

# Kolm kümnendit mikroRNA-teemalist teadustööd: bioloogiast kliiniliste uuringuteni

Hanna Andla<sup>1</sup>, Ana Rebane<sup>1</sup>

mikroRNA-d on lühikesed RNA molekulid, mis reguleerivad valke kodeerivate geenide avaldumist, mõjutades mRNA stabiilsust ja valgu sünteesi. Viimase kolme aastakümne jooksul on kirjeldatud eri miRNA-de rolli nii üksikute geneetiliste kui ka paljude mitmeteguriliste haiguste korral. miRNA-de täpsete toimemehhanismide väljaselgitamisel on veel palju ära teha, kuid arvestades miRNA-de olulisust bioloogiliste protsesside täpsuse tagamisel, võib oletada, et edaspidised selle ala uuringud annavad kasulikku lisainfot just personaalmeditsiini seisukohast. Praegu on domineerimas seisukoht, et kliinilisse rakendusse jõuavad miRNA-d esimesena kui diagnostilised biomarkerid ning miRNA-põhiste ravimite arenduses ei ole lähiajal läbimurret näha. Arvestades RNA keemiliste modifikatsioonide ja eri kandursüsteemide uuringute viimaste aastate kiiret arengut ning tehisaju võimekust modelleerida üha keerukamaid looduslikke protsesse, on siiski võimalik, et miRNA-d leiavad tulevikus rakendust kui täppisravimid. Kahtlemata sümboliseerib 2024. aastal pälvitud Nobeli preemia miRNA-de ja nende bioloogilise funktsiooni avastamise eest miRNA olulisust ning annab hoogu teadustööle, et realiseerida miRNA-de täielik potentsiaal nii haiguste diagnostikas kui ka ravis.

MikroRNA-d (miRNA-d) on lühikesed, umbes 20–25 nukleotiidi pikkused mittekodeerivad RNA-d, mis kontrollivad informatsiooni-RNA (mRNA) ja valkude koguseid rakkudes. Viimase kolme aastakümne jooksul on selgunud, et miRNA-d on võtmetähtsusega geenide avaldumise reguleerijad peaaegu kõigis bioloogilistes protsessides. Milles siis nende olulisus seisneb?

Esimene miRNA avastati 1993. aastal, kui Victor Ambros ja Gary Ruvkun uurisid ümarussi *Caenorhabditis (C.) elegans* erinevaid arenguetappe. Nad tuvastasid, et *lin-4* geen toodab lühikest RNA molekuli, kuid mitte valku. Eelnevalt oli Ambros leidnud, et *lin-4* on *lin-14* geeni negatiivne reguleerija, kuid mehhanism oli jäänud selgusetuks. Kui mõlemad uurijad leidsid *lin-14* mRNA-l järjestuse, kuhu seondus *lin-4* komplemентаarselt ja seeläbi takistas *lin-14* valgu tootmist, siis saadi aru, et on leitud uus geeniregulatsiooni mehhanism ümarussis (1). miRNA-de olemasolu imetajates avastati alles seitse aastat hiljem, kui Ruvkuni uurimisrühm kirjeldas järgmise *C. elegans*'i miRNA, *let-7*, näidates muu hulgas, et selle järjestus on konserveerunud nii aädika-

kärbses *Drosophila (D.) melanogaster* kui ka inimeses (2, 3). Praeguseks on selgunud, et on olemas tuhandeid erinevaid miRNA-sid ning need on omased kõigile hulkraksetele organismidele. See annab alust arvata, et miRNA-del on oluline evolutsiooniline roll organismide mitmekesisuses (4). Kuna praeguseks on kirjeldatud ka paljude miRNA-de olulist rolli seoses haigustega, on mõneti ootuspärane, et miRNA-de avastajad ja esmauurijad Victor Ambros ja Gary Ruvkun pälvisid 2024. aasta 7. oktoobril Nobeli meditsiini- ja füsioloogiapreemia.

Artikli eesmärk on anda ülevaade, kuidas miRNA-d rakkudes tekivad, mis on nende bioloogiline funktsioon, kuidas nad mõjutavad haiguste teket ning mil moel neid saaks ravi eesmärgil kasutada.

