ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

# RNA های غیر کد کننده بلند در سرطان: از کارکرد تا ترجمه

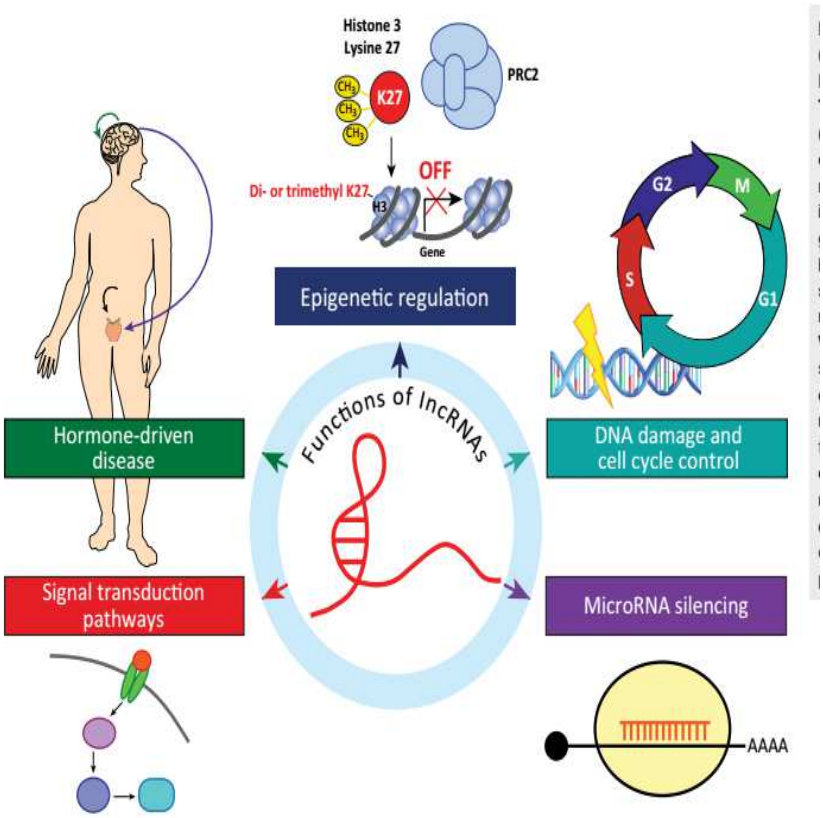
اگرچه درک و دانش ما از مکانیسم های مولکولی سرطان به طور قابل توجهی افزایش یافته است، با این حال عمده دانش ما بر ژن های کد کننده پروتین متمرکز است که بخشی از ژنوم را تشکیل می دهند. مطالعات اخیر، هزاران RNA غیر کد کننده بلند(lncRNAs) را شناسایی کرده اند که ژنوم سرطان را تشکیل می دهند. یک زیر مجموعه ای از این مولکول ها، الگوهای برجسته ای از بیان خاص سویه و سرطان را نشان می دهند و این بیانگر آن است که آن ها محرک های بالقوه زیست شناسی سرطان بوده و قابلیت استفاده به عنوان بیومارکر ها( نشانگر های زیستی) بالینی را دارند. ما در مورد حالت های نوظهور بیولوژی RNA غیر کد کننده بلند و فعل و انفعال آن ها با مفاهیم مربوط به سرطان از جمله تنظیم اپی ژنتیکی، آسیب به DNA و کنترل چرخه سلولی، خاموش سازی میکرو-RNA( ریز ار. ان. ای)، مسیر های انتقال سیگنال و بیماری های ناشی از هورمون بحث خواهیم کرد. به علاوه، در این مقاله، تاثیر ترجمه ای RNA غیر کد کننده بلند، ابزار ها و روش های بررسی مکانیستی آن ها و مسیر های تحقیقاتی آینده در زمینه RNA غیر کد کننده بلند بررسی خواهد شد.

**ظهور RNA غیر کد کننده بلند در سرطان**

سرطان، یک بیماری پیچیده و متشکل از عوامل متعددی می باشد که این عوامل در کنار هم منجر به رشد تومور های بدخیم می شود(1). اگرچه پیشرفت زیادی در زمینه شناسایی عوامل اصلی موثر بر پیشرفت سرطان صورت گرفته است، با این حال تصاویر بالینی در این زمینه محدود بوده است. هدف تحقیقات فعلی، درک بهتر فعل و انفعال بین سلول های سرطانی، خرد-محیط های تومور و مکانیسم های دفاعی موجود در توسعه سرطان، گریز از سیستم ایمنی[1] و حساسیت درمانی(1) می باشد. با این حال، اکثریت این مطالعات بر ژن های کد کننده پروتین به عنوان اجزای مهم و حیاتی در پیشرفت بیماری متمرکز بوده و چشم انداز گسترده و وسیع ژن های غیر کد کننده را نادیده گرفته اند. RNA های غیر کد کننده بلند جزو این رونوشت های غیر کد کننده می باشند. RNA های غیر کد کننده بلند، گونه هایی از RNA می باشند که دارای طول بیشتر از 200 جفت باز بوده و از ویژگی

[1] immune evasion

های بارز آن ها، پلی ادنیلاسیون، پیرایش اگزون های متعدد، تری متیلاسیون پروموتور هیستون H3 در لیزین 4 (H3K4me3) و رونویسی از طریق RNA پلیمراز II (2-3) میباشد. زیست شناسی از طریق RNA های غیر کد کننده بلند در طیف وسیعی از فرایند های سلولی از جمله چند توانی در سلول های بنیادی جنین موش(4) و غیر فعال سازی کروموزومX کاربرد دارد. اگرچه برخی از RNA های غیر کد کننده بلند نظیرXIST( رونوشت ویژه غیر فعال X) منحصرا در هسته به عنوان تنظیم کننده های بیان ژن عمل می کند(5-6)، سایرین عمدتا در سیتوپلاسم، تنظیم کننده انتقال سیگنال و پایداری m-RNA می باشند(7-9). چندین مکانیسم متمایز فعالیت RNA های غیر کد کننده بلند توصیف شده است. مهم ترین آن ها این است که RNA های غیر کد کننده بلند با پروتین های همتا، تشکیل کمپلکس های ریبونوکلوپروتین(RNP، به فرهنگ لغات تخصصی مراجعه کنید)(10) می دهند. برای مثال، XIST با کمپلکس مهار کننده پلی کامب2(PRC2) فعل و انفعال داشته و منجر به جمع اوری PRC2 و تری متیلاسیون هیستون H3 در لیزین 27 (H3K27me3) کروموزوم X غیر فعال می شود(11).Air و Kcnq1ot1 با G9a، که یک متیلاز هیستون h3 لیزین9 می باشد متصل می شود تا بیان ژن را تنظیم می کند (12-13).ANRIL با PRC1 برای تنظیم لوکوس(جایگاه)INK4a متصل می شود(14).RNA-p21(linc)RNA غیر کد کننده بین ژنی بلند و PANDA دو lncRNAs تنظیم شده با P53 می باشند که با hnRNP-K و NF-YA برای تنظیم رونویسی فعل و انفعال دارند(15-16).lncRNA-LET در چندین سرطان تنظیم کاهشی شده و شیوه عملکرد آن، از طریق اتصال به پروتین فاکتور هسته 90(NF90) و تجزیه آن می باشد و در نهایت موجب بهبود تهاجم سلول سرطانی( به دلیل هیپوکسی) می شود(17). با توجه به این تمایل برای مشارکت پروتین ها، lncRNAs به عنوان طعمه، داربست و راهنما(18) مورد استفاده قرار می گیرند.




