مقاله مروری

نقش RNAهای غیر کد کننده طویل (LncRNA) در سرطان پروستات

پریسا فومن اجیرلو، آرزو زارعی، سعید قربیان*

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

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۲۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پروستات، بیماری پیچیده‌ای است که بیان ژن در آن تغییریافته است. عوامل ژنتیکی درگیر در سرطان پروستات، به‌طور قابل‌توجهی موردمطالعه قرار گرفته است. شواهد نشان می‌دهد که بخش چشم‌گیری از عوامل مستعد کننده به سرطان پروستات را نمی‌توان به تغییر در توالی‌های کد کننده پروتئین نسبت داد.

هدف از این مطالعه معرفی تعدادی از RNAهای غیر کد کننده طویل (Long non coding RNAs) با طول بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید است که در آسیب‌شناسی سرطان پروستات نقش مهمی دارند.

نتیجه‌گیری: نقش LncRNAها به‌عنوان عوامل سرکوب‌کننده تومور یا آنکوژن‌ها، در انواع متعددی از سرطان‌ها ازجمله سرطان پروستات به اثبات رسیده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که رونوشت‌های حاصل از LncRNAها نقش کلیدی در فرایند تومور زایی پروستات ایفا می‌کنند.

کلمات کلیدی: *سرطان پروستات، RNA غیرکدکننده طویل، LncRNA*

مقدمه

سرطان پروستات دومین سرطان مرگ‌آور در میان مردان به‌حساب می‌آید. به دلیل شیوع بالای مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پروستات، تشخیص در مراحل اولیه می‌تواند منجر به درمان کارآمد گردد (۱). حدود سی سال پیش، کشف آنتی‌ژن اختصاصی پروستات PSA (Prostate Specific Antigen) مسیر تشخیص سرطان پروستات را متحول کرد. آزمون سرمی PSA در حال حاضر رایج‌ترین برنامه غربالگری و نظارت بر سرطان پروستات است. شواهد به‌دست‌آمده در مطالعات بالینی متعدد نشان می‌دهد که آزمایش PSA در تشخیص زودهنگام سرطان پروستات مؤثر است اما دارای اشکالات و محدودیت‌های قابل‌توجهی در تشخیص است (۲، ۳).

*نویسنده مسئول: **سعید قربیان**، گروه آموزشی ژنتیک مولکولی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
Email: s_ghorbian@iau-ahar.ac.ir
http://orcid.org/0000-0003-0780-6323

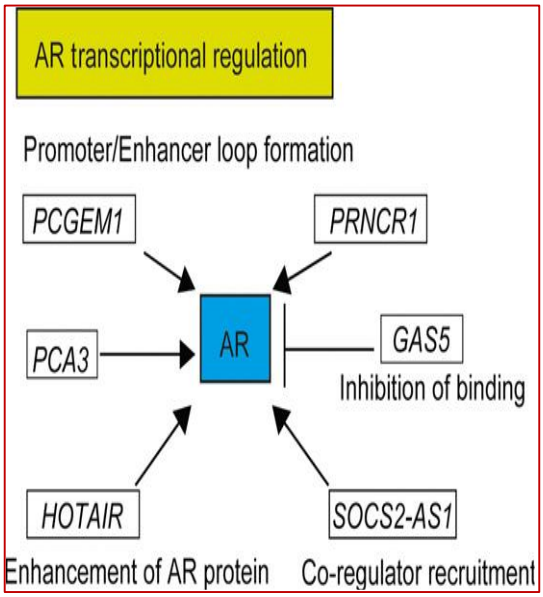
علاوه براین، پیشرفت‌های اخیر در توسعه داروهای سرطان پروستات ضرورت وجود نشانگرهای زیستی جدید را که در تصمیم‌گیری‌های درمانی کاربرد دارد، مطرح کرده است. شناسایی نشانگرهای زیستی سرطان که می‌توانند از طریق یک روش غیرتهاجمی مثلاً در یک نمونه خون یا ادرار تعیین شوند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که از این‌ها اغلب به‌عنوان نشانگرهای زیستی در گردش یاد می‌شود (۴). lncRNAها، رونوشت‌های مشابه mRNA هستند که اندازه آن‌ها تقریباً ۲۰۰ نوکلئوتید است که همه آن‌ها به‌استثنای موارد کمی، فاقد توانایی رمز کردن پروتئین هستند (۵).