## miRNA BIOGENEES

miRNA biogenees on mitmeastmeline protsess, mis algab rakutuumas ja lõpeb tsütoplasmas ning hõlmab spetsiifiliste ensüümide ja struktuursete valkude koordineeritud tööd (5).

miRNA süntees (vt joonis 1) algab sarnaselt valke kodeerivate mRNA-dega raku-

Eesti Arst 2025;  
104(1):29–35

Saabunud toimetusse:  
28.11.2024  
Avaldamiseks vastu võetud:  
19.12.2024  
Avaldatud internetis:  
20.01.2025

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut

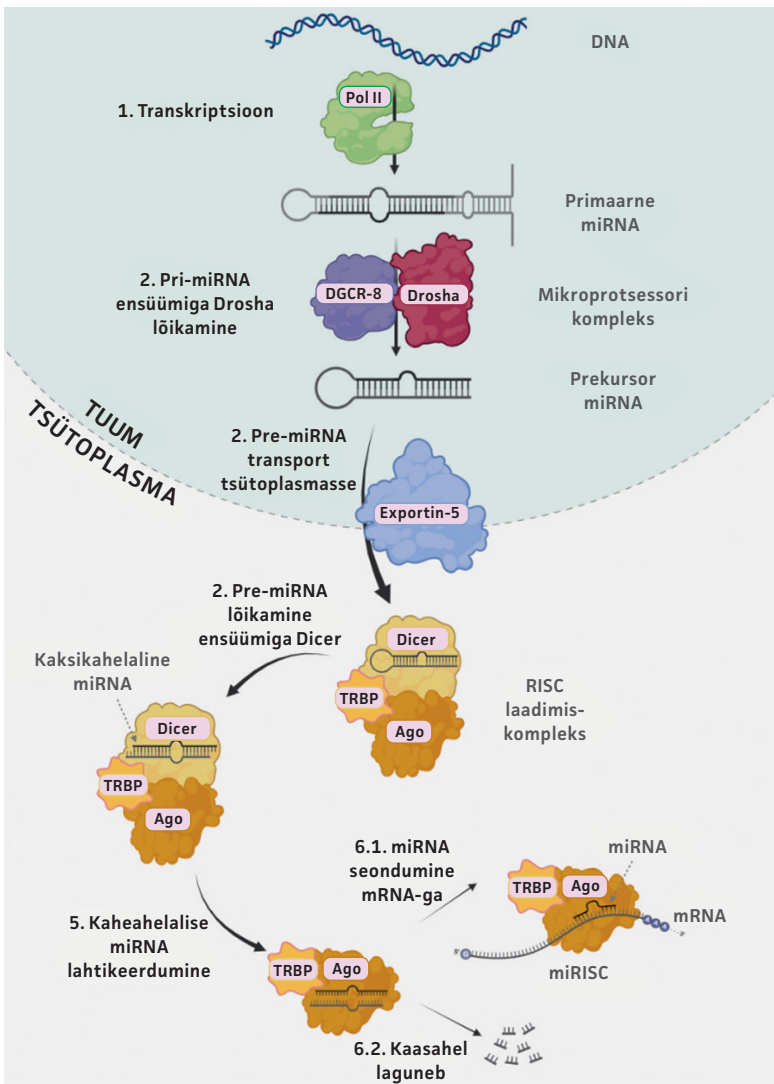
Kirjavahetajaautor:  
Ana Rebane  
ana.rebane@ut.ee

Võtmesõnad:  
mikroRNA, RNA stabiilsus,  
biomarker

tuumas genoomselt DNA-lt RNA sünteesiga RNA polümeeras II (Pol II) poolt. Täpsemalt öeldes toimub primaarse miRNA ehk pri-miRNA transkriptsioon miRNA geenidelt (6, 7). miRNA geenid võivad paikneda genoomis kas valke kodeerivate geenide intronites, valgu kodeerimisvõime kaotanud geenide eksonites või klastritena, kust ühest RNA transkriptist toodetakse mitu miRNA-d (8). Sõltumata genoomsest kontekstist on pri-miRNA tunnuseks spetsiifiline juuksenõelastruktuur, mille tunneb ära struktuursest valgust DGCR-8 (*DiGeorge syndrome critical region 8*), ja ensüümi Drosha koosnev tandem ehk mikroprotsessori kompleks.

DGCR-8 seandumisel pri-miRNA-ga võimaldatakse Droshal lõigata pri-miRNA väiksemaks 60–70 nukleotiidi pikkuseks prekursor miRNA-ks (pre-miRNA) (9, 10). Seejärel viib valk Exportin-5 pre-miRNA tuumast tsütoplasmasse, kus RNA indutseeritud vaigistamiskompleksi (*RNA-induced silencing complex* – RISC) valgud tunnevad ära pre-miRNA ning moodustub nn RISC laadimiskompleks (11), mille olulised komponendid on adaptorvalk TRBP (*transactivation response element RNA-binding protein*) ja ensüümid Dicer ja Argonaut-2 (Ago) (12). Kui pre-miRNA on laadimiskompleksis, lõikab Dicer pre-miRNA lühikeseks, umbes 20 nukleotiidi pikkuseks kaksikaheliseks miRNA-ks (13). Seejärel kaksikahelaline miRNA harutatakse Ago valgu abil lahti ning tekib küps miRISC kompleks, mis sisaldab üheaheelist miRNA juhtahelat, mis määrab märklaud-mRNA-le seandumise (14). miRNA kaksikahelas olnud kaasahel lagundatakse kiiresti eksonukleasid poolt (15).