هیستون 3، لیزین 27، تنظیم اپی ژنتیک، بیماری ناشی از هورمون، وظایف و کارکرد هایlncRNAs ، آسیب به DNA و کنترل چرخه سلولی، مسیر های انتقال سیگنال، خاموش سازی MicroRNA

شکل 1:lncRNAs نقش مهمی در زمینه های مهم پیشرفت سرطان و متاستاز ایفا می کند. RNA غیر کد کننده بلند، موجب تسهیل فرایند های مختلف مرتبط با سرطان از جمله تنظیم اپی ژنتیک، آسیب DNA و کنترل چرخه سلولی، خاموش سازی ریز ار ان ای، مسیر های انتقال سیگنال و بیماری های هورمونی می شود.

LncRNAs در سرطان به عنوان یک لایه برجسته ای از تنظیم رونوشتی ظهور کرده اند که هم به عنوان آنکوژن و هم به عنوان بازدارنده های تومور عمل می کنند (2)(جدول 1). برای مثال، بیان بالای HORAIR lncRNAs با سرطان سینه تهاجمی(19)، تومور های روده بزرگ [20]، هپاتوسلولار [21]، و استرومال دستگاه گوارش [22] همبستگی دارد، در حالی که TRAUD lncRNAs مانع از تشکیل سرطان از طریق دمتیلاسیون پروموتور در بازدارنده های تومور می شود(23). در این مقاله مروری، ما به بررسی موضوعات نوظهور در زمینه کارکرد های مرتبط با lncRNAs در زمینه های مهم پیشرفت سرطان و متاستازیس پرداخته و بر پیشرفت های حاصل شده در طی چند سال گذشته تاکید می کنیم( شکل 1).

## تنظیم اپی ژنتیک

سرطان، نتیجه تجمع ژن های تغییر یافته یا ازطریق جهش و یا از طریق تغییرات اپی ژنتیکی نظیر متیلاسیون، استیلاسیون و فسفوریلاسیون می باشد(24). شواهد رو به رشد نشان می دهد که ژن های سلولی کلیدی دخیل در تکثیر، آپوپتوزیس و تمایز سلول های بنیادی در سرطان تحت تغییرات و اصلاحات اپی ژنتیکی قرار می گیرند(25) با این حال، سازو کار های مهم مربوط به کنترل اپی ژنتیکی دقیق به طور ضعیفی درک شده است.

یک مدل تکاملی مربوط به فعالیت lncRNAs بر توانایی آن ها برای اتصال به کمپلکس های اپی ژنتیکی و تنظیم آن ها متمرکز است(26). به طور ویژه، چندین lncRNAs از طریق فعل و انفعال با کمپلکس های گروه پلی کامب(18) عمل می کنند. این از اهمیت ویژه ای در سرطان برخوردار است زیرا PRC1 و PRC2، محرک های آنکوژنیک در انواع مختلف سرطان ها می باشد(27-30). برای مثال، FAL1(lncRNAs تکثیر شده بر روی کروموزوم 1)، یک lncRNAs انکوژنی جدید در تومور های اپی تلیال متعددی وجود داشته و با BMl1، که یک زیر واحد اصلی کمپلکس PRC1 می باشد ارتباط دارد(31). در سرطان تخمدان، FAL1 موجب تسهیل پیشرفت سرطان شده و با کاهش بقا و زنده مانی بیمار ارتباط دارد. اثر متقابل FAL1 با BM1 موجب تثبیت PRC1 با پیش گیری از تجزیه BMl1 شده و PRC1 قادر است تا موجب مهار پروموتور های ژن های هدف نظیر P21 شده و منجر به کاهش تنظیم چرخه سلولی و افزایش تومور زایی می شود.

به طور مشابه، NBAT-1, lncRNA-HEIH, HOTAIR, ANRIL, TUG1 و XIST همگی با زیر واحد انزیمی کمپلکس PRC2، یعنی EZH2 برای تنظیم نشانگر هیستون H3K27me3 در ژن های هدف پایین دست، فعل و انفعال برقرار می کند. این تعامل منجر به انکوژنز یا مهار تومور در طیف وسیعی از انواع سرطان ها از جمله سرطان نوروبلاستوم [32]، هپاتوسلولار [33]، پستان [19]، معده [34]، و سرطان ریه با یاخته های غیر کوچک(NSCLC)(35) و سرطان خون(3) می شود. در حقیقت، بیش از 20 درصد همه lncRNAs در اتصال PRC2 نقش دارند(37) و این نشان می دهد که PRC2 با lncRNAs(38) پیوند برقرار می کند. مطالعات اخیر هر دو اتصال اختصاصی و غیر اختصاصی PRC2 را به lncRNAs نشان داده و شواهد نوظهور نشان می دهد که این فعالیت ها دو به دو سازگار نیستند(39). با این حال، اختصاصی بودن اتصال درون تنی RPC2 هنوز مشخص نشده است.

یکی از شناخته شده ترین lncRNAs، یعنی HOTAIR(RNA آنتی سنز رونوشت HOX)، از کمپلکس PRC2 برای مجموعه ای از ژن های دخیل در مهار متاستازیس سرطان سینه(19) استفاده می کند. این هدف یابی مجدد PRC2 در عرض ژنوم منجر به مهار ژن هایی می شود که مانع از پیشرفت سرطان می شوند. به علاوه، برنامه نویسی مجدد ژنتیکی به کمک HORAIR منجر به یک سری علایم بیان ژن می شود که مشابه با علایم ژن فیبروبلاست جنینی بوده و این موجب بهبود مهاجرت سلول، تهاجم و متاستازیس می شود.lncRNAs می تواند به طور غیر مستقیم با کمپلکس های گروه پلی کامب فعل و انفعال داشته باشد. برای مثال، PANDA به طور فیزیکی با فاکتور A اتصال به داربست(SAFA) فعل و انفعال داشته و به طور مستقیم از هر دو کمپلکس های PRC1-PRC2 برای پروموتور های ژن های دخیل در پیری سلولی استفاده می کند(40). این نشان می دهد که lncRNAs موجب تسهیل تغییرات اپی ژنتیکی از طریق فعل و انفعال با محصولات میانی پرو تین می شود.

