

MikroRNA Polimorfizmleri ve Kanser

Ahu SOYOCAK¹

Öz

MikroRNA'lar (miRNA'lar) gen ekspresyon yollarını düzenleyerek biyolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır. miRNA'ların işlevini yerine getirememesi kronik hastalıklardan kansere kadar birçok patolojik gelişmeye yol açmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, bu patolojik gelişmelere miRNA dizilerinde tanımlanan tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) yol açabileceğini ileri sürmektedir. miRNA'lar ile ilişkili SNP'lerin (miRSNP) genel etki mekanizmalarının farklı olması, bu miRSNP'lerin biyolojik etkilerinin ve hastalık patogenezi olan katkılarının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte bu polimorfik varyasyonların kanser gibi hastalıklardaki rollerinin belirlenmesi, hastalığın tanı ve tedavisine yol gösterici olması beklenmektedir. Bu derlemede, miRSNP'lerin miRNA biyogenezini, işlevini ve hedef genini nasıl etkilediği ile çeşitli kanser türlerinin patogenezi nasıl rol oynadığı özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: mikroRNA, miRNA, tek nükleotid polimorfizmleri, miRSNP, kanser.

MicroRNA Polymorphisms and Cancer

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) play an important role in the biological process by regulating gene expression pathways. Dysfunction of the miRNAs can lead to many pathological developments from chronic diseases to cancer. Recent research suggests that these pathological developments may lead to single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified in miRNA sequences. The difference in general effect mechanisms of miRNAs-associated SNPs (miRSNPs) makes it hard to comprehend the biological effects and potential contribution to disease pathogenesis of these miRSNPs. Yet, it is expected that the determination of the role these polymorphic variations play on diseases such as cancer, will be a guiding light on the diagnosis and treatment of these diseases. In this review, how miRNA NPs affect miRNA biogenesis, the function and target gene and what role it plays in the pathogenesis of various types of cancer are summarized.

Keywords: microRNA, miRNA, single nucleotide polymorphisms, miRSNP, cancer

¹Dr. Ahu SOYACAK, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD.
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.
Tel: 444 1 428 e-posta: ahusoyacak@aydin.edu.tr

Giriş

Son yıllarda, gelişim, farklılaşma, büyüme ve metabolizma gibi hücrel fonksiyonlarda görev alan kodlamayan RNA'lar (non-coding RNA'lar-ncRNA) ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. Tüm ökaryotik hücrelerde bulunan ncRNA'ların bir sınıfı olan mikroRNA'lar (miRNA'lar), hedef mRNA'ların translasyonel baskılanmasına ve gen sessizleşmesine yol açarak biyolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır (1, 2). Bugüne kadar, insan genomunda 2500'den fazla olgun miRNA dizisi olduğu bildirilmiştir (3). Bu ncRNA'ların insan genlerinin üçte birinin ekspresyonunu düzenlediği tahmin edilmektedir (4). miRNA'ların gen düzenleyici ağların vazgeçilmez bir bileşeni olması nedeniyle, hastalıkların patogenezinde de önemli bir yere sahip olması beklenmektedir (5).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) genom varyasyonlarının en temel biçimi olarak tanımlanmaktadır. SNP'ler bir genin yakınında veya düzenleyici bölgesinde ortaya çıktığında, genin işlevini etkileyebilmekte, hastalıklara yakınlık ve ilaca cevapta majör etki göstermektedir. Günümüzde, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome Wide Association Studies-GWAS) ve genom projesi (The 1000 Genome Project) ile insan genomunda bulunan genlerin, kodlayan ve kodlamayan bölgelerinde yaklaşık 10 milyon SNP tanımlanmıştır (6, 7). Bu SNP'lerden, düzenleyici SNP veya rSNP olarak da adlandırılan fonksiyonel SNP'lerin yaklaşık %93'ünün kodlamayan bölgelerde olduğu bildirilmiştir. Bu kodlamayan bölgeler, genlerin yapısında bulunan promotör ve enhancer (güçlendirici) bölgelerindeki dizilerde ve kodlamayan RNA'ların dizilerinde yer almaktadır (8, 9).

Her geçen gün artan kanıtlar, miRNA polimorfizmleri ile kanserin tanısı, tedavisi ve prognozu arasında belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. miRNA'ları düzenleyen yollardaki genetik polimorfizmlerin ayrıntılı olarak kavranması, çeşitli kanser türlerinin patogenezinin anlamının yanı sıra, bu kanserlerin tanı ve prognozu için biyolojik belirteçlerin belirlenmesine önemli katkı sağlayacaktır. Bu derlemede, miRNA SNP'lerinin (miRSNP'lerin) miRNA biyogenezini ve işlevini, miRNA hedef genini nasıl etkilediği ile çeşitli kanser türlerinin patogenezinde nasıl rol oynadığı özetlenmektedir.

Kodlamayan RNA'lar

İnsan genomunda 30.073 gen olduğu bilinmektedir. Bu genlerden 21.598 tanesi protein kodlamada görev alırken, 8.475 tanesi RNA genleri olarak görev yapar (10). Hücrede proteine çevrilmeyen RNA molekülleri, kodlamayan RNA'lar (non-coding RNAs, ncRNA'lar) olarak adlandırılır. ncRNA'lar, uzun kodlamayan RNA'lar (long non-coding RNA, lncRNA), küçük kodlamayan RNA'lar (snoRNA'lar, piRNA'lar, siRNA'lar ve miRNA'lar) olarak ikiye ayrılır (Tablo 1). Kodlamayan RNA'lar biyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (11, 12).

Kodlamayan RNA'lar	İşlevi
snoRNA (Small Nucleolar RNA)	Ribozomal RNA'ların modifikasyonlarını gerçekleştirir.
piRNA (Piwi-associated RNA)	Embriyo gelişimi sırasında transpozonların susturulmasında ve spermatogenezde görev alır.
siRNA (small interfering RNA)	Post-transkripsiyonel gen susturmasında rol oynar.
miRNA (micro RNA)	Gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde görev alır.

Tablo 1. Küçük kodlamayan RNA'lar

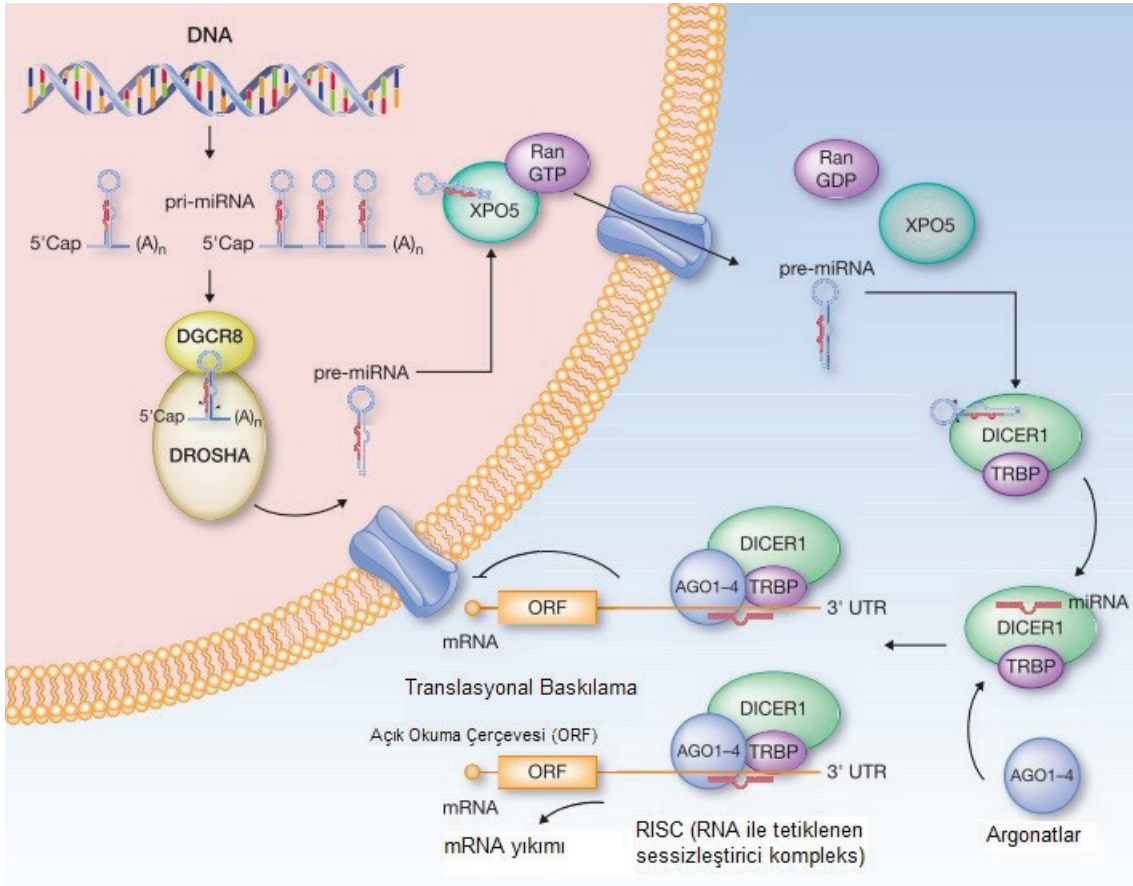
MikroRNA (miRNA)

