مقاله مروری

نشر، سال ۵، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۷، صفحات ۱ تا ۱۲

RNAهای غیرکدکننده طویل به عنوان بیومارکرهای تشخیصی، پیش‌آگهی و درمانی در بیماری های ریوی

مینا ظفرپیران[۱]، زینب شیروانی فارسانی[۲*]

۱) گروه ژنتیک، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲) گروه زیست سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده:

تا همین اواخر، اعتقاد بر این بود که فقط کسر کوچکی از ژنوم حاوی اطلاعات مربوط به منظور تولید پروتئین برای سلول است و مابقی DNA به عنوان DNA بدردنخور (junk DNA) در نظر گرفته می‌شد که عملکرد مشخصی در طول زندگی فرد ندارد. امروزه، شواهد زیادی وجود دارد که ژنوم انسان به صورت گسترده‌ای رونویسی شده و باعث تولید ده‌ها هزار RNA غیرکدکننده می‌شود. این ncRNAها دارای نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌های کد کننده پروتئین هستند. ncRNAها شامل RNA های غیر کدکننده کوچک مانند microRNAها (با طول ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید) و نیز ncRNAهای طویل با بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند. هر دوی این RNA ها دارای عملکردهای مهمی در جنبه‌های مختلف زیستی سلول هستند. ncRNA های طویل یا lncRNA ها بسیار کمتر از miRNA ها مطالعه شده‌اند اما بخش عمده‌ای از رونوشت‌های غیرکد کننده را شامل می‌شوند. lncRNAها می‌توانند باعث سرکوب یا افزایش بیان پروتئین‌ها شوند. بسیاری از این lncRNAها با بیماری‌های مختلف در انسان مرتبط هستند.

بیومارکرها شاخص‌های قابل اندازه‌گیری بیماری هستند. آنها باید ویژگی و حساسیت بالا، قدرت پیشگویی کننده قوی و نیز قابلیت دسترسی راحت داشته باشند. توانایی تشخیص lncRNAها در مایعات زیستی مزیت آنها را به عنوان نشانگرهای غیر تهاجمی بیماری‌های ریوی نشان می‌دهد. از این رو در این مطالعه مروری، برخی از جنبه‌های کلیدی lncRNAها را در بیماری‌های ریوی به عنوان بیومارکرهای تشخیصی، پیش آگهی یا به عنوان اهداف درمانی بیان می‌کنیم.

واژگان کلیدی: RNAهای غیرکدکننده طویل، بیومارکرهای تشخیصی، بیماری‌های ریوی، سرطان ریه

* **نویسنده مسئول:**

زینب شیروانی فارسانی، گروه زیست سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، اوین، تهران، ایران، پست الکترونیک: z_shirvani@sbu.ac.ir

مقدمه:

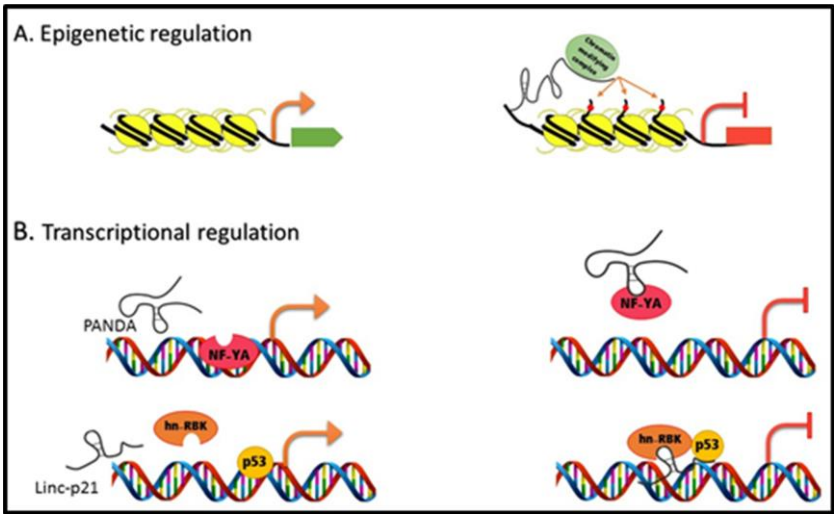
شواهد به دست آمده از توالی یابی ژنوم انسان نشان می‌دهد که بخش‌های بزرگی از ژنوم غیر کدکننده است و فقط کمتر از ۲ درصد ژنوم، پروتئین ها را کد می‌کند. با توجه به این واقعیت، با افزایش اهمیت RNAهای غیرکدکننده[1] (ncRNA) مطالعه بیان آنها نیز رو به فزونی است. ncRNA گروه فوق‌العاده‌ای از رونوشت‌های درونی و غیرکدکننده پروتئین هستند که بسیاری از آنها عملکردهای بیولوژیکی ضروی و بسیار متنوعی در تقریباً همه مراحل سلولی دارند. بر پایه اندازه، توالی و عملکرد، ncRNAها را می توان به زیرگروه های مجزا و متنوعی تقسیم کرد، که دو مورد قابل توجه آنها microRNAها و RNAهای غیرکدکننده طویل[2] یا lncRNA هستند [۱]. هر دو گونه ncRNAها نقش‌های ضروری در تنظیم ژنوم، شامل رونویسی mRNA، پردازش mRNA و ترجمه پروتئین دارند [۲].

microRNAها، RNAهای درونی ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتیدی هستند که عملکرد غالب آنها مهار تولید پروتئین است. اینها در یک توالی اختصاصی به mRNA هدف متصل می‌شوند که منجر به برش یا نابودی mRNA هدف یا مهار ترجمه آن به پروتئین می‌شود. یک miRNA واحد می تواند چندین ژن را تنظیم کند [۲].

lncRNAها طول بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند. در دهه گذشته، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که lncRNAها قادر به تنظیم بیان ژن در سطوح اپی‌ژنتیک، رونویسی و فرایندهای پس از رونویسی می‌باشند (شکل ۱). lncRNAها به عنوان تغییر دهنده‌های اپی‌ژنتیکی با به خدمت گرفتن کمپلکس تغییردهنده کروماتین[3] در جایگاه‌های ژنومی خاص یا مناطق اختصاصی پروموتور[4] در سلول‌های توموری، گزارش شده‌اند [۳]. به عنوان مثال، RNA آنتی‌سنس رونوشت HOX (HOTAIR)[5] که از لوکوس HOXC مشتق شده است، به منظور تنظیم ژن‌های هدف در سرطان، با کمپلکس ۲ مهاری پلی‌کامپ[6] (PRC2) برهمکنش دارد. علاوه بر این، نشان داده شد که lncRNAها با فاکتورهای رونویسی ارتباط برقرار کرده یا به عنوان تنظیم کننده‌های همکار رونویسی عمل می‌کنند تا بتوانند فرآیند رونویسی را وساطت کنند [۴]. علاوه بر این، lncRNAs به طور مستقیم با RNA پلیمراز II برای تنظیم رونویسی تعامل برقرار می‌کنند. LncRNAها همچنین به عنوان تنظیم کننده‌های موثر اسپلایسینگ[7] mRNA، pre-mRNA، تجزیه mRNA و ترجمه شناخته شده است (شکل ۲). در مجموع miRNAs و lncRNAs نقش مهمی در تنظیم همه سطوح بیان ژن دارند و تنظیم کننده‌های اصلی در تکوین سلولی و بافتی و همئوستازی به شمار می‌روند [۵].