علاوه بر کمپلکس های گروه پلی کامب، چندین lncRNAs با کمپلکس مدل سازی نوکلئوزوم SWI/SNF در سرطان و سایر بیماری ها مرتبط است(41-44).SWI/SNF یک کمپلکس چند زیر واحدی است که از انرژی هیدرولیز ATP برای توزیع مجدد و بازارایی نوکلئوزوم ها برای تاثیر گذاری بر بیان ژن (45-46) استفاده می کند. در سرطان، SWI/SNF یک بازدارنده تومور است زیرا جهش های کشنده در تقریبا 20 درصد همه سرطان وجود دارند(45-47-49). در واقع، SChLAP1( دومین جایگاه کروموزومی مرتبط با پروستات-1)، که یک lncRNA اختصاصی سرطان پروستات می باشد که به شدت در 15 تا 30 درصد تومور های متاستاتیک(41) بیان می شود، ارتباط معنی داری با برایند های بالینی ضعیف و بیماری های کشنده دارد. به علاوه، بیان SChLAP1 موجب افزایش تهاجم تومور و متاستاز از طریق فعل و انفعال با اتصال کمپلکس SWI/SNF می شود. مطالعات SChLAP1 را به عنوان یکی از بهترین ژن های تشخیصی در سرطان پروستات تعریف کرده و کاربرد بالینی SChLAP1 را به عنوان بیومارکرمبتنی بر ادرار و بافت، نشان داده اند(50-52). هم چنین، lncTCF7 به فراوانی در کارسینومای هپاتوسلولی(HCC) بیان شده و برای حفظ قابلیت خود ترمیمی در سلول های بنیادین سرطان کبد(CSC) لازم است(42). از نظر عملکردی، lncTCF7 موجب تحریک مسیر سیگنالینگ Wnt از طریق اتصال و استفاده از کمپلکس SWI/SNF با پروموتور TCF7 برای فعال سازی بیان ژن می شود. این موجب حفظ قابلیت های خود ترمیمی CSC کبد شده و رشد تومور را در HCC افزایش می دهد. تنظیم SWI/SNF به واسطه

lncRNA در سایر فرایند های بیماری و سلولی توصیف شده است. برای مثال، lncRNA رونویسی شده V پلیمراز به طور غیر مستقیم با کمپلکس SWI/SNF برای خاموش سازی رونوشتی، فعل و انفعال می کند. به علاوه، Mhrt lncRNA اثر متقابل غیر مستقیمی با BRG1، زیر واحد کاتالیستی SWI/SNF برای پیش گیری از هایپرتروفی قلبی(44) دارد. روی هم رفته، این مطالعات نشان می دهند که lncRNA نقش مهمی در تنظیم SWI/SNF ایفا می کند و مطالعات سیستماتیک برای شناسایی عوامل واسطه SWI.SNF lncRNA در سایر سرطان ها لازم است.

به علاوه، HOTTIP( رونوشت HOXA در نوک دیستال) دیگر lncRNA می باشد که در HCC تنظیم افزایشی می شود(53). بیان HOTTIP با پیشرفت بالینی HCC ارتباط داشته و یک شاخص مستقل از بقا است. از دیدگاه مکانیستی، HOTTIP، جایگاه HOXA را از طریق تعامل و فعل و انفعال با کمپلکس اپی ژنتیکی WDR5/MLL برای تحریک H3K4me3(54) تنظیم می کند. مطالعات قبلی، یک بسته اتصال RNA را بر روی WDR5(55) شناسایی کرده اند که نشان می دهد اتصال مستقیم lncRNA با WDR5/MLL موجب پیشرفت سایر سرطان ها می شود.

کنترل اپی ژنتیک از طریق lncRNA، تنها از طریق فعل و انفعالات با مدل کننده های کروماتین اعمال نمی شود. برای مثال،TARID ( RNA انتی سنز TCF21 القا کننده دی متیلاسیون) موجب دیمتیلاسیون پروموتر فاکتور رونویسی بازدارنده تومورTCF21 (23) می شود.TARID معمولا در اپی تلیوم ریه، دهان و تخمدان بیان می شود، با این حال در سرطان، به دلیل هایپرمتیلاسیون پروموتر آن مهار می شود. TARID به عنوان یک داربست برای استفاده از GADD45A، که یک دمتیلاتور DNA است، در پروموتور TCF21 عمل کرده و منجر به دمتیلاسیون پروموتور TCF21 از طریق مسیر ترمیم برش باز می شود. فعل و انفعال فیزیکی بین پروموتور TCF21، TARID و GADD45A برای بیان TCF21 و مهار تومور لازم است.

اطلاعات در زمینه زیست شناسی و مکانیسم lncRNA ، مبنایی برای درک تغییرات اپی ژنتیکی عمومی در سرطان در اختیار می گذارد.

**آسیب DNA و تنظیم چرخه سلول**

پاسخ های مناسب به آسیب DNA و تنظیم مناسب نقاط وارسی چرخه سلولی، برای حفظ انسجام سلول ضروری هستند(56). با تغییرات در بیش از 50 درصد سرطان ها، بازدارنده تومور P53 موجب تعدیل پاسخ ها به آسیب DNA برای پیش گیری از تغییرات مربوط به تومور در متابولیسم سلولی، تنظیم نقاط وارسی چرخه سلول و تحرک سلول در طی رشد سرطان می شود(57). اگرچه دانش فعلی ما در خصوص این مسیر ها، به توسعه دارو های ضد سرطانی کمک کرده است(58)، با این حال درک کامل مکانیسم های حاکم بر عملکرد مرتبط با P23، در تومورزایی اولیه، هنوز حاصل نشده است.

LncRNA به عنوان یکی از تنظیم کننده های مهم عمل P53 و تنظیم چرخه سلولی در سرطان مطرح بوده است. برای مثال، lincRNA-p21 از طریق P53 تنظیم شده و به عنوان یک مهار کننده در پاسخ های رونوشتی وابسته به P53 از طریق ارتباط فیزیکی با hnRNP-K برای اهداف ژنومیکی دقیق(15) عمل می کند. از دیدگاه عملکردی،lincRNA-p21 برای آپوپتوزیس به واسطه P53 در پاسخ به آسیب به DNA اهمیت دارد. lincRNA-p21 از hnRNP-K در cis برای بهبود رونویسی وابسته به p21 p53 استفاده می کند که یک تنظیم کننده نقطه وارسی شناخته شده در مسیر p53(59) می باشد. نبود lincRNA-p21، نقطه وارسی G1.S را به خطر انداخته و منجر به افزایش تکثیر می شود.

چندین lncRNA با تنظیم P53 در پاسخ به استرس سلولی از جمله PANDA،MEG3, TUG1 و LED ارتباط دارد.lncRNA MEG3 ( ژن 3 بیان شده مادری)، تکثیر سلولی و آپوپتوزیس را با فعال سازی P53 در مننژیوم(60) و NSCLC(61) تنظیم می کند.TUG1 و PANDA، به طور مستقیم از طریق اتصال P53 با پروموتور های آن ها پس از آسیب DNA تنظیم شود و بیان TUG1 و PANDA به ترتیب در تومور های ریه و سینه کاهش می یابد. از دیدگاه مکانیستی، TIG1 از PRC2 برای پروموتر HOXB7 استفاده کرده و موجب کاهش تکثیر سلولی به واسطه HOX می شود.PANDA با NF-YA متصل شده و منجر به مهار برنامه های بیان ژن آپوپوتیک می شود.

در صورت استرس سلولی، P53 به طور مستقیم RNA افزاینده,(eRNAs) را تنظیم می کند که نحوه عملکرد آن از طریق تغییر بیان ژن های همجوار است(62). اگرچه بسیاری از eRNAs های القا شده توسط P53 دارای مکان های پیوندی و اتصالی P53 می باشند، با این حال برخی از آن ها فاقد این مکان های اتصال بوده و این

نشان می دهد که یک عامل واسطه ای دیگر در تنظیم این مجموعه ازeRNAs های حساس به P53 نقش دارد. اخیرا، LED( فعال ساز lncRNA قطب های افزاینده) به عنوان یکlncRNA ناشی از P53 شناسایی شده است که بسیاری از این افزاینده های باقی مانده را فعال سازی می کند(63).LED غالبا با افزاینده P21 ارتباط داشته و خاموش سازی LED تاثیر معنی داری بر نقاط وارسی G1 داشته و موجب افزایش تکثیر سلولی می شود. از دیدگاه مکانیستی، LED بر تولید eRNAs از طریق افزایش اپی ژنتیکی رسوب هیستون افزاینده فعالH3K9ac در جایگاه ویژه تاثیر می گذارد. نکته جالب این که، بیان LED از طریق هایپر متیلاسیون در 44 درصد سلول های سرطانی، تنظیم کاهشی می شود و این نشان می دهد که LED یک lncRNA حساس به P53 میباشد که پاسخ رونوشتی P53 را تنظیم کرده و بازدارنده تومور است.

