

A Review of the Role of Long Non-coding RNAs in Colorectal Cancer

Elnaz Hesar¹, Fatemeh Majarajo¹, Pegah Shakib², Abbas Morovvati^{1*}, Mohammad Reza Zolfaghari^{1*}

¹ Department of Microbiology, Faculty of Basic Science, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran.

² Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

ABSTRACT

Background:

The development of colorectal cancer (CRC) is a multifactorial and multistep process in which abnormal gene expression may play an important role. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are defined as RNAs whose transcripts are longer than 200 nucleotides and are not translated into protein. lncRNAs play critical roles in a variety of cellular processes, including development, cell growth, and carcinogenesis by modulating gene expression at the levels of chromatin remodeling, transcription, and post-transcription. This review aimed to investigate the role of lncRNAs in colorectal cancer.

Materials and Methods:

Data were obtained by searching keywords including lncRNA and colorectal cancer in various databases such as for keywords such as lncRNA and CRC across various databases, including Scopus, PubMed, and Web of Science.

Results:

Numerous studies have shown the aberrant expression of lncRNAs in colorectal cancer (CRC) through various modes of action, such as cell proliferation, apoptosis, cell cycle, DNA repair response, drug resistance, migration, and metastasis. Recently, several studies have proposed long non-coding RNAs (lncRNAs) as one of the main factors in CRC tumorigenesis; In addition, lncRNA polymorphisms can affect the risk of developing colorectal cancer (CRC). lncRNAs may act as oncogenes in cancer development and progression.

Conclusion:

lncRNAs play an important role in tumor pathology and may be used as diagnostic and therapeutic targets; lncRNAs can play an important role in tumor pathology and may serve as diagnostic and therapeutic targets. They can also contribute to tumorigenesis and growth. Most of the known lncRNAs are transcribed by RNA polymerase II (RNA P II), similar to known mRNAs.

Keywords: Long non-coding RNAs (lncRNAs), Colorectal cancer, Biomarker, Polymorphism

please cite this paper as:

Hesar E, Majarajo F, Shakib P, Morovvati A, Zolfaghari MR. A Review of the Role of Long Non-coding RNAs in Colorectal Cancer. *Govaresh*. 2026;31: 6-16.

*Corresponding author:

Abbas Morovvati, PhD

Address: Department of Microbiology, Faculty of Basic Science, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

Tel: + 98 9125535395

Fax : + 98 2532924221

Email: abbasmorovvati@gmail.com

*Corresponding author:

Mohamadreza Zolfaghari, PhD

Address: Department of Microbiology, Faculty of Basic Science, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

Tel: + 98 9124513783

Fax : + 98 2532924221

Email : mreza.zolfaghary@gmail.com

Received: 26 Nov. 2025

Revised: 19 Feb. 2026

Accepted: 20 Feb. 2026

مروری بر نقش LncRNAs ها در سرطان کولورکتال

الناز حصار^۱، فاطمه ماجراجو^۱، پگاه شکیب^۲، عباس مروتی^{۱*}، محمدرضا ذوالفقاری^{۱*}

^۱ گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران
^۲ مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

توسعه سرطان کولورکتال (CRC) فرآیندهای چند عاملی و چند مرحله ای است که در آن بیان غیر طبیعی ژن ممکن است نقش مهمی ایفا کند. LncRNA ها (RNA های طولانی غیرکدکننده) به عنوان RNA هایی تعریف می شوند که طول رونوشت آن ها بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید است و به پروتئین ترجمه نمی شوند. LncRNA ها (RNA های طولانی غیرکدکننده) در انواع فرآیندهای سلولی، از جمله توسعه، رشد سلولی و سرطان زایی از طریق تعدیل بیان ژن در سطوح بازسازی کروماتین، رونویسی و پس از رونویسی، نقش حیاتی ایفا می کنند. این مطالعه مروری با هدف بررسی نقش LncRNA ها در سرطان کولورکتال انجام شد.

روش بررسی:

با جستجوی کلمات کلیدی شامل RNA های طولانی غیرکدکننده (LncRNAs) و سرطان کولورکتال در پایگاههای مختلف از جمله Scopus، PubMed، web of sciences داده ها بدست آمد.

یافته ها:

مطالعات متعدد بیان ناهنجاری LncRNA ها را در سرطان کولورکتال (CRC) از طریق روش های مختلف عمل مانند تکثیر سلولی، آپوپتوز، چرخه سلولی، پاسخ ترمیم DNA، مقاومت به دارو، مهاجرت و متاستاز نشان داده اند. اخیراً تحقیقات متعددی RNA های طولانی غیرکدکننده (LncRNAs) را به عنوان یکی از عوامل اصلی تومورزایی CRC پیشنهاد کرده اند؛ علاوه بر این، پلی مورفیسم های LncRNA می توانند بر خطر ایجاد سرطان کولورکتال (CRC) تاثیر بگذارند. LncRNA ها ممکن است به عنوان آنکوژن در توسعه و پیشرفت سرطان عمل کند.

نتیجه گیری:

LncRNA ها نقش مهمی در پاتولوژی تومور دارند و ممکن است به عنوان هدف تشخیصی و درمانی استفاده شوند؛ که LncRNA ها می توانند نقش مهمی در تومورزایی و رشد داشته باشند. بیشتر LncRNA های شناخته شده توسط RNA پلیمراز II (RNA P II)، مشابه m RNA ها رونویسی می شوند.

کلیدواژه: RNA های طولانی غیرکدکننده (LncRNAs)، سرطان کولورکتال، بیوماکر، پلی مورفیسم

گوارش/ دوره ۳۱، شماره ۱/ بهار ۱۴۰۵-۱۶.

*نویسنده مسئول: عباس مروتی

آدرس: گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

تلفن: ۰۹۱۲۵۵۳۵۳۹۵

نمابر: ۰۲۵۳۲۹۲۴۲۲۱

پست الکترونیک: abbasmorovvati@gmail.com

*نویسنده مسئول: محمدرضا ذوالفقاری

آدرس: گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

تلفن: ۰۹۱۲۴۵۱۳۷۸۳

نمابر: ۰۲۵۳۲۹۲۴۲۲۱

پست الکترونیک: mreza.zolfagary@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۰۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۱۲/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۲۹

زمینه و هدف

وجود اتصالات سلولی این خاصیت را ندارد. بعضی از سلول های سرطانی دارای فاکتور رشد عروق خونی بوده و از این طریق مواد غذایی خود را تامین می کنند(۹). این مطالعه مروری با هدف بررسی نقش LncRNA ها در سرطان کولورکتال انجام شد.

روش بررسی

کلیه اطلاعات این مقاله مروری با جستجوی کلمات کلیدی LncRNA و سرطان کولورکتال در پایگاههای مختلف از جمله Scopus, PubMed, web of sciences بدست آمد.

بحث

سرطان کولورکتال

سرطان روده بزرگ (Colorectal cancer)، که همچنین به نام های سرطان کولون، سرطان رکتوم یا چنگار روده بزرگ نیز شناخته می شود، این بیماری به دلیل رشد و تکثیر غیرطبیعی سلول ها اتفاق می افتد. این سلول ها می توانند به بافت های دیگر بدن انتشار یافته (متاستاز) یا در آن ها تکثیر یابند. سرطان کولورکتال در نتیجه تجمع یک سری تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی و تبدیل موکوسهای طبیعی کولون به سرطان تهاجمی ایجاد می شود. در سال ۲۰۱۲، ۱/۴ میلیون مورد ابتلای جدید به این بیماری و همین طور ۶۹۴ هزار مورد مرگ از آن اتفاق افتاد(۹). این بیماری در کشورهای توسعه یافته شایع تر است و ۶۵ درصد موارد در این کشورها یافت می شود. شیوع این بیماری در زنان کمتر از مردان است. بی ثباتی ژنومی یک ویژگی مهم در زمینه سرطان روده بزرگ است. مکانیسم های بیماری زایی که منجر به این وضعیت می شوند را می توان در سه مسیر مختلف زیر قرار داد:

(۱) ناپایداری کروموزومی (CIN)

(۲) ناپایداری ریزماهواره ای (MSI)

(۳) فنوتیپ متیلاتور جزیره CpG (CIMP)

مسیر CIN که به عنوان مسیر کلاسیک در نظر گرفته می شود، علت ۸۰ تا ۸۵ درصد از موارد ایجاد کننده ی سرطان روده بزرگ است، که با عدم تعادل در تعداد کروموزوم ها مشخص می شود. بنابراین منجر به تومورهای آنیوپلوئیدیک و از دست دادن هتروزیگوسیتی یا LOH می شود. بیشتر سرطان های روده بزرگ وقتی رشد غیر طبیعی سلول ها در سطح داخلی روده بزرگ یا راست روده رخ می دهند، به وجود می آیند و این رشد را پولیپ می گویند. برخی از پولیپ ها می توانند با گذشت زمان که ممکن است سال ها طول بکشد، به سرطان تبدیل شوند. البته باید این نکته را ذکر کنیم که تمام پولیپ ها به سرطان تبدیل نمی شوند. شکل توموری اساسا با پولیپ های غیرسرطانی آغاز می شود. یک پولیپ شکل بیش از حد رشد یافته ی بافتی است که روی آستر کولون یا رکتوم تشکیل می شود و می تواند تبدیل به حالت سرطانی شود(۱۰). احتمال

سرطان یک بیماری چندعاملی و پیچیده است که در اثر تجمع تدریجی تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سلول ها ایجاد می شود. این تغییرات شامل جهش های ژنی، تقویت یا حذف ژن ها، ناهنجاری های کروموزومی، و تغییرات اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی هستند که در نهایت منجر به اختلال در تنظیم بیان ژن و تکثیر کنترل نشده سلولی می شوند (۱). سرطان شامل مجموعه ای از فنوتیپ های ناشی از شبکه های تنظیمی سلولی ذاتی ناکارآمد و ارتباطات بین سلولی برای ایجاد محیط میکروتومور است (۲). توسعه و پیشرفت سرطان را می توان از طریق مکانیسم های متعددی که شامل LncRNA ها می شود واسطه کرد(۲). سرطان کولورکتال به سرطانی اطلاق می شود که از روده بزرگ یا راست روده شروع می شود. در سطح جهانی، سرطان کولورکتال (CRC) یکی از شایع ترین بدخیمی ها و سومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان است (۳) که با میزان شیوع و مرگ و میر بالا شناخته می شود، شناخت ژن ها و مسیرهای درگیر در CRC می تواند در تشخیص زودهنگام این بیماری و در نتیجه کاهش میزان مرگ و میر موثر باشد(۳). به طور کلی عوامل درگیر در شروع و توسعه ی سرطان کولورکتال را می توان به سه دسته شامل فاکتورهای ژنتیکی، فاکتورهای اپی ژنتیکی و فاکتورهای غذایی محیطی تقسیم کرد(۴). بیش از ۸۰ درصد موارد سرطان کولورکتال (CRC) اسپورادیک (تک گیر) است که نشان می دهد که در این بیماری محیط بیشتر از توارث تاثیر دارد(۵). در کشورهای توسعه یافته، سالانه نزدیک به ۱۰۰ میلیون نفر از CRC رنج می برند و میزان مرگ و میر به ۳۳ درصد می رسد(۶). تقریباً ۵۰ درصد از بیماران عود می کنند و در عرض ۵ سال می میرند، حتی زمانی که یک هدف درمانی برای تشخیص یا درمان وجود دارد (۷). بنابراین نیاز فوری به بهبود تشخیص و درمان زودرس CRC وجود دارد. خطرناک ترین جنبه سرطان متاستاز است، متاستاز فرآیندی است که طی آن سلول های سرطانی از منشا خود جدا شده و از طریق جریان خون یا مجاری لنفی به بافت ها و ارگان های دیگر نقل مکان می کنند و در مکان جدید تشکیل تومور می دهند. معمولاً زمانی که تومور در مراحل اولیه است و هنوز حالت متاستازی پیدا نکرده است قابل درمان است ولی زمانیکه متاستاز رخ دهد و سرطان دیگر نقاط بدن را هم آلوده کند و موفقیت درمان به طور فزاینده ای کاهش می یابد(۸).

درمان سرطان به دلیل متاستازهای مکرر دشوار است و توسعه ی رویکردهای درمانی موثر برای درمان سرطان بسیار مهم است. سلول های سرطانی دارای رشد خود به خودی هستند، و با از دست دادن خاصیت اتصال خود به سلول های مجاور تمایل به حرکت داشته و وارد جریان خون و لنف شده و به همه نقاط بدن مهاجرت می کنند؛ این در حالی است که سلول نرمال به خاطر

ناراحتی دیگر در این ناحیه ، احساس شدید دفع به هنگام خالی بودن روده ، یبوست یا اسهالی که بیش از چند روز ادامه داشته باشد ، کاهش اشتها ، کاهش غیر عمدی وزن ، در بعضی از موارد وجود خونریزی از توده سرطانی می تواند آنمی را در پی داشته باشد که خود علائمی مثل ضعف و خستگی بیش از حد را همراه دارد (۳).

روش های تشخیصی جهت غربالگری

معاینه راست روده: در این معاینه پزشک راست روده را معاینه می کند تا وجود هرگونه مورد را بررسی کرده و آن را از نظر آغشته بودن با خون مورد بررسی قرار می دهد.

آندوسکوپی: در این روش از طریق دستگاه های خاصی به صورت مستقیم داخل راست روده و قسمت های تحتانی روده بزرگ را مورد مشاهده قرار می دهند. از طریق این روش نیمی از سرطان ها قابل تشخیص هستند. در این روش ممکن است بیمار احساس فشار کند، اما احساس درد نخواهد کرد.

کولونوسکوپی: در این روش با ابزارهای خاصی، مشاهده کلی روده بزرگ و راست روده ممکن می شود. در این حالت نیز فرد دردی را احساس نخواهد کرد.

در صورت وجود هرگونه توده در طول این قسمت ها باید بخشی از توده برداشته شود تا در زیر میکروسکوپ از نظر وجود بافت یا سلول های سرطانی مورد بررسی قرار گیرد. این عمل را بیوپسی می نامند.

آزمون آنتی ژن CEA: برای اندازه گیری مارکر درون خون هرچند روشی دقیق نبوده و گاهی بیمار فاقد هر نوع مارکر می باشد. پیش آگهی و درمان سرطان روده، به شرایط سلامت عمومی و مرحله بیماری (اینکه سلول های سرطانی فقط بافت پوششی روده را درگیر کرده است یا تمامی جدار آن را) فرد بیمار بستگی دارد. بعد از درمان آزمایش خون، اندازه گیری آنتی ژن CEA در خون و عکس برداری، جهت تشخیص وضعیت سرطان (عود کرده است یا خیر) انجام می شود (۱۳).

روش های درمانی

به طور کلی سه روش درمانی جهت درمان سرطان روده بزرگ وجود دارد که شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی است. روش درمانی دیگری وجود دارد که در آن از روش های بیولوژی استفاده می شود. البته استفاده از این روش ها در حد مطالعات بالینی است. جراحی: جراحی شایع ترین روش درمانی در تمامی مراحل سرطان به حساب می آید. این روش به طرق مختلف انجام می شود و براساس نظر پزشک و مرحله سرطان، روش های جراحی متفاوت است. عوارض جانبی جراحی به محل تومور و نوع جراحی بستگی دارد. معمولاً در چند روز اول بعد از جراحی، بیمار احساس ناراحتی دارد ولی معمولاً درد با دارو قابل کنترل است. مدت زمان بهبود بعد از عمل جراحی در بیماران، متفاوت است.

تغییر پولیپ بستگی به نوع آن دارد که ۲ نوع پولیپ اصلی، شامل موارد زیر هستند:

۱. پولیپ های آدنوماتوز (آندوم): این پولیپ ها گاهی تبدیل به سرطان می شوند، به همین دلیل آندوم ها یک وضعیت پیش سرطانی نامیده می شوند. احتمال سرطانی شدنشان بیشتر است ، با این وجود کم تر از ۱۰ % آدنوماها به سمت سرطان پیشرفت می کنند.

آدنوماها به صورت کلی رایج هستند ، حدود ۳۰ % افراد در طول زندگی شان یک یا تعداد بیشتری آدنوما را در کولون تشکیل می دهند (۳۷،۳۸). نزدیک ۹۶ % از سرطان های کلورکتال (CRC) ، آدنوکارسینوما هستند که منشأشان بافت های غده ای ترشح کننده موکوز به کولورکتوم می باشد (۱۱).

۲. پولیپ های پیر پلاستیک و پولیپ های التهابی: این پولیپ ها رایج هستند ولی به طور کلی به آن ها پیش سرطانی نمی گویند.

سایر عواملی که باعث ایجاد پولیپ می شوند و خطر ابتلا به سرطان روده را افزایش می دهد کولورکتال های شخص هستند که شامل عوامل زیر می باشند.

اگر پولیپی بزرگتر از ۱ سانتی متر وجود داشته باشد، اگر بیشتر از ۲ پولیپ یافت شود، اگر بعد از برداشتن دیسپلازی در پولیپ دیده شود. دیسپلازی یکی دیگر از بیماری های پیش سرطانی است. این بدان معنی است که روده بزرگ سلول های سرطانی وجود دارد که با انجام آزمایشات دقیق تر می توان به درست بودن کانسر روده پی برد.

سرطان کولون به صورت تومورهای کوچکی می باشند که آدنومای اپیتلیال کلورکتال نامیده می شوند. این تومورهای پیش سرطانی ، رشد یافته و به تدریج موجب اختلال روز افزون در سازمان دهی داخل سلولی می شوند تا این که یک فنوتیپ بدخیم به خود می گیرند. مراحل مورفولوژی سرطان کولون در ارتباط با چندین تغییر ژنی می باشد که سبب غیر فعال شدن یا از دست دادن سه ژن سرکوبگر تومور (APC، DCC، P53) و فعال شدن یک آنکوژن تکثیر سلولی K-ras می شود. سرطان کلورکتال یا سرطان روده بزرگ تمام خصوصیات سرطان را دارا است و به علت تکثیر بی رویه و رشد فاقد کنترل سلول های کولون ، رکتوم و آپاندیس در بدن ایجاد می شود. همه ی تومورها سرطانی نیستند ؛ تومورهای خوش خیم قابلیت هجوم به دیگر بافت ها را نداشته و فقط ارگان منشا یافته از آن را درگیر بیماری می کنند (۱۲). سرطان اولیه ی کلورکتال اغلب هیچ علامتی ندارد ، که این موضوع دلیل اهمیت غربالگری در این سرطان است. زمانی که تومور رشد کرد احتمال خونریزی یا بلوکه شدن لومن روده بزرگ دارد و به هنگام مشاهده علائم زیر مراجعه به پزشک ضروری است: خونریزی از رکتوم ، مدفوع خونی به هنگام دفع ، مدفوع سیاه یا تیره ، تغییر دز شکل مدفوع (نازک تر از معمول) ، گرفتگی عضلات زیر شکم یا هرگونه

پرتودرمانی: در این روش از اشعه X با انرژی بالا برای کشتن سلول‌های سرطانی و کوچک نمودن اندازه تومور استفاده می‌شود. تولید اشعه می‌تواند خارج از بدن، توسط ماشین‌های خاص یا داخل بدن، از طریق مواد تولیدکننده اشعه، صورت گیرد. پرتودرمانی به تنهایی یا همراه با جراحی و شیمی‌درمانی انجام می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی پرتودرمانی خستگی، واکنش پوستی در محل برخورد اشعه با پوست و کاهش اشتها می‌باشد. همچنین ممکن است این روش منجر به کاهش گلبول‌های سفید خون شود. در بسیاری از موارد این عوارض دائمی نیستند و قابل کنترل و درمان‌اند (۱۳).

شیمی‌درمانی (کموتراپی): در این روش، از داروها جهت کشتن سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. داروهای ضد سرطانی اکثراً به فرم تزریق داخلی در بدن یا داخل عضلات و برخی به فرم خوراکی استفاده می‌شود. شیمی‌درمانی یک روش درمانی سیستمیک به حساب می‌آید به این معنا که دارو از طریق جریان خون به قسمت‌های مختلف بدن می‌رود تا سلول‌های سرطانی را بکشد. در این روش داروها به صورت دوره‌ای تجویز می‌شوند؛ یعنی دوره درمانی با یک دوره استراحت ادامه می‌یابد و بعد از آن، از ابتدا دوره درمانی شروع می‌شود. در صورتی که سلول‌های سرطانی، کبد را درگیر کرده باشند، می‌توان دارو را مستقیماً به شریان‌های تغذیه‌کننده کبد تزریق نمود (۱۳).

بعد از آن که جراح تمامی سلول‌ها و بافت سرطانی را از طریق جراحی برداشت، یک دوره شیمی‌درمانی نیز داده می‌شود تا سلول‌های سرطانی باقی‌مانده نیز، در صورت وجود از بین بروند. عوارض جانبی شیمی‌درمانی: داروهای شیمی‌درمانی معمولاً سلول‌های با سرعت تکثیر بالا را مورد هدف قرار می‌دهند. از آنجایی که در بدن علاوه بر سلول‌های سرطانی بافت‌هایی نظیر سلول‌های خونی، بافت پوششی سیستم گوارشی و سلول‌های فولیکول مو نیز از سرعت تکثیر بالایی برخوردار هستند، لذا ممکن است این بافت‌ها نیز مورد هدف داروهای شیمی‌درمانی قرار بگیرد. در نتیجه از جمله عوارض جانبی می‌توان به عفونت، خستگی، ریزش موی موقتی، زخم‌های دهانی و غیره اشاره کرد. کاهش کلی سلول‌های خونی، از جمله مهم‌ترین عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی است. از آنجایی که داروهای شیمی‌درمانی، مغز استخوان را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد، ممکن است کم‌خونی (آنمی) (به صورت کاهش انرژی انجام کارها)، کاهش پلاکت‌های خونی (به صورت خون‌ریزی) و کاهش گلبول‌های سفید (به صورت افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها) ایجاد شود. معمولاً همه کسانی که از این روش درمانی استفاده می‌کنند به تمامی این علائم مبتلا نمی‌شوند. همچنین در طی دوره استراحت و بعد از قطع درمان تمامی این علائم برطرف می‌شوند (۱۴).

قاعده اصلی زیست‌شناسی مولکولی، رونویسی از DNA و به دنبال آن تولید RNA و سپس تبدیل آن به پروتئین‌ها می‌باشد. از

دیرباز اعتقاد بر این بوده است که بازیگران کلیدی در شبکه تنظیم ژن‌ها، ژن‌های کدکننده پروتئین هستند. با این حال RNA های غیر کدکننده یا ncRNA که اولین بار در دهه ۱۹۹۰ با ظهور فناوری مرتبط با RNA کشف شدند، نقش مهمی در خاموش سازی ژن و عملکردهای بیولوژیکی دارند. به عنوان بخش عمده ای از NCRNA ها LncRNA ها دارای ظرفیت کدگذاری کم یا فاقد ظرفیت هستند، اما مشخص شده است که نقش مهمی در فرآیندهای زیستی یا متابولیسم سلولی ایفا می‌کنند (۱۵). در ابتدا تصور میشد که RNA های طولانی غیر کدکننده اخلال گرهای رونویسی هستند اما امروزه به عنوان تنظیم کننده هایی در سرطان، نشان داده شده اند (۱۶) که به طور مستقیم یا غیرمستقیم موجب القا یا مهار رونویسی می شوند (۱۷). آن‌ها می‌توانند مانند ژن‌های کدکننده ی پروتئین در نقش آنکوژن یا آنتی آنکوژن عمل کنند، بر تعدادی از فرآیندهای مرتبط با سرطان زایی شامل رشد و تکثیر (در طی لوپینگ کروماتین و برخی پروسه های دیگر در سلول های سرطانی) اثر گذار هستند (۱۸). در واقع از طریق مهار بیان مهارگرهای توموری و یا فعال کردن بیان آنکوژن ها موجب سرطان زایی می شود (۱۹). مثلاً افزایش بیان برخی از LncRNA ها که در سلول های نرمال عملکرد پروتئین دارند، رشد تومور، تهاجم به ماتریکس، تکثیر سلول های توموری و همچنین متاستاز را افزایش می دهند (۲۰)، در کل، آن‌ها در رخداد، تکامل، پیشرفت و متاستاز در انواع سرطان ها از جمله سرطان کلورکتال نقش مهمی ایفا می کنند (۲۱).

RNA های غیر کدکننده (non coding RNA) براساس طول به دو دسته RNA های غیر کدکننده کوچک (small long Noncoding RNA) و RNA های غیر کدکننده بلند تقسیم بندی می شوند (۲۲). RNA های غیر کدکننده کوچک تر از ۲۰۰ نوکلئوتید را جز RNA های غیر کدکننده ی کوچک در نظر می گیرند که انواع متفاوتی مانند (small nuclear RNA)، (mi RNA (Micro RNA) و (pi RNA (piwi interacting RNA) را شامل می شود (۲۳). RNA های غیر کدکننده بلند تر از ۲۰۰ نوکلئوتید را LncRNA می گویند، که این RNA ها فاقد پتانسیل کدکنندگی هستند و یا اینکه توانایی کد کنندگی ضعیفی دارند (۲۴).

LncRNA ها اغلب به وسیله RNA پلی مرز II رونویسی می شوند؛ ولی برخی از LncRNA ها توسط RNA پلی مرز III نیز رونویسی می شوند (۲۵). اختلال در تنظیم LncRNA ها باعث تحریک رشد سلولی و تکثیر کنترل نشده سلولی در CRC می شود. در یک سری از مطالعات، دانشمندان نشان داده اند که نه تنها بیان بیش از حد LncRNA ها باعث ایجاد تومور می شود، بلکه تنظیم پایین LncRNA های خاص می تواند تکثیر سلولی و تهاجم بد CRC را افزایش دهد. بیان نابجا و جهش LncRNA ها در تومورزایی و متاستاز نقش دارد (۲۶). LncRNA ها همچنین می توانند با

(۳۰). براساس مکان آن ها نسبت به ژن های کدکننده پروتئین ، LncRNA ها ممکن است به ۸ گروه زیر طبقه بندی شوند:

(۱) LncRNA های بین ژنی (lincRNA) : (lincRNA به LncRNA هایی گفته می شود که از نواحی بین ژنی رونویسی می شوند و حداقل ۵ کیلوباز با ژن های کدکننده پروتئین فاصله دارند ، این LncRNA ها می توانند با مکانیسم های متفاوتی به صورت Cis و Trans بیان ژن ها را کنترل کنند و این گروه از LncRNA ها مانند m RNA ها از نظر رونویسی فعال هستند و میزان حفاظت شدگی و پایداری بیشتری نسبت به سایر LncRNA ها دارند(۳۱).

(۲) LncRNA های اینترونیک (intronic LncRNA) : رونویسی شده از اینترون های ژن های کدکننده پروتئین هستند ؛ میزان حفاظت شدگی اینترون ژن های کدکننده پروتئین در بین گونه های مختلف بسیار کم است(۳۲) اما مطالعات بیوانفورماتیک نشان داده است که درصدی از اینترون ها دارای حفاظت شدگی بیشتری هستند ، که اکثر LncRNA های اینترونی از این گروه از اینترون ها رونویسی می شوند و اکثرا حاصل alternative splicing ژن های مربوطه هستند(۳۳).

(۳) LncRNA های آنتی سنس (Antisens LncRNA) : این گروه از LncRNA ها در خلاف جهت ژن های کدکننده پروتئین رونویسی می شوند و می توانند سه حالت داشته باشند : الف) رونویسی برخلاف جهت یک ژن در حالی که یک اگزون LncRNA با یک اگزون ژن کدکننده همپوشانی داشته باشد ، ب) حالتی که LncRNA از اینترون یک ژن کدکننده رونویسی شود ، ج) کل ژن کد کننده در اینترون LncRNA قرار می گیرند ، مطالعات نشان داده است ۳۲ درصد از LncRNA های ژنوم انسان از نوع Antisens هستند(۳۳).

(۴) Sense LncRNA: این گروه از LncRNA ها در جهت ژن های کدکننده پروتئین رونویسی می شوند و می توانند با تمامی طول و یا قسمتی از طول یک ژن همپوشانی داشته باشند ، به طور معمول LncRNA به RNA هایی گفته می شود که توانایی کد کردن پروتئین را ندارند ولی بعضی از Sense LncRNA ها دوگانه را نشان می دهند و هم به عنوان ncRNA1 و هم به عنوان ژن کد کننده پروتئین عمل می کنند(۳۴).

(۵) Divergent: این گروه از LncRNA ها ، دوطرفه نامیده میشوند که دارای پروموتور مشترک با یک ژن دیگر است ، اما در جهت مخالف رونویسی می شوند .

(۶) LncRNA های تقویت کننده : از مناطق تقویت کننده رونویسی می شوند(۳۵).

(۷) LncRNA های دایره ای: حاصل از پیوستن m RNAs یا LncRNA ها به مولکول های RNA دیگر در محل هلی اتصال ۳ بالا دست یا ۵ پایین دست که یک RNA دایره ای حلقه ای را تشکیل می دهند(۳۶).

تعدیل آسیب DNA از طریق تنظیم ژن های مختلف ، تومورزایی CRC را تحریک کنند و LncRNA ها سهم بالقوه ای در مقاومت شیمیایی و حساسیت سلول های آدنوکارسینوم کولون به عوامل درمانی دارند. LncRNA ها پروفایل های منحصر به فردی را در سرطان های مختلف انسانی نشان می دهند که منعکس کننده پیشرفت بیماری هستند و به عنوان پیش بینی کننده نتایج بیمار عمل می کنند (۲۷).

LncRNA ها ممکن است با RNA ، DNA یا پروتئین ها ، به عنوان ژن های سرکوب کننده ی تومور یا آنکوژن برای تنظیم بیان ژن و مسیرهای سیگنالینگ سلولی ارتباط برقرار کند. بیان LncRNA مناسب برای عملکرد سلول های طبیعی ضروری است و دقیقا توسط مکانیسم های اپی ژنتیک و مولکول های مختلف دیگر تنظیم می شود LncRNA . ها یکی از زمینه های تحقیقاتی مهم در بیولوژی سرطان بوده است، زیرا در تومورزایی عمل میکند ؛ بیان نابجای LncRNA ها با سرطان های مختلف مرتبط است، از طریق تنظیم بیان ژن و انتقال سیگنال، LncRNA ها به عنوان آنکوژن یا سرکوب گر تومور عمل می کنند و به طور گسترده در توسعه پیشرفت سرطان ها نقش دارند(۲۸). شواهد نشان می دهد که LncRNA ها را می توان در مایعات بدن شناسایی کرد و به عنوان یک نشانگر زیستی تشخیصی و پیش آگهی محوری در سرطان کلورکتال (CRC) عمل کند. بسیاری از مطالعات ، LncRNA را در سیستم های گردشی مانند خون محیطی ، پلاسما و سرم و بافت ها به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی بالقوه در سرطان کلورکتال (CRC) معرفی کردند(۲۹). در سال های اخیر ، چندین مطالعه سرطان کلورکتال (CRC) نشان داده اند که LncRNAs را می توان به عنوان درمان های هدفمند جدید در نظر گرفت ، زیرا آنها به انواع مکانیسم های متعارف در سرطان کمک می کنند .متیلاسیون بیش از حد یا هیپومتیلاسیون ژنوم میتواند LncRNA ها را در سرطان کلورکتال (CRC) القا یا سرکوب کند ، که ممکن است کاربردهای بالینی داشته باشد .درمان های مبتنی بر LncRNA ها دارای مزایای شیمی درمانی ضدسرطانی بالایی هستند که می تواند به طور موثری تومورزایی سرطان کلورکتال (CRC) را مهار کند(۲۹).

طبقه بندی LncRNA ها

به دلیل پراکندگی زیاد در ساختار و عملکرد در بین LncRNA ها تقسیم بندی آن ها در گروه های مشخصی می توانند برای تسهیل مطالعه ی آن ها و تعیین عملکرد هر کدام از آن ها مفید باشد . طبقه بندی LncRNA ها براساس ویژگی های متفاوتی از آن ها مانند محل قرار گیری آن ها در ژنوم ، تاثیر آن ها بر توالی DNA ، مکانیسم عملکرد آنها و مکانیسم هدف گیری آنها انجام میشود از این میان طبقه بندی براساس محل قرارگیری در ژنوم و مکانیسم هدف گیری رایج ترین انواع طبقه بندی LncRNA ها هستند

۸) شبه ژن هایی که می توانند از تکثیر ژن نشأت گرفته و ممکن است توانایی کدگذاری پروتئین ها را به دلیل جهش از دست بدهند (۳۶).

طبقه بندی LncRNA ها براساس عملکرد

از نظر نحوه عملکرد LncRNA ها را می توان به طور کلی به ۴ دسته تقسیم کرد که عبارتند از :

۱) پیام LncRNA : (Signal) های سیگنالی با فاکتورهای رونویسی یا آنزیم های اصلاح کننده کروماتین برهمکنش کی کنند که منجر به تنظیم رونویسی و مسیرهای سیگنالینگ می شود (۳۷). این گروه از LncRNA ها به طور اختصاصی توسط سلول های خاص و در پاسخ به تحریکات خاصی تولید می شوند و می توانند در همان سلول اثرگذار باشند و یا از طریق خون به بافت هدف برسند و اثر خود را بگذارند (۳۸).

۲) دام LncRNA : (Decoy) های طعمه به پروتئین یا RNA متصل می شوند که منجر به تنظیم منفی بیان پروتئین می شود. این گروه از LncRNA ها به عنوان دام برای یک سری از پروتئین ها و یا RNA های خاص عمل می کنند و با اتصال به آن ها میزان غلظت در دسترس آن ها را برای سلول کاهش می دهند (۳۹).

۳) راهنما (Guide) : این گروه از LncRNA ها با اتصال به پروتئین های تنظیمی آن ها را به عمل عملکرد آن ها هدایت می کنند بر این اساس یک پروتئین تنظیمی خاص با اتصال به LncRNA های متفاوت قادر به تنظیم مسیرهای متفاوتی می شوند (۴۰).

۴) داربست (Scaffold) : به عنوان یک ساختار سازمان دهنده عمل می کنند که در آن مولکول ها می توانند متصل شوند ، و راحت تر با یکدیگر تعامل داشته باشند (۴۱). این دسته از LncRNA ها به عنوان یک داربست برای تجمع یک مجموعه ی پروتئینی خاص عمل می کند و با کنار هم قرار دادن چند پروتئین خاص یک مجموعه ی عملکردی را ایجاد می کند (۴۲).

بنابراین ، طبقه بندی همه ی LncRNA های مرتبط با تومور در ژن های فعال کننده یا سرکوب گر سرطان کولورکتال (CRC) ممکن است یک ساده سازی بیش از حد باشد . گزارش شده است که اختلال در تنظیم RNA های طولانی غیر کدکننده (LncRNAs) با ایجاد و پیشرفت سرطان های مختلف مرتبط است . LncRNA های طولانی غیر کدکننده (LncRNAs) تنظیم کننده های حیاتی در بیماری های مختلف از جمله سرطان انسان هستند. LncRNA ها نقش کلیدی در فرآیندهای سلولی متعددی از جمله رشد سلولی ، آپوپتوز و سرطان زایی دارند و بنابراین ، در پیشرفت انواع مختلف سرطان انسان نقش دارند (۴۳). LncRNA ها به طور گسترده در تنظیم تکثیر سلول های تومور و آپوپتوز نقش دارند و شواهد فزاینده ای نشان می دهد که LncRNA نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای متعدد از جمله تکثیر سلولی ، تمایز سلولی ، تهاجم سلولی و غیر فعال شدن کروموزوم ایفا می کنند (۴۴).

LncRNA ها در فرآیندهای مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیک بدن ، از جمله بیماری های توموری و غیر نئوپلاستیک نقش دارند (۴۵). بنابراین نشان داده می شود که LncRNA ها نقش کلیدی در رشد تومور ، متاستاز غدد لنفاوی ، متاستاز از راه دور و بقای بیمار دارند (۴۶) ، و پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی LncRNA (SNP) ها به عنوان عوامل خطر شناسایی می شوند و با تومورزایی و متاستاز سرطان ها در ارتباط هستند (۴۷). انواع ژنتیکی ، به ویژه پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNP) که در ژن های LncRNAs قرار دارند ، این پتانسیل را دارند که تأثیر مهمی بر سطوح بیان LncRNA ، پردازش یا ساختار ثانویه LncRNA ها بگذارند که منجر به توسعه و پیشرفت سرطان و همچنین تغییر می شود (۴۸) . LncRNA ها در تومورزایی و متاستاز تومور ، به ۶ زیر گروه تقسیم می شوند: فرار ایمنی ، آسیب DNA ، اختلالات متابولیک ، EMT ، ساقه تماس ، مقاومت شیمیایی (۴۹). برخی از LncRNA ها در پلاسمای بیماران سرطانی افزایش می یابند و این مکان را به عنوان نشانگرهای تشخیصی در خون فراهم می کنند (۵۰). LncRNA ها فنوتیپ های مهم سرطانی را از طریق برهمکنش هایشان با سایر ماکرومولکول های سلولی از جمله DNA ، پروتئین و RNA هدایت می کنند (۵۱). جهش در DNA تنظیمی می تواند به طور گسترده با تغییر فعالیت تقویت کننده و پروموتور یا حالت های کروماتین ، رونویسی را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به بیان متفاوت LncRNA در سرطان شود. بسیاری از LncRNA های مرتبط با CRC می توانند به طور مستقیم به پروتئین های هدف متصل شوند یا به طور غیر مستقیم سطح بیان ژن های هدف را کاهش یا افزایش دهد. LncRNA ها عملکردهای کلیدی در تنظیم ژن رونویسی ، و پس از رونویسی و اپی ژنتیک دارند (۵۲). تنظیم رونویسی : LncRNA های مختلف رونویسی را با مکانیسم های مختلفی تنظیم می کنند، از جمله تأثیر بر رونویسی ژن های مجاور در Cis تعامل با RNA P II ، همکاری با پروتئین ها ، و عمل به عنوان فعال کننده های مشترک تنظیم پس از رونویسی : LncRNA ها همچنین در سطح پس از رونویسی عمل می کنند (۵۳) ، با مکانیسم های مختلف عمل می کنند و احتمالاً از طریق واسطه هایی مانند miRNA ها ، از جمله عملکرد به عنوان پیش ساز های RNA های کوچک ، و با miRNA ها برای تنظیم گردش mRNA عمل می کنند (۵۴). LncRNA ها ممکن است به عنوان سیگنال هایی برای رونویسی و فریب فاکتورهای رونویسی عمل کنند ، به طوری که آنزیم های اصلاح کننده کروماتین را می توان برای هدف قرار دادن ژن ها و داربست ها به کار گرفت تا چندین پروتئین را برای تشکیل کمپلکس های ریبونوکلوپروتئین در کنار هم قرار دهد (۵۵). یک مدل کلی برای مکانیسم خاموش کردن ژن وابسته به LncRNA این است که LncRNA ها ابتدا با کروماتین تعامل می کنند تا آنزیم های اصلاح کننده هیستون را جذب کنند ، سپس اصلاح کروماتین

HOTAIR در تومورهای اولیه و خون بالا می‌رود که با پیش آگهی ضعیف همراه است از این رو میتوان از بیان بالای HOTAIR در خون به عنوان مارکر پیش آگهی کننده سرطان کولورکتال استفاده کرد. در سال های اخیر مشخص شده است که بیان بی قاعده بعضی از lncRN ها نقش مهمی در شکلگیری و پیشرفت سرطان روده بزرگ ایفا میکند. به عنوان مثال مشخص شده است که افزایش بیان lncRNA های PVT 1، MALAT1، CCAT1 و HOTAIR در سلولهای سرطان روده بزرگ میتواند نقش مهمی در شکلگیری تومور و متاستاز آن به بافت های دیگر داشته باشد (۵۷).

LncRNA HOXD-AS1

HOTAIR توسط گروه هوارد چانگ به عنوان یک LncRNA که Polycomb Repressive complex2 (PRC2) یک سرکوبگر رونویسی را به خدمت می گیرد تا بیان خوشه D ژن هومئوباکس (HOXD) را سرکوب کند HOTAIR در کروموزوم 12q13,13 انسان قرار دارد و دارای طول ۲,۲ کیلو بایت حاوی ۶ اگزون است (۵۸). چهار خوشه ژن (HOXD، HOXC، HOXB، HOXA) و ۳۹ عضو خانواده ژن HOX در ژنوم وجود دارد مشاهده شده است که HOTAIR در خوشه HOXC، را از طریق تعامل با PRC2 سرکوب می کند (۵۹)، اگرچه مکانیسم ترانس کنش تعریف نشده است. HOTAIR که در جهت آنتی سنس کد گذاری شده است. از خوشه ژنی HOXC و باعث خاموشی رونویسی ژن های HOXD از طریق تعامل و به کارگیری PRC2 می شود (۶۰). نشان داده شده است که در پاتوژن تومور نقش دارد و به عنوان یک پروموتور در سرطان زایی سرطان کولورکتال عمل می کند و علاوه بر این، پیش آگهی ضعیف در سرطان کولورکتال را پیش بینی می کند. نشان داده شده است که تنظیم پایین LncRNA HOXD-AS1 با کاهش نشانگر سرکوب کننده H3K27me3 در ناحیه پروموتور HOXD3 در سلول های آدنوکارسینومای کولون، تکثیر و متاستاز سلولی را تقویت می کند. در مثالی RNA ضد خوشه ای LncRNA HOXD-AS1 مشخص شد که در CRC تنظیم می شود و با پیش آگهی ضعیف در بیماران سرطان کولورکتال (CRC) مرتبط است. سرکوب HOXD-AS1 باعث افزایش تومورزایی در CRC شد. LncRNA HOXD-AS1 می تواند آپوپتوز را در سرطان معده تنظیم کند و ممکن است به عنوان یک آنکوژن بالقوه برای سرطان روده بزرگ عمل کند (۶۰).

LncRNA ANRIL

ANRIL یک LncRNA و دارای ژنی بزرگ به اندازه ۱۲۶ کیلوباز در مجاورت ARF/P14 است که در نقطه داغ GWAS مربوط به بسیاری از بیماری های پیچیده مانند دیابت نوع ۱ و بیماری عروق کرونر و سرطان واقع شده است. ANRIL با پروتئین های گروه پلی کامپ میان کنش میدهد و احتمالا هیستون های سرکوب کننده P15/CDKN2B_P16/CDKN2A_P14/ به جایگاه

و متیلاسیون DNA را القا می کنند و در نهایت به خاموشی اپی ژنتیکی ژن های هدف کمک می کنند (۵۶).

جدول ۱. نقش LncRNA ها در رشد سلولی، تکثیر، چرخه سلولی، آپوپتوز و پاسخ آسیب DNA در سرطان کولورکتال

منابع	حالت عمل	منابع	وضعیت بیان	LncRNAs
(۴۰)	تکثیر سلولی (↑) آپوپتوز (↓)	miR-200c/CDK2	بالا مقررات	ATB
	تکثیر سلولی (↑) تهاجم (↑)	miR-214-3p/ IRS1/PI3K/Akt	بالا مقررات	PVT1
	تکثیر سلولی (↑)	miR-132-3p/ MAPK1 axis	بالا مقررات	XIST
	تکثیر سلولی (↑) تهاجم (↑)	integrin-β3/ MAPK/Akt signaling pathways	پایین مقررات	HOXD-AS1
	رشد سلولی (↑) تهاجم (↑)	Wnt/beta-catenin	پایین مقررات	KIAA0125

جدول ۲. نقش های تنظیمی اپی ژنتیکی LncRNA ها در سرطان کولورکتال

منابع	حالت عمل	اهداف	وضعیت بیان	LncRNAs
(۳۵)	زنده ماندن سلول ها	EZH2	تنظیم بالا	HOTAIR
	رشد سلولی تهاجم و مهاجرت	PRC2/HOXD3/ Integrin β3/ MAPK/AKT	تنظیم پایین	HOXD-AS1
	تکثیر سلولی تهاجم و مهاجرت	EZH2/NKD2	تنظیم بالا	HULC

انواعی از LncRNAs

LncRNA HOTAIR

HOTAIR یک LncRNA آنکوژنی است که در ناحیه HOXC روی کروموزوم 12q قرار دارد که با متیلاسیون DNA و هیستون باعث خاموشی اپی ژنتیکی ژنهای هدف از جمله HOXD و پیشرفت سیکل سلولی و سرطان میشود. در مطالعه های انجام شده نشان میدهد که بیان HOTAIR در اکثر سرطان ها از جمله سرطان کولون، پستان معده، ریه و کلیه افزایش می یابد که در همه آنها با پیش آگهی بد همراه بود. در مطالعه هایی که روی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد نشان داده شد که بیان بالای HOTAIR با میزان تهاجم تومور متاستاز به غدد لنفاوی و میزان تمایز پایین ارتباط مثبتی وجود دارد. مطالعه های مختلفی گزارش کرده اند که از HOTAIR میتوان به عنوان بیومارکر در بررسی متاستاز غدد لنفاوی پیش آگهی و درمان تومورها استفاده کرد. همچنین بیان

توجهی سرکوب شده و با رشد و تهاجم سلولی در بافت ها و رده های سلولیسرطان کلورکتال (CRC) مرتبط است. بیان بیش از حد نابجا KIAA0125 کشف شده است که از طریق تعدیل سیگنالینگ کاتنین بتا Wnt در CRC، انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (EMT) را ممنوع می کند. KIAA0125 به عنوان یک ژن سرکوبگر سرطان در CRC عمل می کند و ممکن است بینش جدیدی در تشخیص و درمان بالینی CRC ارائه دهد (۶۲).

نتیجه گیری

اصطلاح سرطان کلورکتال به سرطانی اطلاق می شود که به آهستگی در حال توسعه است که به صورت تومور یا رشد بافتی در پوشش داخلی رکتوم یا کولون شروع می شود. اگر این رشد غیر طبیعی که به عنوان پولیپ شناخته می شود، در نهایت سرطانی شود، می تواند توموری را روی دیواره راست روده یا کولون ایجاد کند و متعاقباً به عروق خونی یا رگ های لنفاوی تبدیل شود و احتمال متاستاز به سایر آناتومیک را افزایش دهد. LncRNA ها در کل چرخه زندگی ژن ها، از رونویسی تا پیوند RNA، تجزیه و ترجمه نقش دارند. LncRNA ها یکی از عناصر ژنتیکی هستند که دارای تنوع عددی و ساختاری زیادی هستند و اهمیت تعداد زیادی از آنها در ایجاد و گسترش سرطان های مختلف از جمله سرطان کلورکتال شناخته شده است. LncRNA ها به دلیل داشتن ساختارهای ثانویه ی پیچیده در مایعات بدن مانند خون و ادرار پایدارتر از سایر RNA ها هستند به همین دلیل می توان از آنها به عنوان مارکرهای مولکولی برای تشخیص و پیشگیری از آنها استفاده کرد و همین طور به دلیل اینکه ثابت شده است که این مولکول ها می توانند از طریق خون به سایر بافت ها برسند و بر آنها اثر بگذارند؛ لذا از انواع سنتز شده این مولکول ها می توان به عنوان عوامل دارویی برای درمان سرطان استفاده کرد.

سپاسگزاری

مقاله حاصل برگرفته از طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.IAU.QOM.REC.1402.220 مصوب در دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم میباشد. بدین وسیله نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم کمال تشکر و قدردانی را دارند.

ARF اضافه کرده و تکثیر سلولی را افزایش میدهد و از سویی بعنوان آنتی سنس برای این خوشه ی ژنی عمل می کند (۶۱).

LncRNA ATB

توصیف RNA طولانی غیرکدکننده (LncRNA) که با تبدیل فاکتور رشد (LncRNA-ATB) بتا- (TGF) فعال شده است، به منظور ارتقا آبشار متاستاز invagination در کارسینوم سلول های استخوانی است. هدف از این مطالعه، بررسی نقش کلینیکوپاتولوژیک و ارتباط آنزیم لکنیناز LncRNA-ATB در سرطان کلورکتال (CRC) بود. بیان LncRNA-ATB با زمان واقعی واکنش زنجیره ای پلیمرز رونویسی معکوس در ۱۲۴ بیمار مبتلا به سرطان کلورکتال مورد بررسی قرار گرفت؛ بیماران براساس بیان متوسط LncRNA-ATB با اندازه بزرگ تر تومور، عمق تهاجم تومور، تهاجم لنفاوی، تهاجم عروقی و متاستاز گره لنفاوی ارتباط معناداری داشت. بیماران گروه بیان شده بالا LncRNA-TAB به طور معناداری فقیرتر از گروه کم بیان بودند. علاوه بر این، سطوح بیان LncRNA-ATB در بیماران مبتلا به متاستازهای هماتوژن به طور معناداری بیشتر بود. LncRNA-ATB ممکن است در پیشرفت سرطان کلورکتال نقش داشته باشد و یک شاخص جدید برای پیش آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال باشد اخیراً گزارش شده است که RNA غیرکدکننده طولانی فعال شده با تبدیل فاکتور رشد (ATB) بتا در طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک نقش دارد. با این حال، نقش ATB در ساقه سرطان کلورکتال نامشخص است؛ نابودی ATB باعث اختلال در تشکیل کلنی و تشکیل کره در سلول های CRC، همراه با مهار رشد تومور روده بزرگ می شود. در سرطان کولون LncRNA-ATB متاستاز سرطان را از طریق مهار E-cadherin ترویج می کند و به عنوان یک پیش آگهی ضعیف عمل می کند (۶۲).

LncRNA AK126698

AK126698 مقاومت سیس پلاتین را در سلول های A549 از طریق مسیرسیگنال دهی Wnt/ β -catenin سرکوب می کند. با این حال، اهمیت بالینی LncRNA AK126698 و مکانیسم های مولکولی که از طریق آن تکثیر و انتقال سلول های سرطانی را تنظیم می کند تا حد زیادی ناشناخته است (۶۲).

LncRNA KIAA0125

نشان داده شده است که LncRNA KIAA0125 به طور قابل

REFERENCES:

- DeVita VT, DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
- Cheetham SW, Gruhl F, Mattick JS, Dinger ME. Long non-coding RNAs and the genetics of cancer. *British J Cancer*. 2013;108(12): 2419-2425.
- Dahariya S, Paddibhatla I, Kumar S, Raghuvanshi S, Pal-lepati A, Gutti RK. Long non-coding RNA: Classification, biogenesis, and functions in blood cells. *Mol Immunol*. 2019; 112: 82-92.

5. Bian, Z, Liugen J, Jiwei Zh, Yuan Y, Chao Q, Yaling Hu, Yuyang F et al. LncRNA—UCA1 enhances cell proliferation and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-204-5p. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 23892.
6. Cui M, Xiao Z, Wang Y, Zheng M, Song T, Cai X, Sun B, Ye L, Zhang X. Long noncoding RNA HULC modulates abnormal lipid metabolism in Hepatoma cells through an miR-9-mediated RXRA signaling pathway. *Cancer Res*. 2015; 75(5): 846-857.
7. Zhang H, Zhu JK. Emerging roles of RNA processing factors in regulating long non-coding RNAs. *RNA Biol*. 2014; 11(7): 793-797.
8. de Alencar VT, Formiga MN, de Lima VC. Inherited lung cancer: a review. *Ecancermedalscience*. 2020;14:1008.
9. El-Telbany A, Ma PC. Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any?. *Genes & Cancer*. 2012;3(7-8):467-80.
10. Abdelmohsen K, Amaresh P, Min-Ju K, Jason X, Roza S, Je-Hyun Y, et al. Martindale et al. Senescence-associated lnc RNAs: senescence-associated long noncoding RNA s. *Aging Cell*. 2013; 12(5): 890-900.
11. Alam T, Medvedeva YA, Jia H, Brown JB, Lipovich L, Bajic VB. Promoter analysis reveals globally differential regulation of human long non-coding RNA and protein-coding genes. *PloS One*. 2014; 9(10): e109443.
12. Zhang H, Chen Z, Wang X, Huang Z, He Z, Chen Y. Long non-coding RNA: a new player in cancer. *J Hematol Oncol*. 2013; 6: 1-7.
13. Gibb, E.A., C.J. Brown, and W.L. Lam, The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol Cancer*. 2011; 10(1): 1-17.
14. Hauptman, N. Glavac D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(3): 4655-4669.
15. Itra SA, Mitra AP, Triche TJ. A central role for long non-coding RNA in cancer. *Front Genet*. 2012;3:17.
16. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: *Cancer J Clin*. 2015; 65(2): 87-108.
17. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012; 380(9838): 219-229.
18. Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, Quirke P, Finan P, Bishop DT, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *British J Cancer*. 2013; 108(7): 1502-1507.
19. Zhou N, Gu Q. Prognostic and clinicopathological value of p16 protein aberrant expression in colorectal cancer: A PRISMA-compliant Meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(12).
20. Musilová K, Mráz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. *Leukemia*. 2015;29(5): 1004-1017.
21. Ottaiano A, Franco R, Aiello Talamanca A, Liguori G, Tatan-gelo F, Delrio P, et al. Overexpression of both CXCR4 chemokine receptor 4 and vascular endothelial growth factor proteins predicts early distant relapse in stage II-III colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006. 12(9): 2795-2803.
22. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberman AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):544-73.
23. Zamore PD, Haley B. Ribo-gnome: the big world of small RNAs. *Science*. 2005; 309(5740): 1519-1524.
24. Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Duttagupta R, Willingham AT, et al., RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*. 2007; 316(5830): 1484-1488.
25. Liang JJ, Bissett I, Kalady M, Bennet A, Church JM. Importance of serrated polyps in colorectal carcinogenesis. *ANZ J Surg*. 2013; 83(5): 325-330.
26. Luo K, Geng J, Zhang Q, Xu Y, Zhou X, Huang Z, et al. LncRNA CASC9 interacts with CPSF3 to regulate TGF- β signaling in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):249.
27. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab*. 2008;7(1): 11-20.
28. Correction Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963): 117-171.
29. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(8): 563-572.
30. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(2): 229-241.
31. Board, P.A. Colon Cancer Treatment (PDQ®), in PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. *National Cancer Institute (US)*. 2023.
32. World Health Organization. Public health implications of excessive use of the internet, computers, smartphones and similar electronic devices: Meeting report, Main Meeting Hall, Foundation for Promotion of Cancer Research, National Cancer Research Centre, Tokyo, Japan, 27-29 August 2014. *World Health Organization*; 2015.
33. Zhu Y, Li B, Liu Z, Jiang L, Wang G, Lv M, et al. Up-regulation of lncRNA SNHG1 indicates poor prognosis and promotes cell proliferation and metastasis of colorectal cancer by activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(67):111715-111727.
34. Valdés-Mora F, Gomez del Pulgar T, Bandrés E, Cejas P, Ramírez de Molina A, Pérez-Palacios R, et al. TWIST1 overexpression is associated with nodal invasion and male sex in primary colorectal cancer. *Ann surg oncol*. 2009;16:78-87.
35. Gort EH, Suijkerbuijk KP, Roothaan SM, Raman V, Vooijs M, Van Der Wall E, et al. Methylation of the TWIST1 promoter, TWIST1 mRNA levels, and immunohistochemical

- expression of TWIST1 in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3325-30.
36. Goehring C and M. A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiol Rev.* 1997; 19(2): 310-27.
 37. He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2014;344(1):20-7.
 38. Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet.* 2014;15(1):7-21.
 39. Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol.* 2011;21(6):354-61.
 40. Wang MW, Liu J, Liu Q, Xu QH, Li TF, Jin S, et al. LncRNA SNHG7 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells by repressing the P15 and P16 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(20):4613-4622.
 41. Zheng HT, Shi DB, Wang YW, Li XX, Xu Y, Tripathi P, et al. High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(6):3174.
 42. Zhang Z, Zhou C, Chang Y, Zhang Z, Hu Y, Zhang F, et al. Long non-coding RNA CASC11 interacts with hnRNP-K and activates the WNT/ β -catenin pathway to promote growth and metastasis in colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2016;376(1):62-73.
 43. Liu Y, Zhang M, Liang L, Li J, Chen YX. Over-expression of lncRNA DANCR is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11480-4.
 44. Cui H, Zhang Y, Zhang Q, Chen W, Zhao H, Liang J. A comprehensive genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profile in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2017;6(12):2932-41.
 45. Gutschner T, Richtig G, Haemmerle M, Pichler M. From biomarkers to therapeutic targets—the promises and perils of long non-coding RNAs in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37(1):83-105.
 46. Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. *Cancer Biol Med.* 2015;12(1):1-9.
 47. Li Z, Yu X, Shen J. ANRIL: a pivotal tumor suppressor long non-coding RNA in human cancers. *Tumor Biol.* 2016; 37(5): 5657-61.
 48. Wang F, Ni H, Sun F, Li M, Chen L. Overexpression of lncRNA AFAP1-AS1 correlates with poor prognosis and promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2016;81:152-159.
 49. Galamb O, Barták BK, Kalmár A, Nagy ZB, Szigeti KA, Tullassay Z, et al. Diagnostic and prognostic potential of tissue and circulating long non-coding RNAs in colorectal tumors. *World J Gastroenterol.* 2019;25(34):5026-5048.
 50. Liu H, Ye D, Chen A, Tan D, Zhang W, Jiang W, et al. A pilot study of new promising non-coding RNA diagnostic biomarkers for early-stage colorectal cancers. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(7):1073-83.
 51. Clark MB, Johnston RL, Inostroza-Ponta M, Fox AH, Fortini E, Moscato P, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA stability. *Genome Res.* 2012;22(5):885-98.
 52. Ulitsky I, DP B. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell Metab.* 2013; 154(1): 26-46.
 53. Am K. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(28):11667-72.
 54. Rearick D, Prakash A, McSweeney A, Shepard SS, Fedorova L, Fedorov A. Critical association of ncRNA with introns. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(6):2357-66.
 55. Brosnan CA and V. O. The long and the short of noncoding RNAs. *Curr Opin Cell Biol.* 2009; 21(3): 416-25.
 56. Kampa D, Cheng J, Kapranov P, Yamanaka M, Brubaker S, Cawley S, et al., Novel RNAs identified from an in-depth analysis of the transcriptome of human chromosomes 21 and 22. *Genome Res.* 2004;14(3): 331-42.
 57. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. The GENCODE v7 catalog of human long non-coding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res.* 2012;22(9):1775-89.
 58. St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet.* 2015; 31(5): 239-51.
 59. Salzman J. Circular RNA expression: its potential regulation and function. *Trends Genet.* 2016;32(5):309-16.
 60. Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature.* 2010;465(7301):1033-8.
 61. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long non-coding RNAs. *Mol Cell.* 2011. 43(6): 904-14.
 62. Heo JB, Sung S. Vernalization-mediated epigenetic silencing by a long intronic noncoding RNA. *Science.* 2011. 9(76): 331.