

RNAهای بلند غیر کد کننده (LncRNA) و اهمیت آنها در بیماری‌های انسانی

● فرزانه امیر ماهانی

دانشجوی دکترای ژنتیک

● نسیم ابراهیمی

دانشجوی دکترای ژنتیک

● دکتر صادق ولیان بروجنی

متخصص ژنتیک پزشکی، استاد ژنتیک دانشگاه اصفهان، رئیس مرکز ژنتیک پزشکی اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

svallian@sci.ui.ac.ir

چکیده

ژن‌های کد کننده پروتئین تنها بخش کوچکی از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند و قسمت اعظمی از توالی‌های ژنومی از نظر رونویسی خاموش هستند. اما مشاهدات اخیر نشان دهنده وجود عناصر عملکردی مهم از جمله رونوشت‌های غیر کد کننده بلند در ژنوم انسان می‌باشد. RNAهای بلند غیر کد کننده (lncRNA) یک کلاس از رونوشت‌های غیر کد کننده با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید در ژنوم انسان می‌باشند که عملکرد خود را از طریق مکانیسم‌های متعددی شامل فرا خواندن کمپلکس‌های تغییر دهنده کروماتین به جایگاه‌های خاصی از ژنوم، ایجاد داربست‌های مولکولی، تعدیل فرآیند رونویسی و تنظیم بیان miRNAها انجام می‌دهند. مطالعات اخیر بر نقش فزاینده این lncRNAها در پاتوژنز بیماری‌های مختلف تاکید دارد و این موضوع که ژن‌های کد کننده پروتئین تنها عامل در بروز بیماری‌های انسانی هستند را به چالش می‌کشد. این مطالعه به بررسی lncRNAها و نقش کلیدی آنها در بیماری‌های انسانی از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی و

عروقی، مالتیپل اسکلروزیس و ... می‌پردازد.

کلمات کلیدی: RNA بلند غیر کد کننده، lncRNA، سرطان، بیماری‌های قلبی و عروقی

۱- مقدمه

بر اساس یافته‌های پروژه دایره المعارف عناصر DNA^۱، ژن‌های کد کننده پروتئین تنها ۲ تا ۳ درصد از کل ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند، در حالی که بیش از ۷۵ درصد ژنوم به رونوشت‌های غیر کد کننده پروتئین نسخه برداری می‌شود (۱). کشف RNAهای غیر کد شونده (ncRNAs) در سال ۱۹۵۰، سبب تغییر در پدیده مرکزی زیست‌شناسی مولکولی شد، اما این رونوشت‌ها برای دهه‌های متمادی به عنوان اجسام بدلی^۲ یا پارازیت نسخه برداری^۳ شناخته می‌شدند. بعداً پیشنهاد شد که RNAهای غیر کد شونده به عنوان واسطه‌هایی بین عناصر حسی ژنتیکی و عناصر گیرنده مشارکت می‌کنند و بنابراین محصول کد شونده ژنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. با توسعه دیدگاه‌های وسیع ژنومی، تکنولوژی‌های تعیین توالی با بازده بالا^۴ و

- 1- Encyclopedia of DNA Elements
- 2- spurious body “garbage”
- 3- scrambled transcriptional “noise”
- 4- high throughput sequencing technology



که *lncRNA* هایی که در تنظیم بیان ژن نقش دارند، به واسطه عملکرد خود به صورت انکوژن یا مهارکننده تومور می‌توانند در پیشرفت سرطان نقش داشته باشند. بنابراین *lncRNA* ها به عنوان اهداف جدید در تشخیص و درمان بیماری‌ها از جمله سرطان، بیماری‌های عصبی، خود ایمنی و التهاب شناخته شده‌اند (۴). در این مقاله ما به بررسی زیست‌شناسی *lncRNA* ها و نقش آن‌ها در بیماری‌های انسانی پرداخته‌ایم.

۲- بیوژنز^{۱۱} و طبقه بندی *LncRNA* ها

اکثر *lncRNA* ها توسط ماشین رونویسی پلیمراز II مرتبط با کروماتین رونویسی و پردازش می‌شوند، یعنی مانند mRNA ها، دارای کلاهک ۵'، تغییرات هیستون مرتبط با طول نسخه برداری و پلی آدنیلایسیون هستند. همچنین *lncRNA* های پلی آدنیلیه نشده ای وجود دارند که از پروموتورهای pol III رونویسی می‌شوند و *lncRNA* های مرتبط با snoRNA ها (*sno-lncRNAs*) از طریق اینترون هایی ماشین snoRNP بیان می‌شوند (۵). به‌طور کلی، نقشه *lncRNA* ها تا کنون در طیف وسیعی از مناطق ژن، از جمله مناطق بین ژنی، پروموتوری، تقویت‌کننده‌ها^{۱۲} و اینترون ها مشخص شده است. *LncRNA* ها بر اساس تقریب ژنومی بین ژن‌های همسایه در پنج گروه متفاوت قرار می‌گیرند:

lncRNA های سنس، که در همان جهت ژن‌های کدکننده همپوشان با حداقل یک اگزون مثل *GAS5* و *MALAT1*، رونویسی می‌شوند. *lncRNA* های آنتی سنس، که به نام نسخه‌های آنتی سنس طبیعی نامیده می‌شوند، از رشته مخالف ژن‌های