سایر lncRNA ها نقشی حیاتی در پیروی و توقف چرخه و رشد سلول ایفا می کنند. MIR31HG lncRNA در طی پیری ناشی از انکوژن(OIS)، تنظیم افزایشی شده و با عملکرد مهار کننده تومور P16INK4A تضاد داشته و این مسئله منجر به کاهش پیشرفت سلولی به مرحله S چرخه سلولی می شود(64). عملکرد MIR31HG از طریق تسهیل بازدارندگی از طریق پروتین گروه پلی کامب جایگاه INK4A می باشد.CARLo-5 ( سرطان مربوط به RNA غیر کد کننده)، یک lncRNA در سرطان روده بزرگ [65]، سرطان پروستات [65]، سرطان معده [66]، و NSCLC [67]، از طریق مهار چرخه سلولی در فاز G1 عمل کرده و منجر به تکثیر سلولی مهار نشده می شود. lncRNA gadd7( آسیب DNA متوقف کننده رشد، ژن القایی 7)، مانع از انتقال و تغییر چرخه سلولی G1/S شده و بیان آن در پاسخ به عوامل آسیب زننده به DNA القا شده و شامل اشعه فرابنفش، سیس پلاتین و مهار رشد(68) می باشد.lncRNA PCAT-1 خاص سرطان پروستات( رونوشت 1 مرتبط با سرطان پروستات) در مهار رونویسی ژن های مرتبط با میتوز و چرخه سلول(69) نقش دارد. بیان PACT-1 ارتباط معکوسی با سطوح BRCA2 دارد و سلول های بیان بالای PCAT-1، رشته های مضاعف را پس از تیمار با عوامل آسیب زننده به DNA انباشته شده و این حاکی از نقش آن در نوترکیب همولوگ و ترمیم DSB است(70). تنظیم کاهشی lncRNA GAS5 مهار کننده تومور موجب بهبود تکثیر سلول با تنظیم عوامل چرخه سلولی نظیر CDK6, E2F1 و P21(71-73) می شود.

روی هم رفته، این مکانیسم ها نشان می دهند که یک زیر مجموعه ای از lncRNA، نگهبان های مهمی از ترمیم خسارت DNA، پیشرفت چرخه سلولی و اپوپتوزیس می باشند و این که اختلالlncRNA در این زمینه تا حدودی منجر به ماندگاری سلول سرطانی می شود.

**خاموش سازی mi-RNA**

mi-RNA ها، رونوشت های کوچکی می باشند که به عنوان یک دسته برچسته ای از ژن های تنظیم کننده در بیماری های مختلف از جمله سرطان(73) مطرح شده اند. mi-RNA ها با توالی های مکمل بر روی RNA هدف متصل شده و این مسئله منجر به مهار بیان ژن و سنتز پروتین می شود. چندین lncRNA منجر به پیشرفت سرطان با تغییر عملکرد mi-RNA می شود. در مدل رقابتی RNA درونزا،lncRNA که در بر گیرنده عناصر پاسخmi-RNA است، می تواند به mi-RNA های دیگر متصل شود و مانع از تجزیه رونوشت هدف می شود(9-74). اگرچه برخی از شواهد ازمایشی ، اعتبار فرضیه ceRNA را زیر سوال برده اند(75)، بسیاری از lncRNA از طریق مسیر های mi-RNA به طور مستقیم و غیر مستقیم عمل می کنند.

H19 lncRNA طی دهه های مختلف به عنوان یک عامل ژنتیکی مهم در نمو و سرطان مطالعه شده است(76). دو مکانیسم مبتنی بر mi-RNA ازحیث عملکرد توصیف شده اند. اولا، H19، miR-675 را کد گذاری کرده و موجب توسعه سرطان معده، سرطان روده بزرگ [78]، و گلیوما [79] می شود. سپس، H19 موجب تعدیل و تنظیم خانواده let-7 mi-RNA(80) می شود و دارای نقشی حیاتی در رشد، سرطان و متابولیسم ایفا می کند(81). به طور ویژه، H19 دارای هر دو مکان اتصال متعارف و غیر متعارف برای let-7 بوده و به عنوان اسفنج mi-RNA برای تنظیم خانواده let-7 از mi-RNA عمل می کند.

در HCC، HULC( در سرطان کبد به شدت بیان افزایشی می شود) و lncRNA-ATB( که با TGF-b فعال سازی می شود) از طریق حالت های تسهیل شده بامi-RNA عمل می کند.HULC، که یکی ازlncRNAs هایی است که به فراوانی در HCC بیان می شود، یک CREB می باشد( پروتین اتصال عنصر پاسخ c-AMP) که به عنوان اسفنج mi-RNA برای تنظیم کاهشی mi-RNA های مختلف از جمله miR-372 عمل کرده و موجب کاهش مهار ترجمه ای PRKACB و فعال سازی CREB می شود(82). این منجر به ایجاد یک حلقه خود تنظیمی می شود که در آن HULC موجب افزایش بیان آن می شود.lncRNA-ATB موجب بهبود گذار اپی تلیال- مزونشیمی

شده و در نهایت موجب پیشرفت سرطان و متاستازیس تومور می شود(83). بیان بالای lncRNA-ATB با بقای کل در پروتین HCC همبستگی دارد. lncRNA-ATB با چندین miR-200s فعل و انفعال داشته و نقش مهمی در مهار EMT ایفا می کند. افزایش بیان lncRNA-ATB منجر به کاهش سطوح MIR-200 شده و این نشان می دهد که lncRNA-ATB به عنوان یک اسفنج ریز. ار . ان. ای عمل می کند. مطالعات زنوگرافت درون تنی نشان داده اند که موتاسیون مکان های هدف MIR-200 بر رویlncRNA-ATB موجب کاهش فراوانی سلول های تومور در موش می شود(83).

در سرطان معده، GAPLINC(lincRNA ادنوکارسینومای معده) به عنوان lncRNA با تنظیم افزایشی در سرطان در مقایسه با بافت طبیعی شناسایی شده و با برایند های ضعیف بیماران همبستگی دارد(84). به طور مکانیستی، GAPLINC مسیر های مهاجرت سلولی را به عنوان طعمه ای برایmiR211-3p ، که یک mi-RNA ای است که در تجزیه انکوژن CD44 نقش دارد، تنظیم می کند. به علاوه lncRNA می تواند به طور غیر مستقیم بیولوژی mi-RNA را تغییر دهد.mi-RNA ANRIL( RNA غیر کد کننده انتی سنز در جایگاه ژنی INK4) که در رشد و پیشرفت تومور نقش دارد(85) به شدت در سرطان معده بیان افزایشی شده و با بیماری های بدخیم ارتباط دارد(34).ANRIL به PRC2 متصل شده و برای خاموش سازیmiR-99a و miR-449a مبتنی بر ORC2 نیاز است. تنظیم کاهشی این mi-RNA ها مانع از E2F1 و CDK6 شده و امکان پیشرفت چرخه سلولی و تکثیر سلول را می دهد. در نهایت، E2F1 موجب فعال سازی مجدد ANRIL شده و تشکیل یک حلقه خود تنظیمی مثبت می دهد.