Ülalkirjeldatud miRNA sünteesirada on tuntud kui kanooniline miRNA biogeneesi rada. Lisaks sünteesitakse miRNA-sid mittekanooniliste radade kaudu ning selline süntees võib toimuda kas Droshast-DGCR8-st või Dicer'ist sõltumatult (16).



Pol II – RNA polümeeras II; DGCR-8 – *DiGeorge syndrome critical region 8*; RISC – *RNA-induced silencing complex*; Ago – Argonaut-2; TRBP – *transactivation response element RNA-binding protein*.

## GEENIEKSPRESSIOONI REGULEERIMINE miRNA-de POOLT

miRNA-d mõjutavad valkude taset rakus peamiselt kas suunates mRNA lagunemisele või takistades valgu sünteesi ehk translatsiooni. On huvitav, et üks miRNA võib seonduda mitmete erinevate mRNA-dega ja samas võib mitu miRNA-d seonduda ühe mRNA-ga (17). See võimaldab ulatuslikku geeniekspressiooni regulatsiooni erinevates rakutüüpides ja signaaliradades. miRNA-d seonduvad enamasti mRNA valku kodeeriva ala järel paiknevale RNA piirkonnale, ehk 3' mittetransleeritavale alale (3'-UTR – 3' *untranslated region*) (vt joonis 2). miRNA toime avaldamiseks on oluline, et mRNA-ga seonduks täieliku komplementaarsusega miRNA nn seemneala (ingl *seed region*) ehk miRNA 5' otsast lugedes nukleotiidid 2–7 (18). Taimede miRNA-de puhul on näidatud, et nende seandumine mRNA-le toimub peaaegu kogu ulatuses täieliku komplementaarsusega ja sellises kompleksis suudab Ago valk mRNA-d lõigata (19). Seevastu loomadel on seandumine osaline, kuid seemneala täpne sobivus mRNA

**Joonis 1.** Kanooniline miRNA biogeneesi rada. Sündmuste ajaline järjekord joonisel on näidatud numbritega. Joonis on tehtud BioRender.com-i tööriista abil.

järjestusega on siiski oluline (20). Seondumise komplementaarsuse aste ja kontekst määravad, kui suur on miRNA mõju oma sihtmärkgeenile. Näiteks suurendab miRNA efekti see, kui mRNA 3'-UTR järjestuses on mitu seondumiskohta või kui samale 3'-UTR alale seondub mitu erinevat miRNA-d (21). On leitud, et miRNA-d võivad seonduda ka mRNA 5' mittetransleeritavale piirkonnale (5'-UTR) või kodeerivale alale, kuid sel juhul on nende efekt nõrgem (22, 23).

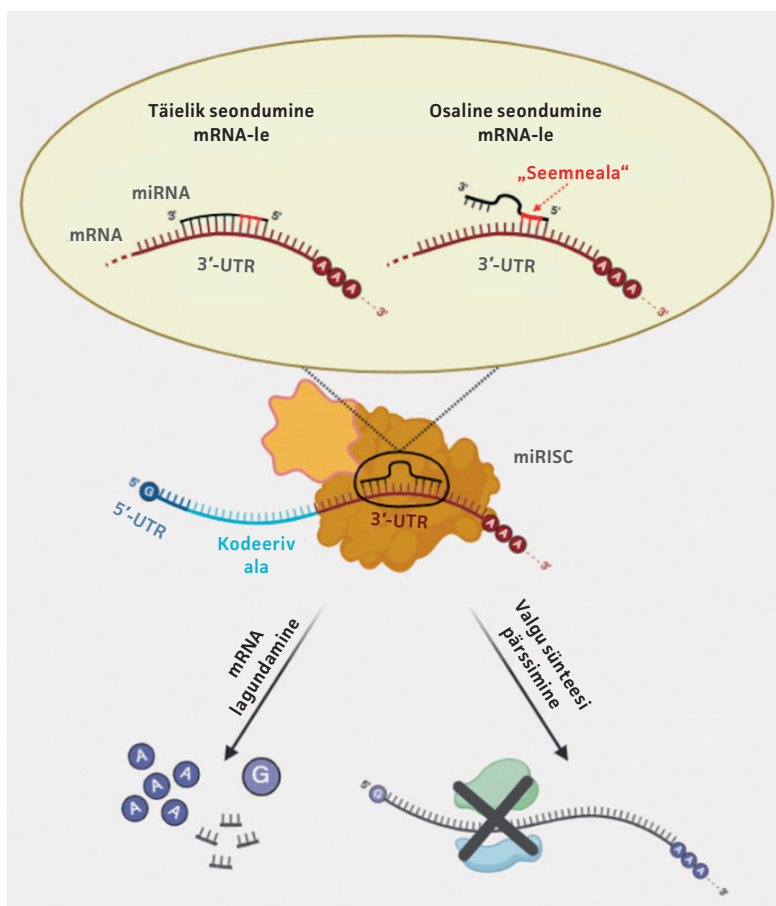
Küpses miRISC kompleksis on võtmeroll GW182 valgul, mis seondub nii Ago valguga miRISC kompleksis kui ka mRNA-d lagundavate valkudega (24). Peamised mRNA lagundajad on deadenüleerijad ehk polü(A)-saba lagundajad ja 5'-mütsi eemaldavad ensüümid, ehk nukleasid (25). Nii polü(A)-saba kui ka 5'-müts on vajalikud mRNA stabiilsuse ja valgu sünteesi jaoks, mistõttu nende eemaldamisel muutub mRNA vastuvõtlikuks nukleasidele ja mRNA lagundatakse kiiresti. Lisaks toimib GW182 valgu sünteesi pärssivalt, takistades eelkõige translatsiooni initsiatsioonifaktore omavahelist suhtlust (26).

