

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*

BİDGE Yayınları

Moleküler Düzeyde Yenilikçi Yaklaşımlar

Editör: İDRİS ARSLAN

ISBN: -

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: -

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

MİRNA-210: HİPOKSİYE DUYARLI MİKRORNA’NIN TEMEL MEKANİZMALARI VE BİYOLOJİK ROLÜ	1
--	---

MERVE KILIÇ

BÖLÜM 0

miRNA-210: HİPOKSİYE DUYARLI MİKORNA'NIN TEMEL MEKANİZMALARI VE BİYOLOJİK ROLÜ

MERVE KILIÇ¹

Giriş

MikroRNA'lar (miRNA), yaklaşık 19-24 nükleotit uzunluğunda, protein kodlamayan kısa RNA molekülleri olup gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyen önemli biyomoleküller arasında yer almaktadır. Bu küçük düzenleyici moleküller, hedef mRNA'ya bağlanarak translasyonu baskılayabilir veya mRNA'nın yıkımına neden olabilir ve böylece hücresel süreçlerin hassas bir şekilde kontrol edilmesini sağlar. Günümüzde miRNA'ların hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, apoptoz ve metabolik denge gibi temel biyolojik süreçlerde kritik roller üstlendiği geniş ölçüde kabul edilmektedir (Guan et al., 2019; Khalilian et al., 2023).

¹ Öğr. Gör., Doğu Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Anestezi, İstanbul/Türkiye,
ORCID ID: 0000-0003-2351-2511, mersah06@gmail.com

miRNA-210, hipoksiye yanıt olarak en güçlü ve en tutarlı şekilde indüklenen mikroRNA'lardan biri olup literatürde "hypoxamir" olarak tanımlanmaktadır. Hipoksik koşullar altında hipoksiye duyarlı transkripsiyon faktörlerinin, özellikle de HIF-1 α aktivasyonu ile miRNA-210 ekspresyonunda belirgin bir artış gözlenmektedir (Cretu et al., 2025). Bu artış, hücrelerin düşük oksijen ortamına adaptasyonunu kolaylaştıran moleküler yanıtların önemli bir parçasıdır. Nitekim miRNA-210'un mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesi, enerji üretiminin yeniden programlanması ve hücresel sağkalımın desteklenmesi gibi süreçlerde aktif rol oynadığı gösterilmiştir (Alonaizan et al., 2025; Guan et al., 2019).

Bunun yanı sıra miRNA-210'un yalnızca hücre içi mekanizmalarla sınırlı kalmayıp, dolaşımda stabil bir şekilde bulunabilmesi dikkat çekicidir. Serum ve plazmada ölçülebilir olması, bu molekülün non-invaziv biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini artırmaktadır (Goyal et al., 2025). Ayrıca farklı moleküler hedefler aracılığıyla metabolizma, anjiyogenez ve hücresel stres yanıtlarını etkileyebilmesi, miRNA-210'un pleiotropik biyolojik etkilerini ortaya koymaktadır (Khalilian et al., 2023).

miRNA-210'un biyolojik etkileri her durumda koruyucu ya da faydalı değildir. Bu mikroRNA, fizyolojik koşullarda hücresel adaptasyonu destekleyerek homeostazın korunmasına katkı sağlarken, patolojik süreçlerde özellikle tümör mikroçevresinde hücre sağkalımını artırarak hastalık progresyonuna da katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle miRNA-210'un etkileri bağlama bağımlı (context-dependent) olup, bulunduğu biyolojik ortam ve hücresel durum tarafından belirlenmektedir (Camps et al., 2008; Chan et al., 2009).

Bu kitap bölümünde, miRNA-210'un biyogenezi, regülasyon mekanizmaları ve hücresel fonksiyonları güncel literatür ışığında ele

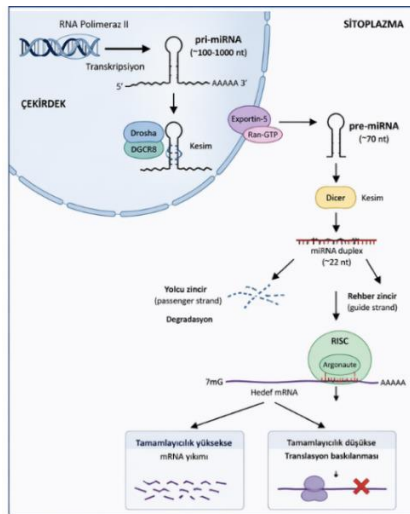
alınarak, bu molekülün hipoksiye adaptasyondaki merkezi rolü bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilecektir.