به علاوه، PACT-1، که یکی از lncRNA هایی است که به طور متمایزی در سرطان پروستات در مقایسه با بافت های خوش خیم بیان می شود(69)، موجب بهبود تکثیر سلول از طریق تداخل با تنظیمMYC از طریق miR-34a(86) می شود. مطالعات نشان داده اند که PACT-1 به منطقه ترجمه نشده MYC 3 متصل شده و موجب پیش گیری از تداخل توالی هدف miR-34a می شود. وقتی که PCAT-1 خاموش می شود و یا زمانی که mi-RNA اختصاصی PACT-1 وارد سلول می شود، تثبیت MYC به مخاطره افتاده و این نشان می دهد که PACT-1 نقش پسا ترجمه ای مهم در تنظیم MYCایفا می کند.

این مطالعات نشان می دهند که lncRNA تاثیر معنی داری بر روی بیولوژی mi-RNA از طریق عمل به عنوان پیش ساز برای mi-RNA ، به طور مستقیم از طریق اتصال به mi-RNA و یا به طور غیر مستقیم از طریق تداخل در بیان mi-RNA، دارد. اگرچه فرضیه ceRNA به صورتی بحث انگیز باقی مانده است، بدیهی است که mi-RNA یکی از چندین مسیری است که از طریق آن lncRNA موجب تسهیل پیشرفت سرطان و متاستازیس می شود.

**مسیر های سیگنالینگ**

فعال سازی و انتشار غیر طبیعی سیگنال های سلولی، یک پدیده شناخته شده در سرطان است.lncRNA که در این مسیر های تولید سیگنال نقش دارد، به یک مولفه مهم مکانیسم های سرطان تبدیل شده است. تحقیقات بیشتر در این زمینه که می تواند یکی از اهداف کلیدی تولید دارو باشد، به اشکار سازی نقاط ضعف درمانی در ترکیبات جدید کمک کند.

**سیگنالینگ سلولی**

مطالعات متعدد بر نقش فاکتور رشد انتقالی(TGF-β) β (87)، مسیر های سیگنالینگ ,[88] Hedgehogو Wnt [89] در رشد تومور تاکید کرده اند. برای مثال، سیگنالینگ TGF-β موجب افزایش متاستازیس سلول سرطانی در HCC از طریق lncRNA-ATB می شود. علاوه بر تنظیم lncRNA-ATB،miRNAs از طریق TGF-β القا شده و IL-11 mRNA را تثبیت می کند(83). این امکان افزایش ترشح IL-11 و سیگنالینگ IL-11/STAT3 پایین دست در حالت اتوکرین را داده و موجب بهبود کلونیزاسیون سلول در مکان های متاستاتیک می شود.

در سرطان سینه،BCAR4 ( مقاومت انتی استروژن سرطان سینه 4) اخیرا به عنوان lncRNA با بیشترین تنظیم افزایشی در سرطان سینه مرحله 3 در برابر بافت نرمال شناسایی شده است و افزایش بیان در مراحل بعدی و نمونه های متاستاتیک مشاهده شده است که با مدت زمان زنده مانی و بقای کوتاه تر در بیماران سرطان سینه ارتباط دارد(90).. ازمایشات درون تنی و برون تنی نشان داده اند که BCAR4 موجب افزایش مهاجرت سلول سرطان سینه از طریق فعل و انفعال با دو فاکتور رونویسی شده و منجر به فعال سازی مسیر سیگنالینگ

Hedgehog غیر متعارف می شود. به علاوه، بیان بالای lncRNA H19 در نتیجه سینگنالینگ غیر طبیعی Hedgehog موجب بهبود رشد استئوسارکوم در موش می شود(91).

lncRNAs CCAT2( رونوشت 2 مرتبط با سرطان روده) و MALAT1( رونوشت 1 ادنوکارسینوما ریه مرتبط با متاستازیس) موجب افزایش پیشرفت تومور و متاستاز در سرطان های پستان [92]، NSCLC [93]، مری [94]، روده بزرگ [95]، سلول کلیوی [96]، [97]، و سرطان ریه از طریق فعال سازی مسیر سیگنالینگ Wnt می شود. به علاوه،lncTCF7 از کمپلکسSWI/SNF برای بهبود سیگنالینگ Wnt در HCC(42) استفاده می کند. به علاوه، برخی ازlncRNAs ها در سیگنالینگ کموکاین نقش دارند. برای مثال،BANCR (lncRNA 1 تنظیم شده با BARF) در بافت های سرطانی با موتانت $BRAF^{V600E}$ بیان افزایشی شده و موجب افزایش مهاجرت سلول در ملانوما از طریق افزایش سیگنالینگ کموکاین CXCL11 می شود(99).BANCR نیز موجب افزایش مهاجرت سلولی و تهاجم در NSCLC از طریق تنظیم E-cadherin ، N-cadherin و Vimentin می شود که نقش هایی کلیدی در EMT ایفا می کنند(100). این مطالعات نشان می دهند که lncRNAs موجب افزایش تومور زایی از طریق مکانیسم های مختلف انتقال سیگنال می شود.

**تنظیم هورمونی**

چندین سرطان ناشی از تنظیم هورمون می باشند(101). به ویژه، هورمون های استروژنی و اندروژن استروید موجب تحریک سرطان سینه و پروستات(102-103)می شود. با توجه به نقش حیاتی این مسیر های گیرنده هورمونی در پیشرفت سرطان، جای تردیدی باقی نمی ماند که lncRNAs نیز در این زمینه نقش دارد.

قبل از این که BCAR4 به عنوان یک عامل واسطه ای سیگنالینگ Hedgehog غیر متعارف توصیف شود، در یک غربالگری کارکردی برای ژن های دخیل در مقاومت تاموکسی فن(104) شناسایی شد. مطالعات بعدی نشان دادند که بیان BCAR4 با بقای بدون متازتاز کوتاه تر و بقای کل در بیماران سرطان سینه ارتباط دارد و BCAR4 موجب تسهیل رشد تومور مستقل از استروژن(105) می شود. در سرطان پروستات، NEAT1( رونوشت1 غنی سازی شده هسته)، که یک lncRNAs لازم برای تشکیل پاراسپکل هسته ای می باشد(106)، به عنوان گیرنده استروژن $\alpha$ (ER-$\alpha$) شناسایی شد که با افزایش بیان در سرطان پروستات در مقایسه با بافت های نرمال، lncRNAs را تنظیم می کند(107). NEAT1، انکوژنز سرطان پروستات را از طریق فعل و انفعال در پروموتور

های ژن های مرتبط با سرطان پروستات تنظیم می کند. به طور مهم تر، سرطان پروستات بیان کننده سطوح بالای NEAT1، به انتاگونیست های اندروژن غیر حساس می باشد و این نشان می دهد که NEAT1 نقش مهمی در سرطان های پروستات (mCRPC) ایفا می کند. به علاوه، lncRNA GAS5 موجب تسهیل اپوپتوزیس در سرطان سینه و پروستات ناشی از هورمون از طریق اتصال با گیرنده های استروییدی(108) می شود.