mikroRNA'lar (miRNA), ilk kez 1993 yılında Lee ve ark. tarafından *C. elegans* solucanında keşfedilmiş, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda tek iplikçikli RNA molekülleridir (13-15). miRNA'lar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar (14, 15). miRNA'lara ait bilgiler miRBase isimli merkezi bir veri tabanında toplanmaktadır (16). Şubat 2018 tarihi itibarıyla bu veri tabanına 28.645 tane miRNA girişi yapılmıştır (3). miRNA'lar normal gelişim sürecinde, kanserden inflamasyona kadar birçok hastalığın moleküler mekanizmasında rol oynadığından potansiyel biyomarker olarak görülmektedirler (17-19). miRNA'lar da DNA üzerinden transkribe edilmekte ancak proteine dönüşmeden gen regülasyonunu gerçekleştirmektedir (20). miRNA'lar transkripsiyon sonrası mRNA'ların 3' transle olmayan bölgeleriyle (UTR- untranslated region) baz eşleşmesi yaparak mRNA'ların yıkımını sağlamakta veya translasyonunu baskılamaktadır (18, 20, 21).

MikroRNA Biyogenezi

miRNA'lar, gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynayan küçük kodlamayan RNA'ların bir sınıfıdır (14, 15). Gen ekspresyonunun mikro düzenleyicileri olan bu RNA'ların biyogenezi iki aşamada gerçekleşen karmaşık bir süreçtir (Şekil 1). İlk aşamada hücre çekirdeğinde RNA polimeraz tarafından 'cap' ve 'poli(A)' kuyruğuna sahip, saç tokası şeklinde primer mikroRNA (pri-miRNA) transkriptleri oluşur (22, 23). Bu pri-miRNA'ların, DiGeorge critical region 8 (DGCR8)-Drosha enzim kompleksi aracılığıyla kırılması sonucunda precursor-miRNA (pre-miRNA) ortaya çıkar (20, 24, 25). Pre-miRNA'lar taşıyıcı protein exportin-5 (XPO5) ve Ran-GTP ile birlikte nükleustan sitoplazmaya taşınır (26). İkinci aşamada sitoplazmada bulunan pre-miRNA'nın, ribonükleaz enzimi olan Dicer ve

TRBP (transactivation-responsive RNA-binding protein) ile ilmek kısmı kesilir. Kesim sonrasında olgun miRNA ve tamamlayıcı dalını içeren çift dal RNA dubleks meydana gelir. Olgun miRNA'lar 'RNA ile tetiklenen sessizleştirici kompleks' (RNA-induced silencing complex; RISC)' adı verilen, Argonat (Argonaute; Ago) proteinlerini içeren bu komplekse dahil edilir (18, 20-22, 27). Bu kompleks içindeki miRNA'ların sahip oldukları 6-8 nükleotitlik 'tohum dizisi' aracılığıyla miRNA-mRNA bağlantısı kurulur. miRNA'nın hedef mRNA'nın 3' transle olmayan bölgesine (UTR) spesifik olarak bağlanması ile post transkripsiyonel düzenleme gerçekleşir. miRNA'lar hedef mRNA üzerinde genellikle 3'-UTR bölgesine bağlansalar da 5'-UTR bölgesine veya açık okuma çerçevesine (ORF-open reading frame) de bağlanarak gen ekspresyonunu düzenlerler (20, 22, 28).



Şekil 1: MikroRNA Biyogenezi (29)

MikroRNA Tek Nükleotid Polimorfizmleri

miRNA'ları kodlayan genlerde bulunan tek nükleotid polimorfizmlerinin (miRSNP), pri-miRNA veya pre-miRNA'nın işlenmesini, miRNA ile mRNA arasındaki etkileşimi ve hedef genin transkripsiyonunu etkilediği bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda primer, prekürsör ve olgun miRNA dizileri içerisinde 240'dan fazla SNP ve nadir mutasyonlar bildirilmiştir (30-37). Kanser gibi birçok hastalığın patogeneğinde bu miRSNP'lerin rol oynayabileceği fikri konusulla ilgili yapılan araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu araştırmaların sonuçları, belirteç ve terapötik hedef olarak miRNA'ların potansiyel klinik kullanımı için araştırmacılara yol gösterici olmaktadır (38-40).

miRNA'ların mRNA'ya özgün ve etkin olarak bağlanması 6-8 nükleotidden oluşan bir dizi ile gerçekleşmektedir. Belirli miRNA'lar birden fazla yerde ve yüzlerce farklı mRNA'ya birden fazla kombinasyonda bağlanabilmektedir. Bu nedenle hem miRNA biyogenezinin karmaşıklığı hem de miRNA'ların genom çapındaki işlevsel etkileri düşünüldüğünde, miRSNP'lerin genel etkilerinin ve biyolojik sonuçlarının belirlenmesinin zor olduğu görülmektedir (2, 20).

Genomik ve epigenetik değişiklikler dışında, miRNA iletilişim ağının deregölasyonunda, miRNA'ları düzenleyen yollardaki polimorfizmlerin rol oynaması beklenmektedir (40). miRSNP'lerin genel etkileri üç grup altında toplanarak incelenmektedir: (1) miRNA biyogeneğinde ve işlenmesinde rol oynayan genlerdeki SNP'ler; (2) miRNA genlerindeki SNP'ler; ve (3) hedef genlerde bulunan miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'ler (39-41).

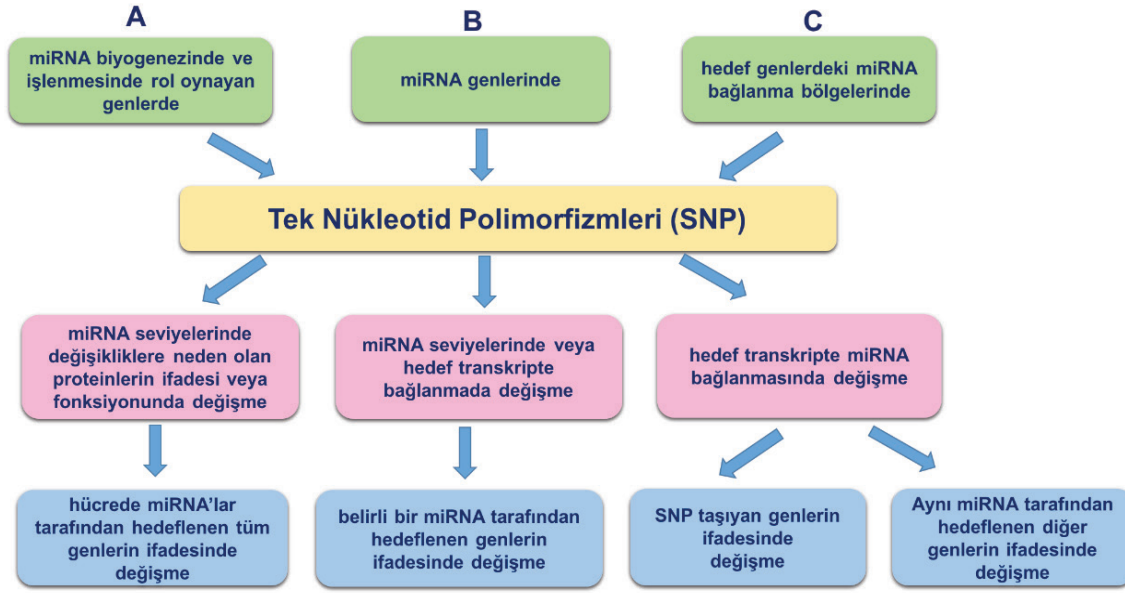
İlk grubu oluşturan miRSNP'ler, miRNA biyogeneğinde ve işlenmesinde rol oynayan genleri etkilemektedir. Bunlar miRNA'ların biyogeneğinde yer alan proteinlerin ekspresyonunu veya fonksiyonunu etkileyen polimorfizmlerdir. Bu polimorfizmler hücredeki miRNA düzenleyici ağlarla etkileşime girebilir. miRSNP'lerin bu sınıfı, miRNA aracılı regölasyon üzerinde muhtemelen en büyük etkiye sahip olmaktadır. Çünkü global miRNA biyogeneğini etkileyerek ve hücrenin tüm miRNA'larını düzenleyerek miRNA'lar tarafından hedeflenen tüm genlerin ekspresyonunu etkileyebilmektedir (Şekil 2A) (39, 40).