lncRNAها ممکن است در درون‌هسته یا سیتوپلاسم سلول حضور داشته باشند که توسط RNA پلیمراز II از روی یکی از رشته‌های DNA جایگاه رمزگذاری کننده، رونویسی می‌شوند (۶، ۷). مطالعات متعدد نشان داده است که lncRNAها به‌عنوان

تعدیل‌کننده فرآیندهای کلیدی سلولی نه‌تنها در فیزیولوژی طبیعی (۹،۸) بلکه در بیماری‌های مختلفی ازجمله سرطان سرویکس و پروستات اهمیت دارند (۱۰-۱۲).

فرض بر این است که بسیاری از رونوشت‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی در فرآیند سرطان‌زایی عمل کنند.

چندین RNA غیر کد کننده طویل ازجمله HOTAIR، PCGEM1 و PCA3 در پیشرفت سرطان پروستات مقاوم به شیمی‌درمانی ارتباط دارند.(*GAS5* (Growth Arrest Specific 5; *HOTAIR* (HOX Transcript Antisense RNA)؛ *PCGEM1* (*PCGEM1*, prostate-specific transcript)؛ *PRNCR1* (Prostate Cancer Associated Non-Coding RNA 1) (شکل ۱).



شکل ۱- RNA هایغیر کد کننده طویل

مواد و روش‌ها

lncRNAها و سرطان پروستات

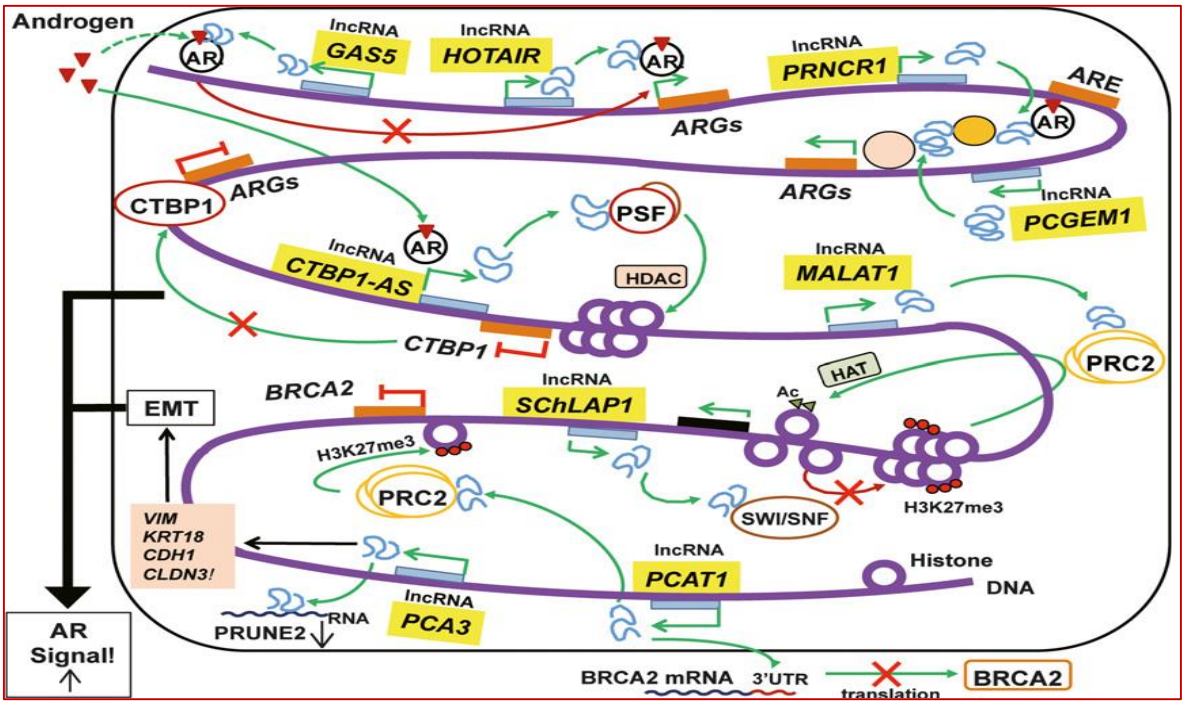
LncRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی در سرطان پروستات هستند. PCA3 (prostate cancer antigen 3) یکی از معروف‌ترین نشانگرهای زیستی سرطان پروستات است که در سال ۱۹۹۹ درنتیجه آنالیز بافت‌های پروستات و سلول‌های بنیادی کشف شد (۱۳). در بیش از ۹۵٪ سرطان‌های پروستات نسبت به بافت‌های غیر مجاری مجاور، بیان آن ۶۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر نشان داده شده است که در سایر سرطان‌ها قابل‌شناسایی نیست. از بین رفتن PCA3 باعث مهار سیگنالینگ AR، رشد و زنده ماندن سلول می‌شود که نشان می‌دهد بیان بیش‌ازحد PCA3 می‌تواند سیگنالینگ AR را در سلول‌های تومور تنظیم کند. حذف PCA3 منجر به تعدیل جزئی در نشانگرهای اپیتلیال از قبیل E-cadherin، claudin-3 و cytokeratin-18 می‌شود به‌طوری‌که مقادیر زیادی از نشانگر مزانشیمی vimentin را کاهش می‌دهد (۱۴). PCA3 همچنین بیان ژن‌های مهم مربوط به سرطان در فرآیند آپوپتوزیس، رگ زایی، انتقال پیام و چسبندگی سلولی را تنظیم می‌کند (۱۴). علاوه بر این، در یک مدل کارآمد برای عملکرد PCA3 پیشنهاد شده است که در آن، PCA3 به‌عنوان آنکوژن غالب منفی عمل می‌کند که میزان prune homolog 2 (PRUNE2) را از طریق فرآیند ویرایش RNA با تشکیل PRUNE2 کاهش می‌دهد (۱۵). در تشخیص سرطان پروستات، ارزیابی ترکیبی PCA3 ادراری و ژن فیوژن TMPRSS2-ERG در مقایسه با سطح سرمی PSA کارایی بیشتری دارد، به‌طوری‌که منجر به کاهش قابل‌توجهی از انجام بیوپسی‌های غیرضروری پروستات می‌شود.

