

TÜRKİYE VE DÜNYADA MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Editör: Doç.Dr. Nilüfer İMİR

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Moleküler Biyoloji

Editör

Doç.Dr. Nilüfer İMİR

yaz
yayınları

2025

Türkiye ve Dünyada Moleküler Biyoloji

Editör: Doç.Dr. Nilüfer İMİR

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8678-17-8

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Oxidative Stress, Antioxidant Mechanisms, and Their Relationship With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis.....	1
<i>Suzan ONUR</i>	

Mikrorna'ların Kanser Terapilerinde Yükselen Rolü: Prima-1met Etkileşimleri Üzerine Moleküler Bir Bakış	8
<i>Nilüfer İMİR</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

OXIDATIVE STRESS, ANTIOXIDANT MECHANISMS, AND THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Suzan ONUR¹

1. INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, autoimmune, and inflammatory disease that primarily affects synovial joints. It is characterized by progressive synovitis, cartilage and bone destruction, functional disability, and increased cardiovascular mortality (Smolen et al., 2018). The global prevalence of RA ranges between 0.5% and 1%, and it occurs approximately 2–4 times more frequently in women than in men (Bullock & Ahmed, 2018). The etiopathogenesis of RA involves a complex interplay of genetic susceptibility (particularly HLA-DRB1 shared epitope alleles), environmental factors (such as smoking, infections, obesity, and vitamin D deficiency), hormonal influences, and activation of both the adaptive and innate immune systems (Guo et al., 2018).

Both inherited and environmental factors play a role in the development of rheumatoid arthritis, and the disease is thought to emerge only after the cumulative effect of several risk factors exceeds a critical threshold. The course of the disease is characterized by the initiation and expansion of autoimmune responses directed against modified self-antigens, a process that can begin many years before clinical manifestations appear and

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, ORCID: 0000-0001-8145-6090.

even before subclinical synovial inflammation becomes detectable. ACPA denotes anti-citrullinated protein antibodies, CRP refers to C-reactive protein, and RF indicates rheumatoid factor (Figure 1).

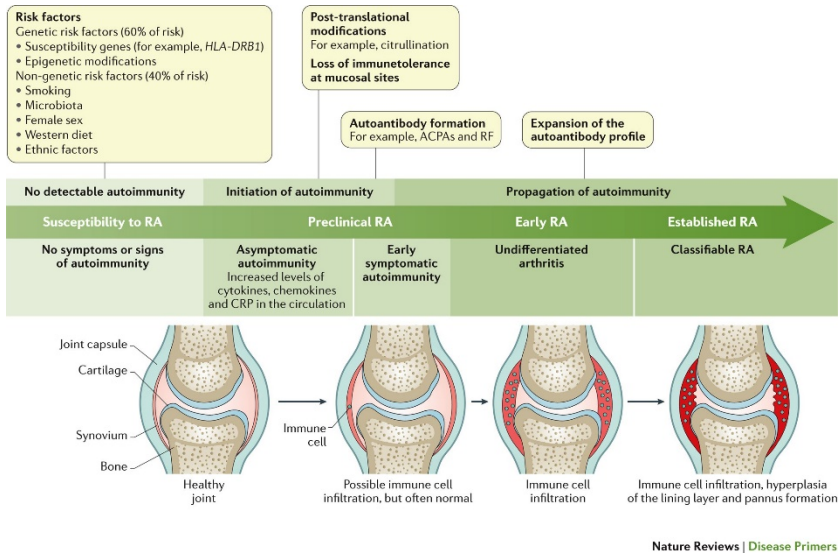


Figure 1. Development and progression of rheumatoid arthritis (Smolen, 2018).

Recent studies have demonstrated that, alongside chronic inflammation, increased oxidative stress plays a central role in the pathogenesis of RA (Da Fonseca et al., 2019). Oxidative stress is closely associated with synovial hyperplasia, angiogenesis, joint destruction, and the development of systemic complications. Therefore, investigating the relationship between oxidative stress markers and disease activity is of great importance for understanding the underlying pathophysiological mechanisms and for identifying novel biochemical indicators for clinical monitoring.

2. OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are physiological by-products of normal cellular metabolism; however, their excessive production disrupts the oxidant–antioxidant balance and leads to oxidative stress. In RA, proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) released by activated T and B lymphocytes, macrophages, neutrophils, and synovial fibroblasts activate NADPH oxidase and inducible nitric oxide synthase pathways, thereby increasing ROS and RNS production (Filippin et al., 2008).

An increased oxidative burden results in lipid peroxidation, protein carbonylation, and DNA damage, processes that trigger cellular dysfunction and apoptosis in synovial tissue. Oxidative damage products such as malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) have been reported to be significantly elevated in patients with RA (Altindag et al., 2007).

3. ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEMS

At the cellular scale, protection against oxidative injury is provided by a coordinated network of enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems. Key enzymatic components include superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx), which play central roles in the neutralization and removal of reactive oxygen species. In addition, non-enzymatic antioxidants such as vitamins C and E, glutathione, and uric acid contribute significantly to maintaining redox balance.

Studies in patients with RA have shown reduced activities of SOD, CAT, and GPx, along with a lower total antioxidant

capacity compared with healthy controls (Kalpakcioglu & Senel, 2008). This insufficiency in antioxidant defense contributes to the persistence of oxidative stress and promotes the progression of joint damage.

4. METHYLGLYOXAL AND ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS

Methylglyoxal (MG) is a reactive by-product of glycolysis and a major precursor of advanced glycation end products (AGEs). The rapid reaction of MG with biomolecules leads to increased carbonyl stress and oxidative stress (Allaman et al., 2015). The interaction between AGEs and their receptor (RAGE) activates the NF- κ B signaling pathway, resulting in enhanced production of proinflammatory cytokines.