İkinci gruptaki miRSNP'ler, pri-miRNA, pre-miRNA ve olgun miRNA'ları oluşturan miRNA genlerinde görülmektedir. pri ve pre-miRNA'ların yapısında oluşan polimorfizmler, miRNA'ların oluşum sürecini, olgun miRNA'lardaki polimorfizmler ise miRNA'ların hedef transkriptlere bağlanmasını etkilemektedir. Bununla birlikte, miRNA genlerinin promotör dizilerinde veya miRNA genlerini de içeren konakçı (host) genlerin promotör dizilerinde bulunan SNP'ler de miRNA'ların ekspresyonu etkilemektedir. miRNA'lar çeşitli biyolojik süreçlerde yer alan birçok geni potansiyel olarak düzenleyebildiğinden, bu sınıfta yer alan miRSNP'lerin hücre içinde oldukça geniş bir etki yaratması beklenmektedir (Şekil 2B) (2, 39, 40).

Üçüncü grubu oluşturan miRSNP'ler hedef genlerde bulunan miRNA bağlanma bölgelerini etkilemektedir. Hedef genlerdeki miRNA-bağlanma bölgelerinde görülen polimorfizmlerin, miRNA-mRNA etkileşiminin sağlamlığını bozması, protein düzeylerinin değiştirmesine yol açmaktadır. miRSNP'lerin bu sınıfı, sadece SNP'ni barındıran genin ifadesini etkilediğinden hücre içinde sınırlı bir etki oluşturmaktadır. Bununla birlikte, hedef genlerdeki miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'lerin etkisi yalnızca SNP taşıyan gen ile sınırlı değildir. Bu SNP dolaylı olarak mevcut miRNA havuzunu etkilediğinden, aynı miRNA tarafından hedeflenen diğer genleri de etkileyebilmektedir (Şekil 2C) (2, 39, 40, 42).

MikroRNA Tek Nükleotid Polimorfizmleri ve Kanser

Kanser araştırmalarında gen ifadesinin transkripsiyon sonrası miRNA'lar tarafından nasıl düzenlendiği yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bununla birlikte miRSNP'lerin kanser riski üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sayısı da giderek artmaktadır. Polimorfik varyasyonların umut verici bir sınıfını olarak görülen miRSNP'lerin kanser biyolojisinde ve klinik onkolojide önemli bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. miRSNP'lerin hastalık progresyonunda, hasta prognozunda ve kanserin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde biyolojik belirteçler olarak kullanılabileceği önerilmektedir (43).



Şekil 2: Farklı miRNA SNP'leri gen ifadesinin düzenlenmesi üzerinde çeşitli etkiler bırakır. (A) miRNA biyogenezinde ve işlenmesinde rol oynayan genlerdeki SNP'lerin etkisi, hücredeki miRNA'lar tarafından hedeflenen tüm genler için önemlidir. (B) miRNA genlerindeki SNP'lerin etkisi belirli bir miRNA tarafından hedeflenen genlerle sınırlıdır. (C) Hedef genlerdeki miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'lerin etkisi yalnızca SNP taşıyan gen ile sınırlı değildir, aynı zamanda aynı miRNA tarafından hedeflenen diğer genleri de etkileyebilmektedir (40).

Meme kanseri

Meme kanseri dünya çapında kadınlar arasında görülen kanser nedeni ölümlerin başında yer almaktadır (44). Meme kanser gelişimi ve ilerlemesinde miRNA biyogenezinde rol oynayan genlerdeki genetik varyantların rol oynayabileceği yapılan araştırmalarda ileri sürülmektedir. miRNA olgunlaşma sürecinde, pri-miRNA'lerden pre-miRNA'ların oluşmasından DGCR8-Drosha enzim kompleksi sorumludur. Çin popülasyonunda yapılan araştırmada DGCR8'in 3'-UTR'sindeki miRSNP rs417309 (G>A)'un miR-106b ve miR-579 bağlanmasını etkileyerek meme kanseri riskini artırabileceği gösterilmiştir (45). Kore popülasyonunda Drosha rs644236'nın, östrojen reseptör-negatif (ER-) meme kanseri görülme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46). Aynı çalışmada hedef mRNA'nın yıkımında rol oynayan argonat protein ailesi üyeleri AGO1 ve AGO2 genlerinin intron bölgesinde bulunan rs595055 ve rs3864659 SNP genotiplerinin meme kanseri riskini azalttığı da bildirilmiştir (46).

miRNA'ları kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri miRNA ekspresyonlarını değiştirerek meme kanseri riskini etkileyebilmektedir. Meme kanseri ile miR-27a (rs895819 A>G), miR-196a2 (rs11614913 T>C) ve miR-146a (rs2910164 C>G) polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, 353 meme kanseri hastası ve 353 sağlıklı bireyde inceleme yapılmıştır. miR-146a (rs2910164) CC homozigot genotipi meme kanseri olan 45 hastada % 12.7 ve 18 sağlıklı kontrolde % 5.1 olarak bulunmuştur. miR-27a (rs895819) G allelinin, meme kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, miR-146a (rs2910164) ve miR-27a (rs895819) varyantlarının meme kanseri gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (47). İran popülasyonunda yapılan bir çalışmada 266 meme kanseri hastasında ve 288 kontrol bireyinde, miR-100 rs1834306 C>T, miR-124-1 rs531564 C>G, miR-218-2 rs11134527 A>G, miR-301b rs384262 A>G, miR-605 rs2043556 A>G ve miR-4293 rs12220909 G>C polimorfizmleri incelenmiştir. miR-218-2 rs11134527 ve miR-301b rs384262 varyantının meme kanseri riskini artırdığı, miR-100 rs1834306,

miR-124-1 rs531564, miR-605 rs2043556 ve miR-4293 rs12220909 polimorfizminlerinin meme kanseri riski ile ilişki göstermediği gözlenmiştir (48). Kuzey Hindistanda 100 meme kanseri hastası ve 100 sağlık bireyde miR-146 (rs2910164 G> C) ve miR-196a2'nin (rs11614913 C> T) genotipleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada, rs2910164 GC ve rs11614913 CT genotiplerinin kuzey Hintli kadınlarda meme kanseri yatkınlığına katkıda bulunabileceğini önerilmiştir (49).

Meme kanseri insidansında çeşitli genetik varyantların rol oynayabileceği ve bu varyantların bir kısmının miRNA hedef genlerinin 3'-UTR'lerinde olabileceği ileri sürülmektedir (Tablo 2) (44, 50, 51). Zhang ve arkadaşları Asya kökenli meme kanseri hastalarında hücre siklusunun ilerlemesinde görevli olan histon metiltransferaz enzimi SET8'in miR-502'nin bağlandığı 3'-UTR'sinde bulunan rs16917496 (T>C) miRSNP'ini incelemiştir. Bu araştırma erken yaş meme kanseri gelişimine miRSNP'in TT genotipine göre CC genotipinin katkı sağlayabileceğini göstermiştir (52).

Forma ve arkadaşları, topoizomeraz II b bağlayıcı protein 1'i (TopBP1) kodlayan genin yapısında bulunan miRSNP rs115160714 (C>T)'ün Kafkas kökenli meme kanseri hastalarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (53, 54). CC genotipine göre CT ve TT genotiplerinin anlamlı düzeyde artan meme kanseri riskiyle ilgili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ileri evre (G3) veya T2-T4N1M0 olarak sınıflandırılmış tümörlü hastaların beklenenden daha sık olarak T varyant allelini taşıdığı gözlenmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak, CT veya TT genotipli bireylerde TOPBP1 mRNA ve protein ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. miR-3138, miR-4302 ve miR-1207-5p miRNA'larının TopBP1'in 3'-UTR'sine bağlandığı öngörülmekte ve TopBP1'in genetik varyasyonunun, meme kanseri etiyolojisinde yer alabileceği ileri sürülmektedir. TopBP1'in meme kanserindeki rolünün biyolojik temelleri BRCA1 ile yapısal fonksiyonel benzerlikleri paylaştığı ve hücre sağkalımı, DNA replikasyonu, DNA hasar onarımı ve hücre döngüsü kontrol noktalarında yer aldığı gerçeğine dayanmaktadır (55, 56).

Kalsiyum ve D vitamini alımının meme bezinin karsinogenez mekanizmaları ile ilişkili olduğu ve buna ek olarak meme kalsifikasyonlarının meme kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (57-59). Zhang ve arkadaşları, meme kanserinde kalsiyum iyonunun salınımında görevli olan ve hücrel kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynayan iyon kanalı ryanodin reseptörü 3 (RYR3) geninin miR-367'in bağlandığı 3'-UTR'sinde bulunan rs1044129 (A>G) miRSNP'nin rolünü araştırmışlardır. 1532 meme kanseri vakası ve 1600 sağlıklı Çinli kadınının incelendiği araştırmada, rs1044129'un meme kanseri riski, kalsifikasyon ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular aynı zamanda miR-367'nin rs1044129 G alleleline kıyasla A alleleline daha sıkı bağlandığını ve RYR3 ekspresyonunu daha güçlü bir şekilde bastırdığını gösteren in vitro analizlerle de desteklenmiştir (60).