### miRNA-de ROLL HAIGUSTES

Kuna miRNA-sid on igas rakus sadu erinevaid ning igal miRNA-l võib olla kümneid märklaudgeene, arvatakse, et miRNA-d mõjutavad igal ajahetkel kuni poolte valkude taset. Praeguseks on ka teada, et muutused miRNA-de avaldumise tasemetes on seotud väga paljude haigustega, sealhulgas kasvaja, kardiovaskulaarsete ja erinevate immuunsüsteemi haigustega. Kuna käesoleva ülevaateartikli maht on piiratud, toome siinkohal välja vaid mõned näited (vt tabel 1).

Kasvajate arengus täidavad miRNA-d kahetist rolli. Ühest küljest võivad nad toimida onkogeensete miRNA-dena, mis soodustavad rakkude kontrollimatut jagunemist ja takistavad apoptoosi. Näiteks on miR-21 kõrgemat avaldumise taset seostatud suurenenud tuumorigeneesiga ja halvema prognoosiga kopsuvähi korral (27). Teisest küljest võivad miRNA-d toimida ka kasvaja supressoritena. Näiteks pärssib let-7 onkogeenidena tuntud RAS valkude avaldumist ning selle miRNA vähest hulka on seostatud kehvema prognoosiga mitmete pahaloomuliste kasvaja korral (28).

Kroonilised põletikulised haigused, nagu reumatoidartriit (RA), süsteemne erütema-



UTR – untranslated region; miRISC – miRNA-induced silencing complex.

**Joonis 2.** miRNA seondumine mRNA-le võib viia kas mRNA lagunemiseni või valgu sünteesi pärssimiseni. Taimedele on iseloomulik miRNA täielik seondumine mRNA-ga, samas kui loomades on seondumine osaline. Joonis on tehtud BioRender.com-i tööriista abil.

tooslupus (SLE) ja atoopiline dermatiit (AD), on samuti mõjutatud miRNA-de poolt. RA korral mängib miR-155 olulist rolli põletikku tekitavate radade toimimises, suunates haiguse arengut (29). SLE puhul mõjutab vähene miR-146a tase I tüüpi interferooni rada ja see soodustab põletikulisi reaktsioone (30). Krooniliste põletikuliste nahahaiguste korral, nagu seda on AD ja psoriaas, toimib miR-146a samuti põletikku vähendavalt (31, 32). Kooskõlas miR-146a põletikku pärssiva rolliga inimeste puhul areneb miR-146a-puudulikul hiirel välja autoimmuunsus umbes kuuendaks elukuuks (33).

Kardiovaskulaarsetes haigustes juhvivad miRNA-d olulisi protsesse, nagu südamekoe taastamine, angiogenees ja lipiidide metabolism. Näiteks on leitud, et kõrgeenenud miR-21 tase südame fibroblastides soodustab klapihõlmade sidekoestumist, mis viib

**Tabel 1.** Näiteid miRNA-de seostest haigustega

Haigus	miRNA	Roll haiguses	Muutus
Kopsu-, mao-, eesnäärme- ja rinnavähk, difuusne B-suurerakuline lümfoom	miR-21	Seotud kasvajate halvema prognoosiga (27, 39, 40)	↑
Kopsu-, rinna- ja eesnäärmevähk	Let-7	Kasvajate supressor (28)	↓
Reumatoidartriit	miR-155	Reguleerib immuunrakkude arengut ja võimendab immuunvastust (29)	↑
Süsteemne erütematoosluupus	miR-146a	I tüüpi interferooniraja negatiivne reguleerija (30)	↓
Atoopiline dermatiit ja psoriaas	miR-146a	Pärsib põletikku läbi NF-κB signaaliraja (31, 32)	↑
Südamepuudulikkus	miR-21	Soodustab klapihõlmade sidekoestumist (34)	↑
Hüpertroofiline kardiomiopaatia	miR-1	Kaltsiumi siduvate valkude ja kasvufaktorite reguleerija (35)	↓
Düslipideemia	miR-483	Soodustab lipiidide tasakaalu häirumist (41)	↑
Amüotroofne lateraalskleroos	miR-181	Diagnostiline biomarker amüotroofse lateraalskleroosi progresseerumise hindamiseks (42)	↑
Progresseeruv kuulmislangus	miR-96	Mutatsioonid miR-96 seemnealal (37)	↓
Keratokoonus	miR-184	Mutatsioonid miR-184 seemnealal (38)	↓
DICER1 sündroom	mutatsioonid <i>DICER1</i> geenis	Vähiriski tõus neerudes, kilpnäärmes, munasarjades, emakakaelas, munandites, ajus, silmades ja kopsudes (36)	↓