دانشمندان پایگاه‌های مختلف داده را به منظور فراهم آوردن نامگذاری‌های جامع از lncRNAها ایجاد کرده‌اند که کاملا عملکرد lncRNAها در بیماری‌ها را روشن می‌کند و lncRNAهای بالقوه را که ممکن است به عنوان بیومارکر تشخیصی، درمانی و پیش‌آگهی استفاده شود، شناسایی می‌کنند [۶]. تاکنون نشان داده شده است که چندین بیماری انسانی با بیان جهش یافته و نابجای lncRNAها ارتباط دارد که شامل انواع متعددی از سرطان‌ها [۷, ۸]، بیماری‌های قلبی عروقی [۹] و بیماری‌های عصبی هستند [۱۰]. lncRNAهای کاندید، از جمله فاکتور ۳ مرتبط با سرطان پروستات[8] و فاکتور ۱ مرتبط با سرطان یورتئلیال[9] به عنوان بیومارکرهای بالقوه به ترتیب برای تشخیص سرطان پروستات و مثانه در نظر گرفته شده است [۱۱, ۱۲]. از میان lncRNAها، افزایش بیان ژن رونوشت ۱ آدنوکارسینومای ریه مرتبط با متاستاز[10] (MALAT-1) یک تاثیر بدخیم روی آدنوکارسینومای ریه از طریق تنظیم ژن‌های درگیر در متاستاز دارد. در بررسی پروفایل بیانی مختص بیماری می‌توان miR-21، MALAT-1 و بسیاری از ncRNAها را در بافت و مایعات زیستی شناسایی نمود

[1] Non coding RNA
[2] Long non coding RNAs
[3] Chromatin remodeling complexes
[4] Promoter
[5] HOX Transcript Antisense RNA
[6] Polycomb Repressive Complex 2
[7] Splicing
[8] Prostate cancer-associated factor 3
[9] Urothelial cancer-associated factor 1
[10] Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1)



شکل ۱ – نقش lncRNAs در تنظیم بیان ژن. (a) تنظیم اپی‌ژنتیکی: فراخوانی یا اتصال به اپی‌ژنوم، و یا عمل بعنوان داربست برای تغییر کروماتین. (b) تنظیم رونویسی: برای مثال Linc-p21 به صورت فیزیکی با hn-RPK برهمکنش می‌کند و مکان اتصالش را در ژن‌های سرکوب شده تنظیم می‌کند و آپوپتوز با واسطه p53 را کنترل می‌نماید. در مقابل، برهمکنش PANDA با فاکتور رونویسی NF-YA از اتصال آن به کروماتین جلوگیری می‌کند، که مانع بیان ژن‌های پروآپوپتوزی می‌شود و باعث توقف چرخه سلولی می‌شود [۶].

و به عنوان بیومارکرهای بیماری مورد استفاده قرار داد [۱۳]. مقاله مروری حاضر بر روی نقش‌های نوظهور lncRNAهای موجود در بیماری‌های ریوی متمرکز است. خلاصه‌ای از lncRNAهای مطالعه شده در بیماری‌های ریوی در جدول ۱ نشان داده شده است. در سیستم تنفسی، بسیاری از ncRNAهای مسئول رشد و نگهداری نرمال می‌توانند در صورت بیان نابجا بیماری را ایجاد کنند. این امر باعث پیامدهای مهمی در اکثر بیماری‌های ریوی مثل سرطان ریه، بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD)، فیبروز ریوی، آسم و فیبروز کیستیک می‌شود.

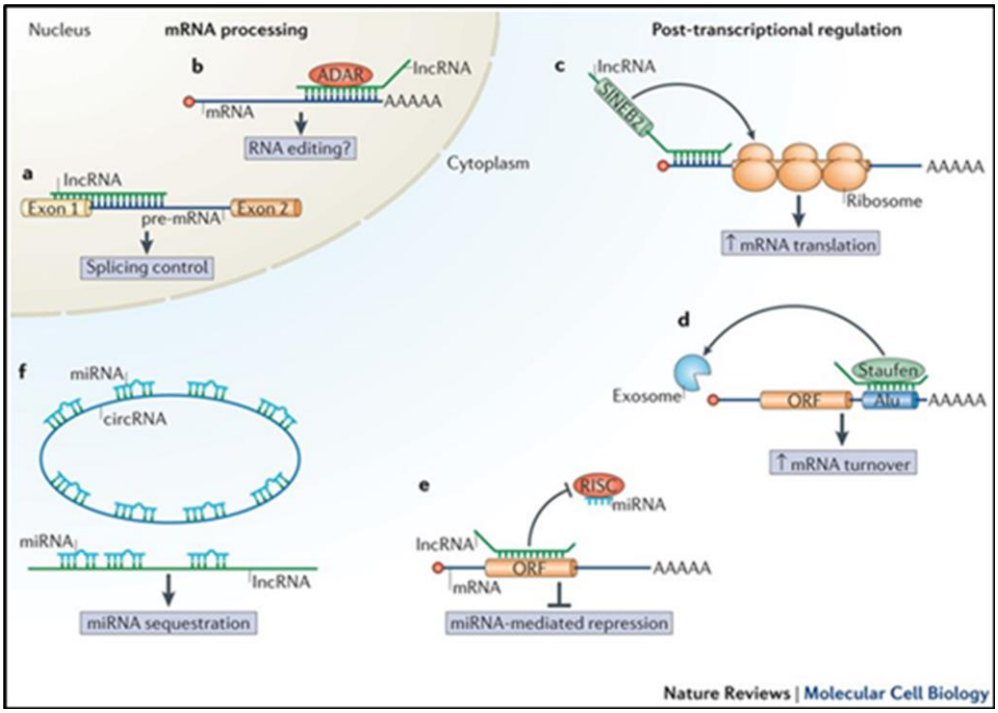
بیومارکرهای lncRNA:

از آنجا که بیان اختصاصی lncRNAها در بسیاری از بیماری‌های ریه تغییر می‌کند و مقدار آنها در مایعات زیستی، بیانگر تغییرات در بیان مولکول‌های اختصاصی ریه می‌باشد، بررسی این بیومولکول‌ها به عنوان ابزارهای تشخیصی یک هدف مشخص و واضح به نظر می‌رسد. در آزمایشات بالینی، بیومارکرهای بیماری می‌تواند برای اهداف مختلفی استفاده شوند، از جمله (۱) غربالگری (تشخیص)، که بحث برانگیزترین کاربرد است و استانداردهای بالایی از نظر حساسیت و اختصاصی بودن دارد. (۲) طبقه‌بندی بیماری (به عنوان مثال، فنوتیپ‌های آسم، انواع سرطان ریه) (۳) پیش‌آگهی (پیش‌بینی بقا بدون توجه به درمان)؛ (۴) theragnosis (پیش‌بینی پاسخ به درمان خاص) و (۵) نظارت بر درمان [۱۴].