Meme kanserinde integrinlerin rolü ile ilgili olarak İsveçte yapılan bir araştırmada, ITGA3, ITGA6, ITGA9, ITGB3, ITGB4 ve ITGB5 genlerinin 3'-UTR'sindeki miRSNP'lerin meme kanseri klinik sonuçları ve riski ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. 15 yıldır takip edilen 749 İsveçli hastanın ayrıntılı klinik verileri incelenmiş ve 1493 sağlıklı bireyden elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. İntegrin molekülleri ve hastalık arasındaki en güçlü ilişki, ITGB4 geni içinde yer alan SNP rs743554 (G>A)'ün A alleli ile östrojen reseptör-negatif karsinom riski arasında gözlemlenmiştir. Yapılan in silico analizde, A allelinin miR-34a için bağlanma yerinin kaybına neden olabileceği öngörülmüştür. ITGB4 ve hormon-reseptör durumu arasındaki ilişki, integrin aracılı sinyal iletim yollarının, fare meme epitelyal hücrelerinde östrojen reseptörü α 'yı (ER- α) düzenlemesi ile açıklanabilir (61).

Meme kanserinde miRSNP'lerin risk faktörleri olarak rolleri çeşitli araştırmalarla değerlendirilmiştir. Çin popülasyonunda 1100 meme kanseri hastası ve 1400 kontrol bireyinde yapılan araştırmada, MDM4 genin 3'-UTR'sindeki miR-191'in bağlandığı bölgede yer alan rs4245739 (A>C)'un AC ve CC genotiplerinin, AA genotipine kıyasla azalan meme kanseri riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (62).

Çin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, 914 meme kanser hastası ve 967 sağlıklı bireyde, RAD52 geninin 3'-UTR'sinde hsa-let-7 miRNA bağlanma alanında bulunan rs7963551 (A>C) incelenmiştir. SNP rs7963551 C allelinin azalan meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, hsa-let-7 bağlanma bölgesinde bulunan rs7963551'in, miRNA-mRNA etkileşimini düzenleyerek RAD52'nin gen ifadesini değiştirebileceğini ve Çinli kadınlarda meme kanserinin gelişimine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür (63).

Mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağında görevli olan IQGAP1 (IQ motifi içeren GTPaz aktive edici protein 1) eksikliğunun kanser gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Çin popülasyonunda 1541 meme kanser hastası ve 1598 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada IQGAP1 genotipleri değerlendirilmiştir. IQGAP1 geninin 3'-UTR'sinde miR-124'ün bağlandığı bölgede yer alan miRSNP rs1042538 (A>T)'in TT genotipinin AA genotipine göre meme kanseri gelişimi için düşük bir riske sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte bu bulguyu destekler nitelikte IQGAP1 proteininin ekspresyon düzeyi TT genotipinde daha yüksek bulunmuştur (64). Lim ve arkadaşları da deneysel olarak A allelinin T alleleine değişmesi ile oluşan varyantın miR-124'ün hedef bölgesini bozduğunu göstermiştir. Böylece A alleli IQGAP1 mRNA'sına miR-124'ün daha sıkı bağlanmasına neden olarak proteinin down-regüle olmasına yol açmaktadır (65). Yapılan çalışmalar IQGAP1'in aktin-Cdc42/Rac1-mitojen ile aktive olan protein kinaz yolağı ile etkileştiğini ve onu düzenlediğini böylece hücre göçü ve invazyonunda rol oynadığını göstermiştir (66).

Östrojen reseptörü (ESR1), nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olup, birden fazla koaktivatörle birlikte gen ekspresyonunu aktive eden hormonla uyarılan bir transkripsiyon faktörüdür. Klinik çalışmalar ESR1 azalmasının meme kanseri riskinin önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir. Alman popülasyonunda 1223 meme kanseri öyküsü olan aile bireyi ile meme kanseri ilişkisi olmayan 1495 bireyde yapılan incelemede, ESR geninin 3'-UTR'sinde miR-453'ün bağlanma alanındaki SNP rs2747648 (C>T)'in özellikle de menopoz öncesi kadınlar arasında T alleli ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Yapılan analiz sonuçlarında, T allelinin miR-453'ün bağlanmasını

zayıflattığı ve bunun da ESR1 protein seviyelerinin yükselmesine yol açtığı bildirilmiştir. Bununla birlikte premenopozal kadınlarda C allelinin meme kanserinden koruyucu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (67- 69).

Kolorektal Kanser

Kolorektal kanserler dünya çapında en yaygın kanserler arasında yer almaktadır (44). Bununla birlikte kolorektal kanserlerin moleküler belirteçleri halen yetersiz kaldığından miRSNP'lerin belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağını değerlendirmek üzere her geçen gün daha fazla çalışma yapılmaktadır. Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan 5-florourasil (5-FU) ile DNA tamirinde görev alan baz eksizyon tamir (BER) genlerindeki miRSNP'ler arasındaki bağlantı incelenmiştir. SMUG1 genindeki rs223392 ve NEIL2 genindeki rs1534862 miRSNP'leri ile ilgili ilginç sonuçlar bulunmuştur. Her iki miRSNP'in genel sağkalım ile ilişkili olduğu bunlardan rs223392'nin TT homozigot genotipinin daha güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (70). Bu da 5-FU'nun neden olduğu hasara oluşan yanıtta başlıca DNA glikozilaz olarak SMUG1 ve NEIL2'nin görev aldığı desteklemektedir (71-74). miRSNP rs223392 ile SMUG1 eksizyon aktivitesinin 5-FU'nun neden olduğu toksisiteyi etkileyebileceği öne sürülmüştür (71).

miRNA'lar kanser başlangıcında ve gelişiminde önemli bir rol oynadığından miRNA biyogenezini düzenleyen genlerdeki polimorfizmlerin kolorektal kanser gelişimi ile ilişkili olup olmadığını araştırılmaktadır. Drosha (rs10719 T>C), DICER1(rs3742330 A>G) ve exportin 5 (XPO5) (rs11077 A>C) gibi miRNA olgunlaşma sürecinde görev alan proteinlerin 3'-UTR SNP varyantları ile Koreli kolorektal kanserli hastalar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada spesifik olarak erkek hastalarda XPO5 rs11077 AA genotipi taşıyıcılarının kolorektal kanser duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, DICER1 rs3742330 AG genotipinin önemli ölçüde artan kolon kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte DROSHA rs10719 CC genotipinin hipertansiyon ya da diyabet tanısı alan hastalarda kolorektal kanser riskini artırdığı, XPO5 rs11077 AC+CC genotiplerinin ise sadece hipertansiyonlu hastalarda artan kolorektal kanser riskine yol açtığı bildirilmiştir (75). miRNA biyogenez genlerindeki

SNP'ler, miRNA ekspresyon düzeyleri ve kolon kanseri riskini birlikte değerlendiren bir araştırmada, DGCR8 rs11089328 (A>G) ile hsa-miR-645'in farklı dokularda değişen ekspresyon seviyesi arasında anlamlı bir ilişkili olduğu görülmüştür (76).

Kolorektal kanser riski ile miRNA genlerindeki polimorfizmlerin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. Çin popülasyonunda miR-146a rs2910164 (C>G) polimorfizminin kolorektal kanser riski ile ilişkisi 560 olgu ve 780 sağlıklı kontrolde araştırılmıştır. GG genotipini veya G allelini taşıyan erkek bireylerde, CC genotipini veya C alleli taşıyan erkek bireylere göre kolorektal kanser riskinin arttığı gözlenmiştir. Çinli erkek popülasyonda kolorektal kansere yatkınlıkta miR-146a rs2910164 polimorfizminin önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (77). Han Çin popülasyonunda 878 kolorektal kanser hastası ve 884 sağlıklı bireyde yapılan bir başka çalışmada, miR-618 ve kolorektal kanser duyarlılığında SNP rs2682818 arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. rs2682818'in AA ve AC/AA genotiplerinin, CC genotipine kıyasla azalan kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (78).

Kolorektal kanser gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlayabilecek genetik varyantların miRNA hedef genlerinin 3'-UTR'lerinde olabileceği üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Tablo 2). Kronik intestinal inflamasyon, kolorektal kanser için bir risk faktörü olarak tanımlandığından, mannoz bağlayan lektin 2 (MBL2) gibi inflamatuvar araçların fonksiyonel olarak önemli genetik varyantlarının da kolorektal kansere karşı duyarlılık ile ilişkili olması beklenmektedir. MBL2 genin 3'-UTR bölgesinde yer alan MBL2'ye özgü allel varyantlarının, Afrika kökenli Amerikalılarda yüksek kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle, rs10082466 (T>C)'nin C allelinin artan kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu ve bu SNP'in miR-27a ve miR-27b için yeni bağlanma bölgesi oluşturduğu öngörülmektedir. rs10082466'nın C allelinin, miR-27a'nın bağlanma afinitesini arttırdığı ve bu allelin MBL plazma seviyesini ve aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir (79).