گیرنده اندروژن(AR) نقشی مهم در ابشار انکوژن ایفا می کند که موجب تحریک پیشرفت سرطان پروستات(109) می شود. در حقیقت، نقطه اصلی درمان سرطان پروستات، درمان منع اندروژن(ADT)(110) می باشد.PCAT29 ( رونوشت 29 مرتبط با سرطان پروستات)(111) و DRAIC( RNA تنظیم کاهشی شده در سرطان)(112) دو lncRNA مهار شده با اندروژن واقع در 20 Kb بر روی کروموزوم 15q23 می باشند. با تحریک اندروژن، AR به پروموتر های هر دو lncRNA برای مهار رونویسی آنها متصل می شوند. بیان پایین PCAT29 وDRAIC با برایند های تشخیصی ضعیف در بیماران سرطان پروستات ارتباط دارد. تومور های درمان شده با ADT، سطوح بالاتری ازPCAT29 را نشان می دهد و تومور ها پس از بیان پایین DRAIC پیشرفت کرده و این نشان می دهد که این lncRNA نقش مهمی در تسهیلMcrpc ایفا می کند.

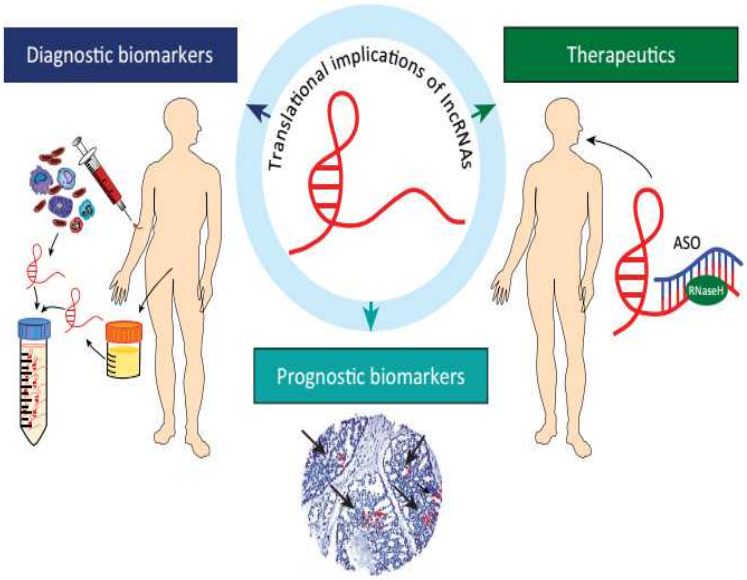
CTBP1-AS دیگر lncRNA تنظیم شده با اندروژن می باشد که موجب تسهیل فعالیت AR از طریق بازدارندگی مستقیم بیان CTBP1 کمک مهار کننده AR می شود.CTBP1-AS از طریق استفاده از دی استیلاز هیستون و به وسیله فاکتور ویرایش مرتبط با PTB متصل به RNA برای هدف یابی پروموتور های ژن عمل می کند.-CTBP1 AS مانع از تکثیر سلول وابسته به اندروژن برون تنی و کاهش رشد تومور زنوگرافت درون تنی می شود. به علاوه، تنظیم افزایشی CTBP1-AS و تنظیم کاهشی CTBP1 در نمونه های سرطان پروستات اولیه و متاستاتیک شناسایی شده است با این حال در بافت های خوش خیم مشاهده نشده است، و این نشان می دهد که lncRNA نقش مستقیمی در پیشرفت سرطان پروستات ایفا می کند.

دیگر lncRNA ها نیز مستقیما موجب تسهیل فعالیت AR در سرطان پروستات می شوند. PRNCR1 و PCGEM1 دو lncRNA می باشندکه به AR متصل شده و موجب بهبود فعال سازی و تکثیر ژن به واسطه AR مستقل از لیگاند و وابسته به لیگاند در سلول های سرطان پروستات می شود (114). با این حال، نقش مهم این lncRNA در Mcrpc مبهم باقی مانده است، زیرا مطالعات، سطوح پایینی از بیان PRNCR1 را در تومور های

پروستات متاستاز نشان داده و قادر به اتصال lncRNA به AR در سلول های پروستات(115) نمی باشند. با این وجود، PCGEM1 نقش مهمی در تسهیل پیشرفت بیماری در طی مراحل اولیه سرطان پروستات ایفا می کند(116) و ازمایشات بیشتری برای بررسی نقش دقیق این lncRNA ها در تسهیل عملکرد AR لازم است.

**واسطه های پایین دست**

پروتو-انکوژن MYC یک افکتور پایین دست بسیاری از مسیر های انتقال سیگنال می باشد و تغییرات در MYC موسوم به تغییرات انکوژنیک می باشند(117). منطقه8q24 کروموزوم انسان شامل یک بخش ژنی است که در بر گیرنده عناصر افزاینده می باشد که موجب تنظیم فعالیت MYC از طریق تشکیل حلقه های بلند کروماتین می شود.lncRNA ها در این فرایند ها نقش دارند. در سرطان پروستات، PACT-1 به تنظیم MYC کمک می کند(86) و PCGEM1( نشانگر بیان ژن سرطان پروستات 1)، هم زمان AR و MYC را برای تنظیم متابولیسم تومور(118) فعال سازی می کند. lncRNA CCAT1-L خاص سرطان روده بزرگ موجب تسهیل تشکیل حلقه کرونماتین شده و منجر به فعل و انفعال پروموتور MYC با عناصر فزاینده می شود(119).lncRNA PVT1 از بیابان های ژنی مرتبط با MYC رونویسی می شود و بیان PVT1 برای پتانسیل انکوژنی سرطان انسان ناشی از MYC نیاز است(120). به طور ویژه، در 98 درصد تومور های انسانی تکثیر شده با MYC، بیان PVT1 نیز تنظیم افزایشی می شود و خاموش سازی PVT1 مانع از تومور زایی سرطان با تکثیر MYC می شود. با این حال، PVT1 برای رشد تومور بدون تنظیم افزایشی هم زمان MYC کافی نیست، و این نشان می دهد که یک اثر هم افزایی بین PVT1 و MYC در توسعه سرطان وجود دارد.




بیومارکر های تشخیصی، عوامل درمانی، اهمیت ترجمه ایlncRNA ،بیومارکر های پیش اگهی

شکل 2: اهمیت ترجمه ای :RNA های غیر کد کننده بلند هم به عنوان بیومارکر های تشخیصی و پیش اگهی عمل می کند که می توانند در بافت، خون و ادرار شناسایی شوند. الیگونوکلوتید های انتی سنز را می توان برای هدف یابی مستقیم lncRNA استفاده کرد و یک راهبرد درمانی مفید در سرطان است.

فاکتور رونویسی NF-κB نیز در طیف وسیعی از سرطان ها بیان افزایشی می شوند و نقش مهمی در التهاب محیط خرد تومور ایفا کرده و منجر به توسعه سرطان، متاستاز و تهاجم می شود(121).NKILA (lncRNA باNF-κB) توسط NF-κB تنظیم افزایشی شده و به NF-κB/IκB متصل شده و تشکیل یک کمپلکس پایدار می دهد و مانع از تجزیه IκB و فعال سازی NF-κB می شود(122). بیان پایین NIKLA با متاستاز سرطان، مرحله پیشرفته، درجه بالاتر، اندازه بالای تومور و کاهش بقای بیمار ارتباط دارد که حاکی از نقش مهم بالینی NKILA در پیشرفت سرطان سینه ناشی از التهاب می باشد.