به لحاظ فنی، با توجه به ثبات miRNAها در گردش خون (و در سایر مایعات بدن مانند بزاق، خلط و ادرار)، گزینه جذابی برای بیومارکر بودن هستند. در پزشکی ریه، بسیاری از تحقیقات روی بیومارکرهای مرتبط با ncRNA بر روی miRNAها در سرطان ریه به ویژه در زمینه غربالگری و تشخیص متمرکز هستند [۱۵].

اگر چه بیان بسیاری از lncRNAها در سرطان و دیگر بیماری‌های تنفسی بررسی شده است، اعتبار آنها به عنوان مارکرهای زیستی تشخیصی یا پیش‌آگهی نسبت به iRNA ها در مراحل اولیه قرار دارد. پیشرفت در سرطان‌های غیر ریوی با توجه به کشف lncRNAهای بیومارکری سریع‌تر شده است؛ پیشرفته‌ترین کشف مربوط به آزمایش آنتی ژن سرطان پروستات ۳[1] (PCA3) تایید شده توسط FDA است که این تست مقادیر PCA3 را در ادرار به عنوان نشانگر زیستی برای سرطان پروستات تشخیص می‌دهد [۱۱]. قابل توجه

[1] Prostate cancer antigen 3



شکل ۲ - RNAهای غیر کد کننده طویل (lncRNAs) می‌توانند پردازش mRNA را تنظیم کنند. (a) الگوهای پیرایش را می‌توان با lncRNAهایی که با Pre-mRNA در ارتباط هستند، تحت تاثیر قرار داد. (b) برای مثال، پیرایش اولین اینترون MYC mRNA نوروبلاستوما از طریق یک رونوشت آنتی‌سنس طبیعی قابل پیشگیری است. lncRNAهای آنتی‌سنس که با mRNA مرتبط می‌شوند می‌توانند ویرایش mRNA را احتمالا از طریق اتصال دوپلکس به آنزیم‌های ADAR (آدنوزین دامیناز مبتنی بر RNA) هدایت کنند، این آنزیم‌ها تبدیل آدنوزین به اینوزین را در RNA دو رشته‌ای کاتالیز می‌کنند. (c-f) lncRNAها رویدادهای تنظیمی پس از رونویسی را کنترل می‌کنند. (c) lncRNAهای حاوی عناصر تکرار SINEB2 می‌توانند ترجمه را از طریق ارتباط با منطقه ' ۵ mRNA افزایش دهند. (d) lncRNAهای حاوی عناصر تکرار آلو به عناصر آلو در منطقه UTR-'۳ یک mRNA متصل می‌شوند و این ساختار دو رشته‌ای می‌تواند تخریب با واسطه استافن را از طریق مسیری که از نظر مولکولی شبیه به تخریب با واسطه mRNA بی معنی است، هدایت نماید. (e) lncRNAها می‌توانند جایگاه‌های اتصال miRNA بر روی یک mRNA هدف را بپوشانند تا خاموشی القا شده با miRNA ناشی از RISC را مهار کنند. (f) lncRNAهای خطی یا حلقوی می تواند به عنوان miRNA decoys عمل کنند و miRNAها را از mRNAهای هدف خود را جدا کنند [۷].

است که lncRNAها به راحتی از برداشت برونشیال، بیوپسی و خلط جدا می‌شوند. یکی از آگهی‌های مربوط به lncRNAها این است که تنها چند نوع از آنها در مایعات زیستی شناسایی شده‌اند. بنابراین، ممکن است روش‌های نمونه‌برداری تهاجمی بیشتری مورد نیاز باشد و نمی‌توان گفت که lncRNAها به یک نسبت در مایعات زیستی و نمونه‌های بافتی وجود دارند، بنابراین ممکن است فقط به دلیل ثبات و سهولت اندازه‌گیری آن، بیومارکرهای در حال گردش بسیار مفید نباشند. پیشرفت خوبی در کشف بیومارکرهای lncRNA بالقوه در سرطان وجود دارد. به نظر می‌رسد MALAT-1 یکی از کاندیدهای بسیار امیدوار کننده در خصوص بیومارکر سرطان سلول‌های غیر کوچک ریه[1] (NSCLC) در نمونه‌های بافتی است [۱۶].

MALAT-1 در NSCLC بسیار بیان شده است و مارکر پیش‌بینی برای توسعه متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف در این سرطان است، به ویژه که از کارسینوم سلول

[1] Non-Small Cell Lung Cancer

جدول ۱ – lncRNAهای مطالعه شده در بیماری‌های ریوی

LncRNA	بیماری	کاربردهای بیومارکر	منابع
PVT1	آسم	کاهش در بیماران مبتلا به آسم خفیف حساس به کورتیکواستروئید افزایش در بیماران مبتلا به آسم شدید غیر حساس به کورتیکوستروئید	۱۸
lncRNA-1	افراد سیگاری و سرطان ریه	افزایش بیان قابل توجه در اپیتلیوم سیگاری‌ها (بیومارکر بالقوه برای تشخیص زود هنگام سرطان ریه در افراد سیگاری)	۲۰
LncRNA H19	افراد سیگاری و سرطان ریه	افزایش بیان قابل توجه در سلول‌های اپیتلیال سیگاری‌ها (بیومارکر بالقوه برای تشخیص زود هنگام سرطان ریه در افراد سیگاری)	۲۱ و ۲۲
	سرطان ریه	همراهی با سرطان ریه	۳۳ و ۳۴
MALAT-1	سرطان ریه	همراهی با سرطان ریه	۱۶، ۳۳، ۳۶، ۳۸ و ۴۰
MEG3	سرطان ریه	همراهی با سرطان ریه	۳۳ و ۳۶
HOTAIR	سرطان ریه	همراهی با سرطان ریه	۴، ۳۳، ۳۷، ۳۹ و ۴۳
GAS-AS1	سرطان ریه	همراهی با سرطان ریه	۳۳
lncRNA AJ005396	فیبروز ریوی	افزایش بیان قابل توجه در حیوانات شاهد مبتلا به فیبروز ریوی	۴۶
lncRNA S69206	فیبروز ریوی	افزایش بیان قابل توجه در حیوانات شاهد مبتلا به فیبروز ریوی	۴۶
TLR8-AS1	فیبروز کیستیک	کاهش بیان در اپی تلیوم برونشی در افراد با فیبروز کیستیک	۴۹

سنگفرشی نشأت بگیرد [۱۶]. از دیگر lncRNAهای امیدوار کننده‌ای که بیان آنها در سرطان ریه بسیار تغییر کرده است عبارتند از CCAT2[1] و HOTAIR.

lncRNAها در آسم:

آسم از طریق انسداد مجاری هوا و التهاب مزمن و تغییر مجاری هوا مشخص می‌شود. هیپرپلازی عضلات صاف مجاری هوا[2] (ASM) و هیپرتروفی منجر به افزایش ضخامت دیواره راه هوایی و تنگی نفس می‌شود و سبب انسداد مجاری هوایی و التهاب می‌گردد [۱۷]. مطالعات اخیر گزارش دادند که lncRNA PVT1 در آسم درگیر است. PVT1 در بیماران مبتلا به آسم خفیف حساس به کورتیکواستروئید کاهش و در بیماران مبتلا به آسم شدید غیر حساس به کورتیکواستروئید افزایش می‌یابد [۱۸]. مطالعات هدفمند بعدی نشان دهنده اهمیت این lncRNA در کنترل تکثیر سلول‌های ASM و آزادسازی IL-6 توسط این سلول‌ها در بیماران مبتلا به آسم شدید است. در حال حاضر، مطالعات بیشتری در حال انجام است تا تعیین کنند که آیا این lncRNAها ممکن است به عنوان اهداف درمانی جدید و بیومارکرهای تشخیصی برای آسم مفید باشند یا خیر.

lncRNAها در بیماری مزمن انسداد ریوی:

بیماری مزمن انسدادی ریه[3] (COPD) یک بیماری تنفسی شایع، قابل پیشگیری و قابل درمان است. این بیماری به دلیل مرگ و میر شدید و شیوع بیماری در سراسر جهان به یک مشکل سلامتی در سطح جهانی تبدیل شده است. قرار گرفتن در مصرف سیگار[4] (CS) یکی از مهمترین عوامل خطر مرتبط با COPD است که باعث محدودیت جریان مداوم و افزایش پاسخ التهابی مزمن در راه هوایی می‌شود. تخمین زده می شود ۹۰٪ از کل مرگ و میر ناشی از COPD به CS مربوط می‌شود [۱۹]. نشان داده شده است که بیان تعداد زیادی از lncRNAها بین سیگاری‌ها و غیرسیگاری‌ها متفاوت است. یکی از این lncRNAها به طور قابل توجهی در اپیتلیوم سیگاری‌ها افزایش بیان داشته و همچنین با سرطان ریه مرتبط است. به این ترتیب این lncRNA به

[1] Colon Cancer Associated Transcript 2
[2] Airway Smooth Muscle Hyperplasia
[3] Chronic Obstructive Pulmonary Disease
[4] Cig Smoking

نام lncRNA-1 وابسته به دود و سرطان[1] (SCAL1) نامگذاری شد. علاوه بر این، SCAL1 به عنوان یک عامل اصلی پایین‌دستی برای فاکتور ۲ مربوط به اریتروئید ۲[2] (Nrf-2) در تنظیم ژن‌های مسئول حفاظت استرس اکسیداتیو[3] یافت شد. Nrf-2 به عنوان فاکتور رونویسی که سلول‌ها را در مقابل اثرات سیتوتوکسیک استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند، شناخته شده است. ژن‌های نقش‌گذاری شده (imprinted) تنها یک آلل را به ارث می‌برند، در حالی که آلل دیگر بیان ضعیفی دارد یا اصلا بیان ندارد [۲۰]. گزارش شده است که ژن H19 در طول رشد جنین بسیار بیان شده ولی پس از تولد در اکثریت بافت‌ها به شدت کاهش بیان داشته است. H19 یکی از قوی‌ترین ژن‌های نقش‌گذاری شده حفاظت شده است که نقش مهمی در رشد طبیعی و همچنین آنکوژن دارد. Kaplan و همکارانش نشان دادند که بیان LncRNA H19 در سلول‌های اپیتلیال نایژکی سیگاری‌ها به علت فعال شدن تک آلل H19، و نه به علت از دست دادن ایمپرینتینگ[4] (LOI)، افزایش یافته است [۲۱]. علاوه بر این، مطالعات دیگری نشان داده‌اند که LOI H19 با سرطان ریه ارتباط دارد [۲۲]. بنابراین، lncRNA H19 و SCAL1 ممکن است بیومارکرهای بالقوه برای تشخیص زود هنگام سرطان ریه در افراد سیگاری باشند.

lncRNAها در التهاب ریه:

سیستم ایمنی بدن را در برابر ارگانیسم‌ها و مواد خارجی که ممکن است عفونت‌ها و بیماری‌ها را ایجاد کند، محافظت می‌کند. سیستم ایمنی بدن به سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی تقسیم می‌شود. التهاب یکی از اولین پاسخ‌های سیستم ایمنی بدن به عفونت است. LncRNAها نقش مهمی در ایمنی ذاتی و اکتسابی، از جمله تنظیم تمایز سلول‌های ایمنی و عملکرد ایمونولوژیک آنها دارند [۲۳].

فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی و التهاب پاتولوژیک اولین گام در حفاظت از بدن انسان در برابر تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها است. سطح تنفسی اپیتلیال در معرض تعداد زیادی مواد خارجی از جمله آلرژن‌ها و پاتوژن‌ها است. گیرنده‌های Toll-like[5] یا TLRs یک نوع گیرنده شناسایی الگو[6] (PRR) هستند. به دنبال حمله میکروب‌ها این گیرنده‌ها در تشخیص پاتوژن و فعال‌سازی پاسخ سلولی ایمنی ذاتی درگیر هستند [۲۴]. RNA غیرکدکننده درونی بزرگ Cox2 (lncRNA-Cox2) که به وسیله TLRها القا شده است، با تنظیم کننده‌های مختلف نظیر ریبوونوکلئوپروتئین‌های هتروژنیک A/B[7] (HnRNP-A/B) و A2/B1، به منظور تنظیم ژن‌های ایمنی تعامل دارد [۲۳]. Rapicavoli و همکارانش گزارش کرده‌اند زمانی که فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا[8] (TNFα) فاکتور رونویسی پیش التهابی NF-κB را فعال می‌کند، بیان ژن کاذب lncRNA به نام Lethe افزایش می‌یابد. علاوه بر این، Lethe به منظور جلوگیری از اتصال به DNA و کاهش بیان پروتئین‌های مختلف التهابی با زیرواحد RelA در NF-κB، برهمکنش می‌کند [۲۵]. دفاع سیستم ایمنی ذاتی ضد ویروسی میزبان با القای اینترفرون نوع I (IFN) و ماشین سیگنالینگ وساطت می‌شود. IFN، که در ابتدا از سلول‌های دندریتیک تولید می‌شود، یک سطح ضد ویروسی موثر در سلول‌ها را ایجاد می‌کند. گزارش شده است که انتقال دهنده سیگنال و فعال کننده فاکتور رونویسی ۱[9] (STAT1) ممکن است یک واسط کلیدی سیگنالینگ IFN باشد و نقش کلیدی در پاکسازی کروناویروس سندرم شدید تنفسی[10] (SARS-CoV) در پاسخ ذاتی داشته باشد [۲۶]. Peng و همکارانش بیان تمایزی وسیع lncRNA در پاسخ به عفونت‌های ویروسی که در ایمنی ذاتی دخیل بودند را نشان دادند. این نتایج از طریق انجام آزمایش qPCR بر روی نمونه‌های ریه از موش‌هایی به دست آمد که فاقد IFN (IFNAR -/-) یا STAT1 (STAT1 -/-) بودند و توسط SARS-CoV آلوده شده بودند [۲۷].

