-980.
- Maitrias, P., Metzinger-Le Meuth, V., Massy, Z. A., M'Baya-Moutoula, E., Reix, T., Caus, T., & Metzinger, L. MicroRNA deregulation in symptomatic carotid plaque Presented at the Controversies and Updates in Vascular Surgery Congress, Paris, France, January 22-24, 2015. *Journal of Vascular Surgery*, 2015.06.136.
- Park, N. J., Zhou, H., Elashoff, D., Henson, B. S., Kastratovic, D. A., Abemayor, E., & Wong, D. T.. Salivary microRNA: Discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection, *Clinical Cancer Research*, 2009;15:5473-77.
- Rooij E. The art of microRNA research, *Circ Res*. 2011;108(2):219-34.
- Rotllan, N., & Fernández-Hernando, C. MicroRNA regulation of cholesterol metabolism, *In Cholesterol*, 2012;2012:1-8.
- Rottiers, V., & Näär, A. M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders, *In Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012;13:239-50.
- Saito, T., & Sætrom, P. MicroRNAs - targeting and target prediction, *In New Biotechnology*, 2010;11:612.
- Saito, Y., Liang, G., Egger, G., Friedman, J. M., Chuang, J. C., Coetzee, G. A., & Jones, P. A. Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene *BCL6* by chromatin-modifying drugs in human cancer cells, *Cancer Cell*, 2006;9:435-43.
- Taft, R. J., Pheasant, M., & Mattick, J. S. The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity, 2007;29:288-99.
- Thum, T., Galuppo, P., Wolf, C., Fiedler, J., Kneitz, S., Van Laake, L. W., Doevendans, P. A., Mummery, C. L., Borlak, J., Haverich, A., Gross, C., Engelhardt, S., Ertl, G., & Bauersachs, J. MicroRNAs in the human heart: A clue to fetal gene reprogramming in heart failure, *Circulation*, 2007;3:258-67.
- Treiber, T., Treiber, N., & Meister, G. Regulation of microRNA biogenesis and function, *In Thrombosis and Haemostasis*, 2012;107:605-10.
- Van Rooij, E., & Olson, E. N. MicroRNAs: Powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets, *In Journal of Clinical Investigation*, 2007;117:2369-2376.
- Wang, F., Chen, C., & Wang, D. Circulating microRNAs in cardiovascular diseases: from biomarkers to therapeutic targets, *In Frontiers of Medicine*, 2014;8(4):404-418.
- Wang, J., Pei, Y., Zhong, Y., Jiang, S., Shao, J., & Gong, J. Altered serum microRNAs as novel diagnostic biomarkers for atypical coronary artery disease, *PLoS ONE*, 2014;8:9(9).
- Westholm, J. O., & Lai, E. C. Mirtrons: MicroRNA biogenesis via splicing, *In Biochimie*, 2011;93:1897- 904.
- Widmer, R. J., Chung, W. Y., Herrmann, J., Jordan, K. L., Lerman, L. O., & Lerman, A. The association between circulating MicroRNA levels and coronary endothelial function, *PLoS ONE*, 2014;13:9(10).

---

*Xiao, Y. F., Yong, X., Fan, Y. H., Lü, M. H., Yang, S. M., & Hu, C. J. microRNA detection in feces, sputum, pleural effusion and urine: Novel tools for cancer screening (Review), In Oncology Reports, 2013;30:535-44.*