südamepuudulikkuseni (34). Samas on miR-1 alanenud ekspressiooni korral leitud südame massi suurenemine ja südameseina paksenemine, sest kuhjuvad miR-1 otsesed sihtmärkgeenid, milleks on kaltsiumi siduvad valgud ja kasvufaktorid (35). Sellised miRNA reguleerimise häired toovad kaasa südame funktsiooni halvenemise ja muudavad haiguste ravi keerulisemaks.

On tuvastatud ka mitmeid monogeenseid geneetilisi haigusi, mis on seotud muutustega kas miRNA biogeneesi raja geenides või miRNA järjestuses. Näiteks on teada, et mutatsioonid *DICER1* geenis põhjustavad harvikaigust DICER1 sündroomi, mis avaldub suurenenud vähiriskiga mitmetes erinevates kudedes (36). Mutatsioonid miR-96 mRNA-le seondumise alas põhjustavad autosoomse dominantse pärandumustriga progressiivset kuulmislangust (37). Lisaks on teada, et mutatsioonid miR-184 geenis põhjustavad keratokoonuse teket ja nägemise halvenemist (38).

### miRNA-d DIAGNOSTILISTE BIOMARKERITENA

Diagnostilised biomarkerid mängivad olulist rolli haiguste varajases avastamises ja ravi jälgimisel. Samuti on oluline rõhutada biomarkerite tähtsust personaalmeditsiinis, sest biomarkerite abil saab paremini iseloomustada haiguse molekulaarset profiili ning seeläbi pakkuda individuaalsemat ja täpsemat ravi.

Kuna miRNA-de avaldumine on kõrgelt spetsiifiline igas koe- või rakutüübis, võimaldavad nad potentsiaalselt täpsemalt jälgida haiguse mõju ja arengut (39). On huvitav, et miRNA-sid leidub ka kõigis kehavedelikes, näiteks vereseerumis, uriinis ja süljes. Seetõttu on neid võimalik tuvastada proovidest, mis on saadud väheinvasiivsete meetoditega. Rakuvälised organismis ringlevad miRNA-d on ka suhteliselt stabiilsed, sest nad on lühikesed ning seotud mikrovesiikulite või valkudega. Lisaks on olemasolevad miRNA tasemete määramise meetodid, näiteks qPCR, tõhusad miRNA-de kvantifitseerimiseks. Diagnostilise täpsuse suurendamiseks luuakse ka mitmete miRNA-de põhiseid paneele (43).

miRNA-de uurimine biomarkeritena sai alguse kasvajate valdkonnas, kui Lawrie uurimisgrupp võrdles 2008. aastal tervete vabatahtlike ja difuusse B-suurerakulise lümfoomiga (DLBCL) patsientide vereseerumi miRNA tasemeid ning avastas, et miR-21, miR-155 ja miR-210 tasemed on kõrgemad kasvajapatsientidel võrreldes kontrollidega (40). miR-21-te on sellest ajast alates uuritud mitmetes kasvajatüüpides. Näiteks on leitud miR-21 taseme tõusu kopsu- ja rinnavähi korral, ning lisaks DLBCLis esinevale kõrgele miR-21 tasemele, on ringlevat miR-21-te leitud ka maovähi ja eesnäärmevähi korral (39). Võimalikku rakendust miRNA-dele biomarkeritena on otsitud peaaegu kõigi haiguste,

sealhulgas näiteks südame-veresoonkonna, närvisüsteemi ja metaboolsete haiguste korral (39, 44, 45). Rasvumisest tulenevate metaboolsete haiguste prognostiliseks biomarkeri kandidaadiks on miR-483, mille tase seerumis on korrelatsioonis rasvumuse, insuliiniresistentsuse ja düslipideemiaga (41). miR-1, miR-133 ja miR-208 on spetsiifilised südamekoe miRNA-d, mille kõrgeenenud tase vereringes on diagnostilise potentsiaaliga südamepuudulikkuse ja koronaarterite haiguste tuvastamisel (46). Amüotroofse lateraalskleroosi (ALS) prognoosimiseks on leitud potentsiaalne biomarker miR-181, mis vabastatakse neuronitest aksonite suremise järel (42).

