

ΠΜΣ

**Μυοσκελετική Ογκολογία:
Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα**

Η Σημασία των Μη Κωδικεύοντων RNAs στα Σαρκώματα

Λακιωτάκη Ελευθερία

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

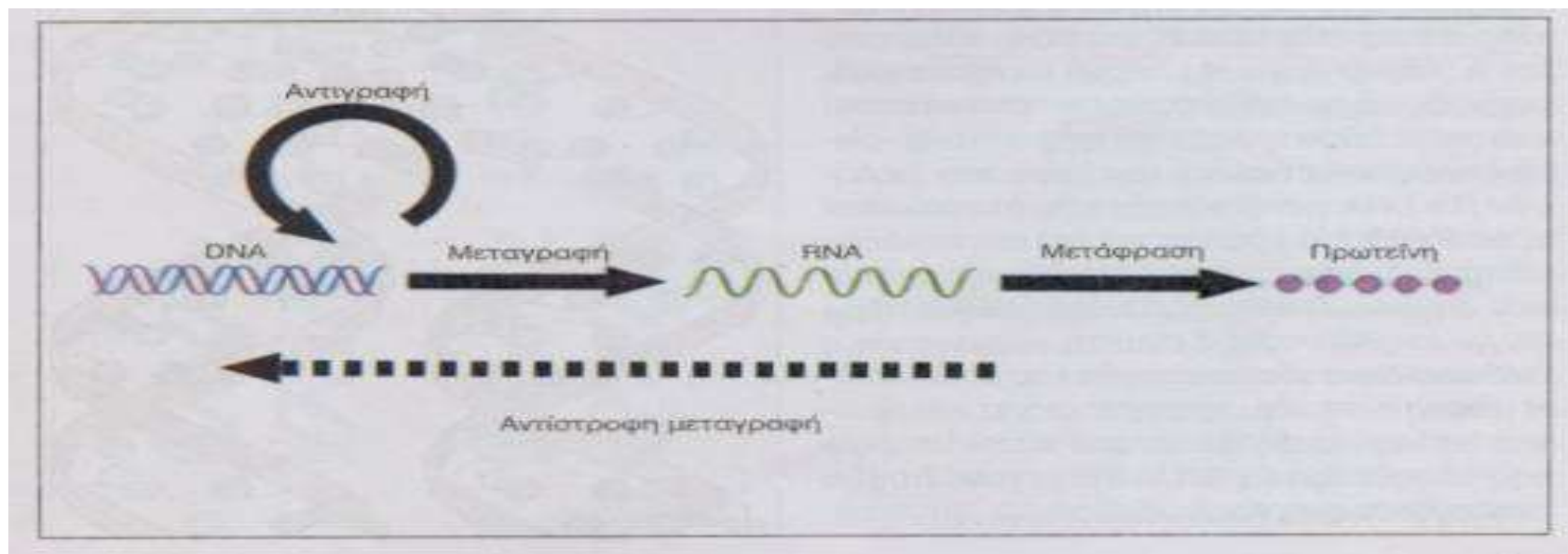
Ά Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

Ιωάννα Α. Γιαννοπούλου

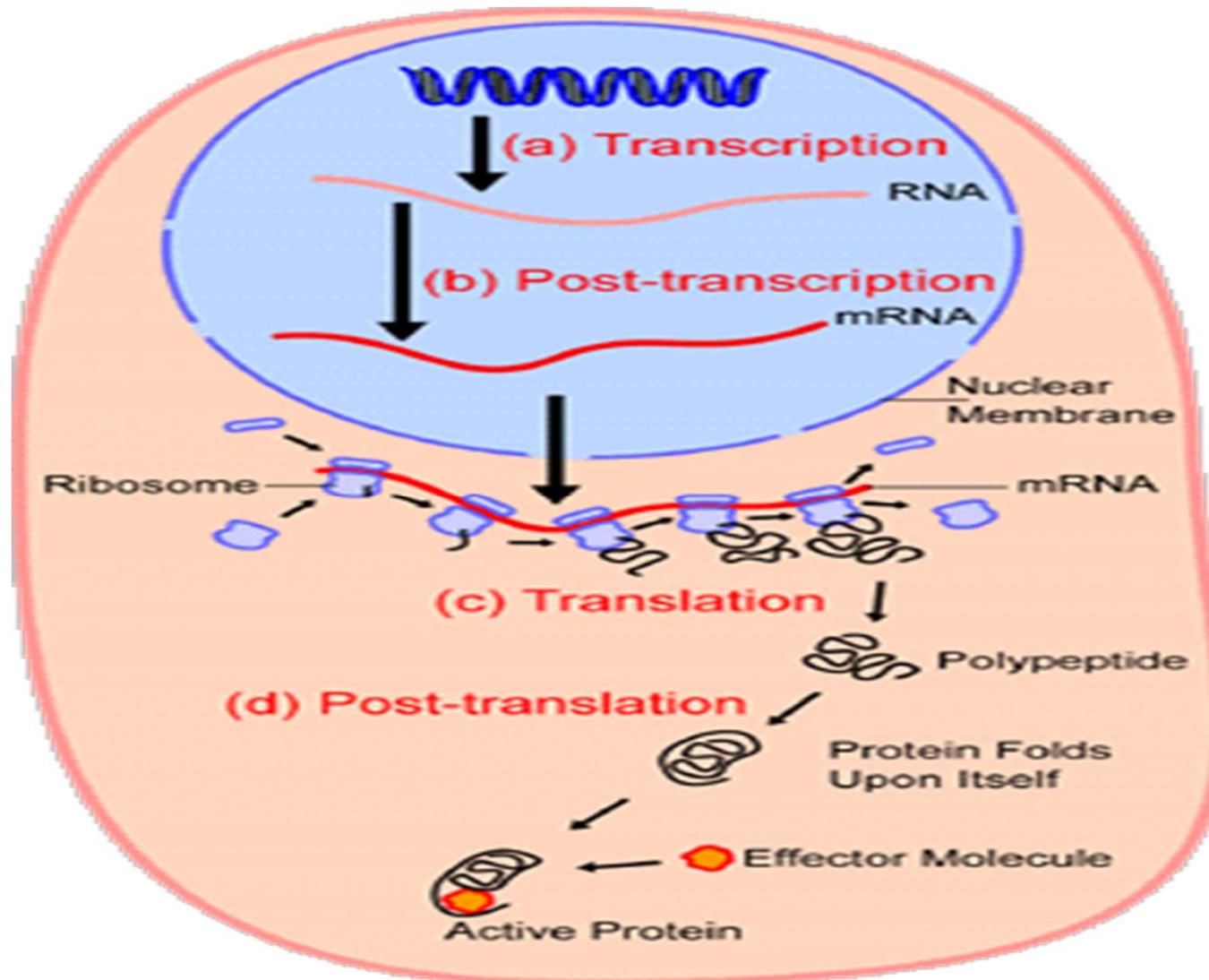
Βιολόγος, ΕΔΙΠ

Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

- Το κεντρικό δόγμα της Μοριακής Βιολογίας: το DNA μεταγράφεται σε mRNA, το οποίο χρησιμεύει ως μήτρα για τη σύνθεση των πρωτεϊνών
- Τις τελευταίες δεκαετίες η έρευνα εστιάστηκε στη μελέτη των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες σχετικά με τη παθολογία του καρκίνου



Η ροή της γενετικής πληροφορίας



- Η αλληλούχιση του μεταγραφώματος έδειξε ότι μόνο το 1,5% αντιστοιχεί σε κωδικοποιήσιμα γονίδια
- Το υπόλοιπο αποτελεί τη «μαύρη ουσία» που αντιστοιχεί σε μη κωδικά RNA (non coding-RNAs, nc-RNAs)
- Η έκφρασή τους σε πολλές περιπτώσεις θεωρείται **ιστοειδική**
- Με βάση το μέγεθος του μετάγραφου, τα nc-RNAs ταξινομούνται σε δύο ομάδες:
- Μετάγραφα με μέγεθος μεγαλύτερο από 200 νουκλεοτίδια: long nc-RNAs
- Τα μετάγραφα με μέγεθος μικρότερο από 200 νουκλεοτίδια καλούνται small nc-RNAs
 - και περιλαμβάνουν τα: Piwi-interacting RNAs, small-interfering RNAs, miRNAs

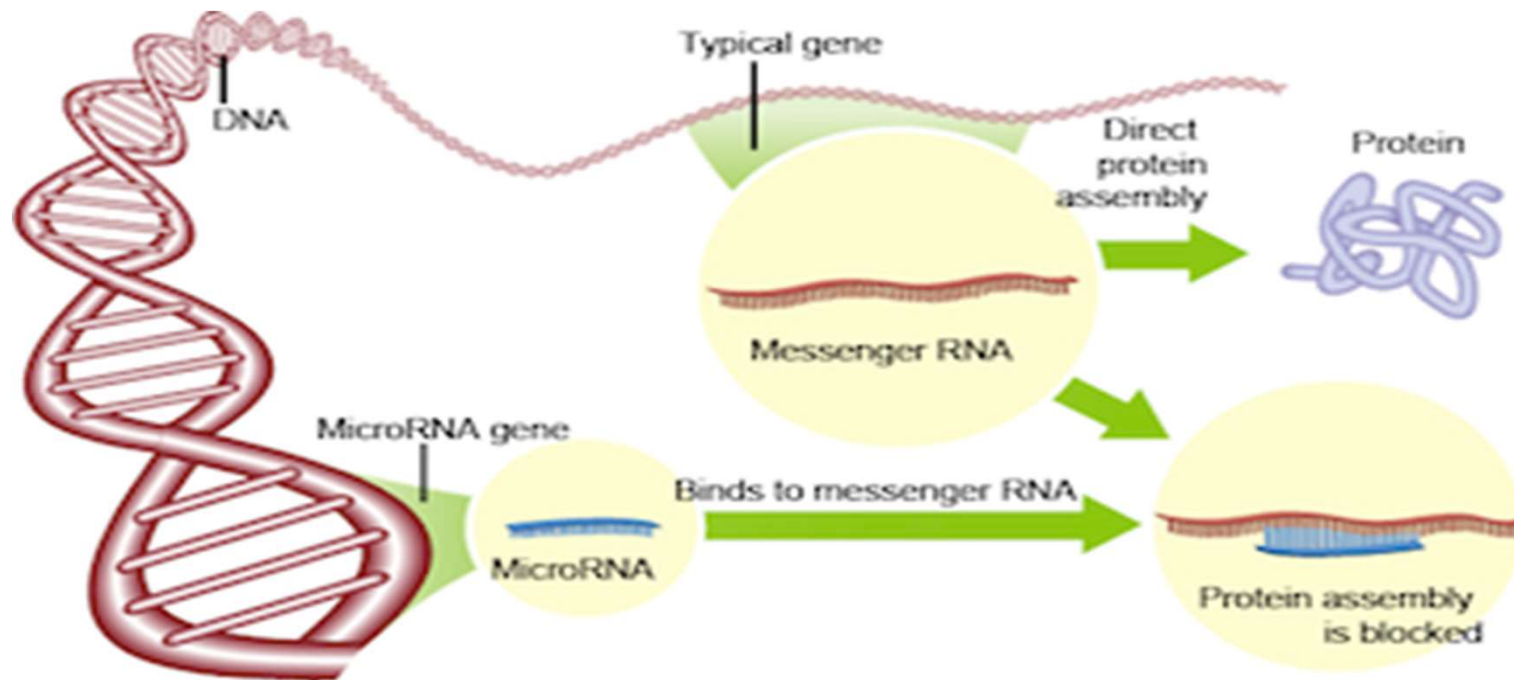
Τα miRNAs έχουν μελετηθεί περισσότερο

miRNA

γενικά

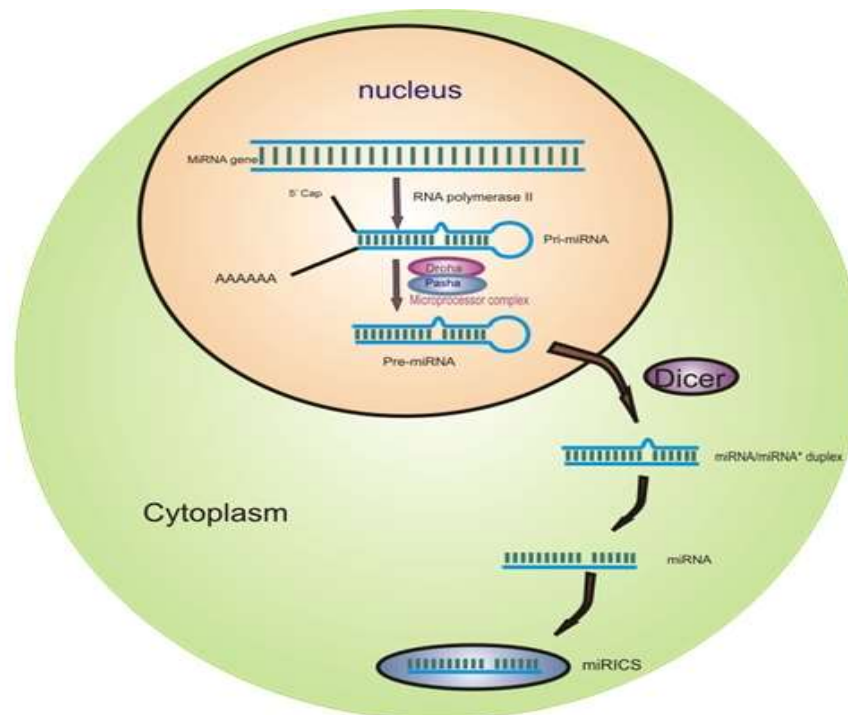
- Τα γονίδια των miRNA εντοπίζονται σε
 - περιοχές μη κωδικών γονιδίων
 - ή σε εσώνια γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες
- Ένα miRNA μπορεί να καταστείλει περισσότερα από 100 mRNA
- >60% των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες αποτελούν διατηρημένους στόχους των miRNA