مشخص گردیده است که بیان LncRNA در طول تکوین و تمایز سلول‌های T دخالت دارد.

[1] Smoke and Cancer-Associated lncRNA-1
[2] Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
[3] Oxidative stress
[4] Loss of imprinting

[5] Toll-like receptor
[6] Pattern recognition receptor
[7] Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A/B.
[8] Tumour Necrosis Factor alpha
[9] Signal transducer and activator of transcription 1
[10] Severe acute respiratory syndrome coronavirus

TMEVPG1، یک lincRNA جدید است که ابتدا با استفاده از یک روش کلونینگ مکانی در عفونت ویروسی Theiler شناسایی شد [۲۸]. در مطالعه دیگری گزارش شد که TMEVPG1 یک نوع lincRNA اختصاصی T-helper نوع ۱ (Th1) است که توسط STAT4 و T-box بیان شده در سلول‌های T (T-bet) تنظیم می‌شود و در رونویسی ژن کد کننده IFN-γ درگیر است. مطالعه دیگری نشان داد که TMGVPG1 در متیلاسیون هیستون در لوکوس Ifng در سلول‌های T CD8+ از طریق برهمکنش با WDR5 مشارکت می‌کند [۲۹]. در بررسی دیگری، گزارش شد که صدها LncRNA در سلول‌های T CD8+ پستانداران بیان می‌شوند و تعدادی از آنها با بیان ژن‌های مهم کد کننده پروتئین هم‌پوشانی دارند که نشان دهنده عملکرد احتمالی آنها به عنوان تنظیم کننده ژن‌ها است [۳۰]. علاوه بر این، Hu و همکاران الگوهای بیانی بسیار پویا و اختصاصی سلول را در طی تمایز سلول T برای lincRNAها نشان دادند. LincR-Ccr2-5'AS که یک lincRNA تنظیم شده توسط GATA-3 است، یکی از اجزای مهم در بیان ژن اختصاصی سلول در زیر مجموعه Th2 و همچنین مهاجرت این سلول‌ها می‌باشد [۳۱]. پس همانطور که مشاهده می‌شود lncRNAهای مختلف، نقش مهمی را در کنترل فاکتورهای و فرایندهای التهابی متعدد ایفا می کنند.

lncRNAها در سرطان ریه:

سرطان ریه علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است. تا به امروز هیچ مکانیزم تشخیص زودهنگامی برای آن تعیین نشده است و راهکارهای درمانی کنونی برای درمان سرطان ریه بی اثر هستند. در نتیجه، میزان مرگ و میر این بیماری بالا است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که LncRNAها ممکن است نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان ریه داشته باشند [۳۲]. LncRNAهای اولیه که تا به امروز با سرطان ریه همراه بوده‌اند، عبارتند از: رونوشت آدنوکارسینومای ریه مربوط به متاستاز ۱[1] (MALAT-1)، H19، RNA آنتی‌سنس ژن ۶ مختص توقف رشد (GAS6-AS1)، HOTAIR و MEG3.

تکوین سرطان ریه:

LOI به معنای از دست دادن بیان متمایز آللی مختص والد منشا است. نشان داده شده است که LOI در پیشرفت تومورهای انسانی به میزان زیاد و زودرس اتفاق می‌افتد. بیان بیش از حد H19 در سرطان ریه با LOI در H19 مشاهده شده است [۳۳]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که آنکوژن c-Myc به E-box محافظت شده در پروموتر H19 نزدیک به ناحیه کنترل نقش‌گذاری (imprinting)، متصل شده و بیان این lncRNA را افزایش داده و به بروز فنوتیپ تومورژنیک سلول‌های سرطانی ریه کمک می‌کند. با این حال، این مطالعه نشان داد که آنکوژن c-Myc بر روی نقش‌گذاری H19 تاثیری ندارد و همچنان به صورت مونوآللی باقی مانده است. علاوه بر این، H19 lncRNA نقش‌گذاری شده یک پیش ماده برای micRNA-675 است. micRNA-675، پروتئین رتینوبلاستومای مهار کننده تومور را به منظور القای تومورزایی تنظیم می‌کند [۳۴].

اپی‌ژنتیک اشاره به تغییرات توارثی در بیان ژن بدون تغییر دائمی در توالی DNA دارد. این تغییرات ممکن است شامل متیلاسیون DNA، تغییر هیستون و موقعیت نوکلئوزومی باشد. تغییرات اپی‌ژنتیکی برای تشخیص چندین فرآیند پاتولوژیک، از جمله سرطان شناخته شده است [۳۵]. MEG3 یک ژن lncRNA سرکوب کننده تومور است. نشان داده شده است که هایپرمتیلاسیون پروموتر MEG3 بر بیان کم MEG3 در سرطان ریه نقش دارد. علاوه بر آن، بیان بیش از حد MEG3 ممکن است باعث فعال شدن دوباره p53 شود، که این خود ممکن است مکانیسم بالقوه دیگری از MEG3 در سرکوب تومور باشد [۳۶].

HOTAIR به دلیل افزایش بیان آن در چندین نوع سرطان، به عنوان آنکوژنی شناخته شد که تهاجم و متاستاز را تحریک می کند. کلاژن تیپ ۱ (Col-1) یک نوع ماتریکس خارج سلولی بینابینی[2] (ECM) است که در محیط میکروسکوپی تومور به صورت غیرمعمول به میزان فراوانی یافت شده و فعالیت تومور را افزایش

[1] Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1

[2] Extracellular matrix

می‌دهد. zhuang و همکاران نشان دادند که Col-1 بیان HOTAIR را در کارسینومای NSCLC تحریک می‌کند، که نشان دهنده آن است که HOTAIR ممکن است به تومورزایی سرطان ریه کمک کند [۳۷].

LncRNA و متاستاز سرطان ریه:

MALAT-1 ابتدا به عنوان مارکر پیش‌بینی برای توسعه متاستاز در سرطان ریه شناخته شد. با این حال، نقش آن در متاستاز هنوز روشن نیست. Tano و همکارانش پیشنهاد کردند که MALAT-1 باعث القای تحرک سلولی از طریق تنظیم رونویسی و پس از رونویسی بیان ژن‌های مرتبط با تحرک می‌شود [۳۸]. HOTAIR نقش مهمی در متاستاز انواع مختلف تومورهای انسانی، از جمله سرطان ریه دارد. گزارش شده است که HOTAIR با PRC2 برهمکنش می‌کند و به عنوان یک همکار سرکوبگر فاکتورهای رونویسی خاموش کننده عمل می‌نماید تا رونویسی ژن سرکوبگر متاستاز تومور را مهار کند، بدین ترتیب خطر متاستاز تومور را افزایش می‌دهد [۳۹].

lncRNA در پیش‌آگهی و درمان سرطان ریه:

ارتباط نزدیکی بین بیان بالا MALAT1 و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان ریه گزارش شده است. Schmidt و همکارانش نشان دادند که بیان MALAT-1 با پیش‌آگهی کارسینومای سلول سنگفرشی[1] همراه بود. با این حال، این ژن مستقل از پیش‌آگهی بیماران مبتلا به کارسینوم سلول غیر سنگفرشی گزارش شده است. علاوه بر این، کاهش مقادیر MALAT-1 ممکن است متاستاز و حمله به سلول‌های سرطانی ریه را مهار کند [۴۰]. بیماران NSCLC با بیان کم MEG3 دارای پیش‌آگهی ضعیفی هستند. بنابراین، MALAT-1 و MEG3 ممکن است مارکرهای پیش‌آگهی تشخیصی جدید برای سرطان ریه باشند [۳۶]. مشخص شده است که ژن مختص توقف رشد ۶ (GAS6) با زیرخانواده TAM[2] از گیرنده‌های تیروزین کیناز برهمکنش می‌کند. GAS6 در فرآیندهای بیولوژیکی، از جمله تکثیر، آپوپتوز و چسبندگی دخیل است [۴۱]. علاوه بر این، بیان ژن lncRNA GAS6-AS1 به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بقا و متاستاز در بیماران NSCLC گزارش شده است. همچنین، lncRNA GAS6-AS1 همبستگی منفی با GAS6 mRNA نشان داد [۴۲]. این مطالعات شواهدی را ارائه می‌دهد که نشان می‌دهد که lncRNA GAS6-AS1 ممکن است در NSCLC از طریق تنظیم یا برهمکنش با ژن میزبان GAS6 دخالت داشته باشد.

به رغم درمان‌های جدید شیمی درمانی و داروهای هدفمند که پیشرفت‌های چشمگیری در درمان سرطان ریه به دست آورده‌اند، میزان بقا به بیشتر از ۵ سال در بیماران NSCLC بهبود نیافته است. مقاومت در برابر شیمی درمانی یکی از مهم‌ترین چالش‌های درمان موفقیت‌آمیز سرطان ریه است. علاوه بر این، همبستگی lncRNAها با مقاومت شیمیایی نشان داده شده است. گزارش شده است که HOTAIR به مقاومت سیس‌پلاتین در سلول‌های آدنوکارسینومای ریه انسان از طریق تاثیر بر آپوپتوز و توزیع چرخه سلولی توسط تنظیم بیان p21 کمک می‌کند [۴۳]. مطالعات نشان داده‌اند که مقاومت سلولی آدنوکارسینوم ریه نسبت به سیس‌پلاتین با Nrf-2 و همچنین ژن‌های پایین‌دست آن مرتبط است. Thai و همکارانش نشان دادند که Nrf-2 بیان SCAL1 را از طریق اتصال به پروموتر فعال می‌کند، که نقش احتمالی Nrf-2 در مقاومت شیمیایی ریه را نشان می‌دهد [۴۴]. به طور کلی، این مطالعات نشان داده است که lncRNAها ممکن است اهداف بالقوه دارو برای افزایش اثربخشی درمان سرطان ریه باشد.

lncRNAها در فیبروز ریوی:

فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) یک بیماری مزمن و پیشرفته فیبروتیک پیش‌رونده درونی بدون علت شناخته شده است. تا همین اواخر درمان‌های موثر دارویی برای درمان IPF وجود نداشت. این بیماری با گسترش سلول‌های فعال شده مزانشیمی و آسیب سلول‌های اپیتلیال آلوئولی شناخته می‌شود که منجر به انقباض پروتئین ECM در غشای پایه و اختلال در مبادله گاز می‌شود [۴۵]. Cao و همکارانش مدل فیبروز ریوی ناشی از بلئوماسین را ایجاد کردند که بیان تمایزی ۵۶۸

[1] Squamous cell carcinoma
[2] Tyro3, Axl and MerTK

عدد lncRNA را در نمونه‌های ریه تحت درمان با بلئوماسین در مقایسه با گروه نرمال کنترل از طریق آنالیزهای میکروآرایه بررسی کردند. علاوه بر این، سطوح lncRNA AJ005396 و lncRNA S69206 به میزان قابل توجهی در مقایسه با حیوانات شاهد افزایش یافته است [۴۶]. مطالعات روی lncRNAs مرتبط با پاتوژنز IPF محدود هستند. با این حال، تشخیص LncRNAهای جهش یافته و تنظیم نشده ممکن است اهداف مولکولی بالقوه برای درمان فیبروز ریوی را روشن کند، چرا که lncRNAها نقش مهمی در پاتوژنز بیماری دارند.

lncRNAها در فیبروز کیستیک:

فیبروز کیستیک[1] یک بیماری کشنده چند سیستمی با وراثت اتوزومی مغلوب است. مکانیزم دقیق این بیماری شناخته شده نیست. علت اصلی فیبروز کیستیک، جهشهای مغلوب است که بر ژن یک کانال غشایی به نام کنترل کننده هدایت ترانس‌ممبران فیبروز کیستیک[2] (CFTR) و بیان و فعالیت کانال‌های یونی کد شده در سطح سلول تاثیر می‌گذارد [۴۷]. سایمن و همکاران نشان دادند که LncRNA BGas از طریق تنظیم بیان ژن CFTR در پاتوژنز فیبروز کیستیک نقش دارند. آنها اشاره کردند که بیان CFTR بوسیله lncRNA BGas تنظیم می‌شود که از اینترون ۱۱ ژن CFTR منشا می‌گیرد و در جهت آنتی‌سنس نسبت به رشته سنس کدکننده پروتئین بیان می‌شود. سرکوب BGas یا پروتئین‌های مرتبط با آن موجب افزایش بیان CFTR و عملکرد کانال یون کلراید می‌شود [۴۸]. بنابراین می‌توان از BGas به عنوان یک هدف درمانی برای فعال‌سازی بیان CFTR استفاده نمود. علاوه بر این، داده‌های حاصل از میکروآرایه نشان می‌دهد که بیان lncRNA آنتی‌سنس TNLR8 (TLR8-AS1) که ۱۳۴۹ bp طول دارد در اپیتلیوم برونش CF کاهش می‌یابد [۴۹]. پس می‌توان مقدار بیان این lncRNA را به عنوان یک بیومارکر تشخیصی و حتی یک هدف درمانی به کار برد. اگر چه پیشرفت سال‌های اخیر درمان و طول عمر افراد CF را بهبود بخشیده است اما هنوز هیچ درمان موثری وجود ندارد. بنابراین، تعیین بیان و عملکرد lncRNAs در CF، مکانیسم‌های تنظیمی کنترل کننده تغییرات در بیان ژن را روشن می‌کند و می‌تواند توسعه روش‌های درمانی را در آینده هدایت نماید.

lncRNAها در فشار خون ریوی:

پرفشاری شریان ریوی[3] (PAH) یک بیماری با عوامل متعدد پاتولوژیک و فیزیولوژیک است که دارای پیش‌آگهی ضعیف و گزینه‌های درمانی ناکارآمد است. مشخصه PAH افزایش فشار عروق ریوی و بالا رفتن مقاومت عروق ریوی است که منجر به نارسایی بخش راست قلب میگردد. مطالعات مختلف، نشانگر ماهیت پیچیده بیماری شامل التهاب، هیپوکسی، عدم تنظیم تکثیر سلول‌های اندوتلیال ریوی و جهش‌های ژنی بوده‌اند [۵۰].