In patients with RA, serum MG levels have been reported to be significantly higher than in healthy individuals, and this increase shows a positive correlation with DAS28, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) (Knani et al., 2018; Mukhopadhyay et al., 2007).

5. ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN

Ischemia-modified albumin (IMA) is a biomarker formed as a result of reduced metal-binding capacity of albumin under conditions of oxidative stress and ischemia (Bar-Or et al., 2000). Elevated serum IMA levels in patients with RA and their positive correlation with DAS28 suggest that this parameter may be useful for monitoring oxidative stress and disease activity (Uslu et al., 2019).

6. PROLIDASE AND COLLAGEN METABOLISM

Prolidase is a cytosolic exopeptidase involved in collagen metabolism. In RA, increased connective tissue degradation accelerates collagen turnover and leads to alterations in prolidase activity. Several studies have reported increased prolidase activity in patients with RA, showing a positive correlation with oxidative stress markers (Bozkurt et al., 2014a; Aslan et al., 2017).

7. RELATIONSHIP BETWEEN DISEASE ACTIVITY AND OXIDATIVE STRESS

The DAS28 score is a widely used measure for assessing disease activity in RA. Recent studies have demonstrated significant positive associations between DAS28 and oxidative stress markers such as MG, IMA, and malondialdehyde (MDA) (Knani et al., 2018; Da Fonseca et al., 2019).

8. CONCLUSION

Oxidative stress and impairment of antioxidant defense mechanisms play a crucial role in the pathogenesis and activity of rheumatoid arthritis. The association of biochemical markers such as methylglyoxal and ischemia-modified albumin with disease activity suggests that these parameters may serve as complementary tools in clinical monitoring.

REFERENCES

- Allaman, I., Bélanger, M., & Magistretti, P. J. (2015). Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 23. doi:10.3389/fnins.2015.00023
- Altindag, O., Karakoc, M., Kocyigit, A., Celik, H., & Soran, N. (2007). Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Biochemistry*, 40(3–4), 167–171. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.006.
- Aslan, M., Duzenli, U., Esen, R., & Soyoral, Y. U. (2017). Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clinica Chimica Acta*, 473, 186–190. doi: 10.1016/j.cca.2017.08.039
- Bar Or, D., Lau, E., & Winkler, J. V. (2000). A novel assay for cobalt albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia. *Journal of Emergency Medicine*, 19(4), 311–315. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00255-9.
- Bozkurt, M., Caglayan, M., Oktayoglu, P., Em, S., Batmaz, İ., Sariyildiz, M. A., & Akdeniz, D. (2014a). Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Report*, 19(4), 148–153. doi:10.1179/1351000213Y.0000000079.
- Bullock, J., Rizvi, S. A. A., Saleh, A. M., Ahmed, S. S., Do, D. P., Ansari, R. A., & Ahmed, J. (2018). Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*, 27(6), 501–507. doi:10.1159/000493390
- Da Fonseca, L. J. S., Nunes Souza, V., Goulart, M. O. F., & Rabelo, L. A. (2019). Oxidative stress in rheumatoid

- arthritis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 7536805. doi:10.1155/2019/7536805
- Filippin, L. I., Vercelino, R., Marroni, N. P., & Xavier, R. M. (2008). Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*, 152(3), 415–422. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03634.x
- Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*, 6, 15. doi:10.1038/s41413-018-0016-9
- Knani, I., Bouzidi, H., Zrour, S., Bergaoui, N., Hammami, M., & Kerkeni, M. (2018). Methylglyoxal: A relevant marker of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Disease Markers*, 2018, 8735926. doi:10.1155/2018/8735926
- Mukhopadhyay, S., Sen, S., Majhi, B., Das, K. P., & Kar, M. (2007). Methyl glyoxal elevation is associated with oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Free Radical Research*, 41(5), 507–514. doi:10.1080/10715760601148285
- Smolen, J. S., Aletaha, D., Barton, A., Burmester, G. R., Emery, P., Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2018). Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18001. doi:10.1038/nrdp.2018.1
- Uslu, A. U., Kucuk, A., Balta, S., Ozturk, C., Arslan, S., Tekin, L., & Sari, R. A. (2019). The relation between ischemia modified albumin levels and carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(1), 32–37. doi: 10.1111/1756-185X.12851

MİKRORNA'LARIN KANSER TERAPİLERİNDE YÜKSELEN ROLÜ: PRIMA- İMET ETKİLEŞİMLERİ ÜZERİNE MOLEKÜLER BİR BAKIŞ

Nilüfer İMİR¹

1. GİRİŞ

MikroRNA'lar (miRNA'lar), protein kodlamayan kısa RNA molekülleri olarak gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar. İlk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilen miRNA'lar, daha sonra memeliler de dahil olmak üzere birçok canlıda evrimsel olarak korunmuş düzenleyici moleküller olarak tanımlanmıştır (Lee ve ark., 1993). Kanser biyolojisinde miRNA'ların önemi, onların tümör baskılayıcı genler ve onkogenler üzerindeki çift yönlü etkilerinin anlaşılmasıyla giderek artmıştır. Farklı miRNA'ların aşırı ekspresyonu veya baskılanması, hücre proliferasyonu, apoptoz, metastaz ve anjiyogenez gibi temel kanser süreçlerinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle miRNA'lar, hem tanısal biyobelirteçler hem de terapötik hedefler olarak kanser araştırmalarında umut verici moleküller haline gelmiştir.

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde merkezi bir rol oynarlar. Bu küçük RNA molekülleri genellikle hedef mRNA'ların 3'-ucu untranslated bölgelerine (3'-UTR) bağlanarak translasyonu baskılar veya mRNA yıkımını uyarır (Bartel, 2004).