- Ανακαλύφθηκαν το 1993 μελετώντας το *c. elegans*
- Αριθμούν περισσότερα από 2500 μετάγραφα
- Κύρια λειτουργία: **ρύθμιση της πρωτεϊνοσύνθεσης**, μέσω δέσμευσης με τις συμπληρωματικές αλληλουχίες της 3' αμετάφραστης περιοχής (UTR) του στόχου mRNA, και επομένως **ρυθμίζουν αρνητικά τη μετάφραση του mRNA**



miRNA

- Έχουν μήκος 19-22 νουκλεοτίδια
- Επεξεργάζονται (βιοσύνθεση) στον πυρήνα και κυτταρόπλασμα
- Το ώριμο miRNA αποτελεί τμήμα του συμπλόκου RISC που ελέγχει μετα-μεταγραφικά τη γονιδιακή έκφραση



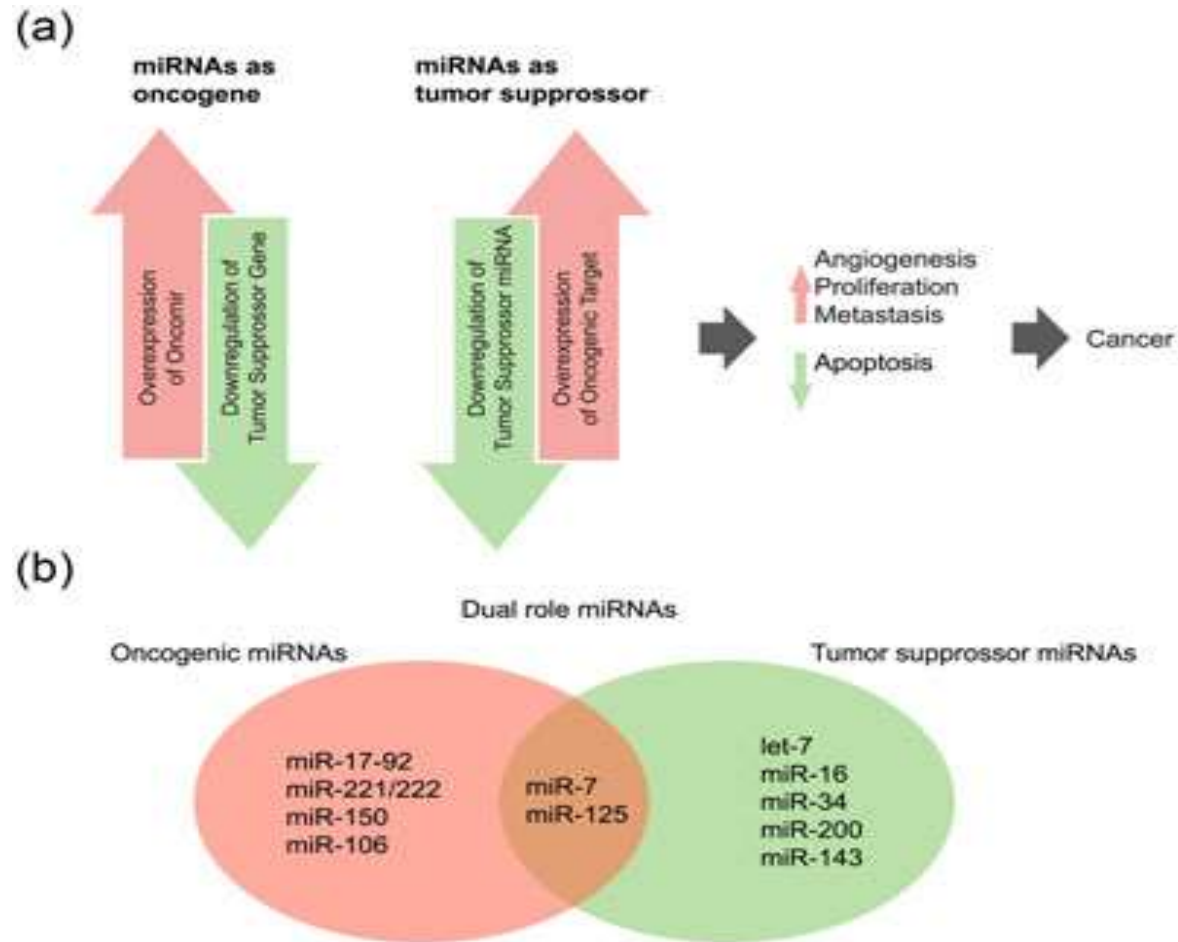
miRNA-Λειτουργία

- Συμμετέχουν στις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η κυτταρική διαφοροποίηση, ανάπτυξη, πολλαπλασιασμός και απόπτωση
- Υψηλά συντηρημένα μεταξύ διαφορετικών ειδών
- Επιδεικνύουν υψηλή ειδικότητα σε ιστικούς και κυτταρικούς τύπους και στα διάφορα αναπτυξιακά στάδια
- Η συμμετοχή τους στην έναρξη και εξέλιξη του καρκίνου περιγράφηκε για πρώτη φορά στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

miRNA-Λειτουργία

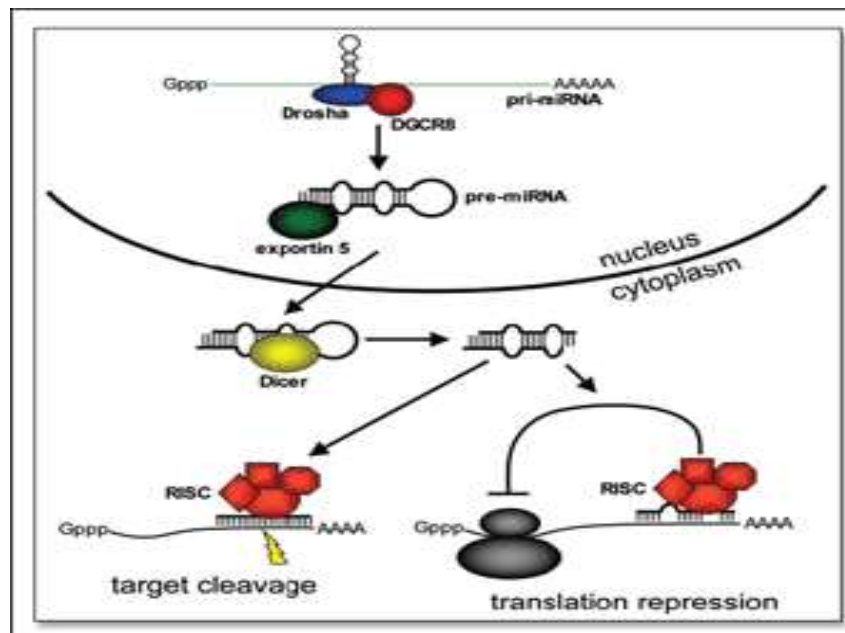
- Τα miRNA λειτουργούν είτε ως ογκοκατασταλείς είτε ως ογκογονίδια (γνωστά ως oncomiRs) σε διάφορα καρκινώματα. Το ποια γονίδια ή σηματοδοτικές οδοί ρυθμίζονται/απορρυθμίζονται από ένα συγκεκριμένο miRNA σε συγκεκριμένο καρκινικό τύπο ποικίλει
- Ένα γονίδιο δύναται να ρυθμίζεται από πολλαπλά miRNAs
- Αλληλούχηση νέας γενιάς και έκφραση microarrays ανέδειξαν ότι τα miRNAs απορρυθμίζονται στα περισσότερα είδη καρκίνου
- Οι ανώμαλες υπογραφές έκφρασης των miRNAs έχει προταθεί ότι κατέχουν διαγνωστική, προγνωστική, προβλεπτική και θεραπευτική αξία

Oncogene and tumor suppressor miRNAs



Λειτουργία

- Μετα-μεταγραφικά μειώνουν τη γονιδιακή έκφραση μέσω αναστολής της εξαρτώμενης από ριβοσώματα μετάφρασης και /ή αποσταθεροποιώντας το mRNA των γονιδίων-στόχων
- Προσδιορίζονται σε μεγάλες ποσότητες στον ορό και σε άλλα βιολογικά υγρά (πλην των ιστών)



Κυκλοφορούντα miRNAs

- Ορισμένα miRNAs «πακετάρονται» σε μεταφορικά κυστίδια που ονομάζονται εξωσώματα (exosomes), τα οποία εκκρίνονται και κυκλοφορούν σε σωματικά υγρά και μπορούν να δρουν διαφορετικά με ιστο-ειδικό τρόπο.
- Ιδιαίτερης σημασίας είναι τα miR-21, η miR-200 οικογένεια, και το miR-1792 cluster.

Exosomes and cancer:

Cancer cells secrete exosomes, that act in several ways:

Paracrine mode: release their miRNAs on recipient neighboring cells, that induce post-transcriptional repression or activate membrane surface receptors to favor growth and invasiveness.

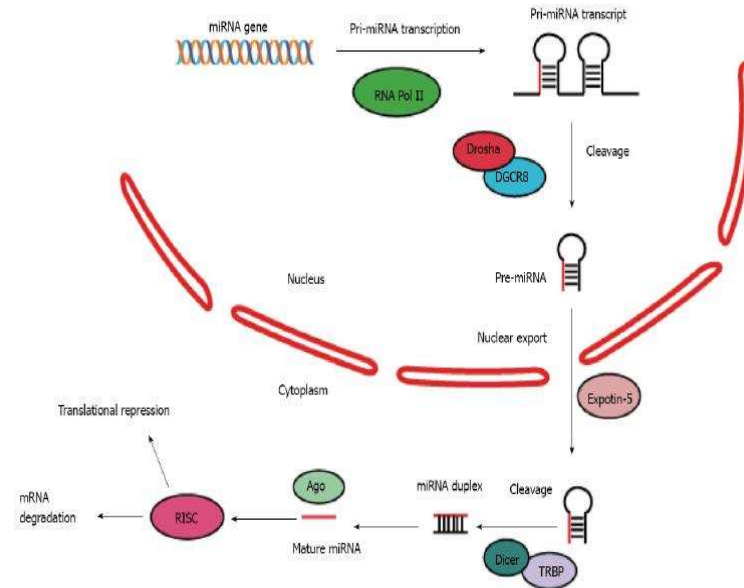
Endocrine mode: come into circulation, approach tissues at distant organs, wherever they're pre-occupied by recipient cells and stimulates pathologic process.