نشان داده شده است که سیستم رنین-آنژیوتانسین[4] (RAS) باعث اختلال در عملکرد اندوتلیال و بازسازی عروق در طول تکوین PAH می‌شود [۵۱]. RAS عمدتا از آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین[5] (ACE)، آنژیوتانسین II (Ang II) و گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین II[6] (AT1R) تشکیل شده است [۵۲]. در مطالعه دیگری یک lncRNA جدید بنام Lnc-Ang 362، شناسایی شده است که در پاسخ سلول‌های عضلانی صاف عروقی[7] (VSMC) به Ang II بیان می‌شود. علاوه بر آن، این lncRNA جدید، به عنوان یک رونوشت میزبان برای miR-221 و miR-222، نقش مهمی در تکثیر سلولی دارد [۵۳]. همچنین قبلا گزارش شده بود که این دو microRNA با گسترش VSMC و تنظیم Ang II در سلول‌های اندوتلیال مرتبط هستند [۵۴].

التهاب ممکن است فاکتور مهم دیگر باشد که به علت انتشار سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و فاکتورهای رشد مختلف که می‌توانند منجر به تکثیر سلولی شودن، به PAH کمک کند. نشان داده شده است که lncRNAها در تنظیم التهاب دخیل هستند و بنابراین ممکن است بر پاتوژنز PAH تاثیر بگذارد.

[1] Cystic fibrosis
[2] Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
[3] Pulmonary arterial hypertension
[4] Renin angiotensin system
[5] Angiotensin converting enzyme
[6] Angiotensin type I receptor
[7] Vascular smooth muscle cell

نتیجه‌گیری:

lncRNAها قبلا به عنوان "noise" تصور می شدند؛ با این حال، بعد ازچندین دهه تحقیق، شواهدی برای عملکرد بیولوژیکی رونوشت های lncRNA ارائه شده است. در سال‌های اخیر، عملکرد lncRNAها در بیماری تا حدودی گزارش شده است. با این حال، در مقایسه با مطالعات انجام شده در مورد اختلال در تنظیم miRNAs، دانش فعلی در مورد نقش lncRNAها در بیماری هنوز ناچیز است، چرا که تنها بخش کوچکی از عملکردهای lncRNAها کشف شده است. همراستا با مطالعات قبلی، بررسی حاضر حاکی از دخالت و نقش مهم lncRNAها در تنظیم پاتوژنز بیماری‌های ریوی می‌باشد. درک عمیق از عملکردهای بیولوژیکی lncRNAها و نحوه ارتباط آنها با دیگر ncRNAها و همچنین ژن‌های هدف در بیماری‌های ریوی ممکن است بیومارکرهای جدید و اهداف درمانی مفیدی را برای تشخیص زودهنگام و درمان این بیماری‌ها ارائه کند. هر چند که بررسی‌های بیشتر لازم است تا اثبات شود آیا lncRNAها با الگوی بیان محدودتر و اختصاصی بافت، از لحاظ اختصاصیت و حساسیت در تست‌های تشخیصی و درمانی برتری دارند یا خیر.

منابع:

1) Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. RNA Biology. 2012;9(6):703-719.
2) Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. Genetics. 2013;193(3):651-669.
3) Atkinson SR, Marguerat S, Bahler J. Exploring long non-coding RNAs through sequencing. Seminars in Cell & Developmental Biology. 2012;23(2):200-205.
4) Rogoyski OM, Pueyo JI, Couso JP, Newbury SF. Functions of long non-coding RNAs in human disease and their conservation in Drosophila development. Biochemical Society Transactions. 2017;45(4):895-904.
5) DiStefano JK. The Emerging Role of Long Noncoding RNAs in Human Disease. Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ). 2018;1706:91-110.
6) Ren C, An G, Zhao C, et al. Lnc2Catlas: an atlas of long noncoding RNAs associated with risk of cancers. Scientific Reports. 2018;8(1):1909.
7) Geng YJ, Xie SL, Li Q, Ma J, Wang GY. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. The Journal of International Medical Research. 2011;39(6):2119-2128.
8) Piao HL, Ma L. Non-coding RNAs as regulators of mammary development and breast cancer. Journal of Mammary Gland Biology And Neoplasia. 2012;17(1):33-42.
9) Holdt LM, Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2012;32(2):196-206.
10) Quan Z, Zheng D, Qing H. Regulatory roles of long non-coding RNAs in the centraln nervous system and associated neurodegenerative diseases. Frontiers in Vellular Veuroscience. 2017;11(2):175-181.
11) Sheridan AD, Nath SK, Syed JS, et al. Risk of clinically significant prostate cancer associated withp rostate imaging reporting and data system category 3 (equivocal) lesions identified on multiparametric prostate MRI. American Journal of Roentgenology. 2018;210(2):347-357.
12) Xue M, Pang H, Li X, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer-associated 1 promotes bladder cancer cell migration and invasion by way of the hsa-miR-145-ZEB1/2-FSCN1 pathway. Cancer Science. 2016;107(1):18-27.
13) Wu Y, Huang C, Meng X, Li J. Long noncoding RNA MALAT1: insights into its biogenesis and implications in human disease. Current Pharmaceutical Design. 2015;21(34):5017-5028.
14) Mestdagh P, Vandesompele J, Brusselle G, Vermaelen K. Non-coding RNAs and respiratory disease. Thorax. 2015;70(4):388-390.
15) Guo Z, Zhao C, Wang Z. MicroRNAs as ideal biomarkers for the diagnosis of lung cancer. Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2014;35(10):10395-10407.
16) Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Oncogene. 2003;22(39):8031-8041.
17) Zhu YJ, Mao D, Gao W, Hu H. Peripheral whole blood lncRNA expression analysis in patients with eosinophilic asthma. Medicine. 2018;97(8):e9817.
18) Austin PJ, Tsitsiou E, Boardman C, et al. Transcriptional profiling identifies the long noncoding RNA plasmacytoma variant translocation (PVT1) as a novel regulator of the asthmatic phenotype in human airway smooth muscle. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017;139(3):780-789.

19) Prince MJ, Wu F, Guo Y, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. Lancet (London, England). 2015;385(9967):549-562.
20) Zhang H, Sun D, Li D, et al. Long non-coding RNA expression patterns in lung tissues of chronic cigarette smoke induced COPD mouse model. Scientific Reports. 2018;8(1):7609.
21) Kaplan R, Luettich K, Heguy A, et al. Monoallelic up-regulation of the imprinted H19 gene in airway epithelium of phenotypically normal cigarette smokers. Cancer Research. 2003;63(7):1475-148.
22) Wang Q, Cheng N, Li X, et al. Correlation of long non-coding RNA H19 expression with cisplatin-resistance and clinical outcome in lung adenocarcinoma. Oncotarget. 2017;8(2):2558-2567.
23) Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. Science. 2013;341(6147):789-792.
24) Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nature Immunology. 2010;11(5):373-384.
25) Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, et al. A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics. eLife. 2013;2:e00762.
26) Hogan RJ, Gao G, Rowe T, et al. Resolution of primary severe acute espiratory syndrome-associated coronavirus infection requires stat1. Journal of Virology. 2004;78(20):11416-11421.
27) Peng X, Gralinski L, Armour CD, et al. Unique signatures of long noncoding RNA expression in response to virus infection and altered innate immune signaling. mBio. 2010;1(5):323-331.
28) Collier SP, Collins PL, Williams CL, Boothby MR, Aune TM. Cutting edge: influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells. Journal of Immunology. 2012;189(5):2084-2088.
29) Gomez JA, Wapinski OL, Yang YW, et al. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon-gamma locus. Cell. 2013;152(4):743-754.
30) Pang KC, Dinger ME, Mercer TR, et al. Genome-wide identification of long noncoding RNAs in CD8+ T cells. Journal of Immunology. 2009;182(12):7738-7748.
31) Hu G, Tang Q, Sharma S, et al. Expression and regulation of intergenic long noncoding RNAs during T cell development and differentiation. Nature immunology. 2013;14(12):1190.
32) Xu G, Chen J, Pan Q, et al. Long noncoding RNA expression profiles of lung adenocarcinoma ascertained by microarray analysis. PLoS One. 2014;9(8):e104044.
33) Matouk IJ, Halle D, Gilon M, Hochberg A. The non-coding RNAs of the H19-IGF2 imprinted loci: a focus on biological roles and therapeutic potential in lung cancer. Journal of Translational Medicine. 2015;13:113-113.
34) Barsyte-Lovejoy D, Lau SK, Boutros PC, et al. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis. Cancer Research. 2006;66(10):5330-5337.
35) Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: moving forward. PLOS Genetics. 2018;14(6):e1007362.
36) Wang P, Chen D, Ma H, Li Y. Long non-coding RNA MEG3 regulates proliferation and apoptosis in non-small cell lung cancer via the miR-205-5p/LRP1 pathway. RSC Advances. 2017;7(78):49710-49719.
37) Zhuang Y, Wang X, Nguyen HT, et al. Induction of long intergenic non-coding RNA HOTAIR in lung cancer cells by type I collagen. Journal of Hematology & Oncology. 2013;6(2):35.
38) Amodio N, Raimondi L, Juli G, et al. MALAT1: a druggable long non-coding RNA for targeted anti-cancer approaches. Journal of Hematology & Oncology. 2018;11(1):63.
39) Loewen G, Jayawickramarajah J, Zhuo Y, Shan B. Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer. Journal of Hematology & Oncology. 2014;7(3):90-90.
40) Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(12):1984-1992.
41) Tsou W-I, Nguyen K-QN, Calarese DA, et al. Receptor tyrosine kinases, TYRO3, AXL, and MER, demonstrate distinct patterns and complex regulation of ligand-induced activation. The Journal of Biological Chemistry. 2014;289(37):25750-25763.
42) Han L, Kong R, Yin DD, et al. Low expression of long noncoding RNA GAS6-AS1 predicts a poor prognosis in patients with NSCLC. Medical Oncology. 2013;30(4):694.
43) Liu M-Y, Li X-Q, Gao T-H, et al. Elevated HOTAIR expression associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer patients. Journal of Thoracic Disease. 2016;8(11):3314-3322.

44) Thai P, Statt S, Chen CH, et al. Characterization of a novel long noncoding RNA, SCAL1, induced by cigarette smoke and elevated in lung cancer cell lines. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2013;49(2):204-211.
45) Noble PW, Homer RJ. Back to the future: historical perspective on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. American Journal of Respiratory cell and molecular biology. 2005;33(2):113-120.
46) Cao G, Zhang J, Wang M, et al. Differential expression of long non-coding RNAs in bleomycin-induced lung fibrosis. International Journal of Molecular Medicine. 2013;32(2):355-364.
47) Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 1989;245(4922):1073-1080.
48) Saayman SM, Ackley A, Burdach J, et al. Long non-coding RNA BGas regulates the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy. 2016;24(8):1351-1357.
49) McKiernan PJ, Molloy K, Cryan SA, McElvaney NG, Greene CM. Long noncoding RNA are aberrantly expressed in vivo in the cystic fibrosis bronchial epithelium. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2014;52(21):184-191.
50) Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, Bogaard HJ, Nicolls MR. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. The European Respiratory Journal. 2012;40(6):1555-1565.
51) Luscher TF. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system. Heart. 2000;84 Suppl 1:i20-22:discussion i50.
52) Shenoy V, Qi Y, Katovich MJ, Raizada MK. ACE2, a promising therapeutic target for pulmonary hypertension. Current Opinion In Pharmacology. 2011;11(2):150-155.
53) Leung A, Trac C, Jin W, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. Circulation Research. 2013;113(3):266-278.
54) Zhu N, Zhang D, Chen S ,et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. Atherosclerosis. 2011;215(2):286-293.

Nafas, Vol. 5, No. 4, Winter 2019, Pages: 1-12

Review Article

Long Non-coding RNAs as Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Biomarkers in Pulmonary Diseases

Mina Zafarpiran[1], Zeinab Shirvani Farsani[2*]

1) Department of Genetics, Animal Biology Group, Faculty of Natural Science, Tabriz University, Tabriz, Iran.
2) Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University Tehran, Iran.

Abstract:
Until recently, it was believed that only a small fraction of the genome contains protein-coding sequences and the rest of the DNA which considered as junk DNA has no specific function in life. Todays, there are plenty evidences that the human genome is widely transcribed and generates tens of thousands of noncoding RNAs. These ncRNAs have an important role in regulating the expression of protein-coding genes. Non coding RNAs contain small noncoding RNAs such as microRNAs (18-25 nucleotides long) and long ncRNAs with more than 200 nucleotides, both of them have important functions in different aspects of cell biology. LncRNAs have been studied much less than miRNAs, but comprise a large proportion of noncoding transcripts. They can suppress or increase the expression of proteins and many of them are associated with various diseases in humans.
Biomarkers are measurable indicators of diseases. They should be highly sensitive, specific, predictive and easily accessible. The diagnostic ability of lncRNAs in biological fluids explains their advantages as non-invasive markers for lung diseases. Accordingly, this review study highlights some key aspects of lncRNAs in pulmonary diseases as diagnostic, prognostic or therapeutic biomarkers.
Keywords:
Long noncoding RNAs, Diagnostic Biomarkers, Pulmonary Diseases, Lung Cancer

[*] **Corresponding Author:**
Zeinab Shirvani Farsani, Department of cellular and molecular biology, Faculty of life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Shahid Shahriari Square, Daneshjou Boulevard, Shahid Chamran Highway, Tehran, Iran. Email: z_shirvani@sbu.ac.ir