مدل‌های داخل بدنی^۵ عملکردی، نقش‌های زیستی RNA های غیر کد شونده در سرطان و بیماری‌های انسانی، فرآیندهای اپی ژنتیکی، نسخه برداری و تنظیمات بعد از نسخه برداری پدیدار شدند. معمولاً حد آستانه ۲۰۰ جفت باز RNA های غیر کد شونده را به دو گروه کوتاه و بلند تقسیم می‌کند (۲). RNA های غیر کد شونده طویل^۶ خطی بر اساس ظاهرشان از ایزوفرم‌های حلقوی^۷ مجزا می‌شوند. RNA های غیر کد شونده کوتاه^۸ شامل *miRNAs*، *short interfering RNAs (siRNAs)* و *PIWI-interacting RNAs (piRNAs)* هستند (۳).

RNA های غیر کد شونده بلند، یک گروه هتروژن از RNA ها با طولی بین ۲۰۰ تا ۱۰۰ هزار نوکلئوتید هستند که توسط RNA پلیمرازهای ۲ و ۳ یوکاریوتی و در هر ناحیه از ژنوم نسخه برداری می‌شوند، اما فاقد قالب خوانش باز^۹ بوده ولی می‌توانند پلی آدنیله بوده یا این که دم پلی A نداشته باشند. از سال ۱۹۷۰ RNA های غیر کد شونده بلند متنوعی در گونه‌های مختلف، شامل گیاهان، بی مهرگان و پستانداران تشخیص داده شدند. اولین کشف در مورد نقش ویژه تنظیم ژنی RNA های غیر کد شونده بلند به اوایل دهه ۱۹۹۰ بر می‌گردد، که مربوط به تعدیل‌کننده‌های اپی ژنتیکی *H19* و *XIST* بود. اخیراً مطالعات مرتبط وسیع ژنومی^{۱۱} مشخص نمودند که *lncRNA* ها به عنوان مولکول‌های تنظیم‌کننده بیان ژن در سطوح اپی ژنتیکی، رونویسی و پس از رونویسی هستند، که با الگوهای بیان مختص بافتی، توزیع داخل سلولی و نقش‌های مختلف تنظیمی در مراحل تکوینی شناخته می‌شوند. همچنین شواهد اخیر پیشنهاد می‌کند

- 5- In vivo
- 6- Long or large non-coding RNAs
- 7- Circular non-coding RNAs
- 8- Short non-coding RNAs
- 9- Open reading frames (ORFs)
- 10- Genome-wide association study (GWAS)
- 11- Biogenesis
- 12- Enhancers

□ ۳- جایگاه درون سلولی lncRNA ها

LncRNA ها به طور وسیع در بافت‌های گوناگون توزیع شده‌اند، اگر چه برخی از lncRNA ها بیان اختصاصی بافت دارند. مکان یابی درون سلولی lncRNA ها می‌توانند در طیف گسترده‌ای از اجزای درون سلولی مانند سیتوپلاسم، یا هسته و یا در هر دو مشاهده می‌شود.

برای مثال، Gomafu فقط در speckle های هسته ای قرار دارد. مکان یک lncRNA می‌تواند نشان دهنده عملکرد احتمالی آن باشد. برخی lncRNA ها مانند Xist، MALAT1، HOTTIP منحصرأ در هسته قرار دارند، در حالی که برخی دیگر از جمله SENCRC تنها در سیتوپلاسم یافت شده‌اند (۷).

□ ۴- تکامل ژن‌های lncRNA

بسیاری از RNA های غیر کد شونده کوچک مانند microRNA و snoRNA ها در بین گونه‌های مختلف بسیار حفاظت شده‌اند، در حالی که به طور کلی lncRNA ها به خوبی حفاظت نشده‌اند که در گذشته به اشتباه دلیل ناکارآمدی lncRNA ها می‌دانستند، به عنوان مثال بسیاری از lncRNA های شناخته شده مانند Xist و Air کمی حفاظت شده‌اند، این به این معنی است که lncRNA ها نسبت به RNA های کد شونده در برابر تغییرات محیطی انعطاف پذیرتر می‌باشند؛ امروزه پیش بینی شده است که lncRNA ها در طی فرآیند انتخاب طبیعی و تکامل موجودات به دلیل خاصیت انعطاف پذیری و نیمه حفاظتیشان، می‌توانند نقش مهمی داشته باشند.