مکانیسم‌های اپی ژنتیک lncRNAها در سرطان پروستات.

خلاصه‌ای از نقش‌های عملکردی lncRNAها در سرطان پروستات نشان داده شده است. CLDN3 (claudin 3); (ARE); androgen-regulated genes Androgen responsive (ARG); BReast CAncer gene (BRCA2); cadherin 1 (CDH1); CTBP1-AS (CTBP1 Antisense RNA); HDACs (Histone deacetylases); EMT (pithelial-mesenchymal transition); HATs (Histone acetyltransferases); SCHLAP1 (SWI/SNF complex antagonist associated with prostate cancer 1); SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermentable); VIM (Vimentin); PRC2 (polycomb repressive complex 2); PCAT1 (Prostate Cancer Associated Transcript 1); MALAT1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1); KRT18 (Keratin 18)) (شکل ۲) .

SCHLAP1 (SWI/SNF complex antagonist associated with prostate cancer 1)

یک lncRNA اختصاصی سرطان پروستات است که به‌شدت در ۱۵ تا ۳۰ درصد از سرطان‌های متاستاتیک بیان می‌شود (۱۶). بیان SCHLAP1 موجب افزایش تهاجم تومور و متاستاز از طریق برهمکنش بااتصال کمپلکس SWI/SNF می‌شود. مطالعات SCHLAP1 را به‌عنوان یکی از بهترین ژن‌های تشخیصی در سرطان پروستات معرفی کرده و کاربرد بالینی SCHLAP1 را به‌عنوان نشانگر زیستی در ادرار و بافت نشان داده‌اند (۱۷، ۱۸).



شکل ۲- مکانیسم‌های اپی ژنتیک lncRNAها در سرطان پروستات.