Viimasel ajal on loodud ka mitmeid tehisaru ja masinõppe tööriistu, et töötada välja täpsemaid miRNA-põhiseid diagnostilisi meetodeid varajaseks vähiennetuseks (47). Kuigi väiksemad firmad pakuvad mitmeid miRNA-põhiseid diagnostilisi paneele eelkõige erinevate vähkide avastamise puhuks, ei ole laialdast kliinilist kasutust miRNA-põhised biomarkerite paneelid veel leidnud.

## KAS miRNA-d VÕIKS LEIDA KASUTUST RAVIMITENA?

miRNA haigusseoselised uuringud ei ole olulised üksnes haiguste patoloogiliste mehhanismide mõistmiseks, vaid võivad osutada kasulikuks ka uute terapeutiliste lahenduste väljatöötamisel. miRNA tasemete taastamine võib avada uusi võimalusi haiguste raviks.

miRNA-põhised ravimikandidaadid saab jagada kaheks: miRNA jäljendajad ja miRNA inhibiitorid. miRNA jäljendajad imiteerivad endogeensete miRNA-de funktsioone, taastades organismis nende normaalse taseme, samas miRNA inhibiitorid lagundavad või blokeerivad endogeensete miRNA-de toimet (48). miRNA-põhisel ravimiarendusel on mitmeid sarnaseid väljakutseid nagu teistel geeniteraapia meetoditelgi. Näiteks, hoolimata oma nimetusest „mikroRNA“ on miRNA-d piisava suurusega selleks, et mitte siseneda rakkudesse ilma spetsiaalse kandjata. Lisaks on rakulisel transpordil takistuseks RNA negatiivne laeng. Seetõttu on üks peamisi ülesandeid, mis jätkuvalt vajab lahendamist, efektiivsete, täpsete ja ohutute miRNA rakulise transpordi meetodite arendamine. Siiski on sel teekonnal tehtud mitmeid edusamme ning on läbi

viidud ka esimesed kliinilised uuringud. Näiteks jõudis esimese kliinilise uuringu faasi ravimikandidaat MRX34, mis on miR-34a jäljendajat sisaldav liposomaalne kompleks miR-34a asendusraviks. Kliinilise uuringu 1. faasis katsetati MRX34 ravimit kaugelearenenud ja tavapärasele ravile allumatu kasvajaga patsientidel. Kahjuks, kuigi MRX34 kasvavastane efekt tuvas-tati, esines mõnedel patsientidel üliraskeid kõrvaltoimeid, mistõttu kliiniline uuring katkestati (49, 50). Teine sarnane juhtum oli miR-16-põhise ravimi kandidaadiga, kus kasutati bakteriaalset päritolu kandursüsteemi. Kuigi viimane ravimikandidaat oli patsientidele talutavam kui MRX34, ei osutunud see piisavalt ohutuks. Uuringu läbiviijad tõdesid, et peamine takistus nende ravimikandidaatide puhul oli mittesobilik kandursüsteem (51).

miRNA inhibiitorite kliinilistest uuringutest on üks tuntumaid miR-155 inhibiitor, mida on katsetatud naha T-rakulise lümfoomi raviks. Selle ravimikandidaadi MRG-106 ehk *cobomarsen*'i 1. faasi kliinilistes uuringutes leiti, et patsientidel ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid ja nahakahjustuste arv vähenes. Praegu ei ole veel teada teise faasi kliiniliste uuringute tulemused (52, 53). Kokkuvõttes on kliinilistesse uuringutesse jõudnud vaid mõned miRNA-põhised ravimikandidaadid ja ükski neist ei ole jõudnud 3. faasi ega saanud kasutusluba. On huvitav, et samasse väikeste mittekodeerivate RNA-de klassi kuuluva *small interfering* RNA ehk siRNA põhjal on töötatud välja ja FDA poolt heaks kiidetud või kliinilistesse uuringutesse jõudnud üle 50 ravimi või ravimikandidaadi (48, 54). Võib oletada, et kuna siRNA toimib läbi ühe kindla märklaudgeeni, on tema funktsioon ja toime paremini kontrollitavad, mis on ravimiarenduses oluline (54).

## KOKKUVÕTE

mikroRNA-d on lühikesed RNA molekulid, mis reguleerivad valke kodeerivate geenide avaldumist, mõjutades mRNA stabiilsust ja valgu sünteesi. Viimase kolme aastakümne jooksul on kirjeldatud eri miRNA-de rolli nii üksikute geneetiliste kui ka paljude mitmeteguriliste haiguste korral. miRNA-de täpsete toimemehhanismide väljaselgitamisel on veel palju ära teha, kuid arvestades miRNA-de olulisust bioloogiliste protsesside täpsuse tagamisel, võib oletada, et edaspidised selle

ala uuringud annavad kasulikke lisainfot just personaalmeditsiini seisukohast. Praegu on domineerimas seisukoht, et kliinilisse rakendusse jõuavad miRNA-d esimesena kui diagnostilised biomarkerid ning miRNA-põhiste ravimite arenduses ei ole lähiajal läbimurret näha. Arvestades RNA keemiliste modifikatsioonide ja eri kandursüsteemide uuringute osas toimunud viimaste aastate kiiret arengut ning tehisaju võimekust modelleerida üha keerukamaid looduslikke protsesse, on siiski võimalik, et miRNA-d leiavad tulevikus rakendust kui täppisravimid. Kahtlemata sümboliseerib 2024. aastal pälvitud Nobeli preemia miRNA-de ja nende bioloogilise funktsiooni avastamise eest miRNA olulisust ning annab hoogu teadustööle, et realiseerida miRNA-de täielik potentsiaal nii haiguste diagnostikas kui ka ravis.

## AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel huvikonflikt puudub.

## SUMMARY

### Three Decades of MicroRNA Research: From Biology to Clinical Studies

Hanna Andla<sup>1</sup>, Ana Rebane<sup>1</sup>

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules, approximately 20–25 nucleotides long, that regulate gene expression by modulating mRNA stability and protein synthesis. Since their discovery in *Caenorhabditis elegans* in 1993, miRNAs have emerged as critical players in virtually all biological processes, including development, immunity, and disease progression. Thousands of miRNAs have been identified across multicellular organisms, highlighting their evolutionary importance.

This review explores the biogenesis and mechanisms of miRNA-mediated gene regulation, emphasizing their dual roles as oncogenes and tumor suppressors in cancer, as well as their involvement in cardiovascular, inflammatory, and genetic diseases. For example, miR-21 is linked to poor prognosis in various cancers, while miR-146a modulates inflammation in chronic conditions like atopic dermatitis and rheumatoid arthritis.

## OLULISEMAD MÕISTED

**Transkript** – liigitamata RNA molekul, mis on sünteesitud genoomselt DNA-lt RNA polümeraasi poolt.

**Ekson** – valku kodeeriva geeni ala, mis kaasatakse mRNA koosseisu.

**Intron** – valku kodeeriva geeni ala, mis mRNA transkriptsiooni ja protsessingu käigus lõigatakse välja ja lagundatakse. Geenides paigutuvad eksonid ja intronid vaheldumisi.

**siRNA** – *small interfering* RNA. Lühike mittekodeeriv RNA, mis sarnaselt taime miRNA-dega omab täpset komplementaarsust mRNA-le ning seeläbi vallandab märklaud-mRNA lõikamise. siRNA-del puuduvad geenid ning looduses tekivad nad pikematest juhuslikult tekkinud kaheaheelalistest RNA lõikudest. siRNA-d on tänuväärne tööriist molekulaarbioloogias, sest sünteetiliste siRNA-de abil on võimalik suruda alla mistahes geeni ekspressioon.

Although miRNAs can have potential as biomarkers and therapeutics, substantial research and development are still required to realize this dream. The possibility for miRNAs to serve as diagnostic biomarkers is underscored by their specificity and stability in biological fluids, with possible applications spanning cancer, cardiovascular diseases, and metabolic and inflammatory disorders. Therapeutic development faces challenges in efficient miRNA delivery and safety concerns, yet early clinical trials involving miRNA mimics and inhibitors have provided valuable insights. With advancements in research and development, both in understanding miRNA functions and in technology, miRNAs hold great promise as precision medicine tools for diagnostics and therapeutics.

## KIRJANDUS

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75:843–54.
2. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000;403:901–6.
3. Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000;408:86–9.

<sup>1</sup> Institute of Biomedicine and Translational Medicine, Tartu, Estonia

Correspondence to: Ana Rebane  
ana.rebane@ut.ee

Keywords: non-coding RNA, RNA stability, biomarker

4. Moran Y, Agron M, Praher D, Technau U. The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. *Nat Ecol Evol* 2017;1:0027.
5. Shang R, Lee S, Senavirathne G, Lai EC. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet* 2023;24:816–33.
6. Lee Y, Jeon K, Lee J, Kim S, Kim VN. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *The EMBO Journal* 2002;21:4663–70.
7. Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *The EMBO Journal* 2004;23:4051.
8. Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs. *Cell Physiol* 2010;222:540–5.
9. Gregory RI, Yan K ping, Amuthan G, et al. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature* 2004;432:235–40.
10. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003;425:415–9.
11. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev* 2003;17:3011.
12. Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, et al. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature* 2005;436:740.
13. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature* 2001;409:363–6.
14. Kwak PB, Tomari Y. The N domain of Argonaute drives duplex unwinding during RISC assembly. *Nat Struct Mol Biol* 2012;19:145–51.
15. Kai ZS, Pasquinelli AE. MicroRNA assassins: factors that regulate the disappearance of miRNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17:5–10.
16. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2024 Nov 19];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00402/full>.
17. Doench JG, Sharp PA. Specificity of microRNA target selection in translational repression. *Genes Dev* 2004;18:504.
18. Krek A, Grün D, Poy MN, et al. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet* 2005;37:495–500.
19. Mallory AC, Vaucheret H. Functions of microRNAs and related small RNAs in plants. *Nat Genet* 2006;38:S31–6.
20. Li Z, Xu R, Li N. MicroRNAs from plants to animals, do they define a new messenger for communication? *Nutr Metab* 2018;15:68.
21. O'Carroll D, Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. *Neuropsychopharmacol* 2013;38:39–54.
22. Ørom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a Binds the 5'UTR of Ribosomal Protein mRNAs and Enhances Their Translation. *Mol Cell* 2008;30:460–71.
23. Gerresheim GK, Dünnes N, Nieder-Röhrmann A, et al. microRNA-122 target sites in the hepatitis C virus RNA NS5B coding region and 3' untranslated region: function in replication and influence of RNA secondary structure. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:747–60.
24. Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. GW182 interaction with Argonaute is essential for miRNA-mediated translational repression and mRNA decay. *Nat Struct Mol Biol* 2008;15:346–53.
25. Behm-Ansmant I, Rehwinkel J, Doerks T, Stark A, Bork P, Izaurralde E. mRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4:NOT deadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes. *Genes Dev* 2006;20:1885.
26. Humphreys DT, Westman BJ, Martin DIK, Preiss T. MicroRNAs control translation initiation by inhibiting eukaryotic initiation factor 4E/cap and poly(A) tail function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:16961.
27. Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, et al. Modulation of K-ras-dependent lung tumorigenesis by microRNA-21. *Cancer Cell* 2010;18:282–93.
28. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS Is Regulated by the let-7 MicroRNA family. *Cell* 2005;120:635–47.
29. Rajasekhar M, Olsson AM, Steel KJA, et al. MicroRNA-155 contributes to enhanced resistance to apoptosis in monocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2017;79:53–62.
30. Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum* 2009;60:1065–75.
31. Rebane A, Runnel T, Aab A, et al. MicroRNA-146a alleviates chronic skin inflammation in atopic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:836–847.e11.
32. Srivastava A, Nikamo P, Lohcharoenka W, et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:550–61.
33. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, et al. Function of miR-146a in controlling treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell* 2010;142:914–29.
34. van Rooij E, Olson EN. MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: opportunities and obstacles. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:860–72.
35. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:203–22.
36. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2014;14:662–72.
37. Mencia Á, Modamio-Højbjør S, Redshaw N, et al. Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss. *Nat Genet* 2009;41:609–13.
38. Hughes AE, Bradley DT, Campbell M, et al. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Gen* 2011;89:628–33.
39. Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics. *Nat Rev Genet* 2024;25:211–32.
40. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141:672–5.
41. Gallo W, Esguerra JLS, Eliasson L, Melander O. miR-483-5p associates with obesity and insulin resistance and independently associates with new onset diabetes mellitus and cardiovascular disease. *PLoS ONE* 2018;13:e0206974.
42. Magen I, Yacovzada NS, Yanowski E, et al. Circulating miR-181 is a prognostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2021;24:1534–41.
43. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, et al. miRNAs as biomarkers in disease: latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis. *Cells* 2020;9:276.
44. Ji C, Guo X. The clinical potential of circulating microRNAs in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:731–43.
45. Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22:425–38.
46. Šatrauskienė A, Navickas R, Laucevičius A, Huber HJ. Identifying differential miR and gene consensus patterns in peripheral blood of patients with cardiovascular diseases from literature data. *BMC Cardiovasc Dis* 2017;17:173.
47. Metcalf GAD. MicroRNAs: circulating biomarkers for the early detection of imperceptible cancers via biosensor and machine-learning advances. *Oncogene* 2024;43:2135–42.
48. Seyhan AA. Trials and tribulations of MicroRNA therapeutics. *Int J Mol Sci* 2024;25:1469.
49. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2017;35:180–8.
50. Hong DS, Kang YK, Borad M, et al. Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2020;122:1630–7.
51. van Zandwijk N, Pavlakis N, Kao SC, et al. Safety and activity of microRNA-loaded micelles in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2017;18:1386–96.
52. Querfeld C, Pacheco T, Foss FM, et al. Preliminary results of a phase 1 trial evaluating MRG-106, a synthetic microRNA antagonist (LNA antimir) of microRNA-155, in patients with CTCL. *Blood* 2016;128:1829.
53. Witten L, Slack FJ. miR-155 as a novel clinical target for hematological malignancies. *Carcinogenesis* 2020;41:2–7.
54. What will it take to get miRNA therapies to market? *Nat Biotechnol* 2024;42:1623–4.