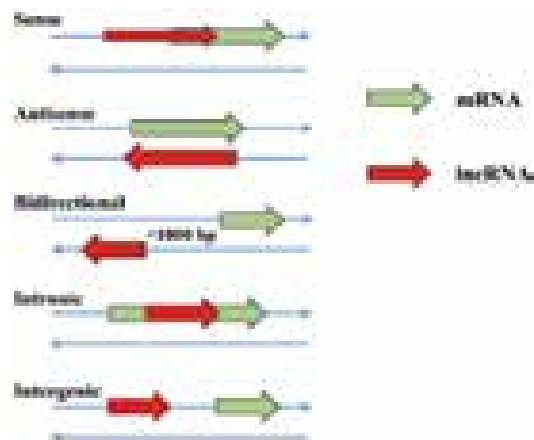
البته با وجود حفاظت شدگی پایین lncRNA ها بسیاری از آن‌ها شامل نواحی به شدت حفاظت شده ای می‌باشند، از جمله H19 که در موش و انسان شباهت

کد شونده رونویسی شده و با mRNA های سنس در انتهای ۵' (واگرا با ¹³NAT یا سر به سر) یا ۳' (همگرا با NAT یا دم به دم)، مثل نسخه برداری HOTAIR در جهت آنتی سنس فاکتورهای نسخه برداری هوموباکس پستانداران که لوکوس آن روی کروموزوم 13، 12q قرار دارد، همپوشانی دارند.

lncRNA های دو طرفه، که معمولاً در دو مسیر واگرا از نواحی پروموتوری یا تقویت کننده، معمولاً در داخل چند صد باز آغاز می‌شوند، RNA های مرتبط با تقویت کننده‌ها (¹⁴eRNAs) و lncRNA های مرتبط با پروموتور ¹⁵ (PALRs) را تولید می‌کنند.

lncRNA های اینترونی، که از داخل اینترون یک ژن کد کننده بدون همپوشانی با اگزون‌ها در هر انتها، مانند COLDAIR، که در اولین اینترون جایگاه سرکوبگر گلدهی ¹⁶FLC قرار دارد، رونویسی می‌شود.

lncRNA های بین ژنی ¹⁷، که همچنین RNA های غیر کد شونده مداخله گر، lincRNA یا lncRNA مستقل نامیده می‌شوند و واحدهای نسخه برداری آن‌ها به طور غیرمستقل بین دو ژن کد کننده دورتر از حداقل ۵ کیلو باز از هر انتها، قرار دارند (شکل ۱) (۶).



شکل ۱: آناتومی جایگاه lncRNA ها (۶).

- 13- Natural antisens
- 14- Enhancer RNAs
- 15- Promoter Associated long RNAs
- 16- Flowering Locus C
- 17- Long intergenic non-coding RNAs

بسیاری دارند (۸).

۵- مکانیسم‌های تنظیمی و عملکردهای شناخته شده lncRNA ها

مطالعات اخیر مکانیسم‌های وسیعی را نشان می‌دهند که lncRNA ها توسط آن اهدافشان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. LncRNA ها به صورت سیس و ترانس بر روی بیان ژن‌ها تأثیر می‌گذارند (شکل ۲). در حالت سیس RNA های غیر کد کننده بلند، بیان ژن‌هایی را نزدیک یا دور از محل رونویسی خودشان بر روی همان کروموزوم کنترل می‌کنند. در حالی که RNA های غیر کد کننده‌ای که به صورت ترانس عمل می‌کنند موجب مهار یا فعال شدن ژن‌هایی که روی کروموزوم دیگری قرار گرفته است می‌شوند. اغلب lncRNA ها عملکردشان از نوع ترانس است و عملکردهای متنوعی دارند (شکل ۳) (۴).



شکل ۲: فرم سیس (A) و فرم ترانس (B) lncRNA (۴).

عملکرد به صورت پیامی^{۱۸}: رونویسی از بعضی lncRNA ها در پاسخ به شرایط خاص از جمله استرس‌های سلولی و دمایی انجام می‌شود. بنابراین lncRNA ها می‌توانند به عنوان سیگنال‌های مولکولی و به عنوان مارکرهای

بیولوژیکی عمل کنند.

راهنما^۹: بسیاری از lncRNA ها به عنوان راهنما عمل می‌کنند، در واقع پروتئین‌ها را به جایگاه هدف خاص راهنمایی می‌کنند.

طعمه^{۲۰}: بسیاری از lncRNA ها به عنوان یک طعمه عمل می‌کنند، در واقع با اتصال به فاکتورهای رونویسی که دارای توالی مکمل با آن‌ها می‌باشند، از عملکرد آن‌ها جلوگیری می‌کنند و باعث عدم اتصال فاکتورهای رونویسی به DNA هدف خود می‌شود.

جاذب^{۲۱} microRNA: برخی از lncRNA ها در فرآیندهای پس از نسخه برداری تأثیر گذار هستند و با اتصال به microRNA های مکمل، از اتصال microRNA ها به mRNA هدف جلوگیری می‌نمایند.