Biyogenez ve Etki Mekanizması

MikroRNA'ların biyogenezi, gen ekspresyonunun ince ayarlı düzenlenmesini sağlayan çok katmanlı ve yüksek derecede kontrol edilen bir süreçtir. Bu süreç, RNA polimeraz II tarafından transkribe edilen birincil mikroRNA transkriptleri (pri-miRNA) ile başlar. Pri-miRNA'lar, 5' kap yapısı ve poli(A) kuyruğu içerebilen, birkaç yüz nükleotit uzunluğunda moleküller olup karakteristik saç tokası (hairpin) yapıları sayesinde işlenme için tanınır. Bu yapıların stabilitesi ve sekans özellikleri, sonraki basamakların doğruluğu açısından belirleyicidir (Ha & Kim, 2014).

miRNA biyogenezi çok basamaklı bir süreçtir ve çekirdek ile sitoplazma arasında gerçekleşir (Şekil 1).

Şekil 1. miRNA biyogenezi ve etki mekanizması. Pri-miRNA'nın Drosha ve Dicer enzimleri ile işlenmesi ve RISC kompleksi aracılığıyla hedef mRNA'nın baskılanması şematik olarak gösterilmiştir. (Not: Şekil, güncel literatür bilgileri temel alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur.)



Çekirdekte gerçekleşen ilk işlenme basamağında pri-miRNA, Drosha ve kofaktörü DGCR8 tarafından kesilerek yaklaşık 60-70 nükleotit uzunluğunda prekürsör miRNA (pre-miRNA) formuna dönüştürülür. Bu işlem yalnızca bir kesim olayı değil, aynı zamanda miRNA'nın hangi dizisinin fonksiyonel olacağını belirleyen bir seçim sürecidir. Drosha kompleksinin kesim doğruluğundaki küçük değişiklikler dahi hedef özgüllüğünü etkileyebilir. Oluşan pre-miRNA, nükleer porlar aracılığıyla sitoplazmaya taşınmadan önce Exportin-5/Ran-GTP sistemi tarafından tanınarak aktif şekilde taşınır (Treiber et al., 2019).

Sitoplazmaya ulaşan pre-miRNA, ikinci bir RNaz III enzimi olan Dicer tarafından işlenir ve yaklaşık 19-24 nükleotit uzunluğunda çift iplikli bir miRNA duplexi oluşturulur. Dicer sadece kesim yapmakla kalmaz, aynı zamanda hangi ipliğin fonksiyonel olacağını belirleyen termodinamik asimetriyi de etkiler. Oluşan duplex yapıdan rehber zincir (guide strand) seçilerek RNA-induced silencing complex (RISC) içerisine yüklenirken, yolcu zincir (passenger strand) genellikle degradasyona uğrar. Bu seçim süreci, miRNA'nın hangi hedefleri düzenleyeceğini doğrudan belirlediği için kritik öneme sahiptir (Bartel, 2018).

RISC kompleksi içinde yer alan Argonaute proteinleri, miRNA'nın hedef mRNA'yı tanımasını ve bağlanmasını sağlar. Bu etkileşim çoğunlukla hedef mRNA'nın 3' untranslated region (3' UTR) bölgesinde gerçekleşir ve özellikle miRNA'nın "seed" bölgesi (2-8. nükleotitler) bağlanma özgüllüğünü belirleyen temel unsurdur. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar, bağlanmanın yalnızca 3' UTR ile sınırlı olmayıp bazı durumlarda 5' UTR ve kodlayıcı bölgelerde de gerçekleşebileceğini göstermektedir (O'Brien et al., 2018).

miRNA-mRNA etkileşiminin fonksiyonel sonucu, bağlanma derecesine bağlı olarak farklılık gösterir. Yüksek derecede tamamlayıcılık durumunda Argonaute aracılı endonükleolitik kesim

gerçekleşir ve hedef mRNA hızlı bir şekilde parçalanır. Daha yaygın olan kısmi eşleşme durumunda ise translasyon baskılanır; bu süreç genellikle ribozom bağlanmasının engellenmesi, poli(A) kuyruğunun kısalması (deadenilasyon) ve kap yapısının uzaklaştırılması (decapping) gibi mekanizmalarla mRNA stabilitesinin azaltılması ile sonuçlanır. Bu pleiotropik düzenleme, protein sentezinin hücresel ihtiyaçlara göre dinamik biçimde ayarlanmasına olanak tanır (O'Brien et al., 2018; Treiber et al., 2019).

MikroRNA biyogenezi ve etki mekanizması, yalnızca lineer bir işleme süreci değil, aynı zamanda çok sayıda kontrol noktasını içeren entegre bir düzenleyici ağıdır. Bu sistem, hücrelerin çevresel değişikliklere hızlı yanıt verebilmesini sağlayarak gen ekspresyonunun hassas ve geri dönüşümlü şekilde kontrol edilmesine katkıda bulunur.