(Sprouty4-Intron 1) SPRY4-IT1

یکی از lncRNAها است که در سلول‌های PC3 و در نمونه‌های بیمار نسبت به سلول‌های اپیتلیال خوش‌خیم و بافت‌های طبیعی پروستات ترکیب شده است (۱۹). SPRY4-IT1 در تمام نمونه‌های سرطانی پروستات با نمرات Gleason مختلف (۶-۱۰) تشخیص داده شده است (۱۹).

رونوشت SPRY4-IT1 در speakleهای هسته وجود دارد و کنترل‌کننده فسفریلاسیون پروتئین‌های خانواده SR (serine/arginine-rich) درگیر در فرایند پردازش متناوب mRNA است. این lncRNA میزان خروجی mRNA مولکول‌های دخیل در فرایندهای سرطان‌زایی و متاستاز، ازجمله عامل‌های درگیر چرخه سلولی، آسیب DNA و متابولیسم (CDK7، B-MYB و SAT1)، مسیر پیام‌رسانی WNT (CAMK2B و HMG2L1) و سازمان‌دهی اسکلت خارج سلولی (ARHGEF1) را کنترل می‌کند (۲۰-۲۲).

(Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1) MALAT1

نتایج حاصل از چندین مطالعه، نمایانگر نقش MALAT-1 در پردازش پس از رونویسی ژن‌های درگیر در راه‌اندازی و پیش برد آبشار متاستاز هستند (۲۳، ۲۴). مطالعات اخیر نشان داده که MALAT1 همچنین در سایر سرطان‌های انسانی، ازجمله پستان، پانکراس، روده بزرگ، پروستات و کبد بیشتر بیان شده است (۲۵، ۲۶). در مطالعه‌ای که در مقایسه بابیان MALAT1 در نمونه‌های ادراری بیماران مبتلابه سرطان پروستات بیوپسی مثبت و بیوپسی منفی صورت گرفت، نشان داده شد که lncRNA در نمونه بیوپسی مثبت به‌طور قابل‌توجهی بالاتر است (۲۷). MALAT1 را می‌توان در خون بیماران تشخیص داد که به‌عنوان نشانگر تشخیصی در سرطان پروستات عمل می‌کند (۲۸).

(TRPM2 Antisense RNA) TRPM2-AS

یک lncRNAای است که از رشته متقابل ژن TRPM2 رونویسی می‌شود و در سرطان پروستات بیان می‌گردد (۲۹). در شرایط آزمایشگاهی، حذف TRPM2-AS منجر به مرگ سلولی سرطان پروستات و فعال شدن ژن TRPM2 می‌شود. TRPM2-AS بیان تعداد زیادی از ژن‌های دخیل در کنترل بقاء سلولی و پاسخ پروتئین‌های مختص چرخه سلولی را در سلول‌های سرطانی پروستات تنظیم می‌کند (۳۰).

(Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1) NEAT1

یک lncRNA لازم در تشکیل هسته سلول است که به‌عنوان گیرنده استروژن a (ER-a) شناسایی شده است (۳۱) که با افزایش بیان در سرطان پروستات در مقایسه با بافت‌های نرمال،

lncRNAهای دیگر را تنظیم می‌کند (۳۲). NEAT1، با نقش انکوژنی در سرطان پروستات، از طریق برهمکنش با پروموتورهای ژن‌های مرتبط با سرطان پروستات عمل می‌کند. علاوه براین، در سرطان پروستات سطوح بالایی از NEAT1 وجود دارد که به انتاگونیست‌های اندروژن غیر حساس است که این نشان‌دهنده نقش بسیار مهم NEAT1 در سرطان پروستات است.

LncRNAهای مرتبط با سیگنالینگ AR، گیرنده آندروژن (AR) نقشی مهمی در آبشار انکوژن ایفا می‌کند که موجب تحریک پیشرفت سرطان پروستات می‌گردد (۳۳). در حقیقت، نقطه اصلی درمان سرطان پروستات، درمان از طریق مهار عملکرد آندروژن (ADT) است (۳۴).

