

Peranan MicroRNAs dalam Pengawalaturan Proses Hematopoiesis (The Role of MicroRNAs in Regulating Haematopoiesis)

RAMYA DEWI A/P MATHIALAGAN, ZARIYANTEY ABD HAMID*

ABSTRAK

MicroRNAs (miRNAs) adalah jujukan RNAs bersaiz pendek yang terlibat dalam pengawalaturan transkripsi akhir dalam pelbagai proses biologi sel. Pengikatannya secara komplementari pada sasaran RNA pengutus boleh merangsang kemerosotan proses translasi dan degradasi molekul sasaran yang membawa kepada penurunan pengekspresan protein. Pengawalaturan translasi protein oleh miRNA adalah mekanisme pengawalaturan transkripsi akhir pengekspresan gen yang luas dan berevolusi. Oleh itu, sebahagian besar gen mamalia mungkin dikawal oleh miRNAs. Dalam sistem hematopoietik, kedua-dua pengawalaturan proses transkripsi dan transkripsi akhir pengekspresan gen menjamin kelancaran proses pembezaan dan keberfungsian sel stem, sel progenitor yang komited serta sel matang. MiRNAs telah dikaitkan pada semua peringkat haematopoiesis termasuklah untuk pengawalaturan aktiviti pembaharuan diri dan pembezaan sel-sel stem hematopoietik (HSCs) kepada sel hematopoietik berbeza keturunan. Dalam penulisan ini, peranan umum biogenesis miRNA dalam perkembangan sel-sel hematopoietik, serta fungsi-fungsi spesifik miRNAs tertentu dalam pengawalaturan haematopoiesis dibincangkan.

Kata kunci: MicroRNAs, Hematopoiesis

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNAs) are short non-coding RNAs involved in the posttranscriptional regulation of a wide range of biological processes. By binding to complementary sequences on targeted messenger RNAs, they trigger translational repression and degradation of the target, eventually resulting in reduced protein expression. MiRNA-dependent regulation of protein translation is a very widespread and evolutionarily conserved mechanism of posttranscriptional control of gene expression. Thus, a high proportion of mammalian genes are likely to be regulated by miRNAs. In the hematopoietic system, both transcriptional and posttranscriptional regulation of gene expression ensure proper differentiation and function of stem cells, committed progenitors as well as mature cells. MiRNAs have been implicated in all stages of haematopoiesis including for maintenance of self-renewal and differentiation activities of hematopoietic stem cells (HSCs) into hematopoietic lineages. In this review, the general role of miRNA biogenesis in the development of hematopoietic cells, as well as specific functions of individual miRNAs in regulation of haematopoiesis are discussed.

Keywords: MicroRNAs, Hematopoiesis, Lineage Commitment

PENGENALAN

Hematopoiesis merupakan satu proses di mana sel stem hematopoietik (SSH) menghasilkan sel darah matang yang berfungsi dalam peredaran darah yang terdiri daripada eritrosit, trombosit, dan leukosit (Warr, Pietras, & Passegué, 2011). Proses hematopoiesis bermula dari pembahagian SSH

tidak simetri di mana mereka menghasilkan sel stem yang baru melalui proses pembaharuan diri dan juga proses pembezaan untuk menghasilkan sel progenitor bersifat multipotensi (*Multipotent progenitors*, MPP) (Seita & Weissman, 2010). Sel progenitor ini seterusnya akan melalui proses pembezaan untuk menghasilkan dua jenis progenitor berlainan keturunan iaitu progenitor

berketurunan mieloid dan limfoid (*common myeloid progenitor CMP/ common lymphoid progenitor, CLP*). CMP akan menjalani pembezaan sel untuk menghasilkan dua jenis progenitor iaitu progenitor megakariotik/eritroid (*megakaryocytes/erythroid progenitor, MEP*) dan progenitor mielomonositik (*myelomonocytic, GMP*) di mana kedua-dua progenitor ini masing-masing akan membentuk sel matang eritrosit/platlet dan granulosit/makrofaj. Manakala bagi CLP, pembezaannya akan menghasilkan sel progenitor jenis Pro-T, Pro-B, dan Pro-NK (*natural killer*) di mana ketiga-tiga jenis progenitor ini masing-masing dapat membeza kepada sel darah putih matang iaitu sel limfosit-T sel limfosit-B dan sel-NK (Boisset & Robin 2012).

