

مقاله مروری

بررسی مروری نقش تنظیمی RNAهای طویل غیر کد کننده در سرطان پستان متاستاسیک مقاوم به شیمی درمانی

سعید قربان^{*}، آرزو زارعی، الناز خجسته

گروه ژنتیک مولکولی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۰۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۷/۰۱

چکیده

در حال حاضر سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان است و بیشترین شیوع و مرگومیر را در میان زنان دارد. تهاجم و متاستاز را دلیل اصلی مرگومیر ناشی از سرطان می‌دانند. با این حال مکانیسم اصلی حمله و متاستاز به طور کامل روشن نشده است. lncRNA یک کلاس بزرگ از رونوشت‌های غیر کد کننده هستند که بیش از ۲۰۰ باز طول دارند و قادر به رمزگذاری پروتئین‌ها نیستند. شواهد نشان می‌دهد که lncRNAها بیان ژن را در سطوح اپی ژنتیک، رونویسی و بعد از رونویسی تنظیم می‌کند. علاوه بر این، در فرآیندهای بیولوژیکی متعددی از جمله، تکثیر سلولی، آپوپتوز، تهاجم، متاستاز و رگ زایی دخیل هستند. مقاومت به شیمی درمانی یکی از موانع عمده در درمان سرطان پستان است که تأثیر درمان‌های هدفمند و معمول را محدود می‌کند؛ بنابراین درک مکانیسم‌های اساسی مقاومت به شیمی درمانی، برای توسعه استراتژی‌های غلبه بر مقاومت در بیماران مبتلا به سرطان پستان ضروری است. گزارش‌های متعدد منتشر شده نشان می‌دهد که lncRNAها نقش مهمی در تنظیم چگونگی تقسیم سلولی دارند و به روش‌های مختلف باعث ارائه فنوتیپ مقاوم به دارو در سلول‌ها می‌شود. در این بررسی سعی در ارائه راهکارهای جدید برای تشخیص و درمان بالینی و پیشگیری یا کاهش مقاومت به شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان شده است.

کلمات کلیدی: lncRNAs، متاستاز، سرطان پستان، مقاومت به شیمی درمانی

مقدمه

هنگامی که متاستاز اتفاق می‌افتد، میزان بقای چندساله کمتر از ۲۵ درصد می‌شود؛ بنابراین، نیاز فوری به شناسایی مارکرهای مولکولی جدید متاستاز وجود دارد که ممکن است تشخیص زودهنگام، ارزیابی پیش‌آگهی و پیش‌بینی پاسخ به درمان سرطان پستان مفید باشد. متاستاز یک فرآیند چندمرحله‌ای است که توسط بیان غیرطبیعی ژن‌های مختلف از جمله، *Twist*، *Mmps*، *ZEB1*، *ZEB2*، *Snail1* و *Snail2* منجر به مقاومت به شیمی درمانی در سلول‌های سرطان پستان می‌گردد (۱)؛ بنابراین، نیاز فوری به درک مکانیسم‌های مرتبط با کمبود مقاومت در سرطان سینه وجود دارد تا به توسعه درمان‌های بهبودیافته برای درمان کمک کند. RNAهای غیر کد کننده (non-coding RNA) که به اختصار ncRNA گفته می‌شود، انواع

در سرطان پستان بیشترین میزان مرگومیر در بین زنان سراسر جهان با حدود ۲/۳ میلیون مورد اتفاق می‌افتد؛ که ۶۸۵۰۰۰ مرگومیر در سال ۲۰۲۰ ناشی از سرطان پستان را در بین زنان تشکیل می‌دهد (۱). اگرچه در دهه‌های اخیر پیشرفت زیادی در درمان سرطان پستان حاصل شده است، اما پیش‌آگهی بیماران با توجه به میزان بالای متاستاز ضعیف بوده است. عوامل شیمی درمانی مختلف مانند: *Tamoxifen*، *Cisplatin*، *Docetaxel*، *Gemcitabine*، *Doxorubicin* و *Carboplatin* تا حدودی بقای کلی و کیفیت زندگی بیماران را بهبود داده‌اند.

*نویسنده مسئول: سعید قربان، گروه ژنتیک مولکولی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی،

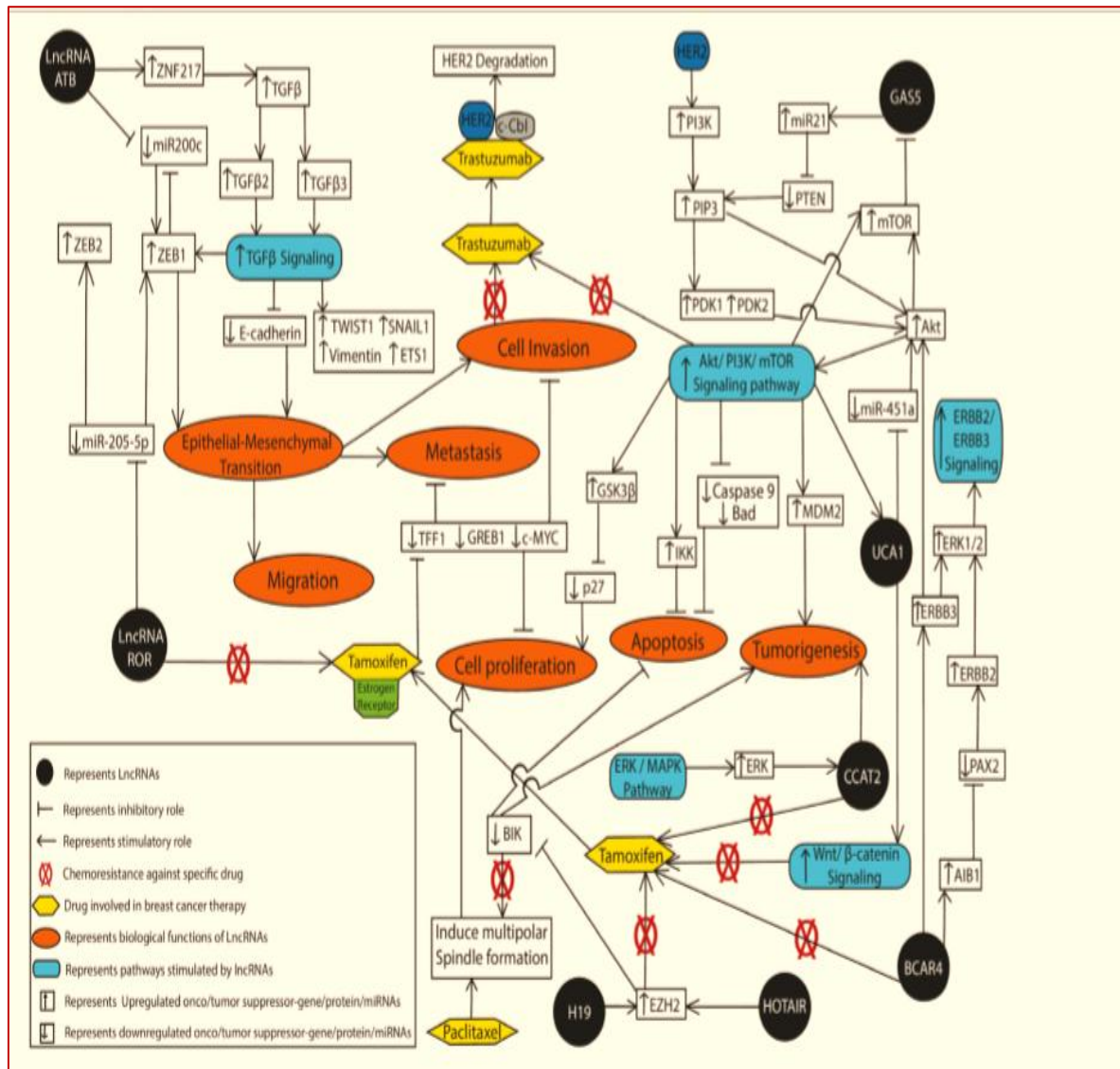
Email: s_ghorbani@iau-ahar.ac.ir

https://orcid.org/0000-0003-0780-3159

اهر، ایران

فرآیندهای متعدد فیزیولوژیکی و پاتولوژیک از جمله متابولیسم سلولی، تمایز، تکثیر و آپوپتوز هستند اما مکانیسم دقیق عملکرد هنوز بررسی نشده است (شکل ۱) (۶).

مختلفی دارند، از جمله RNAهای piRNAs، miRNAs، siRNAs، scaRNAs و circRNAs که در میان این مولکولها، RNA طویل غیر کد کننده (long-non coding



شکل ۱- شبکه‌های نظارتی lncRNAهای مختلف مرتبط با مقاومت دارویی که در پاتوژن سرطان پستان دخیل هستند. دیاگرام نقش سلولی احتمالی lncRNA بالا بردن (فلش‌های بالا) و یا کاهش (فلش‌های پایین) محصولات ژن در حوادث مختلف سلولی درگیر در پاتوژن سرطان پستان را نشان می‌دهد (۱۴).

تهاجم و متاستاز در سرطان سینه

متاستاتیک سرطان سینه نشان‌دهنده یک بی‌ثباتی ناخوشایند و پیش‌آگهی ضعیف برای بیماران است. بسیاری از مکانیسم‌های متاستاز به‌طور عمده ناشناخته‌اند. متاستاز دنباله‌ای پیچیده از رویدادهای سلولی-بیولوژیکی است که به‌طور جمعی به نام آبشار

RNA یا lncRNAs تنظیم‌کننده مهم سرطان هستند (۳، ۴). اگرچه ncRNAs قبلاً به‌عنوان «noise» رونویسی شناخته‌شده‌اند، ولی مشخص شده است که ncRNA نقش مهمی در توسعه سلولی و پیشرفت تومور از جمله متاستاز دارد (۵). اگرچه هزاران مورد از lncRNAs شناسایی شده‌اند که درگیر در

تهاجمی شناخته می‌شود که شامل چندین عامل و مراحل است: سلول‌های سرطانی از تومورهای اولیه دور می‌شوند، از طریق ماتریکس خارج سلولی اطراف و لایه‌های سلول استروما به‌طور محلی حمله می‌کنند، زنده ماندن در داخل عروق، گردش خون و عروق لنفاوی، استخراج به بافت‌های دور و تکرار برنامه‌های تکثیر و رشد تومور در سایت‌های متاستاتیک این پروسه پیچیده سلولی - بیولوژیک با بیان‌های مختلف و تنظیم آبشارهای سیگنالینگ هماهنگ می‌شوند که توانایی سلول‌های تومور متاستاتیک اولیه را برای سرطان‌های خود را تهیه می‌کنند (۷).

lncRNA- HOTAIR

مولکول HOTAIR یک ncRNA است که بر روی کروموزوم 12q13.13 شناسایی شد. بیان *HOTAIR* در سرطان پستان اولیه و متاستاتیک افزایش می‌یابد و سطح بیان آن در تومورهای اولیه یک پیش‌بینی سیستم در متاستاز و مرگ‌ومیر است. بیان بیش‌ازحد *HOTAIR* در سلول‌های سرطان پستان ناشی از فراخوانی *prc2* منجر به تری متیلاسیون H3K27، بیان ژن و افزایش تهاجمی و متاستاز سرطان می‌شود. همچنین این افزایش در میزان *HOTAIR* با کاهش بیان تنظیم رشد توسط استروژن در ژن *GREB1*، ژن ناشی از ER شناخته‌شده است. بیان بیش‌ازحد *HOTAIR* می‌تواند موجب مقاومت به شیمی‌درمانی در برابر داروهای خاص و سرطان تخمدان، معده، ریه، مری، لوکمی و پستان (جدول ۱ و ۲) (۸-۱۵) شود. تاموکسیفن یکی از رایج‌ترین داروی شیمی‌درمانی در درمان سرطان پستان، موارد مثبت گیرنده استروژن است که بیش از ۷۰ درصد سرطان پستان را تشکیل می‌دهند (۱۶). با توجه به نقش *HOTAIR*، سرکوب *HOTAIR* به دلیل مهار رشد کلنی در سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن پس از قرار گرفتن در معرض تاموکسیفن بود؛ بنابراین نتایج نشان می‌دهد که *HOTAIR* در تخصیص مقاومت به تاموکسیفن به سلول‌های سرطانی پستان با ترویج فعال‌سازی رونویسی ER در یک روش لیگاند مستقل ارائه یک هدف درمان بالقوه است (۱۶). *Toa* و همکاران نشان دادند که استروژن *HOTAIR* را می‌توان از طریق مهار بازتابی *miR-148a* گیرنده استروژن همراه با پروتئین G ارتقا داده و اینکه مهاجرت سلول‌های سرطانی ناشی از استروژن با خاموش شدن *HOTAIR* در سرطان سه‌گانه منفی پستان بود، معکوس شد (۱۷).

lncRNA- H19

این *lncRNA* بر روی کروموزوم 11p15.5 انسان قرار گرفته و نقش مهمی در طول رشد و نمو ایفا می‌کند. *H19* توسط RNA

پلی مرز II رونویسی می‌شود و به‌طور انحصاری از آلل مادری بیان می‌شود. اگرچه نشان داده‌شده است که *H19* در فرایند بیولوژیکی متعددی از سرطان‌ها دخیل است اما بحث‌های قابل توجهی در مورد عملکردهای آن باقی مانده است (۱۸). سطح بیان بالای *H19* اغلب با پیش‌آگهی ضعیف بیماران مبتلا به سرطان و با افزایش مقاومت به شیمی‌درمانی در سرطان‌های مختلف از تخمدان (سیس پلاتین)، کلورکتال (متوترکسات)، کبد (دکسوروبیسین)، ریه (سیس پلاتین) و پستان (بسته لیتکسل) ارتباط دارد (۲۳-۱۹). *H19* باعث افزایش تکثیر و تهاجم سلول‌های پستان، توسط عامل رشد هیپاتوسیت و فاکتور رونویسی E2F می‌شود. بررسی‌ها نشان دادند که *H19* در تمام بخش‌های متاستاتیک متداول بدون توجه به منشأ اولیه تومور به‌شدت بیان می‌شود و سطح بیان آن به‌طور قابل توجهی با پتانسیل متاستاز سلول‌های سرطان پستان مرتبط است. بیان بیش‌ازحد *H19*، بیان E-cadherin را مهار کرده و بیان N-cadherin و Slug را می‌تواند از طریق مکانیسم مرتبط با *miR-675* افزایش دهد (۲۴). مطالعات میزان بیان بالاتری از *H19* را در بیماران مبتلا به سرطان پستان ERa مثبت نسبت به بیماران مبتلا به سرطان پستان ERa منفی نشان دادند که دخالت ERa در تنظیم *H19* را در سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو پیشنهاد می‌کند. با توجه به اینکه ERa به‌عنوان یک عامل مقاومت به شیمی‌درمانی قوی محسوب می‌شود، بررسی‌های متعددی صورت گرفته است که آیا کاهش *H19* می‌تواند مقاومت دارویی ناشی از ERa را کاهش دهد. نتایج نشان داده است که مهار بیان *H19* در سلول‌های MCF-7S حساس به پلاکتکسل، ERa بیان *H19* را در سلول‌های سرطانی پستان افزایش داده است، بنابراین *H19* می‌تواند به‌عنوان یک واسطه مهم از مقاومت دارویی ناشی از ERa نقش داشته باشد (۲۵).

lncRNA-ROR

lncRNA-ROR یک RNA طویل با طول ۲/۶ کیلو باز است که شامل ۴ اگزون است که بر روی کروموزوم 18q21.31 قرار دارد. در انسان ژن *ROR* توسط فاکتورهای رونویسی القاکننده چندگانه Nanog، oct4 و Sox2 تنظیم می‌شود و منجر به افزایش بیان سلول‌های بنیادی پلورپوتنت جنینی و القاشده می‌شود. *lncRNA-ROR* نقش مهمی در تنظیم کارسینوم پستان با مهار فعال‌سازی مسیرهای مختلف سلولی مانند مسیر p53 ناشی از استرس ایفا می‌کند (۲۶). گزارش شده است که در سرطان‌های مختلف مانند سرطان کیسه صفرا (۲۷)، معده (۲۸)



جدول ۱- lncRNAهای مرتبط با تهاجم و متاستاز در سرطان پستان (۸۲)

lncRNA	تغییرات بیان	مکانیسم تنظیم متاستاز و تهاجم
<i>HOTAIR</i>	Upregulated	تری متیله کردن هیستون H3K27 با کمک PRC2 سرکوب E-cadherin توسط PRC2 به طور مساوی miR-7 و miR-568 را سنتز می کنند رونویسی توسط estradiol القا می شود باعث ایجاد برنامه EMT و CSC ها می شود
<i>H19</i>	Upregulated	القای شده توسط HFG و E2F1 افزایش EGFR و C-Met کاهش E-cadherin، افزایش N-cadherin و slug مسیرهای سیگنالینگ Akt و ERK را فعال می کند
<i>MALAT1</i>	Upregulated	رونویسی را فعال می کند تنظیم بیان ژن های سلولی تنظیم بیان EMT
<i>LSINCT5</i>	Upregulated	تنظیم بیان CXCR4
<i>ROR</i>	Upregulated	سرکوب ترجمه P53 رونویسی توسط NRF2 مهار می شود به طور رقابتی miR-145 و miR-205 را به هم متصل می کند تداوم بقای ipscs و ESCs
<i>treRNA</i>	Upregulated	تداوم تشکیل یک مجموعه ریبونوکلوپروتئین با hnRNP K, FXR1, FXR2, FUF60SF3B3 رونویسی snail را افزایش می دهد کاهش بیان E-cadherin، zonula occludens-1 و β -catenin بیان fibronectin و vimentin را افزایش می دهد
<i>BC200</i>	Upregulated	جداسازی PABP، جلوگیری از سنتز پروتئین تنظیم مقاومت trastuzumab
<i>ATB</i>	Upregulated	به طور رقابتی miR-200، ZEB1 و ZNF-217 را تنظیم می کند منجر به بیان IL-11 می شود
<i>BCAR4</i>	Upregulated	ناشی از مقاومت تاموکسیفن همراه با ERBB2/3 و ERPR فعال سازی Hedgehog/GLI 2 فعال سازی P300
<i>HIT</i>	Upregulated	تنظیم کننده TGF- β ناشی از EMT کاهش E-cadherin و افزایش vimentin القای شده توسط TGF- β
<i>NKILA</i>	Downregulated	NF- κ B متصل می شود و باعث فعال شدن NF- κ B می شود تنظیم شده توسط miR-103/107 مسیر سیگنالینگ NF- κ B را مهار می کند التهاب سرطان را مهار می کند
<i>NBAT1</i>	Downregulated	تعامل با PRC2 عضو EZH2 فعال سازی بیان DKK1 مسیر سیگنالینگ Wnt را مهار می کند
<i>SRA</i>	Upregulated	فعال سازی SRAP و PR، ER α ، GR همکاری THBS1، CAV1، TMPRSS2، TMPRSS3، MMP-1، MMP-9
<i>Lnc00617</i>	Upregulated	رونویسی عامل ثانویه Sox2 را فعال می کند باعث ایجاد سلول های بنیادی می شود
<i>AK058003</i>	Upregulated	تنظیم ژن γ -synuclein

جدول ۲- RNA های غیراختصاصی طولانی غیر رمز کننده مرتبط با سرطان پستان، عملکرد بیولوژیکی و مقاومت دارویی (۱۶)

LncRNA	موقعیت ژنتیکی	مقاومت دارویی	نقش	روش ارزیابی	اهمیت زیستی	پروتئین/ژن	رده سلولی
lncRNA -ATB	14q11.2	Trastuzumab	آنکوژنیک	qRT-PCR	ترویج تکثیر، EMT سلولی، تهاجم و متاستاز	↑miR200c ↑Vimentin; ↓E-cadherin ↑ZEB1 ↑PDK1; ↑PDK2 ↑TWIST1 ↑SNAIL1 ↑TGF-β ↑TGF-β signaling	SKBR3
lncRNA - GAS5	1q25.1	Trastuzumab	سرکوب کننده تومور	تحلیل qPCR : وسترن بلات	مهار سلول های بنیادی و رشد تومور	↓PTEN ↓p53 ↓p27 ↑miR-21 ↑Akt; ↑Bad ↑caspase 9 ↑PDK1; ↑PDK2 ↑MDM2 ↑IKK ↑GSK-3β ↑mTOR ↑Akt/PI3K/mTOR signaling pathway ↑EZH2; ↑estrogen receptor protein; ↑GREB1 gene; ↑TFF1 gene; and ↑c-MYC gene	SKBR3
lncRNA - HOTAIR	12q13.13	Tamoxifen	آنکوژنیک	تحلیل qPCR : وسترن بلات	ترویج تکثیر سلولی، حمله و متاستاز	↑ERBB2; ↑Akt; ↑ERK1/2; ↑AIB-1; ↓Pax2; ↑ERBB2/ERBB3 signaling pathway ↓miR-143; ↓caspase 3; ↓miR-18a; ↓p27; ↑Akt; ↑mTOR; ↑Akt/mTOR signaling pathway; ↑wnt/β-catenin pathway	MCF-7 and T47D
lncRNA CCAT2	8q24.21	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن chip بلات: تست	ترویج تکثیر سلولی؛ تومور زایی و آپوپتوز را مهار می کند	ERK ↑ ERK/MAPK signaling pathway	MCF-7 and T47D
lncRNA - H19	11p15.5	Paclitaxel	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن chip بلات: تست	تروموگرافی، متاستاز و آپوپتوز را مهار می کند	↓BIK gene; ↑EZH2; ↓NOVA gene	MCF-7 and ZR75-1
lncRNA - BCAR4	16p13.13	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات	ترویج تکثیر سلولی، متاستاز و پرخاشگری تومور	↑ERBB2; ↑Akt; ↑ERK1/2; ↑AIB-1; ↓Pax2; ↑ERBB2/ERBB3 signaling pathway	ZR-75-1
lncRNA - UCA1	19q13.12	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات	ترویج تکثیر سلولی، تومورزایی و آپوپتوز مهار می کند	↓miR-143; ↓caspase 3; ↓miR-18a; ↓p27; ↑Akt; ↑mTOR; ↑Akt/mTOR signaling pathway; ↑wnt/β-catenin pathway	MCF-7 LCC2; LCC9; BT474; T47D
lncRNA -ROR	18q21.31	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات	ترویج تکثیر و تهاجم سلولی	↑ZEB1; ↑ZEB2; ↑vimentin; ↓miR-205-5p; ↓E-cadherin	TR5; MCF-7; MDAMB-231
lncRNA -ARA	Xq23	Adriamycin	آنکوژنیک	qRT-PCR	ترویج تکثیر سلولی؛ مهاجرت و مهار آپوپتوز و توقف چرخه سلولی	↑Cyclin B1; ↑Bcl-xL protein; ↓Bax protein; ↑MAPK signaling; ↑PPAR	MCF-7

BCAR4 با سن، وضعیت یائسگی، اندازه تومور و درمان سیستمیک adjuvant بیمار مشاهده نشده است، علاوه بر این مشخص شد که بیماران با سطح بالایی از BCAR4 در معرض خطر ابتلا به عود مجدد بیماری قرار دارد (۳۵).

lncRNA-ARA

lncRNA-ARA یک رونوشت پلی آدنیل شده است که در کروموزوم Xq23 واقع شده است. Giang و همکاران از طریق تجزیه و تحلیل میکروآرای *lncRNA* گسترده ژنوم، بیان *lncRNA-ARA* را در سلول‌های سرطانی پستان MCF-7/ADR مقاوم به آدریامایسین نسبت به سلول‌های MCF-7 والدینی را گزارش کردند (۳۶). مطالعات نشان دادند که حذف *lncRNA-ARA* از سلول‌های MCF-7/ADR حساس شده توسط *ARA-siRNA* به آدریامایسین، ممکن است یک مولکول کاندید در توسعه مقاومت به آدریامایسین در سلول‌های سرطانی پستان باشد. میزان بیان *lncRNA-ARA* در ۴۸ ساعت پس از درمان با آدریامایسین در سلول‌های حساس MCF-7 تقریباً ۱۳ برابر افزایش می‌یابد. کاهش *ARA* منجر به افزایش پروتئین پرو-آپاپتوز BCL-2 همراه با (BAX) و کاهش پروتئین بسیار بزرگ لاینفوما سلول B آنتی آپوپتیک BCL-XL می‌شود؛ و در نتیجه در آپاپتوز و مرگ سلولی نقش دارد (۳۷).

lncRNA-GAS5

GAS5 یک ژن کدگذاری غیر پروتئین است که در کروموزوم 1q25.1 واقع شده است و تقریباً ۷ کیلو باز طول دارد و شامل تعداد زیادی از RNA های کوچک هسته‌ای است (۳۸). در انسان ژن *GAS5* در بسیاری از انواع سلول‌ها به‌طور گسترده‌ای بیان می‌شود و نقش مهمی در تومور زایی دارد (۳۹). مطالعات متعدد نشان داده است که در معده، گلیوم، ریه، دهانه رحم، کبد، کیسه صفرا، پانکراس، پروستات و سرطان پستان (۴۰-۴۸) دخیل است. تنظیم غلظت *GAS5* نیز با کمبود مقاومت در ریه، پالپ مثانه (داکسو روبیسین)، پستان (تراستوزوماب) و سرطان پروستات همراه است (۴۹) نابودی سلول‌های سرطانی مقاوم به تراستوزوماب SKBR-3 می‌شود. همچنین منجر به کاهش بیان فسفاتاز هومولوگ تنسین (PTEN) می‌شود. تنظیم *GAS5* می‌تواند منجر به سرکوب ژن PTEN سلول‌های سرطانی مقاوم به تراستوزوماب شود بنابراین *GAS5* ممکن است به‌عنوان یک مولکول پیش‌آگهی و تشخیص در بیماران مبتلا به سرطان پستان مقاوم به تراستوزوماب مورد بررسی قرار گیرد (۵۰).

و نازوفارنکس (۲۹) تا ۵ برابر تنظیم می‌شود. *lncRNA-ROR* سبب افزایش مقاومت به شیمی‌درمانی در سر و گردن و سرطان سینه (۳۰) در برابر انواع مختلف داروهای شیمی‌درمانی از جمله سیس پلاتین و تاموکسفن می‌شود. مطالعات نشان دادند که *lncRNA* در سیتوپلاسم به‌عنوان یک اسفنج مولکولی 145-miRNA عمل می‌کند تا بر ژن‌های هدفش تأثیرگذار باشد. از جمله فاکتور ۴ رونویسی اتصال‌دهنده اکتومر، منطقه تعیین‌کننده جنسی *Y-box*، *sox* و *kruppel* مانند عامل ۴ و بیان *Nanog*. این ژن‌ها برای ویژگی‌های سلول‌های بنیادی و برنامه EMT بسیار مهم هستند. نتایج نشان داده است که *lncRNA-ROR* به‌طور قابل‌توجهی در سرطان پستان منفی سه‌گانه منفرد (ER منفی گیرنده پروتئین رشد دهنده اپیدرمال منفی و گیرنده پروژسترون منفی) و در بیماری متاستاتیک و مهارت رقابت 145-miRNAs توسط *lncRNA-ROR* موجب بیان *GTase* شده است. *ARF6* نقش مهمی در سرطان پستان دارد. تجویز بیش‌ازحد *ARF6* مکانیسم E-Cadherin را تنظیم کرده و بر چسبندگی سلولی اثر می‌گذارد و نقش مهمی در روند متاستاز دارد. علاوه بر این *lncRNA-ROR* همچنین به‌طور رقابتی *miR-205* را برای جلوگیری از تخریب ژن‌های هدف *miR-205* مانند *ZEB2* و *ZEB1* مهار می‌کند (۳۱، ۳۲). *lncRNA-ROR* به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت از EMT، می‌تواند مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان پستان را افزایش دهد و باعث ایجاد خواص سلول‌های بنیادی شود (۳۳)؛ بنابراین *lncRNA-ROR* به‌طور بالقوه می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی برای ارزیابی حساسیت سلول‌های سرطان پستان به تاموکسفن عمل می‌کند. اگرچه تحقیقات بیشتری برای بررسی نقش آن در *in vivo* ضروری است.

lncRNA-BCAR4

توسط غربالگری ژنتیک عملکردی در سلول‌های سرطان پستان انسان مقاوم در برابر استروژن در کروموزوم 16p13.13 شناسایی شد. گزارش شده است که با تهاجم تومور مقاومت به تاموکسفن همراه است. سطوح بالای BCAR4 ممکن است به‌عنوان عامل پیش‌بینی کننده مستقل برای بقاء ضعیف تحت درمان با تاموکسفن در سرطان پستان باشد (۳۴). علاوه بر این افزایش BCAR4 بیان‌شده با ER، PR، ZEB1، ERBB2 و ERBB3 سیگنالینگ است. حذف ERBB3 و ERBB2 می‌تواند از تکثیر سلولی جلوگیری کند (۳۴). هیچ ارتباطی بین سطح ژن

lncRNA- CCAT2

این lncRNA در کروموزوم 8q24.21 قرار گرفته و در انواع سرطان‌ها دخالت دارد. گزارش شده است که این lncRNA تنظیم‌شده در کارسینوم سلول سنگ‌فرشی سرویکس، سلول‌های سرطانی استخوان، معده، پروستات، تخمدان و کیسه صفرا نقش مهمی دارد (۵۵-۵۱). احتمالاً CCAT2 در ایجاد مقاومت در برابر تاموکسیفن در سرطان پستان نقش داشته باشد. بیان CCAT2 به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های سرطانی پستان مقاوم به تاموکسیفن کاهش‌یافته است و در مقایسه با سلول‌های طبیعی نشان می‌دهد که مسیر ERK/MAPK بیان CCAT2 را تنظیم می‌کند (۵۶).

lncRNA-UCA1

این مولکول ابتدا در سرطان مثانه شناسایی شد (۵۷) و واجد سه اگزون است که بر روی کروموزوم 19q13.12 در انسان واقع شده است. مطالعات متعددی UCA1 را به‌عنوان عامل آنکوژنیک در چندین سرطان مختلف، ازجمله سرطان سینه معرفی کرده است (۵۸). علاوه بر این نشان داده‌شده است که UCA1 نقش مهمی در ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی در سرطان‌های ریه، معده، پستان، مری و تخمدان دارد؛ بنابراین، UCA1 ممکن است، به‌عنوان یک هدف درمانی برای توسعه درمان علیه سرطان پستان، به‌ویژه در بیماران مقاوم در برابر تاموکسیفن مفید باشد (۶۲-۵۹).

lncRNA-ATB

lncRNA-ATB یک رونوشت دو اگزونی غیر آدنیل شده است که در کروموزوم 14q11.2 با طول بیش از ۸۰ کیلو باز وجود دارد (۶۳). نتایج نشان داده‌شده است که به‌طور قابل‌توجهی در بسیاری از سرطان‌ها ازجمله کبد، روده بزرگ، پروستات و معده بیان شده است. شواهد نشان می‌دهد که *lncRNA-ATB* باعث تهاجم سلول‌های HCC به سلول‌های خانواده *miR-200* می‌شود و مقادیر ZEB1 و ZEB2 mRNA و سطح پروتئین را افزایش می‌دهد و سپس باعث ایجاد EMT و تهاجم می‌شود. در مقابل، تخریب *lncRNA-ATB* می‌تواند منجر به از بین رفتن EMT ناشی از $TGF-\beta$ شود (۶۷-۶۴). مطالعات نشان دادند که *lncRNA-ATB* به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های سرطانی و بافت سرطان پستان تنظیم‌شده است. *lncRNA-ATB* ممکن است مقاومت تراستوزوماب و آبخار متاستاز تهاجمی را به‌وسیله رقابت‌پذیری *miR-200* و تنظیم مقادیر ZEB1 و zinc finger protein 217 تنظیم می‌کند، به‌این‌ترتیب باعث ایجاد EMT

می‌شود. علاوه بر این، سطح بالایی از *lncRNA-ATB* با مقاومت تراستوزوماب در بیماران مبتلابه سرطان سینه همراه است؛ بنابراین *lncRNA-ATB* به‌عنوان یک شاخص بیومارکر و امیدوارکننده در حمله به سرطان پستان و متاستاز به کار می‌رود (۶۸).

lncRNA- MALAT-1

MALAT1 یک مولکول بسیار محافظت‌شده است که در سرطان ریه غیر سلولی کوچک به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی متاستاز شناخته‌شده است (۶۹). تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که MALAT1 به‌طور گسترده‌ای در انواع مختلف تومورهای بدخیم انسان ازجمله سرطان ریه، پانکراس، کارسینومای کبدی و مثانه دیده می‌شود. MALAT1 باعث افزایش بالقوه فرآیند EMT و تنظیم سلول‌های تومور، تکثیر، مهاجرت، تهاجم و متاستاز می‌شود (۷۱-۷۰). حذف MALAT1 در سلول‌های سرطانی، با فعال‌سازی مسیر P13K/AKT، برنامه EMT را تقویت می‌کند و از این طریق، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۷۲).

lncRNA- LSINCT5

LSINCT5 یک رونوشت ۲/۶ کیلو بازی است که پلی آدنیل و رونویسی شده بر روی رشته منفی است. *LSINCT5* در هسته متمرکز شده و به‌طور بالقوه توسط RNA پلیمراز III، رونویسی شده است. مطالعات انجام‌شده نشان داد که *LSINCT5* در سلول‌های سرطانی سینه و بافت تومور بیش‌ازحد بیان می‌شود و بیان آن با تکثیر سلولی همراه است (۷۳). علاوه بر این، *LSINCT5* در تهاجم سرطان پستان و متاستاز دخالت دارد. از دست دادن بیان *LSINCT5* منجر به کاهش بیان CXCR4 می‌شود که یک نشانگر سرطان مهم در ارتباط با حمله و متاستاز است. کاهش CXCR4 منجر به کاهش بیان MMP-9 و برگشت EMT خواهد شد. در نتیجه منجر به افزایش آپوپتوز و کاهش بروز تهاجم و متاستاز تومور خواهد شد (۷۴).

lncRNA-NBAT1

NBAT1 در نوروبلاستوما به‌عنوان یک lncRNA سرکوب‌کننده تومور شناسایی شد و کنترل پیشرفت تومور را با خاموش شدن اپی ژنتیک ژن‌های هدف، ازجمله SOX9 گیرنده oncostation M و versican کنترل می‌کند (۷۵). *NBAT1* فرایندهای زیست‌شناختی تومور را با تعامل PRC2 عضو EZH2 تنظیم می‌کند که ژن هدفش را که بر تکثیر و مهاجرت سلول تأثیر می‌گذارد سرکوب می‌کند. در سرطان پستان، از دست دادن



lncRNA-HIT به طور قابل توجهی باعث افزایش E-cadherin می شود و *rimentin* را در سلول های اپی تلیال غدد بزاقی موش ها کاهش می دهد. به دنبال حذف *lncRNA-HIT* در رده سلولی 4T1، کاهش قابل ملاحظه ای از مهاجرت سلولی، تهاجم، رشد تومور و متاستاز ریه نشان داده شده است. بیان *lncRNA-HIT* می تواند یک هدف بالقوه درمانی سرطان پستان باشد (۸۰-۸۲).

نتیجه گیری

متاستاز عامل اصلی سرطان پستان است و سرطان سینه از طیف وسیعی از فرایندهای بیولوژیکی تشکیل شده است؛ بنابراین، شناسایی نحوه تشخیص سرطان سینه در مراحل اولیه و ایجاد درمان های ضد متاستاز ضروری است. شواهد جدید نشان می دهد که *lncRNA* ها نقش بالقوه در پاتوژنز سرطان پستان دارد و در حال حاضر نقش اساسی در فرایندهای پروتئینی و ضد متاستاتیکی ایفا می کنند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر در تأمین دسترسی به منابع علمی قدردانی و تشکر می گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافع ندارند.

NBAT1 نیز با متاستاز تومور و پیش آگهی ضعیف بالینی همراه است، بیان بیش از حد *NBAT1* می تواند مهاجرت و حمله به سلول های سرطانی پستان را از طریق EZH2 مهار کند. علاوه بر این، *NBAT1* می تواند متاستاز سرطان پستان را با تنظیم مهار کننده مسیر سیگنالینگ *Wnt dickkopf* از طریق یک روش وابسته به PRC2 مهار کند. DKK1 یک مهار کننده مسیر سیگنالینگ *Wnt* است که مانع از مهاجرت و حمله به سرطان پستان می شود (۷۶، ۷۷).

lncRNA - BC200

BC200 یک مولکولی است که به صورت انتخابی در سیستم عصبی پری ماتیک بیان می شود و توسط RNA پلیمرز III رونویسی می شود. *BC200* به طور کلی در اندام های غیرعصبی مثل روده، قلب، کلیه، کبد، طحال و عضله اسکلتی بیان نشده است با این حال، بیان خاصی از نورون در تومورهای مختلف انسان از جمله سرطان سینه از بین رفته است. بیان *BC200* به شدت با درجه تومور مرتبط است و می تواند به عنوان یک شاخص پیش آگهی برای ارزیابی پیشرفت تومور استفاده شود، بنابراین *BC200* ممکن است به عنوان نشانگر مولکولی در تشخیص یا پیش آگهی سرطان پستان باشد (۷۸، ۷۹).

lncRNA - HIT

lncRNA - HIT در خوشه ژنی *HOXA* واقع شده است که در هسته عمل می کند و به طور قابل توجهی به وسیله $TGF-\beta$ ایجاد می شود. محققان دریافته اند که *lncRNA-HIT* نقش مهمی در EMT ناشی از $TGF-\beta$ دارد، مهاجرت، تهاجم و تخریب

References

- Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020; 126 (10): 2379-93.
- Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? *Oncogene*. 2012;31(43):4577.
- Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA biology*. 2012;9(6):703-19.
- Ghorbani S. Micro-RNAs, next-generation molecular markers in male infertility field. *Translational Andrology and Urology*. 2012;1(4):245-6.
- Kian R, Moradi S, Ghorbani S. Role of components of microRNA machinery in carcinogenesis. *Experimental oncology*. 2018;40(1):2-9.
- Aalijahan H, Ghorbani S. Long non-coding RNAs and cervical cancer. *Experimental and Molecular Pathology*. 2019;106:7-16.

7. Foroni C, Broggin M, Generali D, Damia G. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(6):689-97.
8. Shi SJ, Wang LJ, Yu B, Li YH, Jin Y, Bai XZ. LncRNA -ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(13):11652.
9. Wang Y, Wang H, Song T, Zou Y, Jiang J, Fang L, Li P. HOTAIR is a potential target for the treatment of cisplatin - resistant ovarian cancer. *Molecular medicine reports*. 2015;12(2):2211-6
10. Teschendorff AE, Lee SH, Jones A, Fiegl H, Kalwa M, Wagner W, et al. HOTAIR and its surrogate DNA methylation signature indicate carboplatin resistance in ovarian cancer. *Genome medicine*. 2015;7(1):108.
11. Yan J, Dang Y, Liu S, Zhang Y, Zhang G. LncRNA HOTAIR promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-126 to activate the PI3K/AKT/MRP1 genes. *Tumor Biology*. 2016;37(12):16345-55.
12. Liu MY, Li XQ, Gao TH, Cui Y, Ma N, Zhou Y, et al. Elevated HOTAIR expression associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer patients. *Journal of thoracic disease*. 2016;8(11):3314.
13. Zhou XL, Wang WW, Zhu WG, Yu CH, Tao GZ, Wu QQ, et al. High expression of long non-coding RNA AFAP1-AS1 predicts chemoradioresistance and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *Molecular carcinogenesis*. 2016;55(12):2095-105.
14. Wang H, Li Q, Tang S, Li M, Feng A, Qin L, et al. The role of long noncoding RNA HOTAIR in the acquired multidrug resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia cells. *Hematology*. 2017;22(4):208-16.
15. Xue X, Yang YA, Zhang A, Fong KW, Kim J, Song B, et al. LncRNA HOTAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer. *Oncogene*. 2016;35(21):2746.
16. Malhotra A, Jain M, Prakash H, Vasquez KM, Jain A. The regulatory roles of long non-coding RNAs in the development of chemoresistance in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(66):110671.
17. Tao S, He H, Chen Q. Estradiol induces HOTAIR levels via GPER-mediated miR-148a inhibition in breast cancer. *Journal of translational medicine*. 2015;13(1):131.
18. Abdollahzadeh S, Ghorbian S. Association of the study between LncRNA -H19 gene polymorphisms with the risk of breast cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019;33(3):e22826.
19. Zheng ZG, Xu H, Suo SS, Xu XL, Ni MW, Gu LH, et al. The essential role of H19 contributing to cisplatin resistance by regulating glutathione metabolism in high-grade serous ovarian cancer. *Scientific reports*. 2016;6:26093.
20. Wu KF, Liang WC, Feng L, Pang JX, Waye MM, Zhang JF, et al. H19 mediates methotrexate resistance in colorectal cancer through activating Wnt/ β -catenin pathway. *Experimental cell research*. 2017;350(2):312-7.
21. Tsang WP, Kwok TT. Riboregulator H19 induction of MDR1-associated drug resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene*. 2007;26(33):4877.
22. Wang Q, Cheng N, Li X, Pan H, Li C, Ren S, et al. Correlation of long non-coding RNA H19 expression with cisplatin-resistance and clinical outcome in lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(2):2558.
23. Si X, Zang R, Zhang E, Liu Y, Shi X, Zhang E, et al. LncRNA H19 confers chemoresistance in ER α -positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene BIK. *Oncotarget*. 2016;7(49):81452.
24. Matouk IJ, Raveh E, Abu-lail R, Mezan S, Gilon M, Gershtain E, et al. Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2014;1843(7):1414-26.
25. Zhang A, Zhou N, Huang J, Liu Q, Fukuda K, Ma D, et al. The human long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage. *Cell research*. 2013;23(3):340.
26. Wang SH, Zhang MD, Wu XC, Weng MZ, Zhou D, Quan ZW. Overexpression of LncRNA -ROR predicts a poor outcome in gallbladder cancer patients and promotes the tumor cells proliferation, migration, and invasion. *Tumor Biology*. 2016;37(9):12867-75.
27. Wang S, Liu F, Deng J, Cai X, Han J, Liu Q. Long noncoding RNA ROR regulates proliferation, invasion, and stemness of gastric cancer stem cell. *Cellular Reprogramming (Formerly "Cloning and Stem Cells")*. 2016;18(5):319-26.



28. Li L, Gu M, You B, Shi S, Shan Y, Bao L, et al. Long non-coding RNA ROR promotes proliferation, migration and chemoresistance of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer science*. 2016;107(9):1215-22.
29. Zhang HY, Liang F, Zhang JW, Wang F, Wang L, Kang XG. Effects of long noncoding RNA-ROR on tamoxifen resistance of breast cancer cells by regulating microRNA-205. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2017;79(2):327-37.
30. Wang Y, Xu Z, Jiang J, Xu C, Kang J, Xiao L, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. *Developmental cell*. 2013;25(1):69-80.
32. Hou P, Zhao Y, Li Z, Yao R, Ma M, Gao Y, et al. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Cell death & disease*. 2014;5(6):e1287.
33. Chen YM, Liu Y, Wei HY, Lv KZ, Fu P. Linc-ROR induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to drug resistance and invasion of breast cancer cells. *Tumor Biology*. 2016;37(8):10861-70.
34. Godinho MF, Sieuwerts AM, Look MP, Meijer D, Foekens JA, Dorssers LC, et al. Relevance of BCAR4 in tamoxifen resistance and tumour aggressiveness of human breast cancer. *British journal of cancer*. 2010;103(8):1284.
35. Zhou N, Si Z, Li T, Chen G, Zhang Z, Qi H. Long non-coding RNA CCAT2 functions as an oncogene in hepatocellular carcinoma, regulating cellular proliferation, migration and apoptosis. *Oncology letters*. 2016;12(1):132-8.
36. Jiang M, Huang O, Xie Z, Wu S, Zhang X, Shen A, et al. A novel long non-coding RNA-ARA: adriamycin resistance associated. *Biochemical pharmacology*. 2014;87(2):254-83.
37. Cao B, Li M, Zha W, Zhao Q, Gu R, Liu L, et al. Metabolomic approach to evaluating adriamycin pharmacodynamics and resistance in breast cancer cells. *Metabolomics*. 2013;9(5):960-73.
38. Smith CM, Steitz JA. Classification of gas5 as a multi-small-nucleolar-RNA (snoRNA) host gene and a member of the 5'-terminal oligopyrimidine gene family reveals common features of snoRNA host genes. *Molecular and cellular biology*. 1998;18(12):6897-909.
39. Shams F, Ghorbian S. Evaluation of prognostic usefulness of long noncoding RNA GAS5 and FAL1 in papillary thyroid carcinoma. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(7):11471-7.
40. Zhang N, Wang AY, Wang XK, Sun XM, Xue HZ. GAS5 is downregulated in gastric cancer cells by promoter hypermethylation and regulates adriamycin sensitivity. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(15):3199-205.
41. Zhao X, Wang P, Liu J, Zheng J, Liu Y, Chen J, et al. Gas5 exerts tumor-suppressive functions in human glioma cells by targeting miR-222. *Molecular Therapy*. 2015;23(12):1899-911.
42. Dong S, Qu X, Li W, Zhong X, Li P, Yang S, et al. The long non-coding RNA, GAS5, enhances gefitinib-induced cell death in innate EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma cells with wide-type EGFR via downregulation of the IGF-1R expression. *Journal of hematology & oncology*. 2015;8(1):43.
43. Cao S, Liu W, Li F, Zhao W, Qin C. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(10):6776.
44. Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ, Li XH. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(7):4303.
45. Liu Z, Wang W, Jiang J, Bao E, Xu D, Zeng Y, et al. Downregulation of GAS5 promotes bladder cancer cell proliferation, partly by regulating CDK6. *PloS one*. 2013;8(9):e73991.
46. Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, et al. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell and tissue research*. 2013;354(3):891-6.
47. Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(10):1613-23.
48. Li W, Zhai L, Wang H, Liu C, Zhang J, Chen W, et al. Downregulation of LncRNA GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(19):27778.
49. Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. *The prostate*. 2015;75(7):693-705.
50. Majidinia M, Yousefi B. Long non-coding RNAs in cancer drug resistance development. *DNA repair*. 2016;45:25-33.

51. Wang YJ, Liu JZ, Lv P, Dang Y, Gao JY, Wang Y. Long non-coding RNA CCAT2 promotes gastric cancer proliferation and invasion by regulating the E-cadherin and LATS2. *American journal of cancer research*. 2016;6(11):2651.
52. Zheng J, Zhao S, He X, Zheng Z, Bai W, Duan Y, et al. The up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 indicates a poor prognosis for prostate cancer and promotes metastasis by affecting epithelial-mesenchymal transition. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016;480(4):508-14.
53. Huang S, Qing C, Huang Z, Zhu Y. The long non-coding RNA CCAT2 is up-regulated in ovarian cancer and associated with poor prognosis. *Diagnostic pathology*. 2016;11(1):49.
54. Li J, Zhuang C, Liu Y, Chen M, Zhou Q, Chen Z, et al. shRNA targeting long non-coding RNA CCAT2 controlled by tetracycline-inducible system inhibits progression of bladder cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(20):28989.
55. Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis R, et al. CCAT2, a novel non-coding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome research*. 2013:g-152942.
56. Caia Y, He J, Zhang D. Suppression of long non-coding RNA CCAT2 improves tamoxifen-resistant breast cancer cells' response to tamoxifen. *Molecular Biology*. 2016;50(5):725-30.
57. Wang XS, Zhang Z, Wang HC, Cai JL, Xu QW, Li MQ, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. *Clinical cancer research*. 2006;12(16):4851-8.
58. Aalijahan H, Ghorbian S. Clinical Application of Long Non-Coding RNA-UCA1 as a Candidate Gene in Progression of Esophageal Cancer. *Pathology oncology research*. 2020; 26(3):1441-6.
59. Tuo YL, Li XM, Luo J. Long noncoding RNA UCA1 modulates breast cancer cell growth and apoptosis through decreasing tumor suppressive miR-143. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19(18):3403-11.
60. Cheng N, Cai W, Ren S, Li X, Wang Q, Pan H, et al. Long non-coding RNA UCA1 induces non-T790M acquired resistance to EGFR-TKIs by activating the AKT/mTOR pathway in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(27):23582.
61. Shang C, Guo Y, Zhang J, Huang B. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2016;77(5):1061-7.
62. Wu C, Luo J. Long non-coding RNA (lncRNA) urothelial carcinoma-associated 1 (UCA1) enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells via inhibiting mtor signaling pathway. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:3860.
63. Zhu HY, Bai WD, Li C, Zheng Z, Guan H, Liu JQ, et al. Knockdown of lncRNA-ATB suppresses autocrine secretion of TGF- β 2 by targeting ZNF217 via miR-200c in keloid fibroblasts. *Scientific reports*. 2016;6:24728.
64. Xiong J, Liu Y, Jiang L, Zeng Y, Tang W. High expression of long non-coding RNA lncRNA-ATB is correlated with metastases and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016;46(4):378-84.
65. Ma J, Cui X, Rong Y, Zhou Y, Guo Y, Zhou M, et al. Plasma LncRNA -ATB, a potential biomarker for diagnosis of patients with coal workers' pneumoconiosis: a case-control study. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(8):1367.
66. Iguchi T, Uchi R, Nambara S, Saito T, Komatsu H, Hirata H, et al. A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer. *Anticancer research*. 2015;35(3):1385-8.
67. Xu S, Yi XM, Tang CP, Ge JP, Zhang ZY, Zhou WQ. Long non-coding RNA ATB promotes growth and epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in human prostate carcinoma. *Oncology reports*. 2016;36(1):10-22.
68. Shi SJ, Wang LJ, Yu B, Li YH, Jin Y, Bai XZ. LncRNA -ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(13):11652.
69. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2003;22(39):8031.
70. Jiao F, Hu H, Han T, Yuan C, Wang L, Jin Z, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(4):6677-93.



71. Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Medical oncology*. 2012;29(3):1810-6.
72. Xu S, Sui S, Zhang J, Bai N, Shi Q, Zhang G, et al. Downregulation of long noncoding RNA MALAT1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K-AKT pathway in breast cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(5):4881
73. Silva JM, Boczek NJ, Berres MW, Ma X, Smith DI. LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation. *RNA biology*. 2011;8(3):496-505
74. Yang P, Liang SX, Huang WH, Zhang HW, Li XL, Xie LH, et al. Aberrant expression of CXCR4 significantly contributes to metastasis and predicts poor clinical outcome in breast cancer. *Current molecular medicine*. 2014;14(1):174-84
75. Pandey GK, Mitra S, Subhash S, Hertwig F, Kanduri M, Mishra K, et al. The risk-associated long noncoding RNA NBAT-1 controls neuroblastoma progression by regulating cell proliferation and neuronal differentiation. *Cancer cell*. 2014;26(5):722-37
76. Pandey GK, Kanduri C. Fighting neuroblastomas with NBAT1. *Oncoscience*. 2015;2(2):79
77. Hu P, Chu J, Wu Y, Sun L, Lv X, Zhu Y, et al. NBAT1 suppresses breast cancer metastasis by regulating DKK1 via PRC2. *Oncotarget*. 2015;6(32):32410
78. Chen W, Böcker W, Brosius J, Tiedge H. Expression of neural BC200 RNA in human tumours. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 1997;183(3):345-51.
79. Tiedge H, Chen W, Brosius J. Primary structure, neural-specific expression, and dendritic location of human BC200 RNA. *Journal of Neuroscience*. 1993;13(6):2382-90
80. De Leeneer K, Claes K. Non coding RNA molecules as potential biomarkers in breast cancer. In *Advances in Cancer Biomarkers 2015* (pp. 263-275). Springer, Dordrecht
81. Richards EJ, Zhang G, Li ZP, Permuth-Wey J, Challa S, Li Y, et al. Long Non-coding RNAs (LncRNA) Regulated by Transforming Growth Factor (TGF) β LncRNA -HIT-Mediated TGF β -Induced Epithelial to Mesenchymal Transition in Mammary Epithelia. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(11):6857-67.
82. Li J, Meng H, Bai Y, Wang K. Regulation of lncRNA and its role in cancer metastasis. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*. 2016;23(5):205-17.



Review Article

The Regulatory Roles of Long-non-Coding RNAs in Chemotherapy-Resistant Metastatic Breast Cancer

Ghorbian S*, Zaree A, Khojasteh E

Department of Molecular Genetics, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

Received: 23 Aug 2020

Accepted: 22 Oct 2020

Abstract

Currently, breast cancer is the most prevalent malignancy worldwide, with the largest prevalence and mortality among women. The invasion and metastasis are the main causes of death from malignancies. However, the main mechanism of invasion and metastasis is not thoroughly understood. lncRNA is a large class of non-coding transcripts that have more than 200 bases length and cannot encode a protein. Evidence suggests that lncRNA regulates gene expression at epigenetic, transcription, and post-transcriptional levels. In addition, they are involved in several biological process, including cell proliferation, apoptosis, invasion, metastasis, and angiogenesis. Chemotherapy resistance is one of the major barriers to breast cancer that limits the effects of targeted and common therapies in clinical settings. Therefore, understanding the underlying mechanisms of drug resistance is necessary to develop strategies to bypass resistance in patients with breast cancer. Several published reports show that lncRNAs play an important role in regulating cell division and provide cells with a drug-resistant phenotype through different manners. The knowledge gained from this review can help to provide new strategies for clinical diagnosis and prevention and reduction of drug resistance in chemotherapy.

Keywords: lncRNA, metastasis, breast cancer, chemotherapy resistance

***Corresponding Author :** Ghorbian Saeed, Department of Molecular Genetics, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

Email: s_ghorbian@iau-ahar.ac.ir

<https://orcid.org/0000-0003-0780-3159>