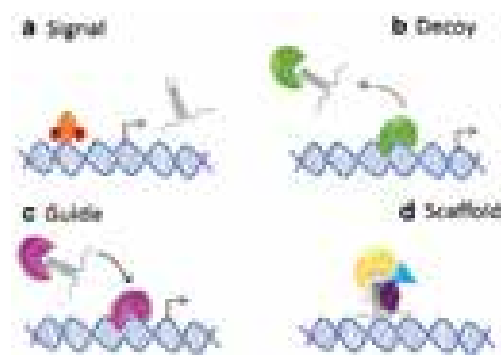
ترکیبات ریونکلئوپروتئینی^{۲۲}: lncRNA ها به ترکیب خاصی از پروتئین‌های تنظیمی متصل می‌شوند و مانند یک داربست ریونکلئوپروتئینی عمل می‌کنند و تغییراتی در ساختار کروماتین به وجود می‌آورند.

تنظیم کننده کروماتین^{۲۳}: lncRNA ها با به کارگیری کمپلکس تنظیم کننده کروماتینی در جهت رشته سیس DNA سبب ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی می‌شوند.

همچنین به عنوان داربستی^{۲۴} برای بعضی پروتئین‌ها به منظور ایجاد کمپلکس پروتئینی ایفای نقش می‌کنند و یا دارای نقش آلوستریک می‌باشند که با اتصال به پروتئین‌های تنظیمی سبب تغییر ساختار و در نتیجه عملکرد پروتئین می‌گردند. برخی lncRNA ها به طور مستقیم mRNA مورد نظر را هدف قرار می‌دهند و در ۸- ممانعت از ترجمه، ۹- تنظیم اسپلایسینگ^{۲۵}، ۱۰- تخریب و تجزیه نقش دارند (۹).

- 18- Signaling
- 19- Guides
- 20- Decoy
- 21- Micro RNA sponge
- 22- Ribonucleo components
- 23- Scaffold
- 24- Recruitment of chromatin complex
- 25- Splicing

سلول‌های بنیادی نقش قابل توجهی دارند (۱۱).
 lncRNA ها علاوه بر نقش در تمایز سلول‌های بنیادی،
 در تولید IPS^{TV} نیز می‌توانند نقش داشته باشند. سلول‌های
 بنیادی می‌توانند از سلول‌های تمایز یافته انتهایی مانند
 C-myc, Oct4, Sox2 و Nanog تولید شوند. به نظر
 می‌آید که linc-RNA-ROR و Mistral lncRNA در جهت عکس
 یکدیگر کار کنند. در واقع Mistral باعث
 تمایز سلول بنیادی به سمت سلول تمایز یافته می‌شود در
 حالی که lncRNA-ROR باعث تمایز معکوس سلول
 تمایز یافته شود (۱۲).



شکل ۳: انواع مکانیسم عملکرد lncRNA ها (۹).

□ ۵,۲- نقش lncRNA ها در تنظیم اپی ژنتیکی

HOTAIR یکی از lncRNA هایی است که در رابطه با نقش آن در تنظیم اپی ژنتیکی مطالعات بسیاری انجام شده است. با وجود تنوع در مسیرهای عملکردی در تومورها، HOTAIR اولین lncRNA ای است که دینامیک کروماتین را به کمک پروتئین‌های کروماتین (PRC2) و زیر واحدهای کاتالیتیکی متیل ترانسفرازی آن‌ها (EZH2) به صورت ترانس تنظیم می‌کند. جایگاه‌های هدف HOTAIR، کلاستر HODX را در کروموزوم ۲ و صدها جایگاه گسترده در ژنوم احاطه می‌کنند. HOTAIR علاوه بر اتصال به PRC2 با یک دومین ساختاری در انتهای ۵'، در انتهای ۳' خود نیز با یک کمپلکس چند پروتئینی تشکیل شده با LSD1^{۲۸}، REST^{۲۹} و coREST^{۳۰} برهمکنش داده و سپس هیستون H3K4 را برای جلوگیری از فعال شدن ژن دم‌تیل می‌کند. مشابهاً، بیان ANRIL به طور آنالوگ در سرطان‌ها برای اتصال به هر دو جزء CBX7 برای PRC1 و جزء SUZ12 برای PRC2 جهت تری‌متیله کردن H3k27 متصل شده، سرانجام