Βιοσύνθεση

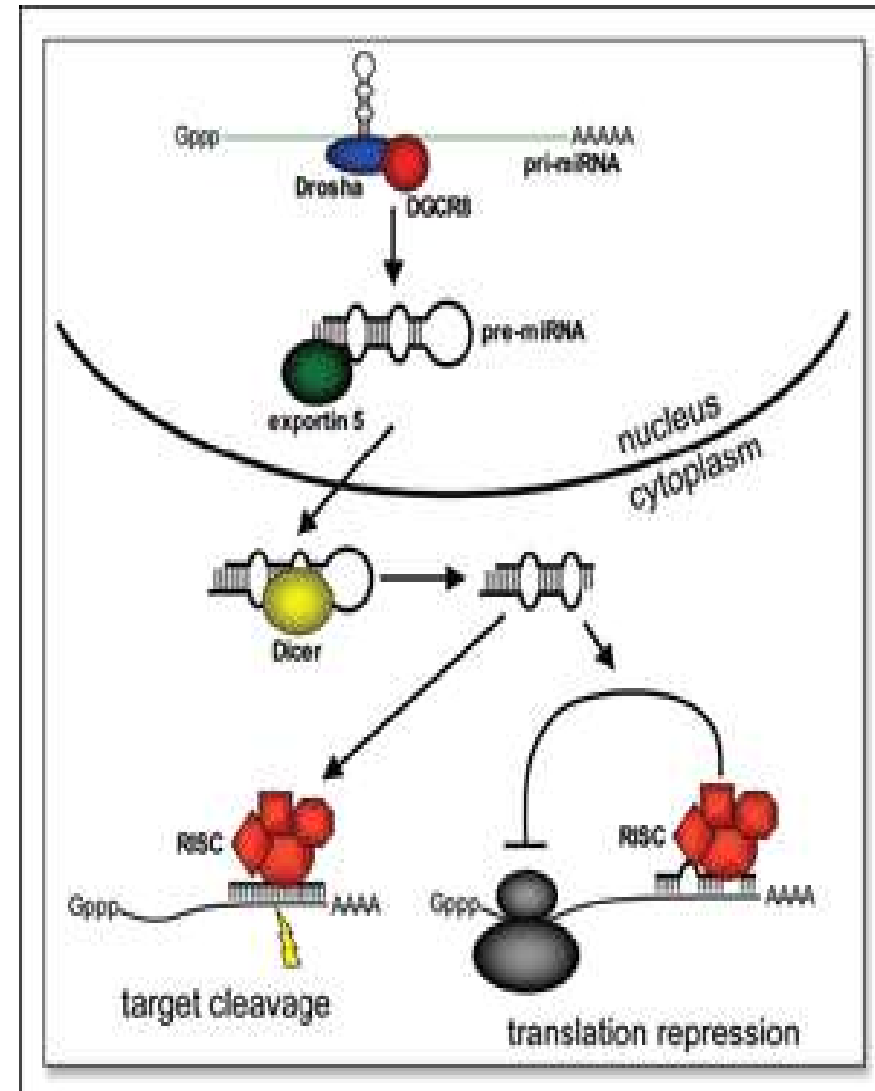
- Τα miRNA προκύπτουν από τη μεταγραφή του γενώματος ως πρωτογενή miRNA (pri-miRNA) μέσω της RNA πολυμεράσης II
- Η μεταγραφή παράγει μακριά, καλυμμένα και πολυαδενυλιωμένα μετάγραφα (μερικές εκατοντάδες ως μερικές χιλιάδες νουκλεοτίδια)

- Τα πρωτογενή μετάγραφα υφίστανται πολυ-σταδιακή επεξεργασία, όπου προκύπτουν -η πρόδρομη και -η ώριμη μορφή του miRNA



Βιοσύνθεση

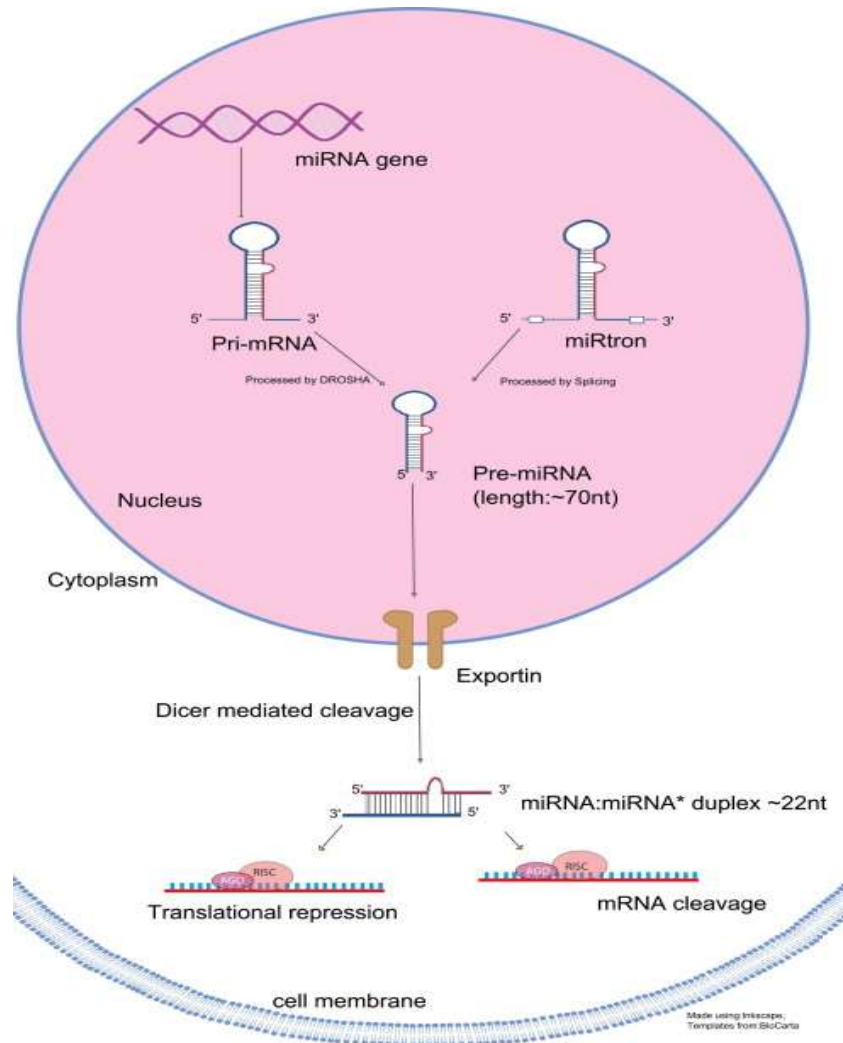
- Τα πρωτογενή μετάγραφα υφίστανται διάσπαση από το πυρηνικό σύμπλοκο της ριβονουκλεάσης III **Drosha** δίνοντας το πρόδρομο **mi-RNA (Pre-miR)**
- Το Pre-miR σχηματίζει σύμπλοκο με την **exportin 5 (XPO5)** και μετατοπίζεται στο κυτταρόπλασμα



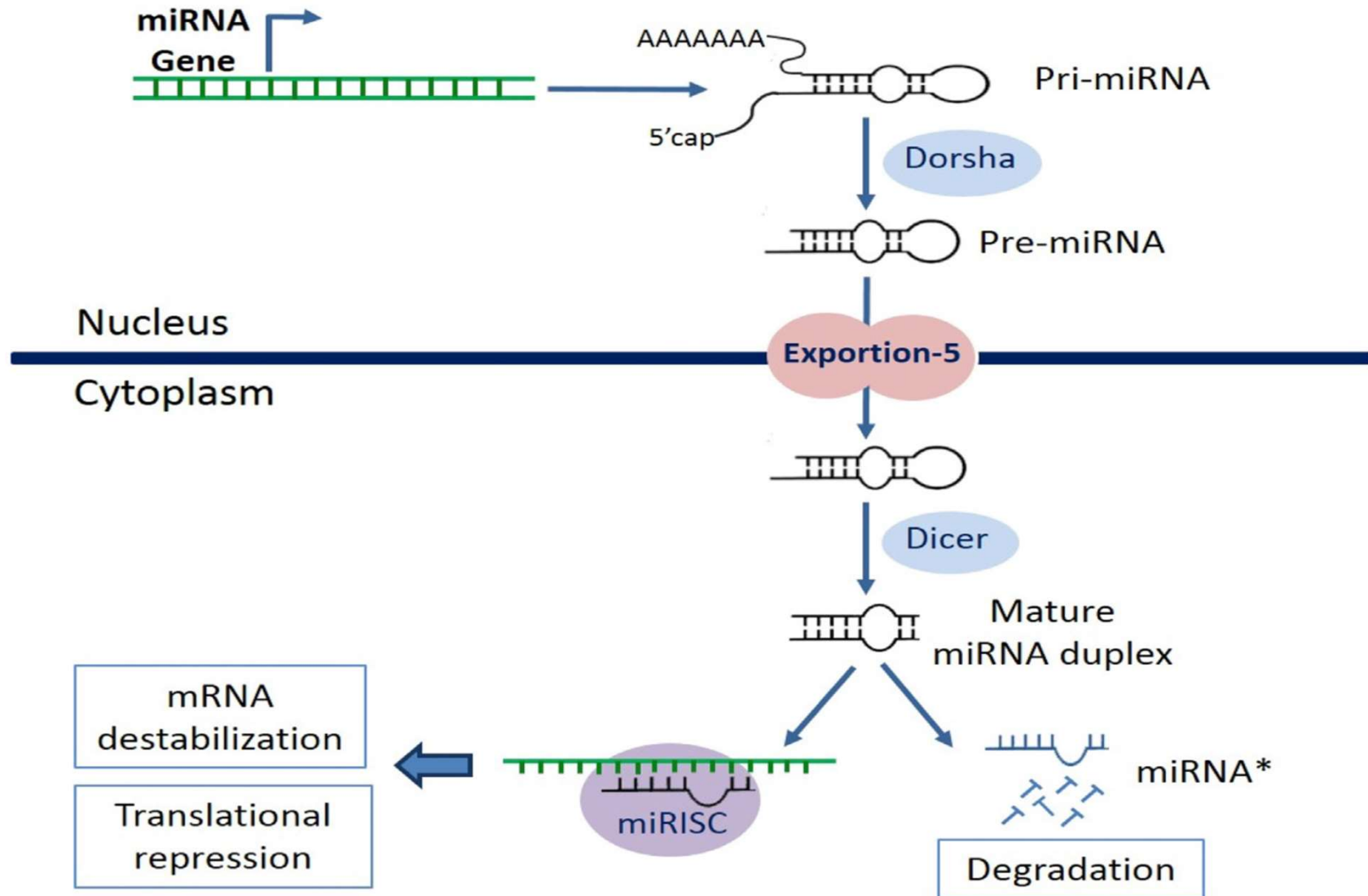
Βιοσύνθεση

- Η ριβονουκλεάση III **Dicer** αναγνωρίζει και αποκόπτει την περιοχή της φουρκέτας, σχηματίζοντας δίκλινα miRNA
- Το δίκλινο μόριο αποχωρίζεται δίνοντας το ώριμο miRNA, το οποίο προσδένεται στο **σύμπλοκο RISC (RNA- Induced Silencing Complex)** μαζί με το μεταγράφο-στόχο

Αποτέλεσμα: μετα-μεταγραφική γονιδιακή αποσιώπηση



Βιοσύνθεση



μετα-μεταγραφική γονιδιακή αποσιώπηση

Συγκεκριμένα:

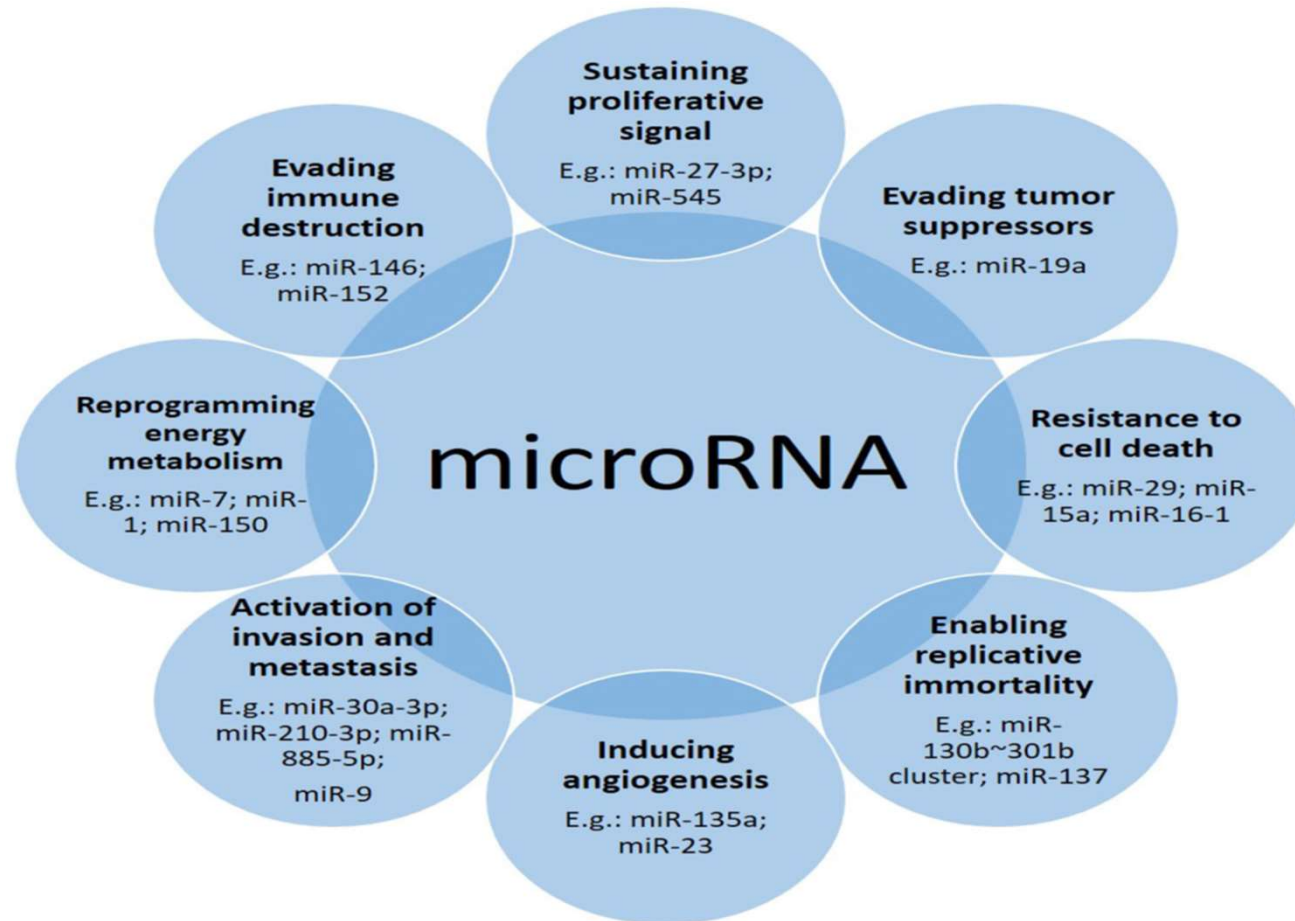
-μείωση γονιδιακής έκφρασης

μέσω αναστολής της εξαρτώμενης από ριβοσώματα
μετάφρασης

-ή /και αποσταθεροποίηση του στόχου mRNA

Down- or up-regulation of microRNAs contribute to the cancer driving steps

Often one miRNA affects more than one hallmark



Detassis et al. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2017

Καρκινική ανάπτυξη

- Η συμμετοχή των miRNA στην καρκινική έναρξη και εξέλιξη αναφέρθηκε το 2002 για πρώτη φορά στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία-CLL
- Ένα άθροισμα δύο miRNA, miR-15 και miR-16, προσδιορίστηκε στη χρωμοσωμιακή περιοχή 13q14.3, μια περιοχή που συχνά απαλείφεται στην CLL
- Στόχος αυτών είναι το αντιαποπτωτικό γονίδιο BCL-2 (B Cell Lymphoma- 2), με την έλλειψη των miRNA να οδηγεί σε υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης

- **Let-7: ογκοκατασταλτικό miRNA**
- Αναστέλλει ογκογονίδια, όπως: KRAS, CCND1, CDK6, HOXA9, TLR4, MYC

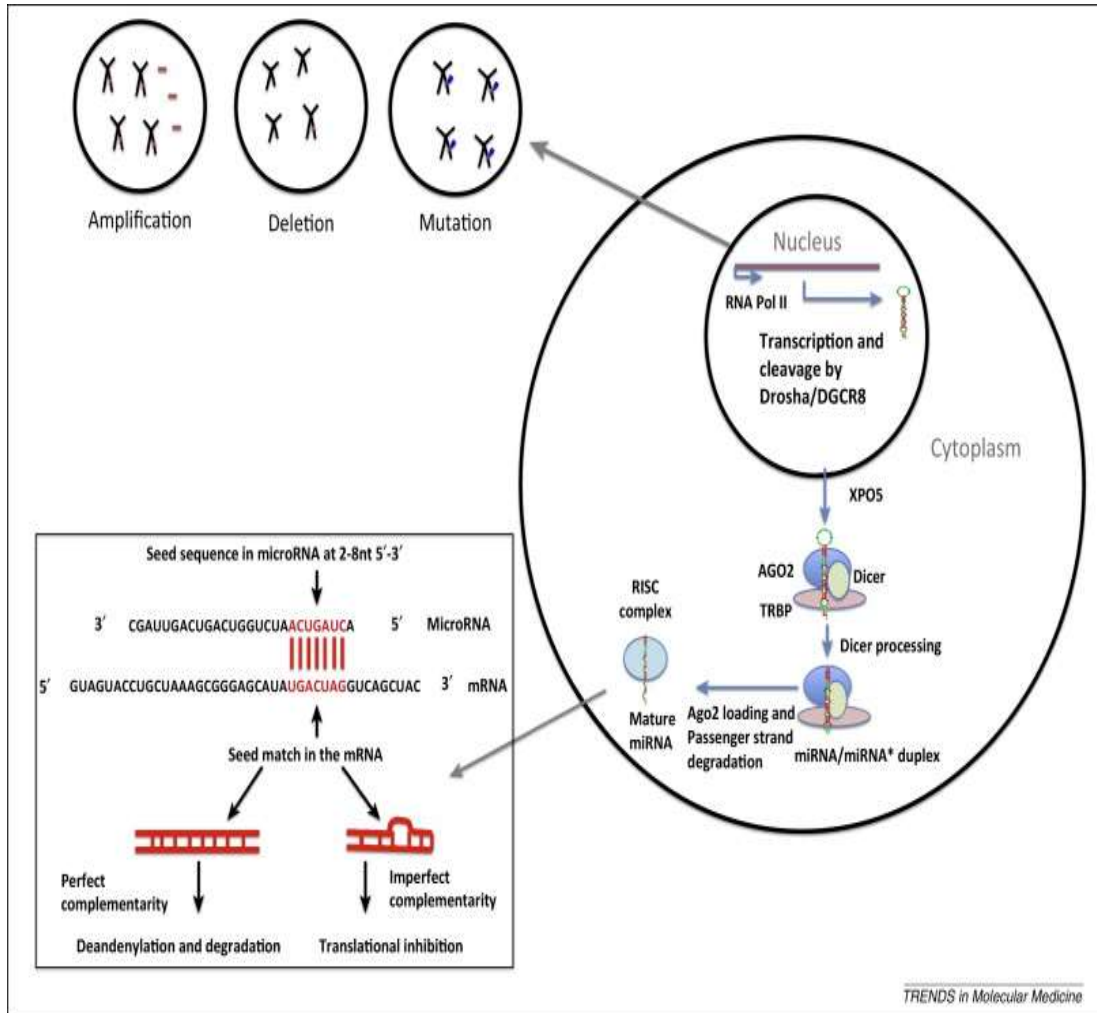
- Ρυθμίζει αρνητικά την αυτοανανέωση και καρκινογένεση των εναρκτήριων κυττάρων σε καρκίνο μαστού μέσω της καταστολής του πολλαπλασιασμού και της επαγωγής της εξόδου από κυτταρικό κύκλο και της τελικής διαφοροποίησης

- Έκτοπη έκφραση του let-7 σε διαγονιδιακά ζώα οδήγησε σε καταστολή της ανάπτυξης όγκου μαζικού αδένου

OncomiRs

- Τα miR-21, miR-17-92, miR-155 έχει δειχθεί ότι **υποκινούν την καρκινογένεση σε πολλές ανθρώπινες κακοήθειες**
- Το **miR-21** ρυθμίζεται θετικά σε όλους σχεδόν τους καρκινικούς τύπους
- Σε καρκίνο μαστού καταστέλλει το ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN και υποκινεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση
- Συσχετίζεται με προχωρημένο στάδιο της νόσου, μεταστάσεις σε λεμφαδένες και χειρότερη πρόγνωση

Απορρύθμιση miRNA στον καρκίνο



Υφίσταται σε:

✓ **Γενετικό επίπεδο**

• Απώλεια

• Ενίσχυση

• Σημειακή μετάλλαξη του γονιδίου του miRNA

✓ **Επιγενετικό επίπεδο**

Μεθυλίωση υποκινητή του miRNA γονιδίου

✓ **Ενίσχυση μεταγραφής** από μεταγραφικούς παράγοντες

✓ **Γενετικές και**

επιγενετικές

τροποποιήσεις των

μορίων που

συμμετέχουν στη

βιοσύνθεση των miRNA

miRNA και μετάσταση-επιθηλιομεσεγγυματική μετατροπή (EMT)

- Έχει δειχθεί ότι ρυθμίζουν τη μεταναστευτική και διηθητική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων
- ❖ Καρκίνος μαστού: miR-221 και miR-222 (δείκτες βασικού υποτύπου): υποκινούν την EMT μέσω καταστολής έκφρασης επιθηλιακών γονιδίων και ενίσχυσης μεσεγγυματικών γονιδίων
- ❖ υπερρυθμίζονται από τον μεταγραφικό παράγοντα Fra, μέλος της οδού RAS/RAF/MEK
- ❖ miR-9: καταστέλλει την E-Καδχερίνη

- ❖ Ενώ τα miR-126, miR-335 καταστέλλουν την ανάπτυξη μεταστάσεων
- ❖ Αξίζει να σημειωθεί ότι το miR-221 στην ερυθροβλαστική αναιμία λειτουργεί ως ογκοκατασταλτικό, αναστέλλοντας το KIT

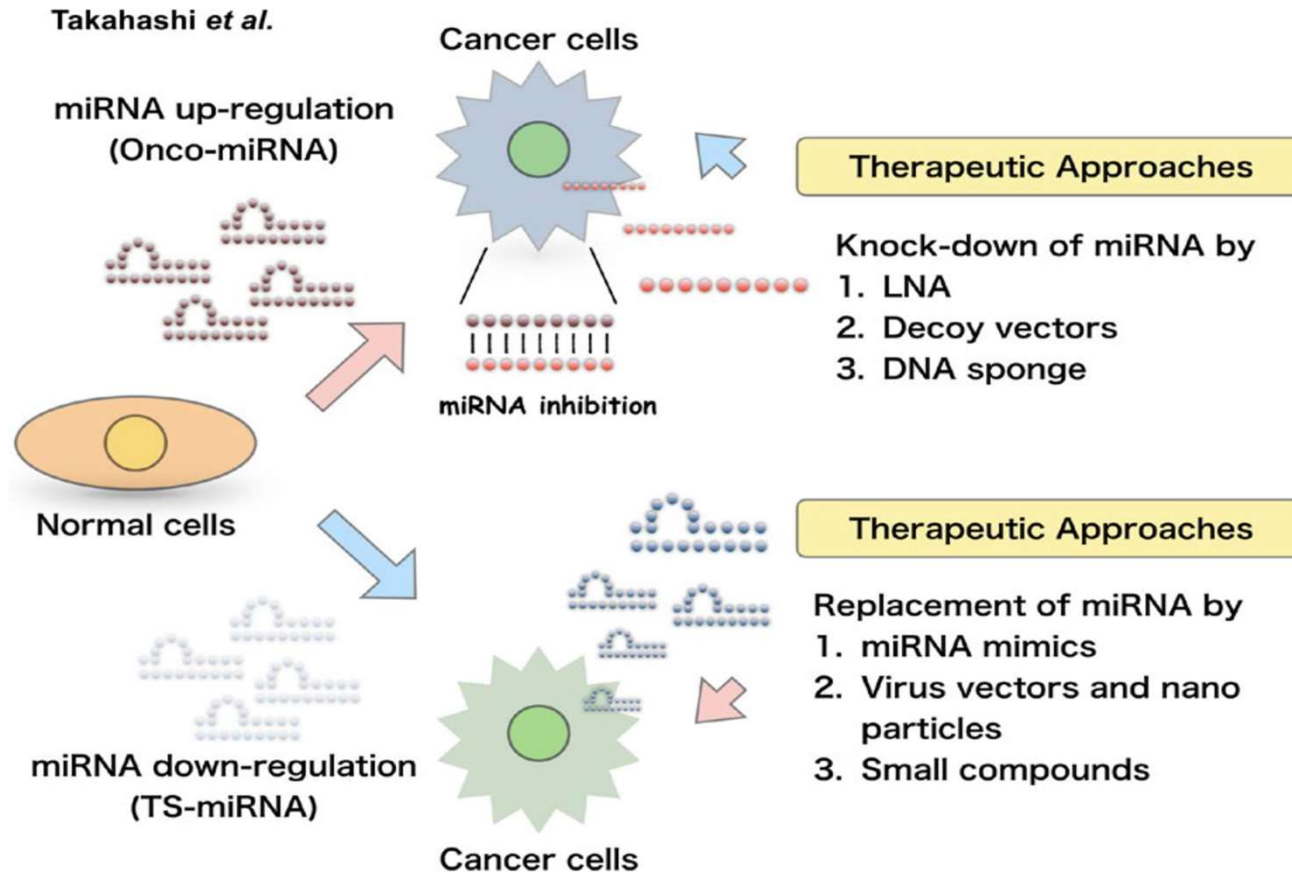
Η σημασία των miRNA ως βιοδείκτες

- ❖ Διάγνωση
- ❖ Πρόγνωση
- ❖ Θεραπεία

miRNA ως Διαγνωστικοί δείκτες

- **Διαγνωστικοί Δείκτες:** Υπογραφή 47 miRNA σε ιστούς μονιμοποιημένους σε φορμόλη: **διάκριση πρωτοπαθών από μεταστατικούς καρκίνους**
- **Προγνωστικοί Δείκτες:** Μετα-ανάλυση 43 εργασιών με 20 καρκινικούς τύπους:
 - ✓ **miR-21 (αυξάνεται στον καρκίνο) και let-7 (μειώνεται στον καρκίνο)** είναι τα πιο συνήθη miRNA που σχετίζονται με την πορεία των ασθενών
- **Προβλεπτικοί δείκτες ανταπόκρισης σε θεραπεία:** **Καρκίνος παχέος εντέρου:** η παρουσία μεταλλάξεων του KRAS συσχετίζεται με υπερρύθμιση των miR-127-3p, miR-92a, miR-486-3p και απορρύθμιση του miR-378
- Τα miRs αυτά συνιστούν μια υπογραφή ικανή να προβλέπει όγκους ανθεκτικούς στην αντί-EGFR θεραπεία

Θεραπευτική miRNA στόχευση



Συνεργιστική δράση παραδείγματα

- Ο συνδυασμός **anti-tumor miRNAs** με ΧΜΘ φάρμακα, ενισχύει τη **θεραπευτική απόδοση**
 - Σε φαρμακολογικά πειράματα, έχει δειχθεί ότι το miR-126 αναστέλλει τις CDK4/6 και PIK3CA και εμποδίζει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου.
 - Η εισαγωγή miR-126 mimic σε καρκινικά κύτταρα μαστού ενισχύει αρκετά ΧΜΘ φάρμακα
- Ομοίως, η ταυτόχρονη στόχευση miRNA βελτιώνει τη δράση της ακτινοθεραπείας
 - Η εισαγωγή MRX34 (a liposomal nanoparticle bond to miR-34a mimics) σε μοντέλο ποντικού με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC), οδηγεί σε σημαντική ενίσχυση της δράσης της ακτινοθεραπείας και καταστολή της καρκινικής αύξησης

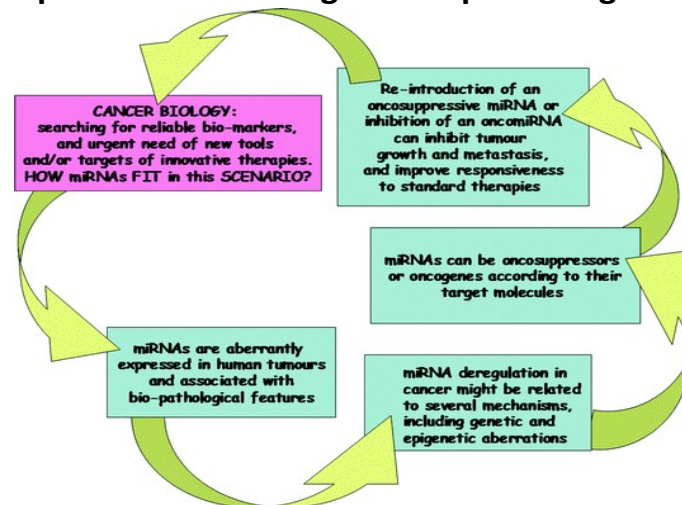
Clinical utilization of miRNA

Προσδιορίζονται σε FFPE ιστούς, στον ορό ή το πλάσμα του αίματος και σε διάφορα βιολογικά υγρά

Potential miRNA-based biomarkers

- thousands of papers published by scientists all over the world in PubMed about potential miRNAs that are available for cancer diagnosis and prognosis.
- What should be noted is, a lot of them were not verified by Northern Blot—the gold standard for analyzing RNA, so the utilization of those potential biomarkers in clinical practice at once is not suitable.

However, these studies might provide novel insights and promising tools (*He et al, Int. J. Biol. Sci. 2020*).



Long non-coding RNAs (lncRNAs)

γενικά

Προσομοιάζουν πλήρως με τα mRNAs εκτός από το ότι δεν έχουν Open Reading Frame (ORF).

Μεταγραφή από ανεξάρτητους υποκινητές της Polymerase II

Περιλαμβάνουν:

- Διαγονιδιακά και εσωνιακά μετάγραφα
- RNAs ενισχυτές (enhancer RNAs)
- Ψευδογονίδια
- **Circular RNAs (circRNAs)**
- Sense και antisense μετάγραφα (επικάλυψη με άλλα εσώνια-εξώνια)

Μεταγραφή από γονίδια με πολλαπλά εξώνια τα οποία μετά τη συρραφή περιέχουν 5' CAP δομή και 3' poly (A) tail

lncRNAs-Λειτουργία

- Δεν εμφανίζονται συντηρημένα μεταξύ διαφορετικών ειδών
- Επιδεικνύουν υψηλή ειδικότητα σε ιστικούς και κυτταρικούς τύπους και αναπτυξιακά στάδια (παρουσία τόσο στον πυρήνα όσο και το κυτταρόπλασμα)
- Δευτεροταγείς και τριτοταγείς δομές οι οποίες τα κάνουν ικανά να δρουν και ως RNAs και ως πρωτεΐνες
- Συμβάλλουν στη στόχευση συμπλόκων που τροποποιούν τη χρωματίνη σε ειδικούς υποκινητές των γονιδίων
- Πρόσδεση σε μεταγραφικούς παράγοντες ή RNA-binding proteins (RBPs)
- Δράση ως βάση-ικρίωμα (Scaffold) για να προαχθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ ποικίλων μορίων και ο σχηματισμός συμπλόκων με πολλαπλές συνιστώσες
- Άμεση πρόσδεση στο DNA
- miRNA sponge

Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης σε επιγενετικό, μεταγραφικό ή μετα-μεταγραφικό επίπεδο!!!

lncRNAs-Μετάσταση και EMT

- Στόχευση **γονιδίων, μεταγραφικών και μετα-μεταγραφικών παραγόντων** που σχετίζονται με την EMT και την προαγωγή της μετάστασης (πχ το γονίδιο-ρυθμιστής της HOXA13 στοχεύεται από το HOTTIP, η κυτταροκίνη TGF-β ενεργοποιεί το lncATB με ενεργοποίηση της προμεταστατικής δράσης του ZEB1/2 στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα)
- Συχνά τα lncRNAs στοχεύουν **περισσότερα από ένα miRNAs τα οποία ρυθμίζουν την προαγωγή ή την παρεμπόδιση ανάπτυξης μεταστάσεων**

lncRNAs-Πρόγνωση-Χρησιμότητα ως Βιοδείκτες

- Συσχέτιση με την πρόγνωση των **επιπέδων ορισμένων lncRNAs** σε ποικίλα είδη όγκων, τόσο στον **ιστό** όσο και σε **σωματικά υγρά**
- Κατασκευή **«υπογραφών ανίχνευσης»** των **lncRNAs** και συσχέτιση αυτών με **προγνωστικούς παράγοντες** και **κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά**

Παράδειγμα συμμετοχής των lncRNAs στην καρκινική ανάπτυξη

- **lncRNA HOTAIR**: προαγωγή του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζοντας τις οδούς **CDK4/cyclinD1** και **Rb-E2F**
- Απορρύθμιση σε ποικίλα είδη όγκων
- **Καρκίνος μαστού**: Υπερέκφραση μετά από χορήγηση TGF-β1 και προαγωγή της EMT και της μετάστασης, αλληλεπίδραση με miR-7 και πρόοδος νόσου, τα επίπεδα του HOTAIR στα εξωσώματα του ορού σχετίζονται με **πτωχή πρόγνωση και πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία**
- **Καρκίνος στομάχου**: Υψηλά επίπεδα HOTAIR σχετίζονται με ευαισθησία στη ΧΜΘ με βάση τη φλουουρακίλη και την πλατίνα
- **Καρκίνος ωθηκών**: Συσχέτιση με **στάδιο νόσου, λεμφαδενικές μεταστάσεις και πτωχή επιβίωση**

Circular RNAs (circRNAs)

γενικά

Μονόκλιωνα μόρια RNA τα οποία διαμορφώνουν δομές κλειστής θηλιάς χωρίς 5'-3'- πολικότητα ή poly (A) tail

- Κατά την ανακάλυψή τους θεωρήθηκαν αποπροϊόντα της συρραφής των mRNA
- Με τη πρόοδο του high-throughput sequencing και της βιοπληροφορικής, βρέθηκε ότι η έκφρασή τους αντιστοιχεί σε >10% της συνολικής γονιδιακής έκφρασης
- Εμφανίζουν υψηλή ειδικότητα ανά ιστό, κύτταρο και αναπτυξιακό στάδιο, καθώς και ανά συνθήκες (πχ στρες) και οι ιδιότητες αυτές τα καθιστούν το ρόλο τους σημαντικό για την ογκογένεση, την πρόοδο νόσου, την ανάπτυξη μεταστάσεων και τη ρύθμιση σηματοδοτικών οδών

CircRNAs-Κατηγορίες

- **Εξωνικά (EcircRNAs):** συνήθως από 2-3 εξώνια, βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα
- **Εσωνικά (ciRNAs):** βρίσκονται στον πυρήνα
- **Εξωνικά-εσωνικά (EiRNAs):** βρίσκονται στον πυρήνα, με δράση παρόμοια με τα προηγούμενα
- **Διαγονιδιακά:** αποτελούμενα από δύο εσωνικά circRNAs τα οποία συρράπτονται μαζί

CircRNAs-Βιοσύνθεση

Βιοσύνθεση με τη διαδικασία ανάστροφης συρραφής του pre-mRNA (back-splicing)

- Συρραφή μίας 5' θέσης συρραφής (δότης) με μία 3' θέση (δέκτης) που βρίσκεται upstream, από την spliceosome machinery σε συγκεκριμένο σημείο ένωσης (**back-splicing junction, BSJ**), τη δημιουργία κλειστής δομής θηλιάς ομοιοπολικά.
- Ανταγωνισμός του back-splicing με το canonical splicing και παραγωγή διαφορετικών circRNAs από την ίδια ακολουθία. Υπεροχή του back-splicing σε αποστέρωση των παραγόντων splicing και επίδραση από επιγενετικούς παράγοντες

CircRNAs-Βιοσύνθεση

Τρόποι βιοσύνθεσης:

- Κατά τη διάρκεια ενός **exon-skipping event**, σχηματίζονται θηλιές από εναλλακτικά εξώνια τα οποία συρράπτονται ανάστροφα και δημιουργούνται **EcircRNAs** και **ElcircRNAs**. Οι θηλιές που περιέχουν τα εσώνια με συγκεκριμένο ciRNA consensus motif μπορεί να διαλάβουν την αποδόμηση και να **σχηματίσουν ciRNAs**
- **Intron pairing-driven circularization**: διαμόρφωση δομής φουρκέτας κατά τη διάρκεια σύζευξης βάσεων (base-pairing) και τοποθέτηση των θέσεων δότη και δέκτη σε συνάφεια λόγω παρουσίας inverted repeat elements (πχ ALU elements) σε upstream και downstream εσώνια
- **Διαμόρφωση θηλιάς μέσω RBPs**

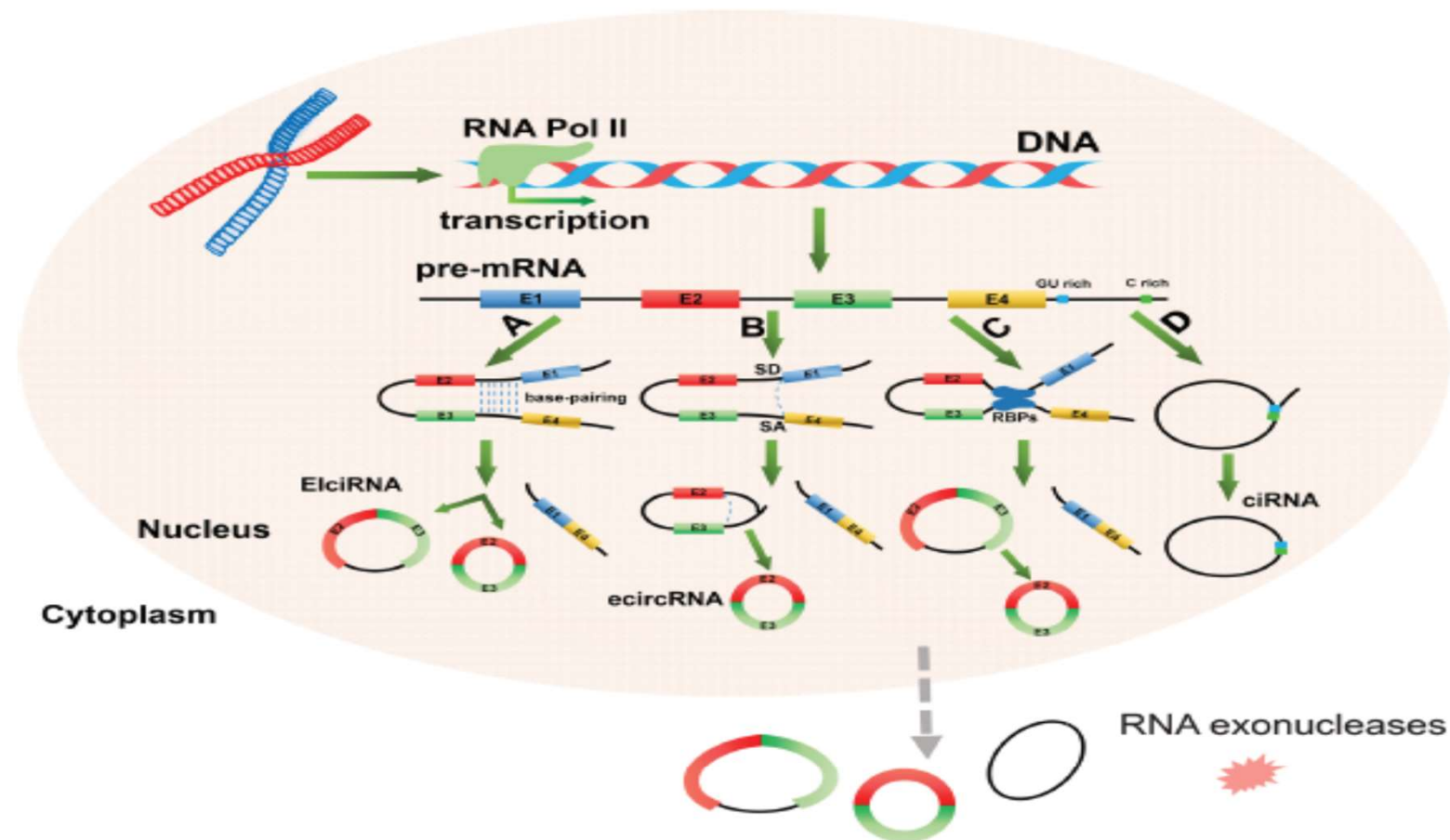


Figure 1: The four potential mechanisms of circRNAs biogenesis. In the nucleus of a eukaryotic cell, precursor messenger RNA (pre-mRNA) is firstly transcribed from DNA by RNA polymerase II (RNA Pol II). Following this, circRNAs are formed through the non-canonical splicing of this pre-mRNA. (A) Intron-pairing-driven circularization. Two connected introns form a circular structure *via* base-pairing. Introns are then either eliminated or retained to form exon circular RNA (ecircRNA) or exon-intron circular RNA (EiciRNA). (B) Lariat-driven circularization. Exon skipping occurs when a splice donor (SD) site in the 3' end of exon 1 covalently links to a splice acceptor (SA) site in the 5' end of exon 4. This forms a lariat structure containing exon 2 and exon 3. CircRNAs and linear RNAs are formed once introns are removed. (C) RBP-driven circularization. Binding of RBPs (blue box) creates a bridge between two flanking introns. The circRNA is then formed after introns are removed. (D) Circular intron RNA (ciRNA). The intron-derived circRNAs form when intron lariats escape the usual intron debranching and degeneration processes, and thus form stable circular intronic RNAs (ciRNAs). Sequences near the 5-splice site (blue box), which is rich in "GU" sequences, and the branch point (green box), which is rich in "C" residues, allow for an intron to escape debranching, generating the ciRNA. CircRNAs are generally located in the cytoplasm and are relatively stable owing to their resistance to RNA exonucleases.

CircRNAs-Αποδόμηση

Λόγω της κυκλικής τους δομής, ο τρόπος αποδόμησης διαφέρει σε σχέση με τα λοιπά RNAs

- Μετά από σύνδεση με ορισμένα miRNAs τα οποία προάγουν την αποδόμηση από τα μόρια Argonaute2 (Ago2) (circ CDR1as-miR-671)
- Αποδόμηση από το σύμπλοκο ριβονουκλεασών Rnase P/MRP (μέσω m6A reader protein YTHDF2 και HRSP12)
- Αποδόμηση από την RNase L μετά από ιική λοίμωξη
- Αποδόμηση από την ενδονουκλεάση G3BP1
- Απομάκρυνση με εξωκύτωση και εξωσώματα

CircRNAs-Ιδιότητες

- Η εξαιρετικά σταθερή τους δομή συμβάλλει στη **συσσώρευσή τους στους ιστούς** [χρόνος ημιζωής >48 ωρών σε αντίθεση με τα γραμμικά RNAs (10ώρες)]
- **Ειδικότητα έκφρασης ανά ιστό, ηλικία και αναπτυξιακό στάδιο (χρήση ως βιοδείκτες)**

CircRNAs-Λειτουργίες

- **miRNA sponging:** Παρουσία πολλαπλών θέσεων πρόσδεσης για πολλά διαφορετικά miRNAs με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή τους (πχ το circCDR1as έχει πάνω από 70 θέσεις πρόσδεσης)
- **Πρόσδεση σε πρωτεΐνες και mRNA:** δράση ως **sponge** ή **scaffold** με σκοπό την καθήλωση των μορίων σε ορισμένο κυτταρικό διαμέρισμα, την ενίσχυση ή αναστολή της δράσης τους ή την μεσολάβηση για την αλληλεπίδραση των προσδεμένων μορίων
- **Μετάφραση:** για τα circRNAs τα οποία έχουν ORF και θέσεις πρόσδεσης ριβοσωμάτων ή έχουν υποστεί m6A τροποποίηση
- **Γονιδιακή ρύθμιση** (για τα circRNAs του πυρήνα), **ρύθμιση back-splicing**, **ρύθμιση μετάφρασης**, **ρύθμιση λειτουργίας ριβοσωμάτων**

CircRNAs-Λειτουργίες

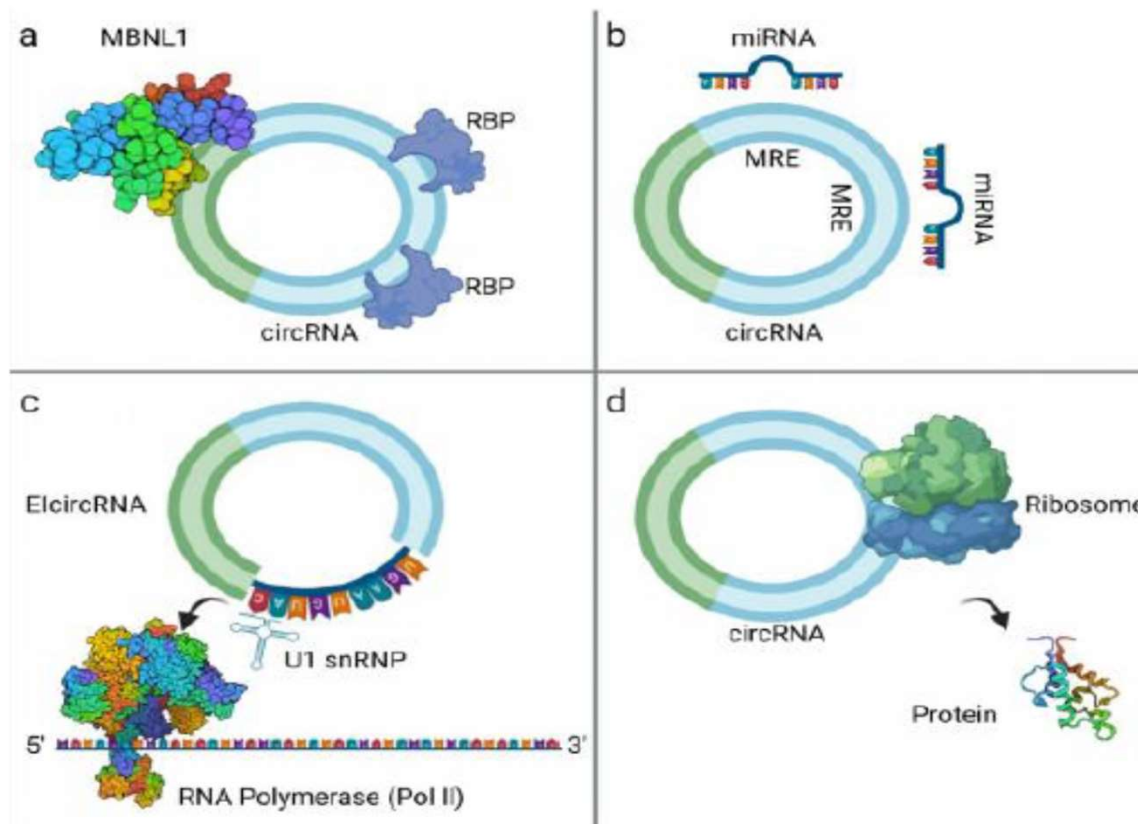


Figure 2. CircRNA interactions: (a) CircRNA binds with RNA-Binding Proteins (RBPs), such as MBNL1 [80]; (b) circRNAs act as miRNA sponges; (c) ElcircRNA interacts with the U1 Small Nuclear Ribonucleoprotein (snRNP) and then binds to RNA Polymerase II (Pol II) [81]; (d) circRNA translation into proteins. The surface of the molecules MBNL1 and Pol II are modelled according to van der Waals surface (this illustration was created with BioRender.com).

circRNAs-Καρκινογένεση, μετάσταση και EMT

- Εμπλοκή στην ανοσιακή απόκριση, στην κυτταρική διαφοροποίηση, την ανάπτυξη μεταστάσεων, την EMT, την απόπτωση και την αγγειογένεση και την κυτταρική επικοινωνία μέσω εξωσωμάτων
- Απορύθμιση των επιπέδων των circRNAs σε πολλά είδη καρκίνων, με ογκογόνο ή ογκοκατασταλτική δράση
- Ανάδειξη circRNA υπογραφών με προγνωστική σημασία και ανάδειξη δικτύων circRNAs και των miRNAs-mRNAs στόχων, τα οποία εντάσσονται σε μεγάλο αριθμό σηματοδοτικών οδών
- Ρύθμιση DNA μεθυλίωσης
- Επίδραση στην ευαισθησία των όγκων στη ΧΜΘ

circRNAs-Πρόγνωση-Χρησιμότητα ως Βιοδείκτες στον Καρκίνο

- Τα circRNAs είναι **ιδιαίτερα σταθερά**, βρίσκονται σε **αφθονία** στους ιστούς, εμφανίζουν **ιστοειδικότητα** και οι παραπάνω ιδιότητές τους τα καθιστούν ιδανικά ως **βιοδείκτες**, παρουσιάζοντας υπεροχή ως προς κλασικούς βιοδείκτες
- **Καρκίνος στομάχου**: **hsa_circ_002059**: υποέκφραση στους καρκινικούς ιστούς, συσχέτιση με την διαφοροποίηση του όγκου και την παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης
hsa_circ_0000190: ανώτερος διαγνωστικός βιοδείκτης σε σχέση με τα επίπεδα CEA και CA19-9, συσχέτιση των επιπέδων στο πλάσμα με τη διάμετρο του όγκου και την παρουσία λεμφογενούς και απομακρυσμένης μετάστασης
- **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα**: **hsa_circ_0001649**: συσχέτιση με την παρουσία νεοπλασματικών εμβόλων και το μέγεθος του όγκου

circRNAs-Θεραπευτική Στόχευση

- **Επέμβαση στα επίπεδα των ογκογόνων circRNAs μέσω siRNAs συμπληρωματικών στην BSJ ή μέσω antisense nucleotides (ASOs) τα οποία προσδέονται στο αντίστοιχο pre-mRNA**
- **Ενίσχυση των ογκοκατασταλτικών circRNAs**
- **Αύξηση της χημειοευαισθησίας των όγκων μέσω επέμβασης στα επίπεδα των circRNAs τα οποία την επηρεάζουν**

ncRNAs στο Οστεοσάρκωμα (ΟΣ)

- Το πιο καλά μελετημένο εκ των σαρκωμάτων, με πολυάριθμες δημοσιεύσεις που αναδεικνύουν πλήθος ncRNAs με διάφορη έκφραση μεταξύ νεοπλασματικών και μη νεοπλασματικών ιστών και των
- Μελέτη ιστών ασθενών, κυτταρικών σειρών, microarrays και επιβεβαίωση με xenograft models

miRNAs στο ΟΣ

miRNAs εμπλεκόμενα σε σημαντικές σηματοδοτικές οδούς στο ΟΣ:

✓ **p53**: **miR-34**: προωθεί την αναστολή του κυτταρικού κύκλου και τον κυτταρικό θάνατο και είναι μειωμένο στο ΟΣ

miR-31: η απώλειά του προκαλεί ελλείψεις στο μονοπάτι του p53, στοχεύει το ρυθμιστή του κυτταρικού κύκλου E2F2 και, με την υπερέκφρασή του, εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών σειρών ΟΣ

miR-192, miR-215: ογκοκατασταλτικά miRs. Επαγωγή της υπερέκφρασης των από το p53 με συνακόλουθη έκφραση του p21.

✓ **PI3K/mTOR**: Ανωμαλίες στο 24% των περιπτώσεων.

miR-223 καταστολή της οδού και στόχευση του mRNA ECT2. Μειωμένα επίπεδα συσχετίζονται με το βαθμό διαφοροποίησης, χημειοαντίσταση, την ανάπτυξη μεταστάσεων και την ανάπτυξη υποτροπής, όπως και για τα **miR-183-EZRIN**.

✓ **MET, mTOR, STAT3**: **miR-199a-3** ογκοκατασταλτική δράση με αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και της κυτταρικής μετανάστευσης, **πιθανή θεραπευτική στόχευση**

✓ **miR-133b**: μειωμένη έκφραση στο ΟΣ και μείωση των **Bcl2, Mcl1, IGF1R, MET, pAkt, PTEN, FAK** με υπερέκφραση του **miR-133b**

✓ **miR-382, miR-369-3p, miR-544, miR-134**: μείωση της έκφρασης και στόχευση του **c-MYC**

miRNAs στο ΟΣ

miRNAs και συσχέτιση με τη ΧΜΘ και την πρόγνωση στο ΟΣ:

- ✓ **miR-214**: προβλεπτικός παράγων πτωχής ανταπόκρισης στη ΧΜΘ προεγχειρητικά, και πτωχής overall και event-free επιβίωσης
- ✓ **miR-31**: προβλεπτικός παράγων πτωχής ανταπόκρισης στη ΧΜΘ προεγχειρητικά, αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης μεταστάσεων και πτωχής overall και progression-free επιβίωσης
- ✓ **miR-33a**: η υπερέκφραση συσχετίζεται με χημειοαντίσταση στη σισπλατίνη σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα TWIST mRNA
- ✓ **miR-215**: χημειοαντίσταση στη μεθοτρεξάτη
- ✓ **miR-140**: χημειοαντίσταση στην δοξορουβικίνη, σισπλατίνη και ισοφωσφαμίδη
- ✓ **miR-92a, miR-99b, miR-193a-5p, miR-422a** υπερέκφραση, **miR-132** μείωση: χημειοαντίσταση στην ισοφωσφαμίδη

lncRNAs στο ΟΣ

lncRNAs εμπλεκόμενα σε σημαντικές σηματοδοτικές οδούς στο ΟΣ:

- ✓ **Hippo**: **MIR100HG**: αναστολή με μείωση των επιπέδων των LATS1 και LATS2
- ✓ **PTEN**: επαγωγή από το **lncRNA-p21** μέσω sponging του **miR-130**.
- ✓ **PI3K, pAkt**: επαγωγή με μείωση του **FER1L4**, ομοίως με τα CD133, Nanog, Twist1, N-cadherin, Vimentin
- ✓ **MALAT1**: προαγωγή της οδού, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων
- ✓ **GAS5/miR-203a/TIMP2**: ενίσχυση του **PI3K/Akt/GSK3β** και παρεμπόδιση του **NF-κB**
- ✓ **Wnt/β-catenin**: συσχέτιση με τα επίπεδα του HNF1A-AS1 και του τελευταίου με πτωχή επιβίωση

lncRNAs στο ΟΣ

lncRNAs και συσχέτιση με τη ΧΜΘ και την πρόγνωση στο ΟΣ:

- ✓ **LUCAT1**: σχετίζεται με χημειοαντίσταση στη μεθοτρεξάτη
- ✓ **LINC00922, SNHG12, FOXC2-AS1, OIP5-AS1, ODRUL**: χημειοαντίσταση στη δοξορουβικίνη, και συσχέτιση του **SNHG12** με πτωχή επιβίωση
- ✓ **TUG1**: συσχέτιση με πτωχή πρόγνωση (ανίχνευση στα σωματικά υγρά)
- ✓ **FENDRR**: προάγει τη χημειοευαισθησία στη δοξορουβικίνη
- ✓ **LINC00161**: προάγει τη χημειοευαισθησία στη σισπλατίνη
- ✓ **UCA1**: αυξημένο στον ορό σε ασθενείς σε ΟΣ και συσχέτιση με το κλινικό στάδιο, την ανάπτυξη μεταστάσεων, overall και disease-free survival
- ✓ **CCAL**: συσχέτιση με την ανάπτυξη μεταστάσεων
- ✓ **MEG3, HULC, BCAR4, HOTTIP**: πιθανοί βιοδείκτες

lncRNAs στο ΟΣ

MOLECULAR MEDICINE REPORTS 19: 1128-1138, 2019

A risk assessment model for the prognosis of osteosarcoma utilizing differentially expressed lncRNAs

KAI SUN and JIANMIN ZHAO

Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010050, P.R. China

Received December 14, 2017; Accepted November 1, 2018

DOI: 10.3892/mmr.2018.9768

Gen. Physiol. Biophys. (2021), 40, 173–182

173

doi: 10.4149/gpb_2021004

Weighted gene correlation network analysis identifies the critical long non-coding RNAs participate in the progression of osteosarcoma

Guo-Bi Li*, Guo-Yan Liu*, Jing Yang and Da-Wei Li

Department of Pediatric Orthopaedics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong Province, China

RESEARCH

Open Access

Development and analysis of long non-coding RNA-associated competing endogenous RNA network for osteosarcoma metastasis

Yucheng Fu, Qi Liu, Qiyuan Bao, Junxiang Wen, Zhuochao Liu, Yuehao Hu, Guoyu He, Cheng Peng, Yiqi Xu and Weibin Zhang*



Molecular Therapy

Original Article



Analyzing the Interactions of mRNAs and ncRNAs to Predict Competing Endogenous RNA Networks in Osteosarcoma Chemo-Resistance

Kun-Peng Zhu,^{1,2,3,4} Chun-Lin Zhang,^{1,2,3,4} Xiao-Long Ma,^{1,2} Jian-Ping Hu,^{1,2} Tao Cai,^{1,2} and Lei Zhang^{1,2}

¹Department of Orthopedics, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, School of Medicine, Shanghai 200072, P.R. China; ²Institute of Bone Tumor, Tongji University, School of Medicine, Shanghai 200072, P.R. China

circRNAs στο ΟΣ

circRNAs εμπλεκόμενα σε σημαντικές σηματοδοτικές οδούς στο ΟΣ:

Προαγωγή της ογκογένεσης:

- ✓ **PI3K/Akt**: **circ-0001785** επιδρώντας στα miR-1200/HOXB2
 - circ_ORC2**: επιδρώντας στα miR-19a/PTEN
 - circEIF4G**: επιδρώντας στο miR-218
 - hsa_circRNA_103801**: επιδρώντας στα miR-338-3p/HIF1-Rap1
 - circ_001422**: επιδρώντας στα miR-195-5p/FGF2
- ✓ **Notch**: **circ_0084582**: επιδρώντας στα miR-485-3p/JAG1
- ✓ **JAK1/STAT3**: **hsa_circ_00099**: επιδρώντας στα miR-449a/IL6R
- ✓ **Wnt/ β -catenin**: **hsa_circ_00046**: επιδρώντας στα miR-342-3p/FBN1
 - circ_001569**: επιδρώντας στα GSK-3 β / β -catenin
- ✓ **Hippo**: **circFAT1**: επιδρώντας στα miR-375/YAP1
- ✓ **SOCS3/STAT3**: **circ_ANKIB1**: επιδρώντας στα miR-19b/SOCS3

circRNAs στο ΟΣ

circRNAs και συσχέτιση με τη ΧΜΘ και την πρόγνωση στο ΟΣ:

- ✓ **hsa_circ_00810**: η υπερέκφραση σχετίζεται με υψηλό κλινικό στάδιο, μεταστατική νόσος στον πνεύμονα, υψηλό στάδιο Enneking, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων, χημειοαντίσταση στην μεθοτρεξάτη
- ✓ **circPVT1**: η υπερέκφραση σχετίζεται με μεταστατική νόσο στον πνεύμονα, υψηλό στάδιο Enneking, πτωχή επιβίωση, χημειοαντίσταση στη δοξορουβικίνη
- ✓ **circ_001569**: η υπερέκφραση σχετίζεται με υψηλό κλινικό στάδιο, παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, χημειοαντίσταση στη σισπλατίνη
- ✓ **circ-LARP4**: μειωμένα επίπεδα τα οποία σχετίζονται με το στάδιο Enneking, την επιβίωση (overall, disease-free), την παρουσία αυξημένης νέκρωσης μετά τη λήψη χημειοθεραπείας και χημειοευαισθητοποίηση στη δοξορουβικίνη και τη σισπλατίνη
- ✓ **hsa_circ_0001258**: μειωμένα επίπεδα στο ΟΣ. Συσχέτιση με χημειοευαισθητοποίηση στη δοξορουβικίνη

miRNAs στο Σάρκωμα Ewing (ΣΕ)

miRNAs σε στόχευση από το EWRS1-Fli1 στο ΣΕ:

- ✓ **Let7**: πρόσδεση του EWRS1-Fli1 στον υποκινητή του miR και αναστολή όλης της οικογένειας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, και μείωση της ανάπτυξης του όγκου μέσω των στόχων HMGA2, IGF2BP1 και Lin28.
- ✓ **miR-100, miR-27a**: αναστολή των miRs τα οποία στοχεύουν τα μόρια IGF1R, mTOR και IGF1a
- ✓ **miR-30a-5p**: πρόσδεση στο CD99, μείωση κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- ✓ **miR-22**: αναστολή από το μόριο EWRS1-Fli1, η υπερέκφραση οδηγεί σε μείωση του histone demethylase KDM3A mRNA, το οποίο προάγει τη δημιουργία κυτταρικών αποικιών
- ✓ **miR-708-5p**: ανάστροφη έκφραση με EWRS1-Fli1, στόχευση των Rho-GTPασών

miR-20, miR-130b, miR-34b, miR-181c ως oncomiRs

- ✓ **miR-20**: αντιστρόφως ανάλογη έκφραση με το μόριο TGFBR2
- ✓ **miR-130b**: υπερέκφραση σε κυτταρικές σειρές, ενεργοποίηση της κυτταρικής οδού CDC42
- ✓ **miR-34b**: ανάστροφη έκφραση με Notch1, η οποία είναι ογκοκατασταλτική οδός στο ΣΕ
- ✓ **miR-181c**: αναστολή της απόπτωσης λόγω αναστολής του TNFRSF6 και στόχευσης του FAS receptor
- ✓ **miR-30d**: αναστολή προόδου νόσου μέσω αναστολής των PI3K/Akt και MEK/ERK

miRNAs στο ΣΕ

miRNAs και συσχέτιση με τη λήψη ΧΜΘ και την πρόγνωση στο ΣΕ:

- ✓ **miR-34a**: συσχέτιση με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων της πρόγνωσης, σχέση με την οδό του p53, **ΠΙΘΑΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ με χρήση stable non-coding carrier (nCAR)**
- ✓ **miR-490-3p**: συσχέτιση με overall survival
- ✓ **miR-125b**: μείωση των επιπέδων σε κυτταρικές σειρές με αντίσταση στη μεθοτρεξάτη, αυξάνει τη χημειοευαισθησία στη βινκριστίνη και την ετοποσίδη

lncRNAs στο ΣΕ

- ✓ **HULC**: υψηλά επίπεδα συσχετίζονται με επιθετική νόσο, μέσω miR-186 sponging και επαγωγή του ογκογονιδίου TWIST, **στόχευση από το μικρομόριο ΥΚ-4-279**
- ✓ **lncSOX2**: **miR-363** sponging και επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής διήθησης

lncRNAs στο ΣΕ

A seven-lncRNA signature for predicting Ewing's sarcoma

Zihui Chen^{1,*}, Xinyu Wang^{2,*}, Guozhu Wang¹, Bin Xiao¹, Zhe Ma¹,
Hongliang Huo¹ and Weiwei Li¹

¹Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China

²Department of Preventive Medicine, School of Public Health, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China

*These authors contributed equally to this work.



International Journal of
Molecular Sciences



Article

Ewing's Sarcoma: An Analysis of miRNA Expression Profiles and Target Genes in Paraffin-Embedded Primary Tumor Tissue

Antonina Parafioriti^{1,*}, Caterina Bason², Elisabetta Armiraglio¹, Lucia Calciano³,
Primo Andrea Daolio⁴, Martina Berardocco⁵, Andrea Di Bernardo¹, Alessia Colosimo⁶,
Roberto Luksch⁷ and Anna C. Berardi^{1,5,*}

miRNAs στο Ραβδομυοσάρκωμα (PM)

MyomiRs: miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-206: Αποκλειστική έκφραση στο γραμμωτό μυ

ΜΕΙΩΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΤΟ PM ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΓΡΑΜΜΩΤΟ ΜΥ

miR-206: αρνητική συσχέτιση με overall survival, μειωμένα επίπεδα συσχετίζονται με μειωμένη επιβίωση σε ασθενείς με ERMS και ARMS χωρίς την παρουσία διαμεταθέσεων του γονιδίου FOXO1

Η έκφραση οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα γονιδίων του κυτταρικού κύκλου (CDK2, CDK4, E2F1, E2F3, pRB) και στροφή προς διαφοροποίηση έναντι κυτταρικού πολλαπλασιασμού

ΌΛΑ ΤΑ MyomiRs ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΑΝΙΧΝΕΥΘΟΥΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ (ΧΡΗΣΗ ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ) ΚΑΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥΣ ΜΕΙΩΝΟΝΤΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΛΛΑ miRs ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΟ PM

miR-29: χαμηλά επίπεδα στο PM, η υπερέκφραση οδηγεί σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου και επαγωγή της διαφοροποίησης

miR-183: η υπερέκφραση οδηγεί σε αναστολή του EGFR1 (ογκοκατασταλτικό γονίδιο και μεταγραφικός παράγων)

miR-26a: τα επίπεδα στο πλάσμα σχετίζονται με το fusion status και με adverse outcome (προγνωστικός βιοδείκτης)

miRNAs στο PM

Original Article

MicroRNA and gene co-expression networks characterize biological and clinical behavior of rhabdomyosarcomas



Edoardo Missiaglia^{a,1,2}, Chris J. Shepherd^{a,1,3}, Ewa Aladowicz^{a,1}, David Olmos^{a,4},
Joanna Selfe^a, Gaëlle Pierron^b, Olivier Delattre^b, Zoe Walters^a, Janet Shipley^{a,*}

^a Sarcoma Molecular Pathology Team, Divisions of Molecular Pathology and Cancer Therapeutics, The Institute of Cancer Research, Surrey, SM2 5NG, UK

^b Unité de Génétique Somatique, Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75248, Paris Cedex 05, France

lncRNAs στο PM

MYCNOS-01: ρύθμιση των επιπέδων της πρωτεΐνης MYCN στο ARMS με αρνητική ανατροφοδότηση και επίδραση στην ανάπτυξη του MYCN-amplified PM

circRNAs στο PM

circZNF609: ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και τις ανοσιακής απόκρισης στις μυοβλάστες,
υπερέκφραση στο PM στοχεύοντας γονίδια των οδών p53 και PI3K/Akt

miRNAs στο Συνοβιακό Σάρκωμα (ΣΣ)

miR-143: πολύ χαμηλά επίπεδα, στόχευση του **ERK5** το οποίο προωθεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, και του **SSX1**

miR-183: στόχευση του **EGFR1** (ογκοκατασταλτικό γονίδιο και μεταγραφικός παράγων), το οποίο είναι και στόχος της χιμαιρικής πρωτεΐνης **SS18-SSX**

miR-99b, miR-124a-3p, let-7e: υπερέκφραση στο ΣΣ, προαγωγή της ογκογένεσης, στόχευση των μορίων **HMGA2, SMARCA5**

miRNAs στο ΣΣ

RESEARCH

Open Access

Identification of a blood-borne miRNA signature of synovial sarcoma



Alba Fricke¹, Prisca V. Ullrich¹, Jürgen Heinz², Dietmar Pfeifer², Jutta Scholber³, Georg W. Herget⁴, Oliver Hauschild⁴, Peter Bronsert^{5,6}, G. Björn Stark¹, Holger Bannasch¹, Steffen U. Eisenhardt^{1*}† and David Braig^{1†}

lncRNAs στο ΣΣ

HOTAIR: υπερέκφραση σε κυτταρικές σειρές,
προαγωγή της προόδου νόσου μέσω miR-126 sponging και αύξηση του
SDF-1 (ρύθμιση των επιπέδων των CDK1, CDK2, cyclinD1, MMP-9,
vimentin, N-cadherin)

miRNAs στο Χονδροσάρκωμα (ΧΣ)

miR-30a: πολύ χαμηλά επίπεδα στο advanced stage ΧΣ, στόχευση του SOX-4 και συνακόλουθη μείωση της κυτταρικής ανάπτυξης και της διήθησης, συσχέτιση με το βαθμό διαφοροποίησης

miR-125b: ογκοκατασταλτική λειτουργία, στόχευση του ErbB2, **χημειοαντίσταση** στην δοξορουβικίνη με **μείωση** των επιπέδων

miR-181a: **στόχευση του VEGF και επαγωγή της αγγειογένεσης**

miR-519d: χαμηλά επίπεδα στο ΧΣ, συσχέτιση με τα επίπεδα των MMPs και τη διηθητική ικανότητα του ΧΣ

miR-185: αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, χαμηλά επίπεδα στο ΧΣ κατά την πρόοδο νόσου

miR-100: στόχευση του mTOR, η υπερέκφραση του οποίου προκαλεί χημειοαντίσταση (σισπλατίνη)

miRNAs στο ΧΣ

The Use of MicroRNA Biomarkers to Distinguish Enchondroma from Low Grade Chondrosarcoma.

Liang Zhang, Maozhou Yang, Theodore Mayer, Brian Johnstone, Clifford Les, Nicholas Frisch, Theodore Parsons, Qing-Sheng Mi & Gary Gibson

lncRNAs στο ΧΣ

HOTAIR: ογκογόνος δράση μέσω των STAT3 και ATG12

BCAR4: συμβάλλει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της ενεργοποίησης του mTOR

SNGH6: προάγει την ογκογένεση μέσω του άξονα EZH2/KLF6

miRNAs στα GISTs

miR-221/222: ρύθμιση της έκφρασης του υποδοχέα του KIT, χαμηλά επίπεδα στα GISTs, η αύξησή τους αναστέλλει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και προωθεί την απόπτωση

Ομοίως για τα miR-218, miR-494, miR-375-3p

miR-17, miR-20a: στόχευση του ETV1

miR-34a: ρύθμιση του PDGFRA, επίδραση στο μεταναστευτικό και διηθητικό δυναμικό

miR-215-5p: συσχέτιση με κακότητες δυναμικό του όγκου

miR-509-3p: αύξηση των επιπέδων στο επιθηλιοειδές GIST

lncRNAs στα GISTs

MALAT1, H19: συσχέτιση με ταχεία πρόοδο νόσου

H19: συσχέτιση με τα ογκογονίδια ETV1 και miR-455-3p

AOC4P: αυξημένα επίπεδα στα high risk GISTs σε σχέση με τα low- και intermediate-risk

CCDC26: αυξημένα επίπεδα συσχετίζονται με την αντίσταση στο imatinib

DNM3OS: συσχέτιση με δυσμενή πρόγνωση, εμπλοκή με την σηματοδοτική οδό Hippo μέσω ρύθμισης των GLUT4 και CD36

circRNAs στα GISTs

CeRNA Expression Profiling Identifies KIT-Related circRNA-miRNA-mRNA Networks in Gastrointestinal Stromal Tumour

Ning Jia^{1,2†}, Hanxing Tong^{3†}, Yong Zhang^{3†}, Hiroshi Katayama⁴, Yuan Wang¹, Weiqi Lu³, Sumei Zhang^{1*} and Jin Wang^{2*}

¹Laboratory of Molecular Biology and Department of Biochemistry, Anhui Medical University, Hefei, China, ²Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai, China, ³Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China, ⁴Department of Molecular Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common human sarcomas and are typically located in the stomach or small intestine. Although circular RNAs (circRNAs) reportedly play vital roles in tumour oncogenesis and progression, the molecular basis of the aggressive tumour biology of these circRNAs in GISTs remains unclear. In this study, we applied SBC ceRNA microarrays to screen for tumour-specific circRNA profiles in GISTs and identified that a total of 5,770 circRNAs and 1,815 mRNAs were differentially expressed in GISTs. Three significantly differential circRNAs (circ_0069765, circ_0084097, and circ_0079471) and their host genes (KIT, PLAT, and ETV1) were also verified in 68 pairs of GISTs and adjacent normal gastrointestinal tissues by qRT-PCR. A GIST-specific circRNA-miRNA-mRNA regulatory network analysis demonstrated that the specific KIT-related regulatory networks involved the three circRNAs, the circRNA host genes and three miRNAs (miR-142-5p, miR-144-3p and miR-485-3p), which may be key regulators of GISTs that could serve as molecular biomarkers and potential therapeutic targets for this malignant disease.

ncRNAs στο Σάρκωμα Καρσι (ΚΣ)



ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ncRNAs ΤΟΥ ΙΟΥ HHV8 ΚΑΙ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

- **IncPAN:** πολυλειτουργικό ρυθμιστικό μετάγραφο. Αλληλεπιδρώντας με τις ιικές και τις κυτταρικές πρωτεΐνες, ρυθμίζει την επανενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό του ιού, τη γονιδιακή έκφραση και την ανοσιακή απόκριση.
- Μέσω αυτού η πρωτεΐνη LANA αποκολλάται με τα ιικά επισώματα και επισυμβαίνει λυτική επανενεργοποίηση
- **Ρύθμιση των IncRNAs του ξενιστή από τα miRNAs του ιού**
- Το ιικά κωδικοποιούμενο **miR-K12-11** στοχεύει το σχετιζόμενο με την ογκογένεση Inc MALAT1
- **Άτερα ιικά κωδικοποιούμενα miRs** στοχεύουν τα σχετιζόμενα με την ογκογένεση Incs MEG3, ANRIL, UCA1
- Hsa_circ_0001400: circRNA του ξενιστή με πιθανή αντική επίδραση

ncRNAs στο Λειομυοσάρκωμα της μήτρας (ΛΜΜ)

Article

***Let-7* miRNA's Expression Profile and Its Potential Prognostic Role in Uterine Leiomyosarcoma**

Bruna Cristine de Almeida ¹, Laura Gonzalez dos Anjos ¹, Miyuki Uno ²,
Isabela Werneck da Cunha ^{3,4,5}, Fernando Augusto Soares ^{3,4,5}, Glauco Baiocchi ⁶,
Edmund Chada Baracat ¹ and Katia Candido Carvalho ^{1,*}

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΧΑΜΗΛΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ *Let-7* ΜΕ ΧΕΙΡΟΤΕΡΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

ncRNAs στο ΛΜΜ

Article

Oncomirs Expression Profiling in Uterine Leiomyosarcoma Cells

Bruna Cristine de Almeida , Natália Garcia, Giovana Maffazioli, Laura Gonzalez dos Anjos, Edmund Chada Baracat and Kátia Candido Carvalho *

Laboratório de Ginecologia Estrutural e Molecular (LIM 58), Disciplina de Ginecologia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP, BR Av. Dr Arnaldo 455, sala 4121, 05403-010 Cerqueira Cesar, São Paulo, Brazil; bruc_10@hotmail.com (B.C.d.A.); natalia.garciaft@gmail.com (N.G.); giovanamaffazioli@hotmail.com (G.M.); lauragonzalezanzos@gmail.com (L.G.d.A.); edmund.baracat@hc.fm.usp.br (E.C.B.)

* Correspondence: carvalhokc@gmail.com; Tel: +55-11-3061-7033

Received: 1 December 2017; Accepted: 21 December 2017; Published: 25 December 2017

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that act as regulators of gene expression at the post-transcriptional level. They play a key role in several biological processes. Their abnormal expression may lead to malignant cell transformation. This study aimed to evaluate the expression profile of 84 miRNAs involved in tumorigenesis in immortalized cells of myometrium (MM), uterine leiomyoma (ULM), and uterine leiomyosarcoma (ULMS). Specific cell lines were cultured and qRT-PCR was performed. Thirteen miRNAs presented different expression profiles in ULM and the same thirteen in ULMS compared to MM. Eight miRNAs were overexpressed, and five were underexpressed in ULM. In ULMS cells, five miRNAs exhibited an overexpression and eight were down-regulated. Six miRNAs (miR-1-3p, miR-130b-3p, miR-140-5p, miR-202-3p, miR-205-5p, and miR-7-5p) presented a similar expression pattern in cell lines compared to patient samples. Of these, only three miRNAs showed significant expression in ULM (miR-1-3p, miR-140-5p, and miR-7-5p) and ULMS (miR-1-3p, miR-202-3p, and miR-7-5p). Our preliminary approach identified 24 oncomirs with an altered expression profile in ULM and ULMS cells. We identified **four differentially expressed miRNAs** with the same profile when compared with patients' samples, which strongly interacted with relevant genes, including apoptosis regulator (BCL2), epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), insulin like growth factor 1 receptor (IGF1R), serine/threonine kinase (RAP1), receptor tyrosine kinase (MET), and bHLH transcription factor (MYCN). This led to alterations in their miRNA-target.

Review

The new horizon of liquid biopsy in sarcoma: the potential utility of circulating tumor nucleic acids

Junqiang Wei^{1,2,3}, Xinyue Liu^{1,2}, Ting Li^{1,2}, Peipei Xing^{1,2}, Chao Zhang^{1,2}, Jilong Yang^{1,2}✉

1. Department of bone and soft tissue tumor, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, 300060, China
2. National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, 300060, China.
3. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

✉ Corresponding author: Prof. Jilong Yang, PhD, MD, Phone: +86-18622221626; Fax: +86-22-23340123-1081; E-mail: yangjilong@tjmuch.com

© The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). See <http://ivyspring.com/terms> for full terms and conditions.

Received: 2019.12.07; Accepted: 2020.06.11; Published: 2020.07.09

OS: miR-542-3p, miR-221, miR-191, miR-421, miR-124, TUG1, UCA1

ES: miR-125b

XΣ: miR-181a

ΣΣ: miR-92b-3p, miR-99a-5p, miR-146b-5p, miR-148b-3p, miR-195-5p, miR-223-3p, miR-500b-3p, miR-505-3p

PM: miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-206

AMM: miR-199b-5p, miR-320a, miR-199a-3p, miR-126, miR-22

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!!!