Nükleer faktör kappa B (NFκB) apoptozun düzenlenmesinde anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörüdür. NFκB'nin işlevi, NFκB inhibitörüne

bağlanarak düzenlenmektedir. NFκB ve NFκB inhibitörünün dengesinin bozulması, tümörler dâhil birçok hastalığın gelişimine neden olmaktadır. Nükleer faktör kappa B inhibitör alfa (NFκBIA)'nın 3'-UTR'sindeki SNP'lerin kolorektal kanser duyarlılığı ile ilişkili olması beklenmektedir. Çin popülasyonunda 1001 kolorektal kanser hastası ve 1005 sağlıklı bireyde NFκB1-94 ins/del ATTG (rs28362491) ve NFκBIA 2758 A>G (rs696) polimorfizmleri değerlendirilmiştir. Her iki polimorfizm birlikte değerlendirildiğinde kombine genotiplerin (2758GG ve -94ins/ins+del/ins) artan kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rs696 GG genotipi, AA+GA ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artan riskle ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, NFκBA'nın 3'-UTR'sinde A allelinin G allele değişmesi, NFκBIA 2758 A>G varyantının mRNA stabilitesini etkileyeceğini ve miR-449a için yeni bir tohum bölgesi oluşturacağını göstermektedir. A alleli miR-449a'nın NFκBIA 3'-UTR'sine bağlanmasını güçlendirmekte ve bu da NFκBIA'nın ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bu polimorfizmin, kolorektal kansere karşı duyarlılık için genetik bir belirteç olabileceği önerilmektedir (80).

Kafkasyalılarla yapılan başka bir vaka-kontrol (717-739) çalışmasında, transkripsiyon baskılayıcı aktiviteye sahip olduğu tahmin edilen bir nükleer protein kompleksinin alt ünitesi olan KIAA0182 (diğer adıyla GSE1-Gse1 coiled-coil protein) geninde bulunan rs709805 ve nükleer por kompleksi bileşeni olan nükleoporin 210 (NUP210) geninde bulunan rs354476 SNP'leri değerlendirilmiştir. KIAA0182 rs709805 (G>A) SNP'inde AA homozigot genotipinin GG+GA genotiplerine göre, NUP210 rs354476 (T>C) SNP'inde ise CC homozigot genotipinin TT+TC genotiplerine göre daha fazla kolorektal kanser riski gösterdiği bulunmuştur. KIAA0182 ve NUP210 genlerinin 3'-UTR'sinde bulunan bu SNP'lerin miR-324-3p, miR-125a ve miR-125b'nin bağlanmasını etkileyerek kolorektal kanser riskini geliştirdiği ileri sürülmüştür (81).

Kafkasyalılar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da kolorektal kanser riski ile CD86 rs17281995 ve INSR rs1051690 SNP'leri arasındaki ilişki incelenmiştir. CD86 (Cluster of Differentiation 86) T hücre aktivasyonu ve sağkalım için gerekli

uyarıcı sinyalleri sağlayan antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilen bir proteindir. CD86 geni rs17281995 (G>C) SNP'ini içeren 3'-UTR'ye beş farklı miRNA (miR-337, miR-582, miR-200a, miR-184 ve miR-212) bağlanmaktadır. C alleli, G allelinin yerini aldığı anda, miR-337, miR-582 ve miR-200a'nın CD86 3'-UTR'sine bağlanma afinitesinin azalacağı, miR-184 ve miR-212'nin ise bağlanma afinitesinin artacağı tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar insülin direncinin, yükselen açlık plazma insülininin, glikozun ve serbest yağ asitlerinin, glikoz intoleransının, vücut kitle indeksi ve visseral adipozitenin artmasının, kolorektal kanser öncü lezyon adenomları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İnsülin reseptör (INSR) geni tarafından sentezlenen INSR, insülinin bağlanmasını ve böylece ikincil haberci sistemi fosfatidilinositol-3-kinaz ve mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarının aktifleşmesini sağlamaktadır. İnsülin direncinde, insülinin bu fosforilasyon kaskadlarını başlatabilme kabiliyeti azalmaktadır. INSR geni rs1051690 (G>A) SNP'ini içeren 3'-UTR'sine iki farklı miRNA (miR-612 ve miR-618) bağlanarak genin ekspresyonuna etki etmektedir. Yapılan bu çalışmada kolorektal kanser riski ile CD86 rs17281995 ve INSR rs1051690 SNP'leri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (82).

Tüm bunlara ek olarak, DNA onarımı, DNA sinyal yolları ve apoptoz gibi olaylarda yer alan genlerin 3'-UTR'lerinde bulunan SNP'lerin dolaylı olarak kolorektal kanser riskini etkileyebileceği düşünülmektedir. Kafkasyalılarda 1098 kolorektal kanser hastası ve 1469 sağlıklı bireyde, nükleotid eksizyon onarımı (NER) yolunda yer alan genlerdeki miRSNP'lerin rolleri araştırılmıştır. DNA metabolizmasında rol oynayan bir nükleoprotein kompleksi oluşturan, RPA2 (replikasyon protein A) geninin 3'-UTR'sinde yer alan rs7356 (A>G) SNP'inde A allelini taşıyan bireylerde rektal kanser riskinin arttığı gözlenmiştir. rs7356'nın G allelinin miR-3149 ve miR-1183 ile bağlamaya daha yatkın olduğu ve böylece hedef gen ekspresyonu üzerinde güçlü bir negatif düzenleyici olabileceği ileri sürülmüştür. GTF2H1 (genel transkripsiyon faktörü IIIH, polipeptid 1) geni NER'de yer alan bazal transkripsiyon faktörünün bir bileşenini kodlar ve Cdk'yi aktive eden kinaz (CAK) ile kompleks halinde RNA transkripsiyonunda yer alır. GTF2H1 geninin 3'UTR'sinde yer alan rs4596

(G>C) SNP'ine miR-518a-5p ve miR-527'nin bağlandığı öngörülmekte ve G alleli taşıyıcılarında kanser riskinin azaldığı bildirilmektedir. Kafkas hastalarında RPA2 rs7356 ve GTF2H1 rs4596 SNP'lerinin rektal kanser riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (83).

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önünde gelmektedir. Akciğer kanserinde yüksek insidans görülmekte ve tedavisi stratejisinde yetersiz kalmaktadır (44). miRNA'ların kanserin insidansı ve ilerlemesindeki rollerinin incelendiği çalışmalar yapılmaktadır. miRNA sentez ve regülasyonunda yer alan genlerdeki SNP'lerin pozisyonlarına bağlı olarak kanser riskini etkilediği öne sürülmektedir.

miRNA biyosentez genleriyle ilgili yapılan bir çalışmada, 552 akciğer kanseri ve 552 sağlık bireyde mRNA yıkımında görevli argonat protein ailesi üyesi olan AGO1 rs636832 (A>G) SNP'i değerlendirilmiştir. rs636832G alleleline sahip olan bireylerin, AA genotipine sahip olanlara göre akciğer kanseri olma riskinin önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur. AGO1 rs636832 (A>G)'nin akciğer kanserine yatkınlığı belirlemek için yararlı bir belirteç olabileceği önerilmiştir (84). miRNA genlerindeki SNP'lerin kanser gelişme riskine etkisini araştıran bir çalışmada, kuzeydoğu Çin popülasyonunda miR-196a2 rs11614913 (T>C) polimorfizmi ile sigara içmeyen kadınlarda akciğer kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir. miR-196a2 rs11614913'ün genotipleri, akciğer kanseri olan 1003 hasta ve 1003 sağlıklı bireyden oluşan vaka kontrol grubunda belirlenmiştir. TC veya CC genotipini taşıyan bireylerin TT genotipini taşıyanlara göre akciğer kanseri olma riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (85). Çin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) riski ile miR-4293 rs12220909 (G>C) arasındaki ilişki, 998 KHOAK vakasında ve 1471 sağlıklı bireyde değerlendirilmiştir. miR-4293 rs12220909'un GC/CC genotiplerine sahip bireylerin KHOAK'ine karşı azalan bir duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (86).

miRNA'lar hedef genlerinin 3'-UTR'sinde bulunan miRNA bağlanma bölgelerinde yer SNP'lerin akciğer kanseri gelişimine katkı sağlayabileceği ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır (Tablo

2). Ding ve ark. küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarında yaptıkları çalışmada, hücre siklusunun ilerlemesinde görevli olan histon metiltransferaz enzimi SET8'in, 3'-UTR'sinde miR-502'nin bağlandığı bölgede bulunan miRSNP'nin (rs16917496 T>C) yaşam süresi ile ilişkisini incelemişlerdir. SET8, CC+CT genotipinin KHAK hastalarında daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (87). Benzer şekilde Çin popülasyonunda yapılan başka bir araştırmada miR-502 bağlanma bölgesindeki rs16917496'nın CC varyant genotipinin SET8 ekspresyonunu değiştirerek KHOAK sağ kalım ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (88).

Anti-apoptotik protein ailesi üyesi olan BCL2 geninin 3'-UTR'sinde yer alan rs1564483 (G>A) SNP'nin akciğer kanseri ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada A allelini taşıyan erkek Çinli hastalarda düşük akciğer kanseri riski ile ileri evre KHOAK hastaları için daha iyi sağkalım arasında ilişki olduğu bulunmuştur. rs1564483 G allelinin A alleleine değişiminin 3'-UTR'nin yapısını değiştirerek, BCL2 mRNA stabilitesini ve ekspresyon seviyelerini etkileyebilen bir miRNA bağlanma alanı oluşturabildiği önerilmektedir (89). miR-181b, miR200bc/429 ve miR-204 dâhil olmak üzere birkaç miRNA'nın, miRSNP ile uyumlu olarak BCL2 3'-UTR'sine bağlandığı ve böylece BCL2 mRNA seviyelerini modüle ettiği bildirilmiştir (90-92). BCL2'nin ekspresyonu azaldığında pro ve antiapoptotik yollar arasındaki denge proapoptotik aktivite yönüne kaymakta, böylece akciğer hücreleri genotoksisite ve karsinogenezden korunmaktadır (93, 94).

Kanser kök hücrelerinin yüzey antijeni olan CD133'ün 3'-UTR'sindeki rs2240688 (A>C) miRSNP'nin Asya kökenli akciğer hastalarında incelendiği çalışmada, CA+CC genotipine sahip bireylerin AA genotipine göre akciğer kanserine yakalanma riskinin daha az olduğu belirlenmiştir. A>C transformasyonunun miR-135a/b için yeni bir bağlanma alanı yarattığı ve CD133 mRNA'sının azalmasına neden olduğu bulunmuştur (95).

Keratin 81 (KRT81) geni, Hb-1 olarak da bilinen saç shaftlarında fizyolojik olarak eksprese olan bir tür saç keratin proteinini kodlamaktadır. Keratinler, her tip epitelyal hücrede eksprese edilen ve farklı karsinomlar arasında farklı ekspresyon

paternleri olan proteinler olup, tanınabilir olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (96, 97). Kafkas hastalarında KHOAK ile ilgili yapılan bir çalışmada, KRT81 rs3660 (C>G) SNP'i değerlendirildiğinde, özellikle evre I hastalar arasında nüksetme süresinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Nüksetme süresi CC genotipinde 20,3 ay iken CG+GG genotiplerinde 86,8 ay olarak belirlenmiştir (98). Bu genin 3'-UTR'sindeki SNP'ler miR-17, miR-93, miR-20b, miR-519d, miR-520g, miR-520h, miR-519c-3p, miR-519b-3p, miR-519a ve miR-765 gibi çeşitli miRNA'ların öngörülen bağlama alanlarında yer almaktadır. Bu miRNA'ların bazılarının KHOAK'ini deregüle ettiği gösterilmiştir (99).

Apopoz inhibitör protein ailesinden olan survivin, diğer adıyla BIRC5 (baculoviral IAP repeat containing 5), akciğer kanseri dâhil birçok insan kanseri tipinde aşırı eksprese olmakta bu nedenle de tedavi hedefi olarak kabul edilmektedir (100). Çin Han popülasyonunda yapılan araştırmada, BIRC5'in normal akciğer dokularına göre akciğer kanser dokularında aşırı eksprese olduğu gözlenmiştir. BIRC5 geninin 3'-UTR'sinde bulunan rs2239680 (T>C)'in C allelinin akciğer kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur. rs2239680 T>C değişikliğinin miR-335: : mRNA eşleşmesini etkileyerek, BIRC5 mRNA ekspresyonunun düzenlemesine neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre insan BIRC5 onkogeni 3'-UTR SNP'i miR-335 ve BIRC5 arasındaki olası etkileşimi azalmakta ve akciğer kanserine karşı bireysel duyarlılığı artırmaktadır (101).

DNA hasarına yanıtta görev alan protein NBS1, diğer adıyla nibrin, geninin 3'-UTR'sinde bulunan SNP rs2735383 (G>C) ile akciğer kanseri arasındaki ilişki Han Çin popülasyonunda araştırılmıştır. 1559 akciğer kanseri ve 1679 sağlık bireyde yapılan incelemede rs2735383 GG veya GC genotipine göre CC genotipinin akciğer kanser riskini arttırdığı belirlenmiştir. rs2735383 (G>C) varyasyonunun, miRNA-629'un NBS1 geninin 3'-UTR'sindeki polimorfik bölgeye bağlanmasını etkileyerek genin ekspresyonunun azalması akciğer kanseri riskinin artmasına katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür (102).

Kanser	Hedef Gen	SNP ID	miRNA	Hasta Sayısı	Kontrol Sayısı	Kaynak
Meme kanseri	SET8	rs16917496 (T>C)	miR-502	1100	-	(52)
	TOPBP1	rs115160714 (C>T)	miR-3138 miR-4302 miR-1207-5p	534	556	(54)
	RYR3	rs1044129 (A>G)	miR-367	1532	1600	(60)
	ITGB4	rs743554 (G>A)	miR-34a	749	1493	(61)
	MDM4	rs4245739 (A>C)	miR-191	1100	1400	(62)
	RAD52	rs7963551 (T>G)	let-7b	914	967	(63)
	IQGAP1	rs1042538 (A>T)	miR-124	1541	1598	(64)
	ESR1	rs2747648 (T>C)	miR-453	1223	1495	(67)
Kolorektal kanser	MBL2	rs10082466 (A>G)	miR-27a	1033	127	(79)
	NFκBIA	rs696 (A>G)	miR-449 miR-34	1001	1005	(80)
	KIAA0182	rs709805 (G>A)	miR-324-3p	717	739	(81)
	NUP210	rs354476 (T>C)	miR-125a miR-125b	717	739	(81)
	CD86	rs17281995 (G>C)	miR-337 miR-582 miR-200a miR-184 miR-212	697	624	(82)
	INSR	rs1051690 (G>A)	miR-618 miR-612	697	624	(82)
	RPA2	rs7356 (A>G)	miR-3149 miR-1183	1098	1469	(83)
	GTF2H1	rs4596 (G>C)	miR-518a-5p miR-527 miR-1205	1098	1469	(83)
Akciğer kanseri	SET8	rs16917496 (T>C)	miR-502	44	44	(87)
	SET8	rs16917496 (T>C)	miR-502	576	-	(88)
	BCL-2	rs1564483 (G>A)	miR-181b miR-204 miR-200bc/429	1017	1017	(89)
	CD133	rs2240688 (A>C)	miR-135a/b	773	778	(95)
	KRIT8I	rs3660 (G>C)	miR-20a/b miR-106a/b miR-17 miR-93 miR-519d	175	-	(98)
	BIRC5	rs2239680 (T>C)	miR-335	1000	1000	(101)
	NBS1	rs2735383 (G>C)	miR-629	1559	1679	(102)

Tablo 2: miRNA hedef genleri, miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'ler ve ilişkili oldukları kanserler

Sonuç

Yapılan araştırmalar miRNA'ların hedef özgülüğünü veya bunların fizyolojik düzeylerini etkileyen genetik değişikliklerin, hücrel protein seviyeleri üzerinde ciddi sonuçlar doğurabileceğini ve böylece kanser gibi çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. miRNA'ların biyogenezinde ve işleme sürecinde rol oynayan genlerdeki SNP'lerin kanser ile olan ilişkisinin incelendiği araştırmaların sayısında bir artış olmasına rağmen bu değişikliklerin işlevsel sonuçları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Mevcut araştırma sonuçlarının çoğu sadece korelasyon çalışmalarına dayandığı için kanserin mekanizması ya da SNP'lerin işlevsel ve genom çapındaki sonuçları hakkında bir bakış açısı sağlamamaktadır. Dolayısıyla, miRNA SNP'lerinin hastalıklardaki rollerinin daha fazla araştırılması, SNP'lerin hastalık sürecine katkıda bulunduğu mekanizmanın anlaşılmasını ve genom düzeyinde kanıtların elde edilmesini sağlayacaktır. Sonuç olarak, mevcut analizler kanserle ilişkili miRNA polimorfizmlerine genel bir yorum getirmekte ve bu alanda yapılacak araştırmalar için öneriler sunmaktadır. miRNA polimorfizm çalışmaları kanser araştırmaları alanında önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmalar gelecekte daha da önem kazanacaktır. miRNA'lar ve kanser gelişimiyle ilgili SNP'lerin belirlenmesinin, miRNA'ların tanınal belirteç ve terapötik hedef olarak kullanılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
2. Króliczewski J, Sobolewska A, Lejnowski D, Collawn JF, Bartoszewski R. MicroRNA single polynucleotide polymorphism influences on microRNA biogenesis and mRNA target specificity. *Gene*. 2017.
3. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic acids research*. 2013;42(D1):D68-D73.
4. Van Peer G, Lefever S, Anckaert J, Beckers A, Rihani A, Van Goethem A, et al. miRBase Tracker: keeping track of microRNA annotation changes. *Database*. 2014;2014:bau080.
5. Ardekani AM, Naeini MM. The role of microRNAs in human diseases. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2010;2(4):161.
6. Wu J, Jiang R. Prediction of deleterious nonsynonymous single-nucleotide polymorphism for human diseases. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
7. Consortium GP. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68.
8. Tak YG, Farnham PJ. Making sense of GWAS: using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenetics & chromatin*. 2015;8(1):57.
9. Li G, Pan T, Guo D, Li L-C. Regulatory variants and disease: the e-cadherin-160C/A SNP as an example. *Molecular biology international*. 2014;2014.
10. Tobias ES, Connor M, Ferguson-Smith M. *Tıbbi Genetiğin Esasları*. 6. baskı ed. Özbek U, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2014.

11. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012;489(7414):101-8.
12. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome research*. 2012;22(9):1775-89.
13. 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.
14. Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nature Reviews Genetics*. 2011;12(2):99-110.
15. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(8):509-24.
16. Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic acids research*. 2008;36(suppl 1):D154-D8.
17. Sonkoly E, Pivarcsi A. microRNAs in inflammation. *International reviews of immunology*. 2009;28(6):535-61.
18. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(2):111-22.
19. Nakasa T, Nagata Y, Yamasaki K, Ochi M. A mini-review: microRNA in arthritis. *Physiological Genomics*. 2011;43(10):566-70.
20. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(2):102-14.
21. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA. *Cell*. 2013;153(3):516-9.
22. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642-55.
23. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2009;10(2):126-39.
24. Lee Y, Han J, Yeom K-H, Jin H, Kim V, editors. *Drosha in primary microRNA processing*. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2006: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
25. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *nature*. 2003;425(6956):415-9.
26. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes & development*. 2003;17(24):3011-6.
27. Meister G. Argonaute proteins: functional insights and emerging roles. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(7):447-59.
28. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15-20.
29. Melo SA, Kalluri R. Molecular pathways: microRNAs as cancer therapeutics. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(16):4234-9.
30. Cai T, Li J, An X, Yan N, Li D, Jiang Y, et al. Polymorphisms in MIR499A and MIR125A gene are associated with autoimmune thyroid diseases. *Molecular and cellular endocrinology*. 2017;440:106-15.

31. Ghanbari M, Ikram MA, De Looper HW, Hofman A, Erkeland SJ, Franco OH, et al. Genome-wide identification of microRNA-related variants associated with risk of Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2016;6:28387.
32. Kim J, Choi GH, Ko KH, Kim JO, Oh SH, Park YS, et al. Association of the single nucleotide polymorphisms in microRNAs 130b, 200b, and 495 with ischemic stroke susceptibility and post-stroke mortality. *PloS one*. 2016;11(9):e0162519.
33. Liu X, Han Z, Yang C. Associations of microRNA single nucleotide polymorphisms and disease risk and pathophysiology. *Clinical genetics*. 2017;92(3):235-42.
34. Morales S, Gulppi F, Gonzalez-Hormazabal P, Fernandez-Ramires R, Bravo T, Reyes JM, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in Pre-miR-27a, Pre-miR-196a2, Pre-miR-423, miR-608 and Pre-miR-618 with breast cancer susceptibility in a South American population. *BMC genetics*. 2016;17(1):109.
35. Moszyńska A, Gebert M, Collawn JF, Bartoszewski R. SNPs in microRNA target sites and their potential role in human disease. *Open biology*. 2017;7(4):170019.
36. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Slattery ML. Single nucleotide polymorphisms within MicroRNAs, MicroRNA targets, and MicroRNA biogenesis genes and their impact on colorectal cancer survival. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2017;56(4):285-95.
37. Sethupathy P, Collins FS. MicroRNA target site polymorphisms and human disease. *Trends in genetics*. 2008;24(10):489-97.
38. Salzman DW, Weidhaas JB. SNPing cancer in the bud: microRNA and microRNA-target site polymorphisms as diagnostic and prognostic biomarkers in cancer. *Pharmacology & therapeutics*. 2013;137(1):55-63.
39. Mishra PJ, Bertino JR. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. 2009.
40. Dzikiewicz-Krawczyk A. MicroRNA polymorphisms as markers of risk, prognosis and treatment response in hematological malignancies. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;93(1):1-17.
41. Song F-J, Chen K-X. Single-nucleotide polymorphisms among microRNA: big effects on cancer. *Chinese journal of cancer*. 2011;30(6):381.
42. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*. 2011;146(3):353-8.
43. Cipollini M, Landi S, Gemignani F. MicroRNA binding site polymorphisms as biomarkers in cancer management and research. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014;7:173.
44. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
45. Jiang Y, Chen J, Wu J, Hu Z, Qin Z, Liu Xa, et al. Evaluation of genetic variants in microRNA biosynthesis genes and risk of breast cancer in Chinese women. *International journal of cancer*. 2013;133(9):2216-24.
46. Sung H, Lee K-M, Choi J-Y, Han S, Lee J-Y, Li L, et al. Common genetic polymorphisms of microRNA biogenesis pathway genes and risk of breast cancer: a case-control study in Korea. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(3):939-51.
47. Mashayekhi S, Saeidi Saedi H, Salehi Z, Soltanipour S, Mirzajani E. Effects of miR-27a, miR-196a2 and miR-146a polymorphisms on the risk of breast cancer. *British journal of biomedical science*. 2018;75(2):76-81.

48. Danesh H, Hashemi M, Bizhani F, Hashemi SM, Bahari G. Association study of miR-100, miR-124-1, miR-218-2, miR-301b, miR-605, and miR-4293 polymorphisms and the risk of breast cancer in a sample of Iranian population. *Gene*. 2018;647:73-8.
49. Bodal VK, Sangwan S, Bal MS, Kaur M, Sharma S, Kaur B. Association between Microna 146a and Microna 196a2 Genes Polymorphism and Breast Cancer Risk in North Indian Women. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017;18(9):2345-8.
50. Chen YC, Hunter DJ. Molecular epidemiology of cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(1):45-54.
51. Sestak I, Cuzick J, Evans G. Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Genetics. *ABC of Breast Diseases*. 2012;100:41.
52. Zhang B, Song F, Zheng H, Zhang L, Zhao Y, Chen K. SNP rs16917496 within SET8 3'UTR is associated with the age of onset of breast cancer. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2012;34(11):835-7.
53. Forma E, Brys M, Krajewska WM. TopBP1 in DNA damage response. *DNA Repair: InTech*; 2011.
54. Forma E, Brzezińska E, Krześlak A, Chwatko G, Józwiak P, Szymczyk A, et al. Association between the c.* 229C> T polymorphism of the topoisomerase II β binding protein 1 (TopBP1) gene and breast cancer. *Molecular biology reports*. 2013;40(5):3493-502.
55. Xu Y-j, Leffak M. ATRIP from TopBP1 to ATR—in vitro activation of a DNA damage checkpoint. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(31):13561-2.
56. Glover JM. Insights into the molecular basis of human hereditary breast cancer from studies of the BRCA1 BRCT domain. *Familial cancer*. 2006;5(1):89-93.
57. Xue L, Lipkin M, Newmark H, Wang J. Influence of dietary calcium and vitamin D on diet-induced epithelial cell hyperproliferation in mice. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(2):176-81.
58. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(23):3757-63.
59. Gary MT, Tan P-H, Cheung HS, Chu WC, Lam WW. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions: a radio-pathologic correlation. *Breast cancer research and treatment*. 2008;110(1):1-7.
60. Zhang L, Liu Y, Song F, Zheng H, Hu L, Lu H, et al. Functional SNP in the microRNA-367 binding site in the 3' UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene 3 (RYR3) affects breast cancer risk and calcification. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(33):13653-8.
61. Brendle A, Lei H, Brandt A, Johansson R, Enquist K, Henriksson R, et al. Polymorphisms in predicted microRNA-binding sites in integrin genes and breast cancer: ITGB4 as prognostic marker. *Carcinogenesis*. 2008;29(7):1394-9.
62. Liu J, Tang X, Li M, Lu C, Shi J, Zhou L, et al. Functional MDM4 rs4245739 genetic variant, alone and in combination with P53 Arg72Pro polymorphism, contributes to breast cancer susceptibility. *Breast cancer research and treatment*. 2013;140(1):151-7.
63. Jiang Y, Qin Z, Hu Z, Guan X, Wang Y, He Y, et al. Genetic variation in a hsa-let-7 binding site in RAD52 is associated with breast cancer susceptibility. *Carcinogenesis*. 2012;34(3):689-93.
64. Zheng H, Song F, Zhang L, Yang D, Ji P, Wang Y, et al. Genetic variants at the miR-124 binding site on the cytoskeleton-organizing IQGAP1 gene confer differential predisposition to breast cancer. *International journal of oncology*. 2011;38(4):1153-61.

65. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 2005;433(7027):769.
66. Noritake J, Watanabe T, Sato K, Wang S, Kaibuchi K. IQGAP1: a key regulator of adhesion and migration. *Journal of cell science*. 2005;118(10):2085-92.
67. Tchatchou S, Jung A, Hemminki K, Sutter C, Wappenschmidt B, Bugert P, et al. A variant affecting a putative miRNA target site in estrogen receptor (ESR) 1 is associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Carcinogenesis*. 2008;30(1):59-64.
68. Fishman J, Osborne MP, Telang NT. The role of estrogen in mammary carcinogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;768(1):91-100.
69. Martin G, Davio C, Rivera E, Melito G, Cricco G, Andrade N, et al. Hormone dependence of mammary tumors induced in rats by intraperitoneal NMU injection. *Cancer investigation*. 1997;15(1):8-17.
70. Pardini B, Rosa F, Barone E, Di Gaetano C, Slyskova J, Novotny J, et al. Variation within 3'UTRs of base excision repair genes and response to therapy in colorectal cancer patients: a potential modulation of microRNAs binding. *Clinical cancer research*. 2013;clincanres. 0314.2013.
71. Wyatt MD, Wilson Dr. Participation of DNA repair in the response to 5-fluorouracil. *Cellular and molecular life sciences*. 2009;66(5):788-99.
72. Ingraham HA, Tseng BY, Goulian M. Mechanism for exclusion of 5-fluorouracil from DNA. *Cancer research*. 1980;40(4):998-1001.
73. Wallace SS, Murphy DL, Sweasy JB. Base excision repair and cancer. *Cancer letters*. 2012;327(1):73-89.
74. Kavli B, Sundheim O, Akbari M, Otterlei M, Nilsen H, Skorpen F, et al. hUNG2 is the major repair enzyme for removal of uracil from U: A matches, U: G mismatches, and U in single-stranded DNA, with hSMUG1 as a broad specificity backup. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(42):39926-36.
75. Cho SH, Ko JJ, Kim JO, Jeon YJ, Yoo JK, Oh J, et al. 3'-UTR Polymorphisms in the MiRNA Machinery Genes DROSHA, DICER1, RAN, and XPO5 Are Associated with Colorectal Cancer Risk in a Korean Population. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131125.
76. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Buas MF, Slattery ML. Impact of polymorphisms in microRNA biogenesis genes on colon cancer risk and microRNA expression levels: a population-based, case-control study. *BMC medical genomics*. 2016;9(1):21.
77. Gao X, Zhu Z, Zhang S. miR-146a rs2910164 polymorphism and the risk of colorectal cancer in Chinese population. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2018;14(Supplement):S97-s9.
78. Chen Y, Du M, Chen W, Zhu L, Wu C, Zhang Z. Polymorphism rs2682818 in miR-618 is associated with colorectal cancer susceptibility in a Han Chinese population. 2018.
79. Zanetti KA, Haznadar M, Welsh JA, Robles AI, Ryan BM, McClary AC, et al. 3'-UTR and functional secretor haplotypes in mannosyl-binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans. *Cancer Res*. 2012;72(6):1467-77.

80. Song S, Chen D, Lu J, Liao J, Luo Y, Yang Z, et al. NFκB1 and NFκBIA polymorphisms are associated with increased risk for sporadic colorectal cancer in a southern Chinese population. *PLoS one*. 2011;6(6):e21726.
81. Landi D, Gemignani F, Pardini B, Naccarati A, Garritano S, Vodicka P, et al. Identification of candidate genes carrying polymorphisms associated with the risk of colorectal cancer by analyzing the colorectal mutome and microRNAome. *Cancer*. 2012;118(19):4670-80.
82. Landi D, Gemignani F, Naccarati A, Pardini B, Vodicka P, Vodickova L, et al. Polymorphisms within micro-RNA-binding sites and risk of sporadic colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2008;29(3):579-84.
83. Naccarati A, Pardini B, Stefano L, Landi D, Slyskova J, Novotny J, et al. Polymorphisms in miRNA-binding sites of nucleotide excision repair genes and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2012;33(7):1346-51.
84. Kim JS, Choi YY, Jin G, Kang HG, Choi JE, Jeon HS, et al. Association of a common AGO1 variant with lung cancer risk: a two-stage case-control study. *Molecular carcinogenesis*. 2010;49(10):913-21.
85. Yin Z, Cui Z, Ren Y, Xia L, Li H, Zhou B. MiR-196a2 and lung cancer in Chinese non-smoking females: a genetic association study and expression analysis. *Oncotarget*. 2017;8(41):70890-8.
86. Fan L, Chen L, Ni X, Guo S, Zhou Y, Wang C, et al. Genetic variant of miR-4293 rs12220909 is associated with susceptibility to non-small cell lung cancer in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175666.
87. Ding C, Li R, Peng J, Li S, Guo Z. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3' untranslated region of the SET8 gene is associated with the outcome of small-cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2012;3(4):689-92.
88. Xu J, Yin Z, Gao W, Liu L, Yin Y, Liu P, et al. Genetic variation in a microRNA-502 binding site in SET8 gene confers clinical outcome of non-small cell lung cancer in a Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(10):e77024.
89. Xu P, Liu L, Wang J, Zhang K, Hong X, Deng Q, et al. Genetic variation in BCL2 3'-UTR was associated with lung cancer risk and prognosis in male Chinese population. *PLoS one*. 2013;8(8):e72197.
90. Zhu W, Shan X, Wang T, Shu Y, Liu P. miR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines. *International journal of cancer*. 2010;127(11):2520-9.
91. Zhu W, Xu H, Zhu D, Zhi H, Wang T, Wang J, et al. miR-200bc/429 cluster modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2 and XIAP. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;69(3):723-31.
92. Sacconi A, Biagioni F, Canu V, Mori F, Di Benedetto A, Lorenzon L, et al. miR-204 targets Bcl-2 expression and enhances responsiveness of gastric cancer. *Cell death & disease*. 2012;3(11):e423.
93. Pakunlu RI, Wang Y, Tsao W, Pozharov V, Cook TJ, Minko T. Enhancement of the efficacy of chemotherapy for lung cancer by simultaneous suppression of multidrug resistance and antiapoptotic cellular defense: novel multicomponent delivery system. *Cancer research*. 2004;64(17):6214-24.
94. Garbuzenko OB, Saad M, Pozharov VP, Reuhl KR, Mainelis G, Minko T. Inhibition of lung tumor growth by complex pulmonary delivery of drugs with oligonucleotides as suppressors of cellular resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(23):10737-42.
95. Cheng M, Yang L, Yang R, Yang X, Deng J, Yu B, et al. A microRNA-135a/b binding polymorphism in CD133 confers decreased risk and favorable prognosis of lung cancer in Chinese by reducing CD133 expression. *Carcinogenesis*. 2013;34(10):2292-9.

96. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*. 1982;31(1):11-24.
97. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochemistry and cell biology*. 2008;129(6):705.
98. Campayo M, Navarro A, Vinolas N, Tejero R, Munoz C, Diaz T, et al. A dual role for KRT81: a miR-SNP associated with recurrence in non-small-cell lung cancer and a novel marker of squamous cell lung carcinoma. *PLoS One*. 2011;6(7):e22509.
99. Patnaik SK, Kannisto E, Knudsen S, Yendamuri S. Evaluation of microRNA expression profiles that may predict recurrence of localized stage I non-small cell lung cancer after surgical resection. *Cancer research*. 2010;70(1):36-45.
100. Warnecke-Eberz U, Baldus SE, Bollschweiler E, Hoelscher AH, Metzger R. Up-regulation of survivin mRNA might be a marker for non-invasive detection of non-small cell lung cancer rather than for prognosis. *Anticancer research*. 2008;28(3A):1525-9.
101. Zu Y, Ban J, Xia Z, Wang J, Cai Y, Ping W, et al. Genetic variation in a miR-335 binding site in BIRC5 alters susceptibility to lung cancer in Chinese Han populations. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;430(2):529-34.
102. Yang L, Li Y, Cheng M, Huang D, Zheng J, Liu B, et al. A functional polymorphism at microRNA-629-binding site in the 3'-untranslated region of NBS1 gene confers an increased risk of lung cancer in Southern and Eastern Chinese population. *Carcinogenesis*. 2011;33(2):338-47.