PERANAN MICRORNAs DALAM PROSES PEMBAHARUAN DAN PEMBEZAAN SEL STEM DAN PROGENITOR HEMATOPOIETIK

Proses hematopoiesis secara umumnya dikawalatur melalui tindakbalas rangkaian genetik yang kompleks. Ini melibatkan pengawalaturan oleh rangkaian faktor transkripsi yang menentukan corak pengekspresan gen tertentu untuk setiap jenis sel (Huang, Cho, & Spangrude, 2007). Selain daripada penglibatan faktor transkripsi, terdapat beberapa kelompok microRNAs (miRNAs) yang juga di laporkan terlibat di dalam proses pengawalaturan hematopoiesis (O'Connell et al., 2010). MicroRNAs adalah jujukan RNAs bersaiz pendek yang tidak ditranslasikan kepada protein semasa pengawalaturan transkripsi akhir dalam proses biologi sel (Gulyaeva & Kushlinskiy, 2016). MiRNAs ini berupaya untuk mengikat secara komplementari pada sasaran RNA pengutus (*messenger RNA, mRNA*) yang terlibat dalam penghasilan protein, dan menyebabkan berlakunya kemerosotan fungsi mRNA dan penghasilan ekspresi protein yang sedikit. Pengawalaturan protein yang bergantung pada aktiviti miRNAs ini adalah antara mekanisme kawalan pengekspresan gen transkripsi akhir yang sangat meluas dan evolusional. Oleh itu, kajian mencadangkan bahawa miRNAs terlibat dalam mengawalatur pengekspresan gen bagi pelbagai proses biologi tubuh (O'Connell et al., 2010).

Dalam sistem hematopoietik, pengawalaturan genetik yang terlibat dalam proses pengekspresan gen dan transkripsi akhir adalah penting untuk memastikan pengekalan fungsi biologi sel stem dan progenitor bagi penghasilan sel darah matang dengan betul (Ardekani & Naeini, 2010). MiRNAs telah dikenalpasti terlibat dalam semua peringkat hematopoiesis termasuk dalam pengawalaturan keseimbangan di antara proses pembaharuan diri dan pembezaan SSH (O'Connell et al., 2010). Kumpulan miR-125 yang terdiri daripada miR-125a, miR-125b1 dan miR-125b2 dilaporkan memainkan peranan penting dalam pengawalaturan keseimbangan fungsi biologi sel hematopoietik pada peringkat yang paling primitif. Pengekspresan kumpulan miR-125 adalah tinggi pada populasi sel SSH dan sel progenitor hematopoietik (SPH) dan tahap pengekspresannya didapati menurun pada populasi sel yang matang (Gerrits et al., 2012). Peningkatan pengekspresan gen pada SPH yang dikawal oleh kelompok miRNAs ini adalah penting bagi merangsang proses proliferasi dan pembezaan sel. Selain miR-125, kajian juga menunjukkan bahawa pengekspresan kelompok miR-196 juga tinggi pada populasi sel SSH dan SPH. miR-196 pula didapati memainkan peranan penting dalam pengawalturan proses hematopoiesis di mana ia diekspres bersama dengan gen HOX iaitu gen yang memainkan peranan penting dalam pengawalaturan proses pembaharuan diri dan pembezaan SSH (Yekta, 2004). Kelompok miR-196 berfungsi dalam mengekalkan SSH dalam fasa tidak membeza dengan merangsang transkripsi gen yang terlibat dalam proses proliferasi sel dan pada masa yang sama merencat ekspresi gen yang merangsang pembezaannya.

PERANAN MICRORNAs DALAM PROSES HEMATOPOIESIS MELIBATKAN SEL BERLAINAN KETURUNAN

Kajian menunjukkan bahawa pengawalturan proses hematopoiesis bagi sel berlainan keturunan melibatkan kelompok miRNAs yang berbeza bagi setiap keturunan sel. Bagi pengawalturan proses eritropoiesis, antara miRNAs yang terlibat ialah miR-15a, mir-24, miR-144 dan miR-451 (Wang et

al., 2014). Pembezaan eritroid memerlukan penindasan pengekspresan pembaharuan diri oleh SPH. Oleh itu, kebanyakan miRNA yang terlibat dalam regulasi sel eritroid biasanya menyasarkan gen yang terlibat dalam pembezaan keturunan mieloid seperti GATA-1 dan GATA-2, yang dikawal oleh miRNA-24, miR-27a dan miR-451. Manakala, dalam proses megakariopoiesis, miR-150 memainkan peranan penting dimana miRNA ini menyasarkan gen *c-myc* yang terlibat dalam regulasi faktor transkripsi seperti *Kruppel Like Factor* (Klf1) dan *Lmo2* yang menggalakkan eritropoiesis (Lorenzo et al., 2011). Semasa granulopoiesis, miR-223 pula bertindak dalam tapakjalan negatif berperingkat dengan menyahaktifkan faktor transkripsi erythroid NFI-A di peringkat RNA (Starnes et al., 2009). Mir-150 juga diekspreskan dalam sel B dan T matang. Namun demikian, penyekatan pembezaan sel B pada peringkat sel pro-B berlaku sekiranya miR-150 diaktifkan pengekspresannya pada tahap SPH (Zhou, Wang, Mayr, Bartel, & Lodish, 2007). Ini menunjukkan peranan miRNA tertentu dalam pengawalaturan hematopoiesis adalah berbeza mengikut masa dan jenis keturunan. Pengekspresan miR-150 boleh menggalakkan pembezaan sel T bukan sahaja melalui tapak jalan Notch, namun dengan penyekatan pembezaan keturunan yang lain seperti pembezaan sel B dalam sel-sel progenitor (Ghisi et al., 2011).

KESIMPULAN

Kesimpulannya, miRNA memainkan peranan yang spesifik dalam setiap peringkat pengawalaturan hematopoiesis yang bermula dari sel stem yang bersifat primitif sehinggalah ke peringkat pembezaan sel-sel progenitor. Kajian terdahulu menunjukkan bahawa ketaknormalan miRNA boleh mengganggu keseimbangan proses hematopoiesis secara signifikan dan seterusnya berupaya merangsang pelbagai ketaknormalan hematologi seperti leukemia. Oleh itu, penelitian lebih lanjut terhadap peranan miRNA dengan pengawalaturan proses hematopoiesis adalah penting bagi pemahaman mekanisme ketaknormalan hematologi yang melibatkan kecelaruan proses hematopoiesis bagi tujuan perubatan.

PENGHARGAAN

Pengarang ingin mengucapkan jutaan terima kasih kepada geran penyelidikan
FRGS/1/2016/SKK13/UKM/03/1 yang
membiayai projek ini.

RUJUKAN

- Ardekini, A.M. & Naeini, M.M. 2010. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Avicenna Journal Medical Biotech* 2(4): 161-179.
- Boisset, J. C. & Robin, C. 2012. On the origin of hematopoietic stem cells: Progress and controversy. *Stem Cell Research*.
- Gerrits, A., Walasek, M. A., Olthof, S., Weersing, E., Ritsema, M., Zwart, E. & De Haan, G. 2012. Genetic screen identifies microRNA cluster 99b/let-7e/125a as a regulator of primitive hematopoietic cells. *Blood* 119(2): 377-387.
- Ghisi, M., Corradin, A., Basso, K., Frasson, C., Serafin, V., Mukherjee, S. & Zanovello, P. 2011. Modulation of microRNA expression in human T-cell development: Targeting of NOTCH3 by miR-150. *Blood* 117(26): 7053-7062.
- Gulyaeva, L. F. & Kushlinskiy, N. E. 2016. Regulatory mechanisms of microRNA expression. *Journal of Translational Medicine* 14(1): 143.
- Huang, X., Cho, S. & Spangrude, G. J. 2007. Hematopoietic stem cells: generation and self-renewal. *Cell Death Differ* 14(11): 1851-1859.
- Lorenzo, P. I., Brendeford, E. M., Gilfillan, S., Gavrilov, A. A., Leedsak, M., Razin, S. V. & Gabrielsen, O. S. 2011. Identification of c-Myb target Genes in K562 cells reveals a role for c-Myb as a master regulator. *Genes & Cancer* 2(8): 805-17.
- O'Connell, R. M., Chaudhuri, A. A., Rao, D. S., Gibson, W. S. J., Balazs, A. B. & Baltimore, D. 2010. MicroRNAs enriched in hematopoietic stem cells differentially regulate long-term hematopoietic output. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(32): 14235-14240.
- Seita, J. & Weissman, I. L. 2010. Hematopoietic stem cell: Self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 14(7): 80-85
- Starnes, L. M., Sorrentino, A., Pelosi, E., Ballarino, M., Morsilli, O., Biffoni, M. & Peschle, C. 2009. NFI-A directs the fate of hematopoietic

- progenitors to the erythroid or granulocytic lineage and controls β -globin and G-CSF receptor expression. *Blood* 114(9): 1753–1763.
- Wang, F., Zhu, Y., Guo, L., Dong, L., Liu, H., Yin, H. & Yu, J. 2014. A regulatory circuit comprising GATA1/2 switch and microRNA-27a/24 promotes erythropoiesis. *Nucleic Acids Research* 42(1): 442–457.
- Warr, M. R., Pietras, E. M. & Passegué, E. 2011. Mechanisms controlling hematopoietic stem cell functions during normal hematopoiesis and hematological malignancies. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 10(8): 708–710
- Yekta, S. 2004. MicroRNA-Directed Cleavage of HOXB8 mRNA. *Science* 304(5670): 594–596.
- Zhou, B., Wang, S., Mayr, C., Bartel, D. P. & Lodish, H. F. 2007. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(17): 7080–7085.

Ramya Dewi a/p Mathialagan
Zariyantey Abd Hamid*
Biomedical Science Programme,
Centre of Health and Applied Sciences,
Faculty of Health Sciences, Universiti
Kebangsaan Malaysia, Jalan Raja Muda Abdul
Aziz, 50300 Kuala Lumpur, Malaysia

*Corresponding author: zyantey@ukm.edu.my