**اهمیت و پیامد های ترجمه ایlncRNA**

LncRNA ها به تازگی هم به عنوان نشانگر های زیستی و هم به عنوان اهداف درمانی، کاربرد های ترجمه ای را نشان داده اند ( شکل 2 و جدول 2). چندین lncRNA به عنوان نشانگر های تشخیصی وپیش آگهی در طیف وسیعی از سرطان ها(123) اهمیت خود را نشان داده اند. به طور کلی، lncRNA بیان خاص مربوط به بیمار و بافت بالاتر در مقایسه با ژن های کد کننده پروتین(124) را نشان می دهند. در سرطان، lncRNA ، مختص

سویه و نوع سرطان می باشد که نشان می دهد این مولکول ها، نشانگر های زیستی قوی در شرایط بالینی می باشند(125). به علاوه،lncRNA را می توان در خون، ادرار و بافت اندازه گیری کرد که توجیه کننده توسعه تست های غیر تهاجمی نمی باشد(2). برای مثال، HULC نه تنها مربوط به پیش اگهی ضعیف در سرطان پانکراس می باشد(126)، با این حال به شدت در پلاسمای بیماران با HCC در مقایسه با کنترل سلامت(127) قابل تشخیص است. در سرطان پروستات، PCA3 یک نشانگر ادرار تشخیصی قوی می باشد(128). به طور مشابه، داده های اولیه، نشان می دهند که SChLAP1 را می توان در هر دو بافت و ادرار بیماران با سرطان پروستات تهاجنی تر(50-52) شناسایی کرد. علاوه بر ارزش پیش آگهی آن در کارسینومای روده بزرگ(129)، کارسینوم سلول کلیوی(130) و گلیوما(131)، MALTA1 را می توان در خون بیمار تشخیص داد و به عنوان نشانگر تشخیصی در سرطان پروستات عمل می کند(132). به علاوه AA174084(133) و مجموعه ای از lncRNA دهانی(134) در شیره معده و بزاق وجود داشته و به عنوان نشانگر های زیستی غیر تهاجمی بالقوه به ترتیب در سرطان سلول سنگفرشی معده و دهان ایفا می کنند.

هدف یابی مستقیم lncRNA می تواند یک راهبرد درمانی موثر در سرطان می باشد. فناوری آنتی سنز در طی دهه اخیر به توجه زیادی را به خود جلب کرده است زیرا الیگونوکلوتید های انتی سنز(ASO) وارد کارازمایی های بالینی شده و توسط FDA برای استفاده های بالینی مورد تایید قرار گرفته اند(135-138). ASO ها معمولا از طریق ایجاد جفت باز با RNA هدف عمل کرده و منجر به تجزیه کاتالیستی به کمک RNase H- اختصاصی رونوشت می شود (139). الیگونوکلوتید های انتی سنز یک روش درمانی جذاب به دلایل مختلف می باشند از جمله فارماکوکینتیک های انسانی قابل پیش بینی، نیمه عمر حذف بافتی، بهبود ویژگی اختصاصی در مقایسه با بازدارنده های مولکولی کوچک و عدم متابولیسم انزیم P-450 سیتوکروم(91-139-141) می باشند. این ویژگی ها موجب شده است تا الیگونوکلوتید های انتی سنز برای بیماران ایمن تر باشد و برای درمان های ترکیبی با سایر دارو ها مناسب تر باشد. با توجه به نقش مهم lncRNA در مسیر های سرطانی مختلف، درمان های به واسطه ASO به عنوان یک دسته جدیدی از دارو های سرطانی جدید در طی چند سال آینده مطرح خواهد شد.

**باکس 1: ابزار های مطالعهlncRNA**

چندین روش و ابزار برای کشف و مطالعه توسعه یافته اند( به شکل 3 در متن اصلی مراجعه شود). توالی RNA به عنوان قوی ترین ابزار کشف lncRNA مطرح شده است. اخیرا، یک مطالعه بزرگ مقیاس lncRNA به شناسایی تقریبا lncRNA60000 در ژنوم سرطان منتهی شده است که نشان می دهد بخش عظیمی از ترانسکریپتوم انسان هنوز کشف نشده است(125). پرتال ترانسکریپتوم ام ای تی (www.mitranscriptome.org) با استفاده از داده های توالی RNA از بیش از 65000 نمونه شامل بافت های خوش و بد خیم و نیز لاین های سلولی توسعه یافته است و آن را تبدیل به جامع ترین پایگاه lncRNA بدل کرده است. به علاوه، تحلیل غنی سازی مجموعه نمونه (SSEA)، تقریبا lncRNA 8000 ناشناخته قبلی را کشف کرده است که مختص نوع سرطان و بافت می باشند و یک دیتابیس گسترده از مولکول های مهم را برای مطالعه اینده در اختیار می گذارند. اگرچه این منبع جدید مبنایی برای ژنومیک lncRNA و مکانیسم های بیماری سرطان است، این محدود به رونوشت های پلی ادنیلات است. تلاش های توالی یابی اینده بایستی بر شناسایی lncRNA غیر پلی ادنیلات شده متمرکز باشند.

روش های جدید برای تفکیک درون تنی RNA منجر به کشف کروماتینف RNA و پروتین های رونوشت های lncRNA شده اند. روش های استخراج RNA نظیر تفکیک کروماتین توسط تخلیص RNA(154) و تخلیص انتی سنزRNA(155) به کشف کارکرد های lncRNA کمک کرده است. این روش ها از الیگونوکلوتید های مکمل انتی سنز برای تفکیک RNA هدف و مولکول های مرتبط با ان استفاده می کنند. توالی یابی پایین دست و تحلیل طیف سنجی جرمی را نیز می توان برای شناسایی ژن فعل و انفعالات جدید استفاده کرد.

دیگر ابزار مفید برای سنجش کارکرد های lncRNA، تجسم مستقیم است. RNA-FISH تک مولکولی(هیبریدیزاسیون فلورسنس) یک روش قوی برای مکان یابی و ترسیم الگو های بیان lncRNA در سلول و بافت هاست(156-157). ترکیب RNA-FISH با با ایمنوفلورسنس پروتین را می توان برای شناسایی و تایید فعل و انفعال پروتین-RNA مورد استفاده قرار داد.

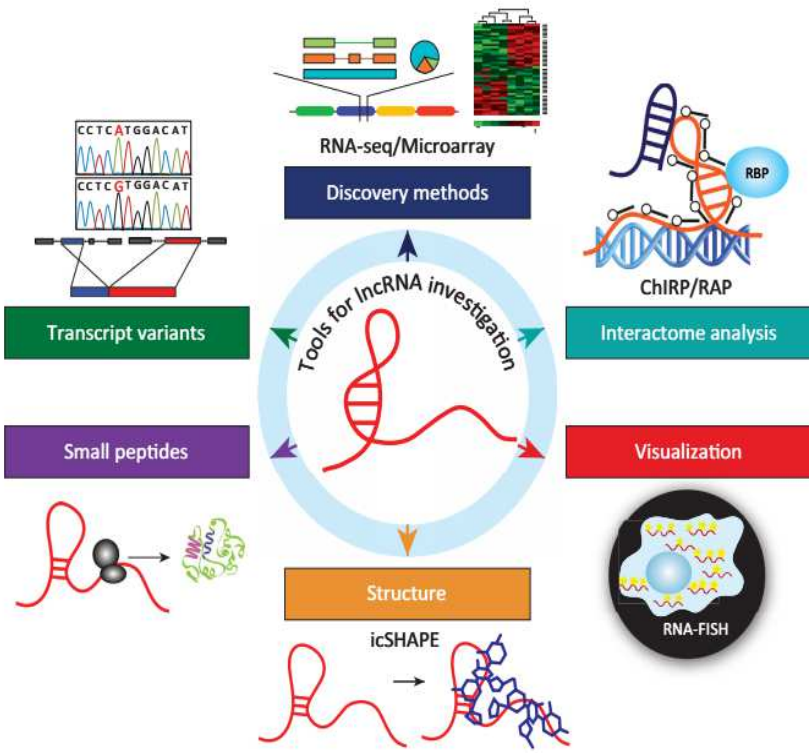
یکی از بزرگ ترین چالش های بیولوژیکی، تحلیل ساختاری مولکول هایRNA به شکلی درون تنی است. یک رویکرد جدید موسوم به icSHAPE امکان تحلیل ساختار RNA را به شکل درون تنی در بزرگ نمایی نوکلوتیدی برای همه چهار باز فراهم کرده و قادر به شناسایی RNA به شکل رشته ای است(158). شاید مهم ترین بعد این روش نسبت به lncRNA، توانایی تمایز تغییرات ساختاری در RNA در مکان های اتصال پروتین باشد.