miRNA-210'un Regülasyonu

miRNA-210'un ekspresyonu, özellikle oksijen düzeylerindeki değişimlere duyarlı bir düzenleme ağı tarafından kontrol edilir ve bu yönüyle hipoksiye adaptasyonun en belirgin moleküler göstergelerinden biri olarak kabul edilir. Düşük oksijen koşullarında hücre içi oksijen sensörlerinin inhibisyonu ile birlikte HIF-1 α stabil hale gelir ve nükleusta birikerek transkripsiyonel aktivite kazanır. Stabilize olan HIF-1 α , HIF-1 β ile heterodimer oluşturarak hedef genlerin promotör bölgelerinde yer alan hipoksi yanıt elementlerine (HRE) bağlanır ve çok sayıda genin ekspresyonunu aktive eder (Semenza, 2012).

miRNA-210, bu hipoksi yanıt genleri arasında en tutarlı şekilde indüklenenlerden biridir. HIF-1 α 'nın miRNA-210 geninin promotör bölgesindeki HRE dizilerine doğrudan bağlanması, bu mikroRNA'nın transkripsiyonunu belirgin biçimde artırır. Bu durum, miRNA-210'un hipoksiye özgü bir "effektör molekül" olarak görev

yaptığını göstermektedir. Deneysel çalışmalar, HIF-1 α aktivasyonunun baskılanmasının miRNA-210 ekspresyonunda anlamlı düşüşe yol açtığını ortaya koyarak bu ilişkinin doğrudan ve güçlü olduğunu desteklemektedir (Chan et al., 2009; Devlin et al., 2011). Bu bulgularla uyumlu olarak, yakın tarihli klinik veriler de miRNA-210 ekspresyonunun hipoksi ile ilişkili biyokimyasal parametrelerle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir (Kılıç et al., 2026).

Normoksik koşullarda ise HIF-1 α , prolin hidroksilaz enzimleri tarafından hidroksillenerek von Hippel-Lindau (VHL) proteini aracılığıyla ubiquitinasyon ve proteazomal yıkıma yönlendirilir. Bu mekanizma sayesinde HIF-1 α düzeyleri düşük tutulur ve buna bağlı olarak miRNA-210 ekspresyonu minimal seviyelerde kalır. Ancak hipoksiye geçişle birlikte bu yıkım süreci inhibe edilir ve HIF-1 α hızla birikerek miRNA-210 düzeylerinde belirgin bir artışa neden olur. Bu dinamik değişim, miRNA-210'un oksijen duyarlı bir moleküler anahtar gibi davrandığını göstermektedir (Semenza, 2012).

miRNA-210 ekspresyonu yalnızca HIF-1 α ile sınırlı olmayıp, epigenetik mekanizmalar ve çevresel faktörlerden de etkilenmektedir. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, miRNA-210 geninin promotör aktivitesini değiştirerek ekspresyon düzeylerini modüle edebilir. Ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS), inflamatuvar sitokinler ve metabolik stres gibi hücresel stres faktörlerinin de miRNA-210 düzeylerini etkileyebildiği gösterilmiştir (Chan et al., 2009; Huang et al., 2010). Bunun yanı sıra HIF-2 α gibi diğer hipoksi ilişkili faktörlerin de belirli hücre tiplerinde miRNA-210 regülasyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmektedir.

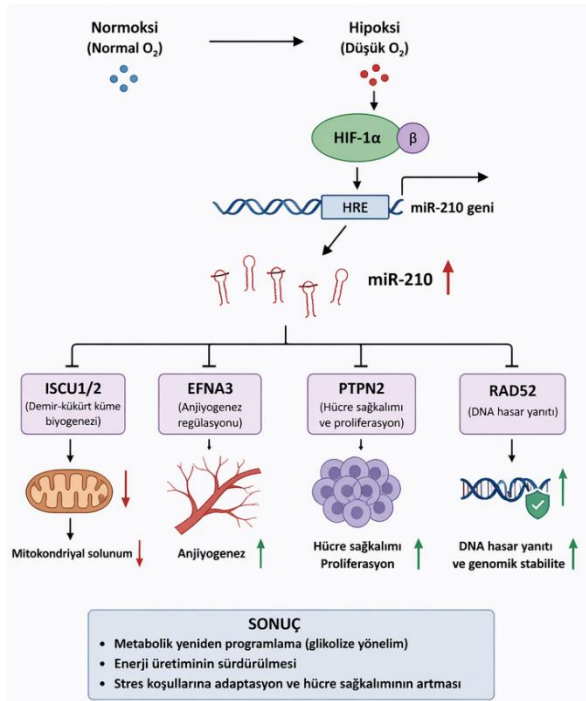
miRNA-210'un regülasyonu, yalnızca hipoksiye pasif bir yanıt değil, aksine çok katmanlı sinyal ağlarının entegrasyonu ile şekillenen aktif bir adaptasyon mekanizmasıdır. Bu özellik, miRNA-

210'u hücrel oksijen duyarlılığının güvenilir bir göstergesi haline getirirken, aynı zamanda farklı fizyolojik ve patolojik süreçlerde merkezi bir düzenleyici olarak konumlandırmaktadır.

Moleküler Hedefler ve Mekanizmalar

miRNA-210, hipoksiye yanıtın yürütücü bileşenlerinden biri olarak, hücrel metabolizmayı doğrudan hedef genler üzerinden yeniden şekillendirir (Şekil 2).