¹ Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, ORCID: 0000-0002-5508-8666

Böylece miRNA'lar, hücre içinde protein sentezinin ince ayarını sağlayarak hücre farklılaşması, proliferasyonu ve apoptoz gibi süreçleri kontrol eder. Tek bir miRNA birçok hedef geni düzenleyebildiği gibi, bir gen de birden fazla miRNA tarafından kontrol edilebilir; bu durum, miRNA aracılı gen regülasyonunun karmaşık bir ağ oluşturmaya neden olur (Bushati ve Cohen, 2007; Seyhan, 2024). Bu post-transkripsiyonel kontrol mekanizması, hücresel homeostazın korunmasında kritik öneme sahiptir ve bozulması, kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunur.

Tümör baskılayıcı p53 proteini, hücresel streslere yanıt olarak DNA tamiri, hücre döngüsü durdurulması ve apoptoz gibi süreçleri düzenleyen en kritik transkripsiyon faktörlerinden biridir. Ancak insan tümörlerinin yaklaşık yarısında TP53 geninde mutasyonlar bulunur ve bu mutasyonlar p53 proteininin fonksiyon kaybına yol açar (Vousden ve Prives, 2009). Bu nedenle mutant p53'ün yeniden etkinleştirilmesine yönelik terapötik stratejiler, kanser tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. PRIMA-1 (p53 reactivation and induction of massive apoptosis) ve onun metil türevi PRIMA-1Met (APR-246), mutant p53'ün konformasyonunu stabilize ederek yabancıl tipe benzer bir yapıya dönüştürür ve transkripsiyonel aktivitesini geri kazandırır (Lambert ve ark., 2009; Perdrix ve ark., 2017). Bu ajanlar, p53-bağımlı apoptozun yeniden indüklenmesini sağlayarak çeşitli p53-mutant kanser hücrelerinde antitümöral etki göstermiştir. PRIMA-1Met'in faz I-II klinik çalışmalarda güvenli bulunması, onun klinik kullanım potansiyelini desteklemektedir.

Bu bölümün amacı, mikroRNA'ların (miRNA'lar) kanser biyolojisindeki düzenleyici rollerini ve bu moleküllerin yeni nesil antikanser ajanlardan biri olan PRIMA-1Met (APR-246) ile potansiyel etkileşimlerini moleküler düzeyde değerlendirmektir. Çalışma kapsamında, miRNA'ların gen ekspresyonunun post-

transkripsiyonel kontrolündeki işlevleri, p53-mutant hücrelerde PRIMA-1Met aracılı reaktivasyon mekanizmalarıyla ilişkilendirilerek ele alınmıştır. Ayrıca, miRNA'ların PRIMA-1Met'in etkinliği üzerindeki olası modülatör etkileri ve bu etkileşimlerin terapötik stratejilerdeki önemi tartışılmıştır.

2. MİKRORNA'LARIN TEMEL BİYOLOJİSİ VE KANSERDEKİ ROLÜ

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun ince ayarını sağlayan yaklaşık 20–24 nükleotit uzunluğunda küçük, kodlamayan RNA molekülleridir. miRNA biyogenezi, çekirdek ve sitoplazmada gerçekleşen çok basamaklı bir süreçtir. Öncelikle RNA polimeraz II tarafından transkribe edilen *pri-miRNA*'lar, çekirdekte Drosha endonükleazı ve yardımcı proteini DGCR8 tarafından işlenerek yaklaşık 70 nükleotit uzunluğunda *pre-miRNA* formlarına dönüştürülür (Ha ve Kim, 2014; Li ve ark., 2025). Bu ara ürünler, Exportin-5 aracılığıyla sitoplazmaya taşınır ve burada Dicer enzimi tarafından olgun miRNA çift zincirlerine kesilir. Olgun miRNA ipliği, RNA-induced silencing complex (RISC) içerisine entegre olur ve hedef mRNA'nın 3'-UTR bölgesine bağlanarak translasyon baskılanmasına veya mRNA yıkımına neden olur (Li ve ark., 2025). Bu mekanizma, hücre döngüsü, farklılaşma, apoptoz ve stres yanıtı gibi temel biyolojik süreçlerde kritik rol oynar. Kanserde ise miRNA biyogenezinin bozulması, tümör baskılayıcı veya onkojenik miRNA'ların dengesini değiştirerek tümör gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunur.

MikroRNA'lar (miRNA'lar), hücrel gen ekspresyonunu düzenleyerek kanser gelişiminde hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik roller üstlenebilirler. Onkojenik miRNA'lar (onkomiR'ler) genellikle tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu baskılayarak hücre proliferasyonu, invazyon ve

metastazı teşvik eder (Svoronos ve ark., 2016; Otmani ve ark., 2024). Örneğin, miR-21, miR-155 ve miR-17-92 kümesi birçok kanser türünde aşırı eksprese olup tümör ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (Esquela-Kerscher ve Slack, 2006). Buna karşılık, tümör baskılayıcı miRNA'lar onkogenlerin ekspresyonunu inhibe ederek hücre büyümesini kontrol altında tutar. Örneğin, let-7 ailesi ve miR-34a, RAS ve MYC gibi onkogenleri hedef alarak apoptozu indükler ve hücre döngüsünü durdurur (Bui ve Mendell, 2010). Bu iki grup arasındaki dengesizlik, hücresel homeostazın bozulmasına ve tümör oluşumuna neden olur. Dolayısıyla, onkojenik ve tümör baskılayıcı miRNA'ların tanımlanması, kanserin moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Farklı kanser türleri, kendilerine özgü mikroRNA (miRNA) ekspresyon profilleri sergiler ve bu profiller tümörün tipi, evresi ve agresifliği hakkında önemli biyobelirteçler sunar. miRNA ekspresyonundaki bu değişiklikler, hem onkojenik miRNA'ların aşırı ekspresyonu hem de tümör baskılayıcı miRNA'ların azalması şeklinde gözlemlenebilir. Örneğin, miR-21'in aşırı ekspresyonu; meme, akciğer, kolorektal ve pankreas kanserlerinde yaygın olarak bildirilmiştir (Volinia ve ark., 2006). Buna karşılık, let-7 ailesinin azalması, RAS onkogeninin kontrolsüz aktivasyonu ile ilişkilidir (Takamizawa ve ark., 2004). miR-34a'nın azalması, p53 yolunun baskılanmasıyla bağlantılı olup birçok solid tümörde görülmektedir. Ayrıca, miR-200 ailesinin kaybı epitel-mezenkimal geçişi (EMT) teşvik ederek metastatik potansiyeli artırır. Bu özgün miRNA imzaları, kanser tanısında, prognoz belirlemede ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli potansiyel taşımaktadır. Dolayısıyla, miRNA profillemeye çalışmaları, kişiselleştirilmiş tıbbın geleceğinde temel bir araç olarak değerlendirilmektedir.

MikroRNA'lar (miRNA'lar), kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavilere karşı gelişen direnç mekanizmalarında kritik düzenleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Tedavi direnci, genellikle apoptoz baskılanması, DNA hasar yanıtının yeniden programlanması, ilaç taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu ve hücre döngüsü kontrolünde meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir (Dhiman ve ark., 2025); miRNA'lar bu süreçlerin birçoğunu doğrudan veya dolaylı olarak modüle eder. Örneğin, miR-21, PTEN ve PDCD4 gibi tümör baskılayıcı genleri baskılayarak birçok kanser türünde kemoterapi direncine katkıda bulunur (Krichevsky ve Gabriely, 2009). miR-155 DNA hasar yanıtı bileşenlerini hedefleyerek radyoterapi direncini artırırken (He ve ark. 2016), miR-200 ailesinin kaybı epitel-mezenkimal geçişi (EMT) teşvik ederek hem kemoterapi hem hedefe yönelik tedavilere karşı direnç oluşturur (Korpal ve ark., 2008; Yu ve ark., 2022). Buna ek olarak, p53 yolunun önemli bir düzenleyicisi olan miR-34a'nın azalması, apoptozun baskılanmasına ve tedavi başarısızlığına yol açmaktadır (Okada ve ark. 2014). Bu bulgular, miRNA'ların tedavi direncinin hem biyobelirteçleri hem de potansiyel terapötik hedefleri olabileceğini göstermektedir.

3. P53 YOLAĞI İLE MİRNA ETKİLEŞİMLERİ

Tümör baskılayıcı protein p53, yalnızca hücrel stres yanıtlarını yönetmekle kalmaz, aynı zamanda çok sayıda mikroRNA'nın transkripsiyonel aktivitesini de düzenler. p53, DNA hasarı, onkogen aktivasyonu veya hipoksi gibi stres koşullarında belirli miRNA gen promotörlerine bağlanarak onların ekspresyonunu artırabilir veya baskılayabilir. En iyi bilinen örneklerden biri, p53 tarafından doğrudan aktive edilen miR-34 ailesidir; bu miRNA'lar hücre döngüsü durdurma, apoptoz ve senesens süreçlerinin başlatılmasında kritik roller üstlenir. Bunun yanında p53, miR-145, miR-192/215 ve miR-29

gibi diğer tümör baskılayıcı miRNA kümelerinin de transkripsiyonel düzenleyicisidir (Wei ve ark., 2023). Bu etkileşim, p53'ün hücresel homeostazı sağlama kapasitesini güçlendiren ek bir kontrol katmanı oluşturur.

P53 mutasyonları, kanserlerde en sık gözlenen genetik değişikliklerden biridir ve bu mutasyonlar yalnızca p53 protein fonksiyonlarını ortadan kaldırmakla kalmaz, aynı zamanda p53 hedefli miRNA ağlarında belirgin bozulmalara yol açar. p53-mutant tümörlerde özellikle miR-34, miR-145 ve miR-29 gibi tümör baskılayıcı miRNA'ların belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu kayıp, apoptozun zayıflaması, hücre döngüsünün kontrolsüz ilerlemesi ve genetik instabilitenin artması gibi malign fenotipleri destekler (Zhang ve ark., 2019). Buna karşın, mutant p53, bazı onkomiR'lerin (ör. miR-21, miR-155) aşırı ekspresyonuna dolaylı olarak katkıda bulunarak tümör progresyonu ve tedavi direncini daha da güçlendirebilir (Jones ve Lal, 2012).

P53 ile miRNA'lar arasındaki ilişki çift yönlüdür; p53 belirli miRNA'ları düzenlediği gibi, miRNA'lar da p53 sinyal yolunu doğrudan veya dolaylı olarak modüle edebilir. Örneğin miR-34 ailesi, p53'ün en iyi tanımlanmış doğrudan transkripsiyonel hedeflerinden biridir. Hücre döngüsü inhibisyonu (CDK6, E2F3), apoptoz (BCL2) ve invazyon baskılanması gibi süreçlerde rol alır (Misso ve ark., 2014). miR-29, epigenetik düzenleyiciler olan DNMT3A/B'yi hedef alarak p53 aktivitesinin epigenetik bariyerlerini ortadan kaldırır ve tümör baskılayıcı gen ekspresyonunu destekler (Arif ve ark., 2020). miR-145, p53'ün olgunlaşmasını ve stabilitesini etkileyen bazı şaperon ve düzenleyici proteinleri baskılayarak p53 aktivitesini güçlendirebilir (Xu ve ark., 2020). Öte yandan, bazı onkomiR'ler (ör. miR-504) p53 mRNA'sına doğrudan bağlanarak onun translasyonunu baskılar (Hu ve ark., 2010). Bu

dinamik ilişki, miRNA'ların p53 yolağının ince ayarında kritik rol oynadığını ortaya koymaktadır.