□ ۵,۱- نقش lncRNA ها در تمایز

پیچیدگی موجودات رابطه مستقیمی با میزان lncRNA های غیر کد شونده آن‌ها دارد. به این معنا که هر چه موجودی پیچیده تر باشد، تنوع RNA غیر کد شونده بیشتر می‌شود. به عبارت دیگر RNA های غیر کد شونده به خصوص lncRNA ها نقش مهمی در ایجاد تمایز و تکامل سلولی دارند. خاصیت بیش توانی سلول‌های بنیادی به تنظیم نسخه برداری به صورت دقیق و حساب شده نیاز دارد که توسط فاکتورهای رونویسی از جمله Nanog, Sox2, Oct4 صورت می‌گیرد. علاوه بر این اجزاء پروتئینی، lncRNA ها نیز در خاصیت بنیادینگی سلول‌های بنیادی نقش دارند. پیش بینی شده است که در حدود ۲۶ lncRNA در تنظیم خاصیت چند توانی^{۲۶} سلول‌های بنیادی نقش دارند و حدود ۳۰ lncRNA بیان ژن‌های خاص مرتبط با تمایز را سرکوب می‌کنند (۱۰).
 lncRNA ها در تمایز سلول‌های بنیادی نقش دارند، به عنوان مثال یک lncRNA به نام Xist که در غیر فعال سازی کروموزوم X جهت همسان سازی تعداد کروموزوم‌ها در جنس نر و ماده نقش دارد. به طور کلی شواهد نشان می‌دهد که lncRNA ها در حفظ ویژگی‌های

- 26- Plory Potency
- 27- Induced pluripotent stem cells
- 28- Lysine-specific histone demethylase 1A
- 29- RE1 Silencing Transcription Factor
- 30- REST corepressor 1

□ ۵,۳- نقش lncRNA ها در تنظیم نسخه برداری

علاوه بر تعدیل اپی ژنتیکی، lncRNA ها به عنوان تنظیم کننده‌های اصلی در مسیرهای نسخه برداری هستند. اساساً، نسخه برداری lncRNA ممکن است ساختار کروماتین را باز نموده و دومین‌های اتصال را در معرض ماشین نسخه برداری قرار داده و به این وسیله، سبب افزایش بیان ژن‌های کد کننده نزدیک شود. از طرف دیگر، اشغال شدن ماشین نسخه برداری روی جایگاه ژن lncRNA از اتصال نواحی کد کننده مجاور به طور فیزیکی جلوگیری نموده و سبب بلوکه کردن نسخه برداری آن‌ها می‌شود. علاوه بر اجزای رونویسی پایه، lncRNA ها همچنین به طور مستقیم می‌توانند تکمیل کننده‌های ژنی را با توجه به تکامل آن‌ها دنبال کنند و با فاکتورهای نسخه برداری ارتباط برقرار کرده و از تغییرات کروماتین جلوگیری می‌کنند (۱۸). P53 یک LINC RNA-P21 است که توسط P53 بعد از آسیب DNA فعال شده و به hnRNP-K متصل و آن را به اهداف ژنومیک خود راهنمایی نموده، که منجر به سرکوب نسخه برداری ژن‌های ضد آپوپتوزی در مسیر وابسته به p53 می‌شود (۱۹). اما lncRNA دیگر القاء شونده با p53 که در بالا دست P21 قرار دارد، یعنی PANDA، تأثیر متضادی را با به دام انداختن NF- κ B از ژن‌های پروآپوپتوزی خود مثل FAS و BIK داشته و بدان وسیله در بقای سلول سرطانی و مقاومت به شیمی درمانی نقش دارد (۲۰). سرکوبگر دیگر تومور، GAS5، به دومین اتصالی به DNA ی GR's با تشکیل ساختار ثانویه متصل می‌شود. در این مورد GAS5 به طور رقابتی از اتصال عناصر مسئول گلوکوکورتيكوئیدی به DNA جلوگیری نموده و نسخه برداری را فعال نموده و سبب مقاومت به گلوکوکورتيكوئیدها و بقاء سلول می‌شود (۲۱).

□ ۵,۴- نقش lncRNA ها در تنظیم پس از نسخه برداری

MALAT1 علاوه بر تنظیم نسخه برداری، بعد از نسخه برداری بیان ژن‌های اسکلت سلولی و ماتریکس خارج

باعث سرکوب جایگاه سرکوبگر توموری INK4A/p16 و INK4B/P15 می‌شود (۱۳).

از طرف دیگر بسیاری از lncRNA ها به صورت سیس روی همان کروماتین عمل می‌کنند، بنابراین اصلاح کننده‌های کروماتینی ژن‌های همسایه را روی آلل والدی که از آن کد شده‌اند هدف قرار می‌دهند، مثل IGF2r که توسط lncRNA ی AIRN نشانگذاری می‌شود. این lncRNA کمپلکس اپی ژنتیکی سرکوبگر G9a را برای متیله کردن رزیدوهای H3K9 روی ناحیه ژنومی مجاور فراخوانده و بعد از آن به روش سیس کلاستر ژنی IGF2r/Slc22a2/Slc22a3 را روی آلل والدی خاموش می‌کند. علاوه بر تغییرات هیستونی، متیلاسیون DNA به واسطه lncRNA نیز بخش مهمی از تنظیم اپی ژنتیکی در سرطان است. متیلاسیون DNA در جفت نوکلئوتیدهای CpG به طور رایج با سرکوب بیان ژن درگیر در نشانگذاری و جبران مقداری^{۳۱} در ارتباط است (۱۴). IGF2 در مقابل و مجاورت با H19 نسخه برداری می‌شود، که این نواحی نشان دهنده الگوی بیانی ویژه با منشأ والدی هستند (۱۵). متیلاسیون نابجای DNA در بالا دست پروموتور H19 تا حدودی مسئول از دست رفتن نشانگذاری IGF2 در سرطان‌ها است. LncRNA نشانگذاری شده بعدی، XIST، جبران مقداری تقریباً ۱۰۰۰ ژن روی کروموزوم X، شامل کل XCI ماده، را ابقاء می‌کند.

مهم تر از همه، بیان نابجای انکوژن‌های متصل به X روی کروموزوم X به طور بالقوه در فنوتیپ سرطان‌ها مشارکت می‌کند (۱۶). به علاوه، Tsix آنتی سنس می‌تواند واسطه خاموشی طولانی مدت XIST از طریق فراخوانی DNMT3A برای هیپرمتیلاسیون پروموتور XIST باشد که در این میان، DNMT3A و DNMT3B سیتوزین‌های غیرمتیله را متیله می‌کنند در حالی که DNMT1 نواحی هایپر متیله DNA را تشخیص می‌دهد (۱۷).

□ ۶،۲- سندروم دی جرج

سندروم دی جرج یک اختلال هتروژن می‌باشد که سبب بدشکلی‌های تکاملی، مشکلات رفتاری و شناختی و نیز افزایش خطر اختلالات روانی می‌شود. این سندروم به علت حذف ناحیه کروموزومی 22q11.2 ایجاد می‌شود که این ناحیه یک lncRNA تنظیمی به نام DGCR4 کد می‌کند که این نشان از نقش بالقوه این lncRNA در تنظیم تکامل عصبی و فنوتیپ این ناهنجاری دارد (۲۶).

□ ۶،۳- بیماری‌های قلبی و عروقی

از جمله RNA های بلند غیر کد کننده که در بروز بیماری‌های قلبی و عروقی نقش دارد می‌توان به RNA غیر کد کننده آنتی سنس در لوکوس INK4 اشاره کرد که به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری‌های قلبی و عروقی در نظر گرفته شده است (۲۷). lncRNA، MIAT، دیگری است که در بروز سکته قلبی نقش دارد. تا کنون استفاده از lncRNA های موجود در جریان خون به عنوان بیومارکرهای قلبی با پیشرفت کندی مواجه بوده است و علت آن هم ناپایداری آن‌ها در مایعات بدن است (۲۸). LIPCAR یک lncRNA میتوکندریایی است که مربوط به بازسازی قلب و نارسایی مزمن قلبی می‌باشد. پیشنهاد شده است که می‌توان از این lncRNA به عنوان یک بیومارکر بالقوه قلبی استفاده کرد (۲۹).

□ ۶،۴- مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خود ایمنی پیچیده است که سبب التهاب و دمیالینه شدن سیستم عصبی مرکزی و طناب عصبی می‌شود. مطالعات ایمونولوژیکی اخیر نشان داده است که فعالیت غیر طبیعی کلاستر تمایزی ۸ سلول‌های لنفوسیت T (CD8+) در پاتولوژی MS نقش ویژه ای دارد و از آنجایی که lncRNA های بسیاری درگیر در تمایز و فعالیت سلول‌های CD8 لنفوسیت T هستند بنابراین ممکن است در ایجاد و پیشرفت MS نیز نقش برجسته ای داشته باشند. MALAT1، lncRNA ای است که تغییر بیان آن در بسیاری از سرطان‌ها دیده شده است، به عنوان یک مارکر پیش بینی کننده برای متاستاز

سلولی را با تنظیم پیرایش بر اساس برهمکنش با SR ها تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۲).

□ ۶- نقش lncRNA ها در بیماری‌های انسانی

□ ۶،۱- سرطان

مطالعات اخیر حاکی از نقش فزاینده و بیان نابجای هزاران lncRNA در انواع مختلف سرطان‌های انسانی است (۲۳). به عنوان مثال lncRNA-ATB از طریق مسیر پیام رسان TGF-B و چندین مرحله از فرآیند متاستاز کارسینومای هیپاتوسلولار طی دو مکانیسم غیرمستقل فعال می‌شود. در اولین مکانیسم این رونوشت به عنوان یک ceRNA عمل می‌کند و با متوقف کردن اعضای خانواده miR200، سبب کاهش دسترسی این خانواده از miRNA ها به رونوشت‌های آن‌ها می‌شود. این رویداد سبب القای بیان lncRNA دیگری به نام 2Zeb1 می‌شود که این lncRNA باعث کاهش بیان پروتئینی به نام E-cadherin و به دنبال آن تغییر وضعیت سلول‌ها از اپیتلیالی به مزانشیمی و در نهایت افزایش متاستاز می‌شود. در مکانیسم دوم lncRNA-ATB به mRNA ی IL-11 متصل می‌شود و سبب افزایش پایداری آن می‌گردد. افزایش در سطح بیان IL-11 به واسطه این lncRNA سبب فعال شدن مولکول STAT3 می‌گردد. این به نوبه خود موجب افزایش تمایل ذاتی سلول‌ها به بقا و موفقیت آن‌ها در ایجاد کلونی در بافت‌های جدید می‌گردد. بیان lncRNA-ATB یک پیش بینی کننده قابل اعتماد از بروز یا عود بیماری می‌باشد و نرخ بقای کلی را در بیماران مبتلا به هیپاتوسلولار کارسینوما تخمین می‌زند (۲۴).

lncRNA، EPS، دیگری است که در مراحل نهایی تمایز انواع سلول‌های خونی بیان می‌شود. مهار این lncRNA سبب جلوگیری از تمایز سلول‌های خونی و در نتیجه القای آپوپتوز در آن‌ها می‌شود. نکته قابل توجه این است که بیان نابجای همین lncRNA باعث مهار ژن‌های پیش آپوپتوزی مانند Pycard و در نتیجه مهار آپوپتوز در سلول‌های خونی می‌شود. بیان بالای Pycard سبب مهار تکثیر سلول‌های خونی و القای آپوپتوز یا تمایز در این سلول‌ها می‌گردد (۲۵).

از روش واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) اندازه گیری شوند. همچنین برخی از lncRNA ها می توانند به عنوان فاکتور تشخیصی یا پیش آگهی عمل کنند. به عنوان مثال، یک lncRNA به نام PCA3 تا حد زیادی با خطر ابتلا به سرطان پروستات همراه است و معمولاً برای تعیین خطر ابتلا به سرطان پروستات از نمونه های ادرار و ممانعت از انجام بیوپسی غیر ضروری پروستات استفاده می شود. به طور کلی، تمام lncRNA ها با نقش تعیین کننده در تشخیص و پیش آگهی بیماری ها، بر فرآیندهای مرتبط با چرخه سلولی مانند تکثیر، مهاجم و بقا تأثیر می گذارند (۴).

نتیجه گیری

lncRNA ها رونوشت هایی هستند که کد کننده پروتئین نبوده و از طریق ساختار مولکولی خود با سایر مولکول ها در تعامل می باشند. این مولکول ها در کنترل انواع مختلف فرآیندهای سلولی مانند رشد، تقسیم و تمایز سلول نقش های حیاتی دارند. به علاوه، lncRNA ها در بیماری های مختلف انسانی نقش دارند و اختلال در تنظیم آن ها سبب ایجاد بیماری های ویروسی می شود. بنابراین، lncRNA ها کاربرد بالقوه ای را به عنوان نشانگر برای غربالگری، تشخیص، پیش آگهی، پیش بینی پاسخ به درمان و ارزیابی درمان دارند. پیش بینی می شود در آینده نزدیک با افزایش روند مطالعه lncRNA ها، به تدریج درک عمیق تری از این مولکول ها حاصل خواهد شد.

سرطان می باشد. این lncRNA در بافت های مختلف از جمله سیستم عصبی مرکزی و سیستم ایمنی بیان می شود. با توجه به نقش MALAT1 در سیستم عصبی، گزارش شده است که این lncRNA می تواند در بیماری زایی MS نیز ایفای نقش کند. lncRNA، GAS5 دیگری است که از طریق میانکش با کمپلکس های تعدیل کننده کروماتین PRC2 و افزایش ماکروفاژ های M2 در دمیلینه شدن نورون ها نقش دارد (۳۰).

نقش RNA های غیر کد کننده بلند به عنوان فاکتورهای پیش آگهی و تشخیص بیماری ها

کشف این که lncRNA ها به عنوان تنظیم کننده های کلیدی بیماری ها، از جمله سرطان هستند، با چشم انداز استفاده از این مولکول ها به عنوان اهداف تشخیصی و درمانی همراه بوده است. بیان بسیاری از lncRNA ها از جمله HOTAIR، ANRIL و MALAT-1 محدود به بافت خاص و یک بیماری خاص بوده و می توانند به عنوان نشانگر پیش آگهی مورد استفاده قرار گیرند. هم اکنون، تعداد lncRNA های مورد استفاده به عنوان نشانگرهای بیوشیمیایی برای تشخیص و پیش آگهی در حال افزایش است و برخی از آن ها برای استفاده های بالینی تأیید شده اند. یکی از مهم ترین مزایای lncRNA ها، پایداری بالای آن ها، به ویژه هنگامی که در معرض نانو ذرات مانند آگروزوم ها و اجسام آپویتوتیک قرار دارند و حضور آن ها در مایعات بدن است. بنابراین، آن ها می توانند با نمونه گیری از خون، ادرار یا بزاق و سپس با استفاده

References

- 1- Consortium EP. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012;489(7414):57-74.
- 2- Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Molecular Cancer*. 2011;10:38.
- 3- DiStefano JK. The emerging role of long noncoding RNAs in human disease. *Disease Gene Identification: Springer*; 2018. p. 91-110.
- 4- Gheitasi R, Manoochehri H, Dalil N, Gharib A. LncRNAs: A new trend in molecular biology of diseases; A review. *Chronic Diseases Journal*. 2019;7195-206 (3).

- 5- Yin Q-F, Yang L, Zhang Y, Xiang J-F, Wu Y-W, Carmichael GG, et al. Long noncoding RNAs with snoRNA ends. *Molecular cell*. 2012;48(2):219-30.
- 6- Laurent GS, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends in Genetics*. 2015;31(5):239-51.
- 7- Sone M, Hayashi T, Tarui H, Agata K, Takeichi M, Nakagawa S. The mRNA-like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons. *Journal of Cell Science*. 2007;120(15):2498-506.
- 8- Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*. 2009;136(4):629-41.
- 9- Dastmalchi N, Safaralizadeh R, Nargesi MM. LncRNAs: Potential Novel Prognostic and Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Current medicinal chemistry*. 2019.
- 10- Hannon G, Delas J. LncRNA Spehd regulates hematopoietic stem/progenitor cells and is required for multilineage differentiation. 2019.
- 11- Keshavarz M, Asadi MH. Long non-coding RNA ES 1 controls the proliferation of breast cancer cells by regulating the Oct4/Sox2/miR-302 axis. *The FEBS journal*. 2019.
- 12- Hong F, Gu W, Jiang J, Liu X, Jiang H. Anticancer activity of polyphyllin I in nasopharyngeal carcinoma by modulation of lncRNA ROR and P53 signalling. *Journal of drug targeting*. 2019:1-6.
- 13- Zhang E-b, Kong R, Yin D-d, You L-h, Sun M, Han L, et al. Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR-99a/miR-449a. *Oncotarget*. 2014;5(8):2276.
- 14- Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. *Nature Reviews Genetics*. 2010;11(3):204-20.
- 15- Steinhoff C, Paulsen M, Kielbasa S, Walter J, Vingron M. Expression profile and transcription factor binding site exploration of imprinted genes in human and mouse. *BMC genomics*. 2009;10(1):144.
- 16- Spatz A, Borg C, Feunteun J. X-chromosome genetics and human cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(8):617-29.
- 17- Brookes E, Shi Y. Diverse epigenetic mechanisms of human disease. *Annual review of genetics*. 2014;48:237-68.
- 18- Yang L, Froberg JE, Lee JT. Long noncoding RNAs: fresh perspectives into the RNA world. *Trends in biochemical sciences*. 2014;39(1):35-43.
- 19- Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*. 2010;142(3):409-19.
- 20- Hung T, Wang Y, Lin MF, Koegel AK, Kotake Y, Grant GD, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. *Nature genetics*. 2011;43(7):621-9.
- 21- Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA Gas5 is a growth arrest and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Science signaling*. 2010;3(107):ra8.
- 22- Tano K, Mizuno R, Okada T, Rakwal R, Shibato J, Masuo Y, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. *FEBS letters*. 2010;584(22):4575-80.
- 23- Amin Jafari Oliayi MHA, Farzane Amirmahani. SNHG6 203 Transcript Could be Applied as an Auxiliary Factor for more Precise Staging of Breast Cancer. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2019;26(4):253-9.
- 24- Yuan J-h, Yang F, Wang F, Ma J-z, Guo Y-j, Tao Q-f, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer cell*. 2014;25(5):666-81.





- 25- Vignjevic S, Budec M, Markovic D, Dikic D, Mitrovic O, Diklic M, et al. Glucocorticoid receptor mediates the expansion of splenic late erythroid progenitors during chronic psychological stress. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(1):91-100.
- 26- Johnson R, Teh CH-L, Jia H, Vanisri RR, Pandey T, Lu Z-H, et al. Regulation of neural macroRNAs by the transcriptional repressor REST. *Rna.* 2009;15(1):85-96.
- 27- Motterle A, Pu X, Wood H, Xiao Q, Gor S, Liang Ng F, et al. Functional analyses of coronary artery disease associated variation on chromosome 9p21 in vascular smooth muscle cells. *Human molecular genetics.* 2012;21(18):4021-9.
- 28- Ishii N, Ozaki K, Sato H, Mizuno H, Saito S, Takahashi A, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction. *Journal of human genetics.* 2006;51(12):1087.
- 29- Kumarswamy R, Bauters C, Volkman I, Maury F, Fetisch J, Holzmann A, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. *Circulation research.* 2014;114(10):1569-75.
- 30- Gupta M, Martens K, Metz LM, de Koning AJ, Pfeiffer G. Long noncoding RNAs associated with phenotypic severity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019:101407.