از دیرباز، روش های محاسباتی برای تعیین این که آیا RNA کد کننده است یا غیر کد کننده، استفاده شده است. طیف وسیعی از ابزار ها برای تحلیل ویژگی های توالی نظیر قالب باز خواندن و حضور دامنه پروتین در رونوشت استفاده می شوند. یک زیر مجموعه ای از lncRNA ها به صورت TUCP( رونوشت پتانسیل کد گذاری ناشناخته)(125) طبقه بندی شده اند. این بسیار مهم است زیرا چندین نمونه از پپتید های کوچک تولید شده از lncRNA توصیف شده اند(159). افزایش های پیشرفته بیوانفورماتیک و روش های ازمایشی پیشرفته نظیر پروفیل بندی ریبوزوم(160) بایستی برای ارزیابی جامع ظرفیت کد گذاری پروتین یک رونوشت استفاده شوند.

**نتیجه گیری**

اگرچه ما تلاش کرده ایم تا lncRNA را بر اساس شیوه و حالت مکانیستی غالب آن ها طبقه بندی کنیم، بیشتر رونوشت ها در چندین دسته قرار میگیرند و این نشان می دهد که lncRNA ها ممکن است تشکیل شبکه های تنظیمی مهمی دهند که می توانند ابعاد مختلف پیشرفت سرطان را به طور هم زمان هماهنگ سازی کنند. اگرچه درک و دانش مربوط به بیولوژی سرطان به واسطه lncRNA در طی سال های اخیر افزایش یافته است، ما بر این باوریم که این دانش بسییار محدود است. افزایش درک و دانش از نقش lncRNA ها در سرطان با ابزار های جدیدی که به کشف lncRNA های جدید کمک می کنند، و نیز ارزیابی مکان، ساختار و عملکرد، بهبود خواهد یافت( باکس 1 و شکل 3).

اگرچه فنون محاسباتی و بیولوژیکی جدید به شدت موجب افزایش توانایی ما برای بررسی RNA ها در تحقیقات سرطان شده است، بیشتر تلاش های مربوط به کشف و تفسیر lncRNA در سرطان به دلیل هم پوشانی ضعیفی بین کاتالوگ ها(142)، اجتناب از رونوشت های تک اگزونی و مناطق پیچیده ژنوم(143)، ابزار های بیو انفورماتیک ضعیف برای ارایش رونوشت های جدید(144) و انسجام پایین برای باز سازی ترانسکریپتوم سرطان(69) محدودیت داشته اند. به علاوه، چندین مطالعه وجود دارند که بر پلتفرم های مبتنی بر ریز ارایه برای شناسایی lncRNA مربوط به بیماری(90-145) متکی بوده اند. با این حال کاربرد آن ها در کشف lncRNA محدود بوده است زیرا پروب های بیان ژن به شکلی متناقض با رونوشت های تفسیر شده قبلی طراحی شده اند. از این روی توالی RNA قوی ترین ابزار برای کشف lncRNA جدید به شکلی غیر اریب می باشد(146، 147).




توالی RNA/ ریز ارایه، ابزار های مطالعه lncRNA، تحلیل اینترکتوم، انواع رونوشت، ساختار

شکل 3: ابزار های مطالعه lncRNA: زمینه های نوظهور تحقیق در زمینه RNA غیر کد کننده بلند که شامل روش های کشف پیشرفته، تحلیل اینترکتوم، مکان یابی و ترسیم رونوشت، تعیین ساختار RNA، کشف پپتید های کوچک تولید شده از قالب های خواندن باز کوتاه(SORF) و شناسایی و درک واریانت های lncRNA می باشند: اختصارات:ChIRP ، تفکیک کروماتین از طریق تخلیص RNA، FISH: فلورسانس در هیبریدیزاسیون برجا، icSHAPE: اسیلاسیون هیدروکسیل-2 انتخابی درون تنی و ازمایش پروفایل، RAP، تخلیص انتی سنز RNA، پروتین اتصال RNA

به علاوه، تقریبا همه مطالعات lncRNA تا کنون بر الگو های بیان غیر طبیعی رونوشت های جدید در سرطان متمرکز بوده اند. اگرچه این نخستین گام ضروری برای شناسایی lncRNA مهم در سرطان است، تحلیل های آینده بایستی از واریانت های مختلف رونوشت که محرک سرطان هستند استفاده کنند. تغییرات پروتین نظیر جهش های نقطه ای، حذف و تکثیر و فیوژن ژن نیز به عنوان تنظیم کننده های کلیدی در سرطان مطرح بوده است(148-149). با افزایش درک و دانش ما از lncRNA های مرتبط با سرطان، واریانت های مشابه بایستی در رونوشت های غیر کد کننده بررسی شوند. به علاوه، مطالعه کارکرد های خاص ایزوفرم می تواند اطلاعات جدیدی

را در زمینه عملکرد ژن lncRNA فراهم کند(10-125). کشف وظایف و کارکرد های دقیق lncRNA در مدل های حیوانی و سلول را نمی توان نادیده گرفت. اگرچه روش های خاموش سازی ژن های lncRNA (ASO و اسید های نوکلئیک، LNA و CRISPR(151-152) در حال پیشرفت می باشند، با این حال در استفاده از این ابزار ها برای کشف کارکرد ها و نقش های lncRNA بایستی احتیاط کرد(153).

کم تر از یک دهه پیش، lncRNA ها عمدتا به عنوان یک چیز بی فایده مطرح بوده و نادیده گرفته می شدند و دلیل آن هم رونویسی ناقص آنها بود. امروزه، اطلاعات کارکردی، مکانیستی و ترجمه ای، نقش مهم lncRNA را در پاتوژنز بیماری و بیولوژی سلول برجسته کرده اند. از همه مهم تر این که، lncRNA نقش مهمی در پیش اگهی سرطان و متاستاز ایفا می کنند. با توجه به ماهیت این رونوشت ها که مختص بافت و بیماری است، فراوانی آنها در سراسر ژنوم و کشف نسبتا اخیر اکثریت این رونوشت ها، احتمال دارد که lncRNA بتواند پاسخ هایی را به سوالات مطرح شده در زمینه سرطان که به مدت سالیان متمادی بی جواب مانده اند، ارایه کند.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی