

Wilm's Tümöründe Mikro-RNA Ların Önemi

The Importance of Micro-RNA's in Wilms Tumor

Aylin Orgen Çallı¹

¹İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 22 Haziran 2020

Kabul Tarihi/Accepted: 9 Eylül 2020

Yazışma Adresi: Aylin Orgen Çallı, İKÇÜ
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
e-mail: calliaylin@gmail.com

ORCID

Aylin Orgen Çallı

<https://orcid.org/0000-0003-4148-5924>

Öz

Wilm's tümörü, çocuklarda en sık görülen, diffüz anaplastik veya olumsuz histolojinin kötü prognozu temsil ettiği heterojen böbrek tümörüdür. Wilm's tümör patogenezinde çok sayıda faktör belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle hastalık daha ileri araştırmaların ilgi odağı olmaya devam etmektedir. MikroRNA'lar, transkripsiyon sonrası aşamada gen ekspresyonunu düzenleyen küçük, protein kodlamayan RNA molekülleridir. MikroRNA'ların kanser başlangıcı ve progresyonundaki rolü çoğu solid kanserde gösterilmiştir. Mikro RNA'lar ayrıca diagnostik potansiyele sahiptir ve mikroRNA hedefli tedavi, kanser tedavisinde önemli yer almaya aday olmaktadır. Wilm's tümöründe miR-17 ~ 92 kümesi, miR-185, miR-204 ve miR-483 gibi bazı kilit onkojenik veya tümör baskılayan mikro RNA'ların disregülasyonu belgelenmiştir. Bu çalışmada, Wilm's tümörünün gelişiminde disregüle mikroRNA'ların rolü hakkındaki mevcut kanıtlar özetlenecektir. Wilm's tümörünün klinik tanı ve prognozundaki olası etkileri de tartışılacaktır. Dolayısıyla yeni tedavi seçeneklerinin uygulanmasında gelecekteki yeri hakkında genel bir bakış sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Wilm's tümör, mikro-RNA, prognoz

Abstract

Wilm's tumor, the most common childhood renal cancer, is a heterogeneous renal tumor in which diffuse anaplastic or negative histology represents poor prognosis. In Wilm's tumor pathogenesis, a large number of factors remain uncertain. For this reason, the disease continues to be the focus of further research. MicroRNAs are small, protein-encoding RNA molecules that regulate gene expression at post-transcriptional stage. The role of microRNAs in cancer onset and progression has been demonstrated in most solid cancers. MicroRNAs also have a diagnostic potential, and microRNA-targeted treatment is a candidate for an important role in cancer treatment. In Wilm's tumor, dysregulation of certain key oncogenic or tumor suppressor microRNAs, such as miR-17 ~ 92 cluster, miR-185, miR-204, and miR-483 has been documented. In this study, we will summarize the current evidence about the role of dysregulated microRNAs in the development of the Wilm's tumor. The possible effects of MicroRNAs on the clinical diagnosis and prognosis of the Wilm's tumor will also be discussed. Thus, an overview of the future place of microRNAs in the implementation of new treatment options will be presented.

Key words: Wilm's tumor, micro-RNA, prognosis

GİRİŞ

Aynı zamanda nefroblastom olarak da bilinen Wilm's tümörü; çocuklarda en sık görülen böbrek tümörü olup, tüm pediatrik kanserlerin yaklaşık % 8'ini oluşturur (1-3). Wilm's tümörü genellikle 5 yaşından önce yapılan düzenli kontroller sırasında rastlantısal olarak tanı alır ve farklılaşmamış metanefrik prekürsörlerle ilişkilidir (4,5). Wilm's tümörü olan hastaların spesifik klinik semptomları yoktur ve bu durum da erken teşhisi güçleştirir (5,6). Wilm's tümürlü hastalarda genel sağkalım oranı % 90 civarındadır, ancak diffüz anaplastik veya olumsuz histolojiye sahip hastalar kötü prognoz gösterirler (7,8). Bununla birlikte, hayatta kalan hastaların % 25'i tanıdan sonra uzun yıllar ciddi kronik sağlık sorunları yaşamaktadır (9-10). Bu nedenle, Wilm's tümörünün tanısı, prognozu ve tedavisinde etkin bir gelişme sağlamak için moleküler ve hücresel mekanizmalarını araştırılmasına gerek bulunmaktadır.

Mikro RNA'lar, çoğunlukla hedef genlerin 3'-translasyona uğramayan bölgeleri ile dizilimini tamamlayan, post-transkripsiyonel aşamada gen ekspresyonunu negatif olarak regüle eden ve bu sayede gen ekspresyonunu düzenleyen 19-24 nükleotid uzunluğunda protein kodlamayan RNA'lardır (11). Mikro RNA'lar uzun primer transkript olarak transkripsiyona uğrar ve daha sonra RNase III enzim DROSHA tarafından çekirdekte öncü (prekürsör) mikroRNA'lara dönüştürülür (12). Exportin 5 proteini, öncü (prekürsör) mikroRNA'ların çekirdekte sitoplazmaya transferini düzenler. Öncül mikroRNA'ların saç tokası yapısının DICER olarak adlandırılan ikinci bir RNase III enzimi tarafından kesilmesi işlemi bir mikro RNA dupleksine neden olur (13). Çift katlı mikroRNA'lar gevşer ve fonksiyonel zincir, RNA tarafından tetiklenen susturma kompleksi enzimine yüklenir ve bu enzim, mikroRNA'yı mesajcı RNA'daki tamamlayıcı sekansa yönlendirir (14). Hedef mRNA ile miRNA kılavuz zinciri arasındaki tamamlayıcı eşleşmenin derecesine bağlı olarak ya doğrudan RNA bozunumu ya da protein translasyonunun inhibisyonu gerçekleşir (15).

MikroRNA'lar kanser gelişimini de içeren çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynarlar. Mikro RNA'ları kodlayan genler sıklıkla tipik olarak kanserle ilişkili kırılğan bölgelerde veya genomik bölgelerde bulunurlar (16). Kronik lenfositik lösemi ile miR-15 ve miR-16 ekspresyonundaki arasındaki doğrudan ilişki ilk kez 2002 yılında Calin et al. tarafından ortaya konulmuştur (17). İlk sonuçları takiben, çeşitli tümör türlerinde kanser gelişiminde yer alan diğer birçok

mikroRNA tespit edilmiştir (18). MiRNA'lar, normal renal gelişim, homeostaz ve fizyolojik fonksiyonlar açısından önemli bir yere sahiptir. Çalışmalardan elde edilen veriler, miRNA'ların kronik böbrek hastalıkları, polikistik böbrek hastalığı, renal fibroz ve böbrek kanseri gibi birçok böbrek hastalığının patogeneğinde önemli rol oynadıklarını göstermektedir (19-23). Sonuç olarak çalışma verileri, Wilm's tümöründe miRNA'ların önemli patojenik rolleri üstlenebileceğine, tanısal veya terapötik araçlar olarak mikroRNA'ların potansiyel klinik uygulamalarına ışık tutabileceğine işaret etmektedir.

Bu makalenin amacı, mikroRNA'ların tanısal ve prognostik belirteçler olarak potansiyellerini tanımlamak ve gelecekteki tedavi hedefleri olma fizibilitesini belirleyerek mikroRNA'ların Wilm's tümör patogenezindeki rolüne derinlemesine bir bakış açısı sunmaktır.

WILMS TÜMÖRÜNDE MI-RNA EKSPRESYON PATERNİ

MiRNA profili ve qRT-PCR kullanan birçok çalışma, Wilm's tümürlü hastaların dokularında ve serumlarında önemli disregüle miRNA'ları tanımlamıştır. Artan sayıda çalışma verileri, Wilm's tümöründe disregüle miRNA'ların patojenik rolünü ortaya koymuş ve potansiyel tanısal ve terapötik hedefler olarak klinik kullanımlarına ışık tutmuşlardır. Bununla birlikte, Wilm's tümöründe miRNA'ların fonksiyonel rolleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır. MiRNA'lar, hücre proliferasyonunu, göçünü ve apoptozu düzenleyerek Wilm's tümör gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlayabilmektedir. Aynı zamanda miR-17 ~ 92 kümesi olarak da bilinen Oncomir-1, kromozom 13'te yer alan mikroRNA'ların onkogenik bir kümesidir (24-25). Oncomir-1'in upregülasyonu tümörlerde hücre proliferasyonunu hızlandırabilmektedir (26). Bir transkripsiyonel aktivatör olarak görev yapan E2F3; mesane, prostat ve akciğer kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser türünde aşırı eksprese edilmektedir (27,28). Bir transkripsiyonel aktivatör olarak görev yapan E2F3'ün in vitro olarak oncomir-1 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (29). Kort et al. E2F3 aktivasyon signatürünün Wilm's tümöründe sıklıkla gözlemlendiğini, ancak diğer böbrek kanseri tiplerinde rastlanmadığını tespit etmişlerdir (30). MiRNA'ların ekspresyon profil analizi ayrıca, miR-92, miR-17-5p ve miR-20a dahil olmak üzere oncomir-1 ailesi üyelerinin, normal böbrek dokuları ve diğer böbrek kanseri türleri ile karşılaştırıldığında Wilm's tümöründe upregüle edildiğini göstermiştir.

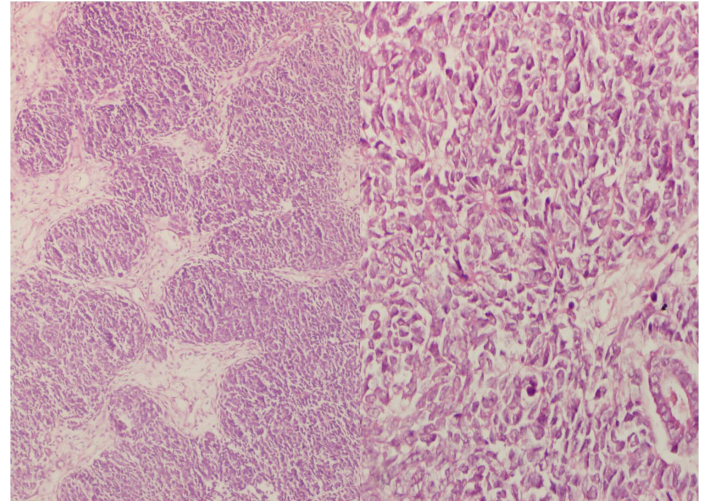
Bu sonuçlar birlikte ele alındığında, E2F3-oncomir-1 ekseninin aberran aktivasyonunun Wilm's tümöründe onkojenik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yüksek riskli Wilm's tümör olgularında up regüle edilen miR-483.5p, kromozom 11p15 üzerindeki IGF2 geninin intron 2'sinde yer almaktadır IGF2'nin ekspresyonu, Wilm's tümörigenezinde özellikle önemli bir role sahiptir (31). MiR-483-3p, Wilm's tümörünün %100'ünde ve kolon, göğüs ve karaciğer kanserlerinin % 30'unda upregüle edilmektedir (32). Fetal büyüme faktörü olan IGF2'nin hücre proliferasyonunu artırdığı ve tümör gelişimini desteklediği görülmüştür (33). Buna ek olarak, Wilm's tümörüne yatkınlık sergileyen Beckwith-Wiedemann sendromunda da aberran IGF2 ekspresyonu gösterilmiştir (34). IGF2 ekspresyonu, Wilm's tümöründe anormal biçimde artmıştır (35).

Artan sayıda çalışmalar, miR-483-3p'nin IGF2 ile birlikte regüle edildiğini ortaya koymuştur. MiR-483-3p, pro-apoptotik proteini BBC3/PUMA'yı hedefleyebilir ve tümör hücrelerini apoptoza karşı koruyabilir. Bu kanıtlar, miR-483-3p'nin potansiyel bir terapötik hedef olarak görev yapabileceği, Wilm's tümöründe miR-483-3p'nin otonom onkogen olarak işlev görebileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada; Liu et al. (36) primer Wilm's tümörünün bir miRNA taramasını gerçekleştirmiş ve miR-483-5p'nin spesifik aşırı ekspresyonunu saptamıştır. Daha önceki bir çalışmada; miR-483-5p'nin Wilm's tümöründe kötü prognozu öngörebileceğini göstermiştir (37). IGF2 ilginç biçimde miR-483-5p tarafından transkripsiyonel olarak aktive edilebilmektedir. Bu sonuçlar; miR-483-3p'nin IGF2 ile koopere olabileceği sonucuna götürmekte ve miR-483-5p ve IGF2 arasında fonksiyonel bir pozitif geri feed-back döngüsünün varlığını düşündürmektedir.

Meishomeobox 1 (MEIS1), HOX sınıfı proteinler için bir kofaktördür ve embriyogenez sırasında büyüme ve farklılaşmayı düzenler (38). MEIS1'in Wilm's tümörü modelinde ve fetal böbreklerde upregüle edildiği gösterilmiştir (39). Koller et al. (40) Wilm's tümörü bulunan 23 olguda MEIS1'in bir upstream düzenleyici olarak öngörülen miR-204 ekspresyon seviyelerini qRT-PCR kullanarak incelemişlerdir. Normal böbrek parankimi ile karşılaştırıldığında; MiRNA-204 ekspresyonu tüm Wilm's tümör numunelerinde belirgin olarak azalmıştır. Buna ek olarak, MEIS1'in mRNA'sı 21 Wilm's tümöründen 18'inde artmıştır. Bu veriler ışığında; miR-204 down regülasyonunun Wilm's tümörünün gelişiminde rol alabileceği düşünülmektedir. SIX 1 homeobox proteininin miR-185'in direkt hedefi olduğu; Wilm's tümöründe ve normal kontrol böbrek dokularında miR-185 ile ters

korelasyon sergilediği gösterilmiştir (41). Buna ek olarak; miR-185 hücre proliferasyonunu in vitro olarak inhibe etmiş ve diğer kanser türlerinde in vivo tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir (42,43). Bu veriler birlikte ele alındığında, miR-185'in Wilm's tümöründe SIX1'i regüle ederek tümör baskılayıcı işlev ortaya koyabileceği görülmüştür.

Wilm's tümörü olan hastaların serum ve dokularında disregüle miRNA'ların ekspresyonu gösterilmiştir. Wilm's tümör hücre hattında toplam 71 miRNA'nın up regülasyonu sözkonusuyken, 59 adet down regüle miRNA ise dikkati çekmektedir. Özetle; Wilm's tümöründe miR-17 ~ 92 kümesi, miR-185, miR-204 ve miR-483 gibi bazı kilit onkojenik veya tümör baskılayan mikro RNA'ların disregülasyonu belgelenmiştir (44). SIOP protokolüne göre; Wilm's tümörünün standart tedavisi, ameliyat öncesi kemoterapi ve takiben nefrektomidir. Wilm's tümörlerinin çoğunda bu tür bir tedavi önemli ölçüde tümör regresyonuna sağlamakla birlikte, vakaların belli bir kısmında tedaviye cevap tam değildir. Kemoterapi sonrası bazı vakalarda blastemal doku (Şekil 1) varlığını korur, bunlar yüksek riskli blastemal vakalar olarak sınıflandırılır ve bu tümörler daha kötü prognozludur (45). Wilm's tümör tedavisinde kemoterapiye dirence neden olabilen moleküler mekanizmalar hakkında çok net bilgiler bulunmamaktadır. Daha önceki birçok çalışma, Wilm's tümörü vakalarında tedavi öncesi ve sonrası histolojik özelliklerin değerlendirilmesine odaklanmıştır (46,47). Barroca çalışmasında, tedavi sonrası ağırlıklı olarak yüksek riskli tümörler, önemli



Şekil 1. Wilm's tümöründe blastemal component (H&E x10, x40)

oranda blastemal komponente ve daha az nekroz veya apoptoza sahiptir ve bu halleriyle tedavi öncesi vakalarla uyum göstermektedir. Bu fenomeni açıklamak için Barroca, Wilm's tümöründe iki tip blastemin meydana gelebileceğini ve bu tiplerin her birinin farklı kemoterapötik duyarlılıklar, proliferatif özellikler ve apoptoz veya nekroza neden olabilecek özellikler sergileyebileceğini öne sürmüştür (47). Ancak, bugüne kadar bu teoriyi doğrulayan hiçbir moleküler analiz yapılmamıştır.

Bir çalışmada, orta riskli vakalardan izole edilen tedavi sonrası yüksek riskli vakalarda baskın blastemal bileşen arasında miRNA profillerinin doğrudan karşılaştırılması gerçekleştirilmiş ve yüksek riskli vakalarda 10 miRNA'nın önemli ölçüde upregüle olduğu tespit edilmiştir. Yüksek riskli blastemada miRNA 106b ve miR-25'in upregülasyonu özellikle ilgi çekicidir. Bu miRNA'lar, miR-106b~25 kümesinin üyesidir, bir dizi önemli tümör baskılayıcı yolağı doğrudan hedeflediği tespit edilen Mcm7 geninin intron 13'ünde yer alırlar ve bu nedenle yüksek riskli blastemal bölgelerde hücrel proliferasyonun aktivasyonunda rol oynayabilmektedir (48). Örneğin, miR-106b doğrudan Retinoblastoma [RB], tümör baskılayıcı gen PTEN (49), ayrıca siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21/CDKN1A (50) ve proapoptotik Bcl-2 aile üyesi BCL2L11 [Bim] 'i hedefler (48). Burada tanımlanan miR-106b'nin aşırı ekspresyonu ile bu yolaklardan birinin bile baskılanması, azaltılmış apoptoz ile yüksek proliferatif bir blasteme yol açma potansiyeline sahiptir ve bu nedenle yüksek riskli durumlarda bu blastemal bileşenin kalıcı ve hacimli doğasına katkıda bulunabilir. Başka bir çalışmada ise, miR-203a ve miR-184'ün down regülasyonunun blastemal Wilm's tümörlerinin patogeneğinde olası önemli bir role sahip olduğu vurgulanmaktadır (51).

Son dönemde yapılan birkaç çalışma, kemoterapiye moleküler yanıtta miRNA'ların önemli bir rol oynadığını ve çeşitli miRNA'ların bir dizi kanser tipinde kemoterapi dirençli fenotiplerle ilişkilendirildiğini göstermektedir (52,53). Değişen kemoterapi duyarlılığı düzeyleri; mRNA hedefleri üzerinde miRNA'nın up veya down regülasyonunun etkisi ve müteakip protein ekspresyonu ile açıklanabilir. Bu durum, sağkalım yolaklarının düzensizliği, apoptotik kabiliyetler, spesifik ilaç hedeflendirmeleri, DNA onarım sistemleri veya ilaç metabolizması yoluyla antikanser ajanlara hücrel yanıtı etkileyebilir (54,55). Bununla birlikte, aynı zamanda miRNA'ların kemoterapi direncindeki rolünün karmaşık olduğu ve miRNA'ların sıklıkla farklı kanser türlerinde benzer antikanser ajanlara karşı zit

etkilere sahip oldukları görülmüştür (56). Che et al. (57) nın miR-483-3p'nin Wilm's tümör proliferasyonu, kemosenitivitesi, metastaz potansiyeli üzerindeki rolünü inceledikleri çalışmasında; miR-483-3p'nin BAX ve Bcl-2 ekspresyonunu düzenleyerek Wilm's tümör hücrelerinde doksorubisin ile indüklenen apoptozu inhibe ettiği ve dolayısıyla miR-483-3p'nin, doksorubisin tedavisinden sonra Wilm's tümör hücrelerinin duyarlılığını azalttığı vurgulanmaktadır. Ayrıca miR-483-3p'nin Wilm's tümör proliferasyon ve progresyonunda önemli roller oynadığına, Wilm's tümöründe kemoterapi yanıtını tahmin etmede potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak hizmet edebileceği işaret edilmektedir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, Wilm's tümör olgularında miR-92a-3p'nin down regüle edildiği ve akciğer metastazı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, miR-92a-3p'nin, NOTCH1'i hedefleyerek Wilm's tümörünün ilerlemesini bloke ettiği vurgulanmaktadır (58). Benzer bir çalışmada ise; miR-539'un JAG1-Notch 1/3 ekspresyonunu baskılayarak WT hücrelerinin proliferasyonunu ve metastaz potansiyelini inhibe ettiğini gösterilmiştir (59). Zhang L et al. nın (60) Wilm's tümöründe yer alan anahtar mikroRNA'ların belirlenmesine yönelik geniş kapsamlı biyoinformatik analiz çalışmasında ise, miR-200b/WASF3, miR-429/WASF3 and miR-30c-2/MARCKSL1 yolaklarının önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Farklı olarak eksprese olan miRNA'lardan birinin, Wilm's tümör hastalarında kemoterapiye yanıtın belirlenmesinde anahtar bileşen olabilmesi muhtemeldir. Tedavi öncesi biyopsi örneklerinde tanımlanabilen miRNA belirteçlerinin, olası ilaç direncinin erken tahminine izin verebileceği ve tedaviye yanıt vermeyen Wilm's tümörlü hastalarda mevcut rejimlerin ihtiyaca yönelik kişiselleştirilmesine yönelik önemli bir adım olabileceği yönündedir.

Sonuç olarak; Wilm's tümörü, çocuklarda görülen en yaygın böbrek kanserlerinden biridir. Bununla birlikte, spesifik semptomların olmaması ve patojenik mekanizmalarının belirsiz doğasından dolayı tanısı klinik bir zorluk olarak varlığını korumaktadır. MiRNA'lar birçok hastalıkta, özellikle de kanserlerde önemli rol oynarlar. Artan kanıtlar, Wilm's tümöründe disregüle edilmiş miRNA'ların patojenik rolünü ortaya koymuş ve potansiyel tanısız ve terapötik hedefler olarak klinik kullanımlarına ışık tutmuşlardır. MiRNA profili ve qRT-PCR kullanan birçok çalışma, Wilm's tümörlü hastaların dokularında ve serumlarında önemli disregüle miRNA'ları tanımlamıştır. Bununla

birlikte, Wilm's tümöründe miRNA'ların fonksiyonel rolleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır. MiRNA'lar, hücre proliferasyonunu, göçünü ve apoptozu düzenleyerek Wilm's tümör gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlayabilmektedirler. Wilm's tümörü tedavisi, onkojenik miRNA'ları hedefleyerek veya tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonu ile sağlanabilir. Bununla birlikte, Wilm's tümöründe miRNA temelli tanı ve tedavilerin klinik potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için daha başka transkripsiyonel çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Aylin Orgen Çallı, İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Yeşilyurt / İzmir, Türkiye

Telefon: 0530 4151073

e-mail: calliaylin@gmail.com

KAYNAKLAR

- Gleason JM, Lorenzo AJ, Bowlin PR, et al. Innovations in the management of Wilm's' tumor. Ther Adv Urol 2014;6:165-76.
- Zhang J, Guo F, Wang L, et al. Identification of apolipoprotein C-I as a potential Wilms' tumor marker after excluding inflammatory factors. Int J Mol Sci 2014;15(9):16186-95.
- Gaetan G, Ouimet A, Lapierre C, et al. Neuroblastoma presenting like a Wilm's' tumor with thrombus in inferior vena cava and pulmonary metastases: A case series. SpringerPlus 2014;3:351.
- Guruprasad B, Rohan B, Kavitha S, et al. Wilm's tumor: Single centre retrospective study from South India. Indian J Surg Oncol 2013;4:301-4.
- Baskaran D. Extrarenal teratoid Wilm's' tumor in association with horseshoe kidney. Indian J Surg 2013;75:128-32.
- Malogolowkin M, Spreafico F, Dome JS, et al. Incidence and outcomes of patients with late recurrence of Wilm's' tumor. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1612-5.
- Amirian ES. The role of hispanic ethnicity in pediatric Wilm's' tumor survival. Pediatr Hematol Oncol 2013;30:317-27.
- Zhang LJ, Liu W, Gao YM, et al. The expression of p16 and stat3 might predict progression and unfavorable prognosis in Wilm's' tumor. Biochem Biophys Res Commun 2013;435:408-13.
- Perrino CM, Wang JF, Chen AC, et al. Adult Wilm's tumor metastatic to the lung: Endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 2014;42:950-5.
- Lee SH, Bae MH, Choi SH, et al. Wilm's' tumor in a horseshoe kidney. Korean J Urol 2012;53:577-80.
- Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004;116(2):281-97.
- Fabbri M, Croce CM, Calin GA. MicroRNAs. Cancer J 2006;14(1):1-6.
- Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, et al. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. Nature 2005;436(7051):740-4.
- Zeng Y. Principles of micro-RNA production and maturation. Oncogene 2006;25(46): 6156-62.
- Pillai RS, Bhattacharyya SN, Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: How many mechanisms? Trends Cell Biol 2007;17(3):118-26.
- Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(9):2999-3004.
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(24):15524-9.
- Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer 2006;6(11):857-66.
- Lu R, Ji Z, Li X, et al. Mir-145 functions as tumor suppressor and targets two oncogenes, angpt2 and nedd9, in renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2014;140:387-97.
- Wang Y, Lu X, He J, et al. Influence of erythropoietin on microvesicles derived from mesenchymal stem cells protecting renal function of chronic kidney disease. Stem Cell Res Ther 2015;6:100.
- Sole C, Cortes-Hernandez J, Felip ML, et al. Mir29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis. Nephrology, dialysis, transplantation: Official publication of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association 2015;30:1488-96.
- Wei Q, Mi QS, Dong Z. The regulation and function of microRNAs in kidney diseases. IUBMB life 2013;65:602-14.
- Sun L, Zhu J, Wu M, et al. Inhibition of mir199a-5p reduced cell proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeting cdkn1c. Medical science monitor: International medical journal of experimental and clinical research 2015;21:195-200.
- Brockway S, Zeleznik-Le NJ. Wee1 is a validated target of the microRNA mir-17-92 cluster in leukemia. Cancer Genet 2015;208:279-87.
- Battistella M, Romero M, Castro-Vega LJ, et al. The high expression of the microRNA 17-92 cluster and its paralogs, and the downregulation of the target gene PTEN, is associated with primary cutaneous b-cell lymphoma progression. J Invest Dermatol 2015;135:1659-67.
- Zhu H, Han C, Lu D, et al. Mir-17-92 cluster promotes cholangiocarcinoma growth: Evidence for PTEN as downstream target and il-6/stat3 as upstream activator. Am J Pathol 2014;184:2828-39.
- Libertini SJ, Chen H, Al-Batiana B, et al. The interleukin 6 receptor is a direct transcriptional target of e2f3 in prostate tumor derived cells. The Prostate 2012;72:649-60.
- Ren XS, Yin MH, Zhang X, et al. Tumor-suppressive microRNA-449a induces growth arrest and senescence by targeting e2f3 in human lung cancer cells. Cancer Lett 2014;344:195-203.
- Woods K, Thomson JM, Hammond SM. Direct regulation of an oncogenic micro-RNA cluster by e2f transcription factors. J Biol Chem 2007;282:2130-4.
- Kort EJ, Farber L, Tretiakova M, et al. The e2f3-oncomir-1 axis is activated in Wilm's' tumor. Cancer Res 2008;68:4034-8.
- Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library

- sequencing. *Cell* 2007;129:1401-14.
32. Veronese A, Lupini L, Consiglio J, et al. Oncogenic role of mir-483-3p at the *igf2/483* locus. *Cancer Res* 2010;70:3140-9
 33. Dong Y, Li J, Han F, et al. High *igf2* expression is associated with poor clinical outcome in human ovarian cancer. *Oncol Reports* 2015;34:936-42.
 34. De Crescenzo A, Coppola F, Falco P, et al. A novel microdeletion in the *igf2/h19* imprinting centre region defines a recurrent mutation mechanism in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Med Genet* 2011;54:e451-4.
 35. Hu Q, Gao F, Tian W, et al. *Wt1* ablation and *igf2* upregulation in mice result in Wilm's' tumors with elevated *erk1/2* phosphorylation. *J Clin Invest* 2011;121:174-83.
 36. Liu M, Roth A, Yu M, et al. The *igf2* intronic mir-483 selectively enhances transcription from *igf2* fetal promoters and enhances tumorigenesis. *Genes Dev* 2013;27: 2543-8.
 37. Watson JA, Bryan K, Williams R, et al. MiRNA profiles as a predictor of chemoresponsiveness in Wilm's' tumor blastema. *PLoS One* 2013;8:e53417.
 38. Chen JL, Li J, Kiriluk KJ, et al. Deregulation of a *hox* protein regulatory network spanning prostate cancer initiation and progression. *Clinical cancer research: An official journal of the American Association for Cancer Research* 2012;18:4291-302.
 39. Dekel B, Metsuyanım S, Schmidt-Ott KM, et al. Multiple imprinted and stemness genes provide a link between normal and tumor progenitor cells of the developing human kidney. *Cancer research* 2006;66:6040-9.
 40. Koller K, Pichler M, Koch K, et al. Nephroblastomas show low expression of *micror-204* and high expression of its target, the oncogenic transcription factor *meis1*. *Pediatr Dev Pathol* 2014;17:169-75.
 41. Imam JS, Buddavarapu K, Lee-Chang JS, et al. *Microrna-185* suppresses tumor growth and progression by targeting the *six1* oncogene in human cancers. *Oncog* 2010;29:4971-9.
 42. Qadir XV, Han C, Lu D, et al. *Mir-185* inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting the *dnmt1/pten/akt* pathway. *Am J Pathol* 2014;184:2355-64.
 43. Tan Z, Jiang H, Wu Y, et al. *Mir-185* is an independent prognosis factor and suppresses tumor metastasis in gastric cancer. *Mol Cell Biochem* 2014;386:223-31.
 44. Yu X, Li Z, Chan MT, et al. The roles of microRNAs in Wilm's' tumors. *Tumour Biol* 2016;37(2):1445-50.
 45. Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilm's' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 2000;27:443-54.
 46. Zuppan CW, Beckwith JB, Weeks DA, et al. The effect of pre-operative therapy on the histologic features of Wilm's' tumor. An analysis of cases from the Third National Wilm's' Tumor Study. *Cancer* 1991;15:385-94.
 47. Barroca H. Nephroblastoma is a success of paediatric oncologic therapy. How further can we go? Results of a cyto-histologic correlation study. *Diagn Cytopathol* 2010;477-81.
 48. Petrocca F, Visone R, Onelli MR, et al. *E2F1*-regulated microRNAs impair *TGFbeta*-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. *Cancer Cell* 2008;13:272-86.
 49. Poliseno L, Salmena L, Riccardi L, et al. Identification of the *miR-106b~25* microRNA cluster as a proto-oncogenic *PTEN*-targeting intron that cooperates with its host gene *MCM7* in transformation. *Sci Signal* 2010;3:ra29-56.
 50. Ivanovska I, Ball AS, Diaz RL, et al. MicroRNAs in the *miR-106b* family regulate *p21/CDKN1A* and promote cell cycle progression. *Mol Cell Biol* 2008;28:2167-74.
 51. Buglyó G, Magyar Z, Görbe ER, et al. Quantitative RT-PCR-based miRNA profiling of blastemal Wilms' tumors from formalin-fixed paraffin-embedded samples. *J Biotechnol* 2019;10;298:11-15.
 52. Allen KE, Weiss GJ. Resistance may not be futile: MicroRNA biomarkers for chemoresistance and potential therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2010;9:3126-36.
 53. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, et al. Implication of microRNAs in drug resistance for designing novel cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2010;13:57-66.
 54. Zheng T, Wang J, Chen X, et al. Role of microRNA in anticancer drug resistance. *Int J Cancer* 2010;126:2-10.
 55. Giovannetti E, Erozcenci A, Smit J, et al. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs (miRNAs) in anticancer drug resistance and implications for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:103-22.
 56. Blower PE, Verducci JS, Lin S, et al. MicroRNA expression profiles for the NCI-60 cancer cell panel. *Mol Cancer Ther* 2007;6:1483-91.
 57. Che G, Gao H, Tian J, et al. *MicroRNA-483-3p* promotes proliferation, migration, and invasion and induces chemoresistance of Wilms' Tumor Cells. *Pediatr Dev Pathol Mar-Apr 2020;23(2):144-51.*
 58. Zhu S, Zhang L, Zhao Z, et al. *MicroRNA-92a-3p* inhibits the cell proliferation, migration and invasion of Wilms tumor by targeting *NOTCH1*. *Oncol Rep* 2018;40(2):571-8.
 59. Su H, Wang X, Son J, et al. *MicroRNA-539* inhibits the progression of Wilms' Tumor through downregulation of *JAG1* and *Notch1/3*. *Cancer Biomark* 2019;24(1):125-33.
 60. Zhang L, Gao X, Zhou X, et al. Identification of key genes and microRNAs involved in kidney Wilms tumor by integrated bioinformatics analysis. *Exp Ther Med.* 2019;18(4):2554-64.