4. PRIMA-1MET-- P53 AKSI VE MİRNA İLİŞKİSİ

PRIMA-1 (p53 Reactivation and Induction of Massive Apoptosis-1) ve onun metil türevi PRIMA-1Met (APR-246), mutant p53'ün yeniden işlevsel hale getirilmesini hedefleyen ilk küçük moleküller arasında yer almaktadır. Her iki bileşik de hücre içinde reaktif bir türev olan metil-ikinci aminopropan-1-on (MQ) bileşiğine dönüşür. MQ, mutant p53 proteinindeki yanlış katlanma ve stabilite kaybına yol açan kritik tiyol (–SH) grupları ile kovalent bağlar oluşturarak p53'ün doğru konformasyonuna yeniden dönmesini sağlar. Bu yeniden katlanma, p53'ün DNA'ya bağlanabilme kapasitesini ve tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonunu yeniden aktive ederek apoptozu, hücre döngüsü durmasını ve stres yanıtlarını tetikler (Lambert ve ark., 2009; Wiman, 2010; Aryee ve ark., 2013).

PRIMA-1Met, birçok kanser türünde — özellikle mutant p53 taşıyan hematolojik maligniteler, over kanseri, meme kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi tümörlerde — kapsamlı prelinik etkinlik göstermiştir (Bykov ve ark., 2016; Synott ve ark., 2018; Menichini ve ark., 2021). Çeşitli hayvan modellerinde PRIMA-1Met'in tümör büyümesini baskıladığı ve kemoterapi ajanlarıyla sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Klinik açıdan, APR-246 ilk kez TP53-mutant miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında Faz I ve II çalışmalarda test edilmiş ve güvenilir toksisite profili ile umut verici yanıtlar üretmiştir (Guillermo ve ark., 2021). Bunun yanında APR-246, sisplatin direnci gösteren yumurtalık kanserinde ve bazı solid tümörlerde kombinasyon tedavilerinde de klinik araştırmalara konu olmaktadır (Mohell ve ark., 2015).

PRIMA-1Met'in en kritik fonksiyonu, mutant p53 proteininin bozulmuş üç boyutlu yapısını yeniden düzenleyerek onu transkripsiyonel olarak aktif bir forma dönüştürmesidir. MQ türevinin p53'ün DNA bağlanma bölgesindeki sistein kalıntılarıyla kovalent etkileşimi, mutant p53'ün termal stabilitesini artırır ve protein agregasyonunu azaltır. Bu yeniden katlanma sayesinde p53, PUMA, NOXA, BAX, CDKN1A (p21) gibi çok sayıda tümör baskılayıcı hedef genin promotor bölgelerine bağlanabilir hale gelir. Böylece PRIMA-1Met, mutant p53'ün kaybolmuş tümör baskılayıcı fonksiyonlarını geri kazandırarak hücre ölümünü tetikler ve kanser hücrelerinin tedaviye duyarlılığını artırır (Teoh ve ark., 2016).

PRIMA-1Met (APR-246), mutant p53 reaktivasyonunun ötesinde hücre içi redoks ve diğer stres yollarını etkileyerek hücre kaderini değiştiren çok katmanlı etkilere sahiptir; bu etkilere bağlı olarak bazı tümör baskılayıcı miRNA'ların (ör. miR-29a/b, miR-34a) ekspresyonu artarken bazı onkomiR'ların ekspresyonu azalabilir (Saha ve ark., 2016). Birden fazla preklinik çalışma, PRIMA-1Met tedavisinin doku ve hücre hattı bağımlı olarak belirli miRNA imzalarını modüle ettiğini; bu değişikliklerin apoptoz, hücre döngüsü durması ve tedavi duyarlılığı üzerinde fonksiyonel sonuçlara yol açtığını göstermiştir (İmir ve ark., 2020).

MiR-29a/b ve miR-34a, PRIMA-1Met tedavisine cevap veren miRNA'lar arasında öne çıkan örnekler arasında yer alır. Bu miRNA'lar PRIMA-1Met uygulaması sonrası farklı modellerde yukarı regüle edilmiştir; artışları, hedef genlerin (c-MYC ve BCL2 gibi) baskılanması yoluyla apoptotik yanıtı güçlendirebilir. Knockdown/antagomiR deneyleri, bu miRNA'ların induksiyonunun PRIMA-1Met kaynaklı apoptozu kısmen mediate ettiğini göstermiştir (Saha ve ark., 2016; Imani ve ark., 2018). PRIMA-1Met'in miRNA profili üzerine etkileri çeşitli hücre hatlarında da incelenmiştir. Örneğin over (ovaryan)

kanser hücre hatlarında PRIMA-1Met uygulamasıyla miR-29a gibi tümör baskılayıcı miRNA'larda artış ve miR-21/miR-221/miR-222 gibi onkomiR'larda azalma raporlanmıştır; buna bağlı olarak apoptotik hücre ölümü artmıştır (İmir ve ark., 2020; İmir, 2020). Benzer şekilde, hematolojik malignitelerde (multiple myeloma), akciğer ve meme kanseri modellerinde de miR-34a artışı ve apoptotik yol aktivasyonu gözlenmiştir (Yamazaki ve ark., 2012; Zhao ve ark., 2017; Kaboli ve ark., 2015). Bu çalışmalar, hem p53-bağımlı hem de p53-bağımsız mekanizmaların rol oynayabileceğini göstermektedir.

Preklinik veriler, PRIMA-1Met ile spesifik miRNA modülasyonlarının (ör. miR-29a mimikleri ya da miR-21 inhibisyonu) kombinasyon halinde daha belirgin antitümör etkiler oluşturabileceğini öne sürmektedir (Prasad ve ark., 2025; Chioccioli ve ark., 2022). Mekanizma olarak PRIMA-1Met'in p53 fonksiyonunu kısmen geri getirmesi veya hücrel stres yanıtını tetiklemesi, miRNA-temelli müdahalelerin hedef genleri daha etkili baskılamasına zemin hazırlayabilir; böylece kombinasyon tedavileri apoptotik yanıtı ve tümör küçülmesini artırabilir. Bu yaklaşım, özellikle PRIMA-1Met'in tek başına sınırlı etkinlik gösterdiği bazı bağlamlarda umut vaat etmektedir.

5. KLİNİK POTANSİYEL VE TERAPÖTİK UYGULAMALAR

MikroRNA temelli tedaviler, kanser hücrelerindeki gen ekspresyonunu doğrudan modüle ederek tümör progresyonunu kontrol altına almayı hedefler. Bu stratejiler iki ana yaklaşımı içerir: (i) miRNA mimikleri, kaybolmuş tümör baskılayıcı miRNA'ların yeniden ekspresyonunu sağlayarak hedef genlerin baskılanmasını ve apoptotik yanıtın artırılmasını sağlar; (ii) antagomiR'ler, aşırı ekspresyon gösteren onkomiR'leri inhibe ederek tümör ilerlemesini durdurur. Preklinik ve erken faz klinik

çalışmalarda, miR-34 mimikleri ve antagomiR-21 gibi moleküller etkinliği ve güvenilirliği ile dikkat çekmiş, özellikle karaciğer, meme ve akciğer kanseri modellerinde tümör baskılama gözlenmiştir (Daige ve ark., 2014; Hong ve ark., 2020).

PRIMA-1Met'in mutant p53'ü yeniden katlanabilir hale getirerek transkripsiyonel aktiviteyi artırması, miRNA-temelli tedavilerle sinerjik etkileşim potansiyeli yaratır. Örneğin, PRIMA-1Met ile tümör baskılayıcı miRNA mimiklerinin kombinasyonu, hem apoptotik gen ekspresyonunu hem de hücresel stres yanıtını güçlendirir. Bu yaklaşım, tek başına PRIMA-1Met'in sınırlı yanıt verdiği kanser modellerinde bile tedavi etkinliğini artırabilir. Bu kombinasyonlar hem preklinik hem de klinik araştırmalarda gelecekteki stratejilerin temelini oluşturabilir (Bykov ve ark., 2016).

Tedaviye dirençli kanserlerde, PRIMA-1Met ve miRNA temelli stratejiler kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımında öne çıkmaktadır. TP53 mutasyon profiline ve ilgili miRNA ekspresyon imzalarına göre hastalar seçilerek, tedaviye duyarlılığı artıracak hedefe yönelik kombinasyonlar geliştirilebilir. Örneğin, miR-29a veya miR-34a düşük ekspresyonlu, PRIMA-1Met duyarlı tümörlerde bu miRNA mimikleriyle kombinasyon terapisi, kişiselleştirilmiş strateji olarak uygulanabilir. Bu yaklaşım, kanser hücrelerinin adaptif direncini aşmayı ve tedavi başarısını yükseltmeyi amaçlamaktadır.

Klinik araştırmalar, APR-246'in etkinliğini değerlendirmek için miRNA profillemeye çalışmalarını içermektedir. Özellikle miR-34a, miR-29a ve miR-145 gibi tümör baskılayıcı miRNA'lar, hem PRIMA-1Met tedavisine cevap göstergesi hem de tedavi etkinliği biyobelirteçleri olarak incelenmektedir. Faz I/II çalışmalarda, tedavi sonrası bu miRNA'ların ekspresyon artışı ile klinik yanıt arasında

korelasyon gözlenmiştir. Bu bulgular, PRIMA-1Met tedavisinde miRNA biyobelirteçlerinin rolünü vurgulamakta ve gelecekteki kişiselleştirilmiş terapi stratejileri için temel veri sağlamaktadır (Lehmann ve ark., 2012; Deneberg ve ark., 2016).

6. SONUÇ

MikroRNA temelli terapiler, kanser tedavisinde büyük potansiyel taşımakla birlikte hâlâ önemli engellerle karşı karşıyadır. Bunların başında miRNA'ların biyolojik stabilitesi, hücre içi hedeflenebilirlik sorunları ve off-target etkiler gelmektedir. Sentetik miRNA mimikleri veya antagomiR'ler hızla degradasyona uğrayabilir veya hedef dışı genleri etkileyerek yan etkiler oluşturabilir. PRIMA-1Met (APR-246) açısından, etkinlik sınırlılıkları hâlen bazı tümör tiplerinde gözlenmektedir; kombinasyon stratejileri, özellikle tümör baskılayıcı miRNA mimikleri veya onkomiR inhibitörleri ile birlikte, bu sınırlılıkların üstesinden gelmek için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır.

Yeni nesil p53 hedefleyici küçük moleküller ve PROTAC benzeri protein düzenleyiciler, mutant p53'ü yeniden aktive etme veya yok etme kapasitesine sahiptir ve miRNA temelli terapilerle entegre edildiğinde sinerjik etki potansiyeli oluşturabilir. Translasyonel araştırmalarda atılması gereken adımlar arasında, güvenli ve etkili miRNA taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesi, biyoaktif PRIMA-1Met kombinasyonlarının optimize edilmesi ve biyobelirteç temelli hasta seçimi yer almaktadır. Bu yönelimler, kanser terapilerinde hem mutant p53'ü hedefleyen hem de miRNA düzenlemesini kullanan kişiselleştirilmiş tedavilerin klinik başarı olasılığını artıracaktır.

KAYNAKÇA

- Arif, K. M. T., Elliott, E. K., Haupt, L. M., Griffiths, L. R. (2020). Regulatory mechanisms of epigenetic miRNA relationships in human cancer and potential as therapeutic targets. *Cancers*, 12(10), 2922.
- Aryee, D., Niedan, S., Ban, J. *et al.* (2013). Variability in functional p53 reactivation by PRIMA-1^{Met}/APR-246 in Ewing sarcoma. *Br J Cancer* 109, 2696–2704.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–297.
- Bui, T. V., Mendell, J. T. (2010). Myc: Maestro of MicroRNAs. *Genes & cancer* 1(6), 568–575.
- Bushati, N., Cohen, S. M. (2007). MicroRNA functions. *Annual review of cell and developmental biology*, 23, 175–205.
- Bykov, V.J.N., Zhang, Q., Zhang, M., Ceder, S., Abrahmsen, L., Wiman, K.G. (2016). Targeting of mutant p53 and the cellular redox balance by APR-246 as a strategy for efficient cancer therapy. *Frontier in Oncology, Journal of Ovarian Research* 14, 9(1), 27.
- Chioccioli, M., Roy, S., Newell, R., Pestano, L., Dickinson, B., Rigby, K., Herazo-Maya, J., Jenkins, G., Ian, S., Saini, G., Johnson, S. R., Braybrooke, R., Yu, G., Sauler, M., Ahangari, F., Ding, S., DeIuliis, J., Aurelien, N., Montgomery, R. L., & Kaminski, N. (2022). A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis. *EBioMedicine*, 85, 104304.
- Daige, C. L., Wiggins, J. F., Priddy, L., Nelligan-Davis, T., Zhao, J., & Brown, D. (2014). Systemic delivery of a miR34a mimic as a potential therapeutic for liver cancer. *Molecular cancer therapeutics*, 13(10), 2352–2360.

- Deneberg, S., Cherif, H., Lazarevic, V., Andersson, P. O., von Euler, M., Juliusson, G., & Lehmann, S. (2016). An open-label phase I dose-finding study of APR-246 in hematological malignancies. *Blood cancer journal*, 6(7), e447.
- Dhiman, V. K., Kumari, M., Singh, D. (2025). Chemoresistance: The hidden barrier in cancer treatment. *Cancer Pathogenesis and Therapy*.
- Esquela-Kerscher, A., & Slack, F. J. (2006). Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. *Nature reviews. Cancer*, 6(4), 259–269.
- Guillermo, G.M., Goldberg, A.D., Winer, E.S., Altman, J.K., Fathi, A.T., Odenike, O., Roboz, G.J., Gallacher, P., Wennborg, A., Hickman, D.K., Attar, E.C., Sallman, D.A. (2021). Phase I and Expansion Study of APR-246 in Combination with Venetoclax (VEN) and Azacitidine (AZA) in TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* 138 (Suppl.1): 3409.
- Ha, M., Kim, V. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 509–524 (2014).
- He, M., Zhou, W., Li, C., & Guo, M. (2016). MicroRNAs, DNA Damage Response, and Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2087.
- Hong, D. S., Kang, Y. K., Borad, M., Sachdev, J., Ejadi, S., Lim, H. Y., Brenner, A. J., Park, K., Lee, J. L., Kim, T. Y., Shin, S., Becerra, C. R., Falchook, G., Stoudemire, J., Martin, D., Kelnar, K., Peltier, H., Bonato, V., Bader, A. G., Smith, S., ... Beg, M. S. (2020). Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *British journal of cancer*, 122(11), 1630–1637.

- Hu, W., Chan, C. S., Wu, R., Zhang, C., Sun, Y., Song, J. S., Tang, L. H., Levine, A. J., & Feng, Z. (2010). Negative regulation of tumor suppressor p53 by microRNA miR-504. *Molecular cell*, 38(5), 689–699.
- Imani S., Wu, R.C., Fu, J. (2018). MicroRNA-34 family in breast cancer: from research to therapeutic potential. *J Cancer*, 9(20):3765-3775.
- İmir, N.G. (2020). MicroRNA-29a plays a prominent role in PRIMA-1met-induced apoptosis in ovarian cancer cells. *Archives of Biological Sciences*, 72(2), 173-179.
- İmir, N., Aydemir, E., Şimşek, E. (2020). Over kanseri hücrelerinde Prima-1 Met tedavisine yanıt olarak değişen miRNA ekspresyon analizi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 29(1), 19-25.
- Jones, M., & Lal, A. (2012). MicroRNAs, wild-type and mutant p53: more questions than answers. *RNA biology*, 9(6), 781–791.
- Kaboli, P. J., Rahmat, A., Ismail, P., & Ling, K. H. (2015). MicroRNA-based therapy and breast cancer: A comprehensive review of novel therapeutic strategies from diagnosis to treatment. *Pharmacological research* 97, 104–121.
- Korpal, M., Lee, E. S., Hu, G., & Kang, Y. (2008). The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *The Journal of biological chemistry*, 283(22), 14910–14914.
- Krichevsky, A. M., & Gabriely, G. (2009). miR-21: a small multi-faceted RNA. *Journal of cellular and molecular medicine*, 13(1), 39–53.

- Lambert, J. M., Gorzov, P., Veprintsev, D. B., Söderqvist, M., Segerbäck, D., Bergman, J., Fersht, A. R., Hainaut, P., Wiman, K. G., & Bykov, V. J. (2009). PRIMA-1 reactivates mutant p53 by covalent binding to the core domain. *Cancer cell*, 15(5), 376–388.
- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75(5), 843–854.
- Lehmann, S., Bykov, V. J., Ali, D., Andrén, O., Cherif, H., Tidefelt, U., Uggla, B., Yachnin, J., Juliusson, G., Moshfegh, A., Paul, C., Wiman, K. G., & Andersson, P. O. (2012). Targeting p53 in vivo: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(29), 3633–3639.
- Li, Y., Chen, S., Rao, H., Cui, S., & Chen, G. (2025). MicroRNA Gets a Mighty Award. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 12(7), e2414625.
- Menichini, P., Monti, P., Speciale, A., Cutrona, G., Matis, S., Fais, F., Taiana, E., Neri, A., Bomben, R., Gentile, M., Gattei, V., Ferrarini, M., Morabito, F., & Fronza, G. (2021). Antitumor Effects of PRIMA-1 and PRIMA-1^{Met} (APR246) in Hematological Malignancies: Still a Mutant P53-Dependent Affair?. *Cells* 10(1), 98.
- Misso, G., Di Martino, M. T., De Rosa, G., Farooqi, A. A., Lombardi, A., Campani, V., Zarone, M. R., Gullà, A., Tagliaferri, P., Tassone, P., & Caraglia, M. (2014). Mir-34: a new weapon against cancer?. *Molecular therapy. Nucleic acids* 3(9), e194.

- Mohell N, Alfredsson J, Fransson A, Uustalu M, Byström S, Gullbo J, Wiman KG. et al. (2015). APR-246 overcomes resistance to cisplatin and doxorubicin in ovarian cancer cells. *Cell Death Disease* 6(6),e1794.
- Okada, N., Lin, C. P., Ribeiro, M. C., Biton, A., Lai, G., He, X., Bu, P., Vogel, H., Jablons, D. M., Keller, A. C., Wilkinson, J. E., He, B., Speed, T. P., & He, L. (2014). A positive feedback between p53 and miR-34 miRNAs mediates tumor suppression. *Genes & development*, 28(5), 438–450.
- Otmani, K., Rouas, R., Berehab, M., Lewalle, P. (2024). The regulatory mechanisms of oncomiRs in cancer, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 171, 116165.
- Perdrix, A., Najem, A., Saussez, S., Awada, A., Journe, F., Ghanem, G., & Krayem, M. (2017). PRIMA-1 and PRIMA-1^{Met} (APR-246): From Mutant/Wild Type p53 Reactivation to Unexpected Mechanisms Underlying Their Potent Anti-Tumor Effect in Combinatorial Therapies. *Cancers*, 9(12), 172.
- Prasad, M., Hamsa, D., Fareed, M. *et al.* An update on the molecular mechanisms underlying the progression of miR-21 in oral cancer. *World J Surg Onc* 23, 73 (2025).
- Saha, M. N., Abdi, J., Yang, Y., & Chang, H. (2016). MiRNA-29a as a tumor suppressor mediates PRIMA-1Met-induced anti-myeloma activity by targeting c-Myc. *Oncotarget*, 7(6), 7149–7160.
- Seyhan, A. A. (2024). Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1469.
- Svoronos, A. A., Engelman, D. M., & Slack, F. J. (2016). OncomiR or Tumor Suppressor? The Duplicity of

- MicroRNAs in Cancer. *Cancer research*, 76(13), 3666–3670.
- Synnott, N.C., Madden, S.F., Bykov, V.J.N., Crown, J., Wiman, K.G., and Duffy, M.J. (2018). The mutant p53-targeting compound APR-246 induces ROS-modulating genes in breast cancer cells. *Translational Oncology*, 11(6), 1343–1349.
- Takamizawa, J., Konishi, H., Yanagisawa, K., Tomida, S., Osada, H., Endoh, H., Harano, T., Yatabe, Y., Nagino, M., Nimura, Y., Mitsudomi, T., & Takahashi, T. (2004). Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer research*, 64(11), 3753–3756.
- Teoh, P. J., Bi, C., Sintosebastian, C., Tay, L. S., Fonseca, R., & Chng, W. J. (2016). PRIMA-1 targets the vulnerability of multiple myeloma of deregulated protein homeostasis through the perturbation of ER stress via p73 demethylation. *Oncotarget*, 7(38), 61806–61819.
- Volinia, S., Calin, G. A., Liu, C. G., Ambs, S., Cimmino, A., Petrocca, F., Visone, R., Iorio, M., Roldo, C., Ferracin, M., Prueitt, R. L., Yanaihara, N., Lanza, G., Scarpa, A., Vecchione, A., Negrini, M., Harris, C. C., & Croce, C. M. (2006). A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7), 2257–2261.
- Vousden, K. H., & Prives, C. (2009). Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell*, 137(3), 413–431.
- Wei, P., Binshu, C., Langping, L., Zhijun, L., Zhongliang, M., (2023). p53/MicroRNA-34 axis in cancer and beyond, *Heliyon*, 9(4), e15155.

- Wiman, K.G. (2010). Pharmacological reactivation of mutant p53: from protein structure to the cancer patient. *Oncogene*, 29(30), 4245.
- Xu, W., Hua, Y., Deng, F., Wang, D., Wu, Y., Zhang, W., & Tang, J. (2020). MiR-145 in cancer therapy resistance and sensitivity: A comprehensive review. *Cancer science*, 111(9), 3122–3131.
- Yamazaki, H., Chijiwa, T., Inoue, Y., Abe, Y., Suemizu, H., Kawai, K., Wakui, M., Furukawa, D., Mukai, M., Kuwao, S., Saegusa, M., & Nakamura, M. (2012). Overexpression of the miR-34 family suppresses invasive growth of malignant melanoma with the wild-type p53 gene. *Experimental and therapeutic medicine*, 3(5), 793–796.
- Yu, L., Cao, C., Li, X. *et al.* (2022). Complete loss of miR-200 family induces EMT associated cellular senescence in gastric cancer. *Oncogene* **41**, 26–36.
- Zhang, L., Liao, Y. & Tang, L. (2019). MicroRNA-34 family: a potential tumor suppressor and therapeutic candidate in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 38, 53.
- Zhao, K., Cheng, J., Chen, B., Liu, Q., Xu, D., & Zhang, Y. (2017). Circulating microRNA-34 family low expression correlates with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic disease*, 9(10), 3735–3746.

TÜRKİYE VE DÜNYADA
MOLEKÜLER BİYOLOJİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com