Şekil 2. HIF-1α aracılı miRNA-210 regülasyonu ve metabolik yeniden programlama. (Not: Şekil, güncel literatür bilgileri temel alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur.)



Bu mikroRNA'nın en iyi karakterize edilmiş hedeflerinden biri, demir-kükürt (Fe-S) küme biyogenezinde görev alan ISCU1/2 proteinleridir. ISCU1/2, Fe-S kümelerinin oluşumu için gerekli iskelet proteinlerini sağlayarak mitokondriyal enzimlerin

fonksiyonel bütünlüğünü destekler. miRNA-210'un bu proteinleri baskılaması, Fe-S küme oluşumunda belirgin bir azalmaya yol açar ve böylece hücrel metabolizmanın temel bileşenlerinden biri olan mitokondriyal enzim aktiviteleri doğrudan etkilenir (Chan et al., 2009; Song et al., 2022).

Fe-S kümeleri, özellikle elektron transport zincirinde görev alan kompleks I, II ve III gibi yapılar için kritik kofaktörlerdir. Bu nedenle ISCU1/2 baskılanması, mitokondriyal solunum zincirinin etkinliğini azaltarak oksidatif fosforilasyon kapasitesinde düşüşe neden olur. Bu durum yalnızca ATP üretimini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu da modüle eder. Hipoksik koşullarda hücrenin oksidatif stres yükünü sınırlamak için mitokondriyal aktivitenin baskılanması adaptif bir avantaj sağlayabilir (Semenza, 2012).

Mitokondriyal fonksiyonlardaki bu baskılanma, hücrel enerji metabolizmasında belirgin bir yön değişikliğini tetikler. Oksidatif fosforilasyonun azalmasına paralel olarak hücre, enerji ihtiyacını karşılamak üzere glikolize yönelir. Bu metabolik yeniden programlama, çoğunlukla "hipoksiye adaptif glikolitik kayma" olarak tanımlanmakta olup, oksijen bağımlı enerji üretim yollarının yerine daha az verimli ancak oksijene bağımlı olmayan mekanizmaların kullanılmasını sağlar. miRNA-210'un bu süreçte yalnızca ISCU1/2 üzerinden değil, aynı zamanda mitokondriyal metabolizma ile ilişkili diğer hedef genleri de etkileyerek geniş çaplı bir metabolik düzenleme gerçekleştirdiği bildirilmektedir (Devlin et al., 2011; Huang et al., 2010).

Bununla birlikte miRNA-210'un etkileri yalnızca enerji metabolizması ile sınırlı değildir. Fe-S küme biyogenezinin bozulması, DNA sentezi ve onarımı gibi Fe-S bağımlı süreçleri de etkileyebilir. Bu durum, hücrel proliferasyon ve stres yanıtlarının yeniden düzenlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca mitokondriyal fonksiyonlardaki değişiklikler, hücre içi sinyal iletim yollarını

etkileyerek adaptif gen ekspresyon programlarının aktive edilmesine zemin hazırlar.

miRNA-210, belirli moleküler hedefleri baskılayarak hücrel metabolizmayı yeniden programlayan merkezi bir düzenleyici olarak işlev görür. ISCU1/2 üzerinden başlattığı bu etkiler zinciri, mitokondriyal solunumun baskılanması ve glikolitik aktivitenin artışı ile sonuçlanarak hücrelerin hipoksik ortamlara uyum sağlamasında kritik bir rol oynar.

Hücrel Fonksiyonlar

miRNA-210, yalnızca belirli moleküler hedefleri baskılayan bir düzenleyici olmanın ötesinde, hücrel fonksiyonların bütüncül şekilde yeniden programlanmasında aktif rol oynayan bir anahtar moleköl olarak değerlendirilmektedir. Özellikle enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, hücrenin mevcut çevresel koşullara uygun enerji üretim stratejileri geliştirmesine katkıda bulunur. Düşük oksijen koşullarında enerji üretiminin sürdürülebilirliği kritik hale geldiğinden, miRNA-210 aracılığıyla gerçekleşen metabolik ayarlamalar, hücrel homeostazın korunmasında belirleyici rol oynar (Devlin et al., 2011; Semenza, 2012).

Hücrel adaptasyon bağlamında miRNA-210, hipoksiye verilen yanıtın sürekliliğini sağlayan düzenleyici bir unsur olarak öne çıkar. Bu mikroRNA, hücrelerin oksijen kısıtlılığına karşı yalnızca kısa vadeli değil, aynı zamanda uzun vadeli uyum mekanizmalarını da destekler. Özellikle hücre içi sinyal iletim yolları ve gen ekspresyon profilleri üzerinde oluşturduğu etkiler sayesinde, hücreler enerji tüketimini azaltan ve hayatta kalmayı destekleyen bir fenotipe yönlendirilir. Bu adaptif süreç, hücrel stres altında fonksiyon kaybını sınırlamaya yardımcı olur (Huang et al., 2010).

miRNA-210'un bir diğ er önemli etkisi, hücre proliferasyonu ve apoptoz arasındaki dengenin düzenlenmesidir. Farklı hücre tiplerinde yapılan çalışmalar, miRNA-210'un bağlama özgüllüğüne ve hücresel bağlama bağlı olarak hem proliferasyonu destekleyici hem de baskılayıcı etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde apoptoz üzerinde de çift yönlü etkiler söz konusu olup, bazı koşullarda hücre ölümünü baskılayarak sağkalımı artırırken, diğ er durumlarda apoptotik yolları aktive edebilmektedir. Bu durum, miRNA-210'un bağlamsal (context-dependent) bir düzenleyici olduğunu göstermektedir (Chan et al., 2009; O'Brien et al., 2018).

DNA hasar yanıtı ve stres adaptasyonu açısından değerlendirildiğinde, miRNA-210'un hücresel bütünlüğün korunmasına katkıda bulunduğu görülmektedir. Özellikle DNA onarım mekanizmaları ile ilişkili genlerin regülasyonu yoluyla, genetik materyalin stabilitesinin sürdürülmesine yardımcı olur. Ayrıca oksidatif stres ve diğ er hücresel stres faktörleri altında sinyal iletim yollarını modüle ederek hücrenin hasara karşı yanıt kapasitesini artırır. Bu  zellik, miRNA-210'un yalnızca metabolik değil, aynı zamanda genomik stabilitenin korunmasında da rol oynadığını göstermektedir (Crosby et al., 2009; Huang et al., 2010).

miRNA-210, enerji metabolizmasından hücre kaderine kadar uzanan geniş bir biyolojik süreç yelpazesinde hücresel fonksiyonları düzenleyen pleiotropik bir moleküldür. Bu kapsamlı etkileri, onu hücresel adaptasyon süreçlerinin merkezinde konumlandırmakta ve farklı fizyolojik koşullarda kritik bir düzenleyici olarak öne çıkarmaktadır.

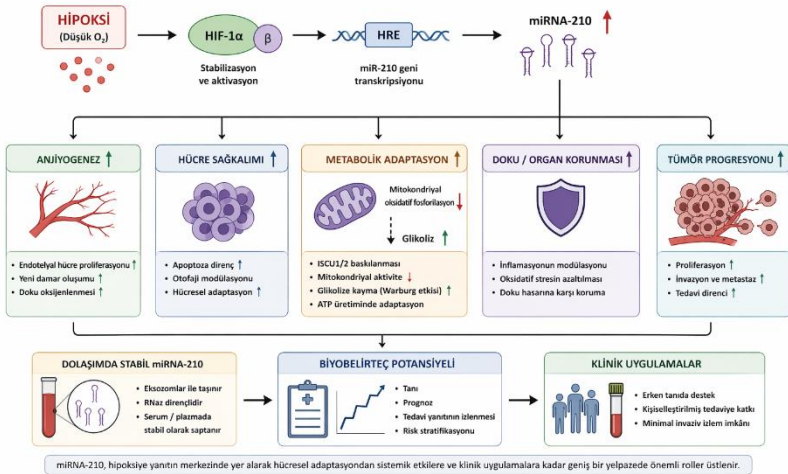
miRNA-210'un hücresel etkilerinin bu şekilde çift yönlü olması, onun biyolojik sistemlerde "ince ayarlı" bir düzenleyici olarak görev yaptėını göstermektedir. Özellikle stres koşullarında hücre sağkalımını destekleyici etkiler ön plana çıkarken, uzun süreli veya kontrolsüz aktivasyon durumlarında bu adaptif mekanizmalar

patolojik süreçlere zemin hazırlayabilmektedir. Bu durum, miRNA-210'un biyolojik etkilerinin mutlak olarak faydalı ya da zararlı şeklinde sınıflandırılmayacağını, aksine dinamik ve bağlama duyarlı bir düzenleme mekanizmasının parçası olduğunu ortaya koymaktadır (Devlin et al., 2011; Semenza, 2012).

Sistemik ve Biyolojik Etkiler

miRNA-210, hücre içi düzenleyici etkilerinin ötesinde, doku ve sistem düzeyinde geniş biyolojik sonuçlar doğuran bir molekül olarak dikkat çekmektedir (Şekil 3).

Şekil 3. miRNA-210'un sistemik etkileri ve biyobelirteç potansiyeli (Not: Şekil, güncel literatür bilgileri temel alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur.)



Hipoksik mikroçevrede artan miRNA-210 ekspresyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile ilişkili sinyal yollarını dolaylı olarak modüle ederek yeni damar oluşumunu destekler. Bu süreçte miRNA-210'un, endotelial hücre migrasyonu, tüp oluşumu ve kapiller ağ gelişimi gibi temel anjiyojenik olayları artırdığı gösterilmiştir (Fasanaro et al., 2008; Huang et al., 2010). Bu

yönüyle miRNA-210, hipoksiye adaptif vasküler yanıtın önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir.

Endotel fonksiyonları açısından ele alındığında, miRNA-210'un damar bütünlüğü ve fonksiyonel yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığı görülmektedir. Endotel hücrelerinde miRNA-210 ekspresyonunun artışı, hücre sağkalımını destekleyerek hipoksik stres altında endotelyal hasarı sınırlayabilir. Bununla birlikte, bu etkinin bağlama bağlı olarak değişebileceği ve bazı durumlarda vasküler fonksiyonlarda bozulmaya da katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Bu çift yönlü etki, miRNA-210'un hücresel bağlam ve çevresel koşullara duyarlı bir düzenleyici olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır (Chan et al., 2009).

miRNA-210'un sistemik etkilerinin anlaşılmasında en belirgin özelliklerinden biri, dolaşımda yüksek stabilite ile bulunabilmesidir. Dolaşımdaki miRNA'lar, ribonükleazlara karşı dirençli olup genellikle protein komplekslerine bağlı veya veziküler yapılar içerisinde korunur. Bu stabilite, serum ve plazma örneklerinde güvenilir ölçüm yapılabilmesine olanak sağlar ve miRNA-210'u non-invaziv biyobelirteç olarak öne çıkarır (Etheridge et al., 2011; Mitchell et al., 2008).

Bu bağlamda eksozomlar, miRNA-210'un hücreler arası iletişimde rol almasını sağlayan önemli taşıyıcı yapılardır. Eksozomal miRNA-210, bir hücreden salındıktan sonra hedef hücreler tarafından alınarak gen ekspresyonunu modüle edebilir. Bu mekanizma, özellikle hipoksik hücrelerin çevre dokularla iletişim kurarak adaptif yanıtların yayılmasını sağlaması açısından önemlidir. Eksozom aracılı taşınma, miRNA-210'un yalnızca lokal değil, aynı zamanda sistemik etkiler oluşturmaya katkıda bulunur (Valadi et al., 2007).

Biyobelirteç potansiyeli açısından değerlendirildiğinde, miRNA-210'un yüksek stabilitesi, dolaşımda ölçülebilirliği ve

hipoksi ile güçlü ilişkisi önemli avantajlar sunmaktadır. Bu özellikler, miRNA-210'un hem tanısal hem de prognostik amaçlarla kullanılabilirliğini artırmaktadır. Nitekim literatürde farklı klinik durumlarda miRNA-210 düzeylerinin hastalık şiddeti ve biyokimyasal parametrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak, tarafımızdan gerçekleştirilen çalışmada da miRNA-210 ekspresyonunun belirli biyokimyasal parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiği ve ayırt edici potansiyel taşıdığı ortaya konmuştur (Kılıç et al., 2026). Bu durum, miRNA-210'un yalnızca moleküler bir düzenleyici değil, aynı zamanda klinik uygulamalara entegre edilebilecek güçlü bir biyobelirteç adayı olduğunu desteklemektedir.

miRNA-210'un tümör biyolojisindeki rolü de benzer şekilde bağlama bağımlı özellikler göstermektedir. Hipoksik tümör mikroçevresinde artan miRNA-210 ekspresyonu, anjiyogenezi destekleyerek tümörün beslenmesini ve büyümesini kolaylaştırabilir. Aynı zamanda hücrel apoptozun baskılanması yoluyla tümör hücrelerinin sağkalımını artırabilir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, miRNA-210'un belirli hedef genleri baskılayarak tümör proliferasyonunu sınırlayabildiği ve tümör baskılayıcı özellikler gösterebildiği de bildirilmiştir. Bu çift yönlü etki, miRNA-210'un tümör gelişimindeki rolünün sabit olmadığını ve hücre tipi, genetik arka plan ve mikroçevresel faktörlere bağlı olarak değiştiğini göstermektedir (Camps et al., 2008; Huang et al., 2010; Qin et al., 2014).

miRNA-210, anjiyogenezden hücreler arası iletişime kadar uzanan geniş bir biyolojik etki alanına sahiptir. Dolaşımda stabil bulunması ve sistemik düzeyde ölçülebilir olması, bu mikroRNA'yı translasyonel araştırmalar açısından son derece değerli bir hedef haline getirmektedir.

Sonuç

miRNA-210, güncel moleküler biyoloji literatüründe hipoksiye verilen hücresel yanıtın en öne çıkan düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu mikroRNA'nın önemi, yalnızca hipoksik koşullarda ekspresyonunun artmasından değil, aynı zamanda bu artışın hücresel metabolizma, enerji üretimi, stres yanıtı ve adaptasyon süreçleri üzerinde geniş kapsamlı etkiler oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Özellikle HIF-1 α aracılı transkripsiyonel aktivasyon sonrasında miRNA-210 düzeylerinde meydana gelen artış, hücrenin düşük oksijen koşullarına uyum sağlamak için metabolik önceliklerini yeniden düzenlediğini göstermektedir (Huang et al., 2010; Semenza, 2012). Bu yönüyle miRNA-210, hipoksiye pasif olarak eşlik eden bir belirteçten çok, adaptif yanıtın aktif bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

miRNA-210'un başlıca etkilerinden biri, mitokondriyal fonksiyonların yeniden düzenlenmesidir. Özellikle ISCU1/2 gibi demir-kükürt küme biyogenezinde görev alan hedeflerin baskılanması, elektron transport zincirinin verimliliğini azaltmakta ve oksidatif fosforilasyona dayalı enerji üretimini sınırlandırmaktadır. Bu değişim, hücrenin enerji üretiminde glikolize daha fazla yönelmesine neden olmakta ve böylece oksijen bağımlı metabolik süreçlerin yerini daha adaptif, kısa vadede sürdürülebilir enerji mekanizmaları almaktadır (Chan et al., 2009; Devlin et al., 2011). Söz konusu metabolik kayma, hipoksik koşullarda hücresel yaşamın sürdürülmesi açısından önemli bir avantaj sağlamakta; aynı zamanda miRNA-210'un metabolik yeniden programlama süreçlerindeki merkezi rolünü açık biçimde ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte miRNA-210'un işlevi yalnızca enerji metabolizması ile sınırlı değildir. Bu mikroRNA; proliferasyon, apoptoz, DNA hasar yanıtı, anjiyogenez, endotel fonksiyonları ve hücreler arası iletişim gibi çok sayıda biyolojik süreci etkileyerek hücresel adaptasyonun koordinasyonunda kapsamlı bir rol

üstlenmektedir (Bartel, 2018; Crosby et al., 2009; Fasanaro et al., 2008). Özellikle hipoksi gibi çok boyutlu bir stres yanıtında, tek bir molekülün hem metabolik hem de fonksiyonel düzeyde bu kadar geniş etki göstermesi, miRNA-210'u biyolojik açıdan son derece önemli hale getirmektedir. Ayrıca etkilerinin hücre tipine, mikroçevreye ve eşlik eden stres koşullarına göre değişebilmesi, bu molekülün bağlama duyarlı bir düzenleyici olduğunu düşündürmektedir.

miRNA-210'un translasyonel açıdan dikkat çekici bir diğer yönü ise dolaşımda stabil biçimde saptanabilmesidir. Serum ve plazmada ölçülebilir olması, ribonükleazlara karşı görece dirençli yapısı ve eksozomlar gibi koruyucu yapılar içinde taşınabilmesi, onu non-invaziv biyobelirteç geliştirme çalışmaları açısından güçlü bir aday haline getirmektedir (Etheridge et al., 2011; Mitchell et al., 2008; Valadi et al., 2007). Bu özellik, özellikle hipoksi ile ilişkili biyolojik süreçlerin veya hastalık durumlarının izlenmesinde miRNA-210'a önemli bir avantaj sağlamaktadır. Nitekim literatürde farklı klinik bağlamlarda miRNA-210 düzeylerinin tanısal ve prognostik değer taşıyabileceğine ilişkin artan sayıda bulgu bulunmaktadır. Bu çerçevede, tarafımızdan elde edilen verilerin de miRNA-210 ekspresyonunun biyokimyasal parametrelerle ilişkili olduğunu göstermesi, bu mikroRNA'nın yalnızca temel biyoloji açısından değil, klinik uygulamalar bakımından da anlamlı bir potansiyel taşıdığını desteklemektedir (Kılıç et al., 2026).

Sonuç olarak miRNA-210, hipoksiye yanıtın merkezinde yer alan, metabolik yeniden yapılanmayı yönlendiren, hücrel uyum süreçlerini koordine eden ve dolaşımda ölçülebilirliği sayesinde biyobelirteç potansiyeli taşıyan pleiotropik bir moleküldür. Önümüzdeki dönemde yapılacak deneysel ve klinik çalışmaların, miRNA-210'un hedef ağlarını daha ayrıntılı ortaya koyması ve bu molekülün tanısal ya da tedaviye yanıtı öngören bir araç olarak kullanımını netleştirmesi beklenmektedir. Bu nedenle miRNA-210,

hem temel bilim hem de translayonel tıp açısından gelecekte de önemini koruyacak güçlü bir araştırma odağı olarak görünmektedir. Bununla birlikte miRNA-210'un biyolojik etkilerinin her koşulda koruyucu olmadığı unutulmamalıdır. Özellikle kronik hipoksi ve tümör mikroçevresi gibi patolojik durumlarda, bu mikroRNA'nın adaptif mekanizmaları destekleyici etkileri hastalık progresyonuna katkı sağlayabilir. Bu nedenle miRNA-210'un klinik kullanım potansiyeli değerlendirilirken, etkilerinin bağlama bağımlı doğası mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynakça

- Alonaizan, R., Purnama, U., Malandraki-Miller, S., Gunadasa-Rohling, M., Lewis, A., Smart, N., & Carr, C. (2025). MicroRNA-210 Enhances Cell Survival and Paracrine Potential for Cardiac Cell Therapy While Targeting Mitophagy. *Journal of Functional Biomaterials*, 16(4), 147. <https://doi.org/10.3390/jfb16040147>
- Bartel, D. P. (2018). Metazoan MicroRNAs. *Cell*, 173(1), 20–51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006>
- Camps, C., Buffa, F. M., Colella, S., Moore, J., Sotiriou, C., Sheldon, H., Harris, A. L., Gleadle, J. M., & Ragoussis, J. (2008). hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(5), 1340–1348. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1755>
- Chan, S. Y., Zhang, Y.-Y., Hemann, C., Mahoney, C. E., Zweier, J. L., & Loscalzo, J. (2009). MicroRNA-210 Controls Mitochondrial Metabolism during Hypoxia by Repressing the Iron-Sulfur Cluster Assembly Proteins ISCU1/2. *Cell Metabolism*, 10(4), 273–284. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.015>

- Cretu, O. E., Dirlau, A. A., Neacsu, A. V., Nenciu, A. E., & Ceausu, I. (2025). The Role of microRNA-210 in the Pathogenesis and Diagnosis of Preeclampsia—A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(21), 7593. <https://doi.org/10.3390/jcm14217593>
- Crosby, M. E., Kulshreshtha, R., Ivan, M., & Glazer, P. M. (2009). MicroRNA Regulation of DNA Repair Gene Expression in Hypoxic Stress. *Cancer Research*, 69(3), 1221–1229. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2516>
- Devlin, C., Greco, S., Martelli, F., & Ivan, M. (2011). miR-210: More than a silent player in hypoxia. *IUBMB Life*, 63(2), 94–100. <https://doi.org/10.1002/iub.427>
- Etheridge, A., Lee, I., Hood, L., Galas, D., & Wang, K. (2011). Extracellular microRNA: A new source of biomarkers. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 717(1–2), 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.03.004>
- Fasanaro, P., D'Alessandra, Y., Di Stefano, V., Melchionna, R., Romani, S., Pompilio, G., Capogrossi, M. C., & Martelli, F. (2008). MicroRNA-210 Modulates Endothelial Cell Response to Hypoxia and Inhibits the Receptor Tyrosine Kinase Ligand Ephrin-A3. *Journal of Biological Chemistry*, 283(23), 15878–15883. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800731200>
- Goyal, A., Afzal, M., Goyal, K., Ballal, S., Sharma, G. C., Kavitha, V., Maharana, L., Devi, A., Rana, M., Kumar, K. B., Alzarea, S. I., Kazmi, I., & Ali, H. (2025). miR-210: A non-invasive biomarker for hypoxia-driven lung cancer diagnosis and therapy. *Clinica Chimica Acta*, 571, 120215. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120215>

- Guan, Y., Song, X., Sun, W., Wang, Y., & Liu, B. (2019). Effect of Hypoxia-Induced MicroRNA-210 Expression on Cardiovascular Disease and the Underlying Mechanism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/4727283>
- Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(8), 509–524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- Huang, X., Le, Q.-T., & Giaccia, A. J. (2010). MiR-210 – micromanager of the hypoxia pathway. *Trends in Molecular Medicine*, 16(5), 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.03.004>
- Khalilian, S., Bijanvand, A., Abedinlou, H., & Ghafouri-Fard, S. (2023). A review on the role of miR-210 in human disorders. *Pathology - Research and Practice*, 241, 154244. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154244>
- Kılıç, M., Dheir, H., İslam, M., Ercan, Z., & Serdar, M. A. (2026). miRNA-210 expression is associated with iron deficiency and biochemical parameters in hemodialysis patients. *Frontiers in Medicine*, 13, Article 1668328. <https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1668328>
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., Peterson, A., Noteboom, J., O'Briant, K. C., Allen, A., Lin, D. W., Urban, N., Drescher, C. W., Knudsen, B. S., Stirewalt, D. L., Gentleman, R., Vessella, R. L., Nelson, P. S., Martin, D. B., & Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(30), 10513–10518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804549105>

- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Qin, Q., Furong, W., & Baosheng, L. (2014). Multiple functions of hypoxia-regulated miR-210 in cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 33, 50. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-50>
- Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*, 148(3), 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- Song, R., Dasgupta, C., Mulder, C., & Zhang, L. (2022). MicroRNA-210 Controls Mitochondrial Metabolism and Protects Heart Function in Myocardial Infarction. *Circulation*, 145(15), 1140–1153. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056929>
- Treiber, T., Treiber, N., & Meister, G. (2019). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(1), 5–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>
- Valadi, H., Ekström, K., Bossios, A., Sjöstrand, M., Lee, J. J., & Lötvall, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*, 9(6), 654–659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>