(*CTBP1* Antisense RNA) *CTBP1-AS*

یک lncRNA تنظیم‌شده با آندروژن است که موجب تسهیل فعالیت AR می‌شود و از طریق استفاده از دی استیل، از هیستون و به‌وسیله فاکتور ویرایش مرتبط با PTB متصل به RNA برای هدف‌یابی پروموتورهای ژن هدف عمل می‌کند. CTBP1-AS مانع از تکثیر سلول وابسته به آندروژن برون تنی و کاهش رشد تومور زنوگرافت درون تنی می‌شود. علاوه براین، افزایش بیان CTBP1-AS و کاهش بیان CTBP1 در نمونه‌های سرطان پروستات اولیه و متاستاتیک شناسایی شده است. بااین‌حال، در بافت‌های خوش‌خیم مشاهده نشده است که این دال بر این است که lncRNA نقش مستقیمی در پیشرفت سرطان پروستات ایفا می‌کند (۳۵).

دیگر lncRNAها نیز مستقیماً موجب تسهیل فعالیت AR در سرطان پروستات می‌شوند. PRNCR1 و PCGEM1 دو lncRNA می‌باشند که به AR متصل شده و موجب بهبود فعال‌سازی و تکثیر ژن به‌واسطه AR مستقل از لیگاند یا وابسته به لیگاند در سلول‌های سرطان پروستات می‌شود (۳۶، ۳۷).

(Prostate cancer gene expression marker 1) PCGEM1

یکی از lncRNAهایی است که در سرطان پروستات شناسایی‌شده و توسط آندروژن تنظیم می‌گردد (۳۸). PCGEM1 حداقل در نیمی از سرطان‌های پروستات بیان می‌شود و تجزیه‌وتحلیل عملکردی نقش متعددی مانند افزایش تکثیر سلولی و تشکیل کلونی را نشان می‌دهد (۳۹) PCGEM1 با تثبیت c-MYC از گسترش سلول سرطانی جلوگیری می‌کند (۴۰).

(Prostate Cancer Associated Non-Coding RNA 1) PRNCR1

یک RNA غیراختصاصی سرطان پروستات به شمار می‌رود که در ابتدا به‌عنوان یک‌رشته lncRNA رونویسی شده از 8q24 شناسایی شد (۴۱).

(Prostate Cancer Associated Transcript 1) PCAT1

یکی از lncRNA خاص سرطان پروستات است که در مهار رونویسی ژن‌های مرتبط با میتوز و چرخه سلول نقش دارد (۴۲). بیان PCAT1 ارتباط معکوسی با سطوح BRCA2 دارد (۴۳). PCAT1 موجب بهبود تکثیر سلول از طریق تداخل با تنظیم MYC از طریق miR-34a می‌شود (۴۴). مطالعات نشان داده‌اند که PCAT1 به منطقه ترجمه نشده ´3 ژن MYC متصل شده و موجب پیش‌گیری از تداخل توالی هدف miR-34a می‌شود. وقتی‌که PCAT1 خاموش می‌شود و یا زمانی که mi-RNA اختصاصی PCAT1 وارد سلول می‌شود، تثبیت MYC به مخاطره افتاده و این نشان می‌دهد که PCAT1 نقش پسا ترجمه‌ای مهمی در تنظیم MYC ایفا می‌کند (۴۴). دیگر اعضای خانواده PCAT، PCAT6، PCAT 7 و PCAT 18 هستند که از پیشرفت تومور به‌وسیله مدولاسیون سیگنالینگ AR، پیشگیری می‌کنند (۱۱، ۴۵). بیان PCAT6 و PCAT7 در سرطان پروستات اولیه و متاستاتیک بالاتر بوده و نابودی siRNA باعث کاهش رشد سلول در هر یک از آن‌ها می‌شود (۴۶). PCAT18 lncRNA برای پروستات بسیار اختصاصی بوده و در بافت‌های سرطانی پروستات متاستاتیک بیان می‌شود. سطح بیان PCAT18 توسط AR signaling تنظیم می‌شود (۴۷). واسطه siRNA از PCAT18 مجزا بوده و همچنین رشد سلول را نیز کاهش می‌دهد.

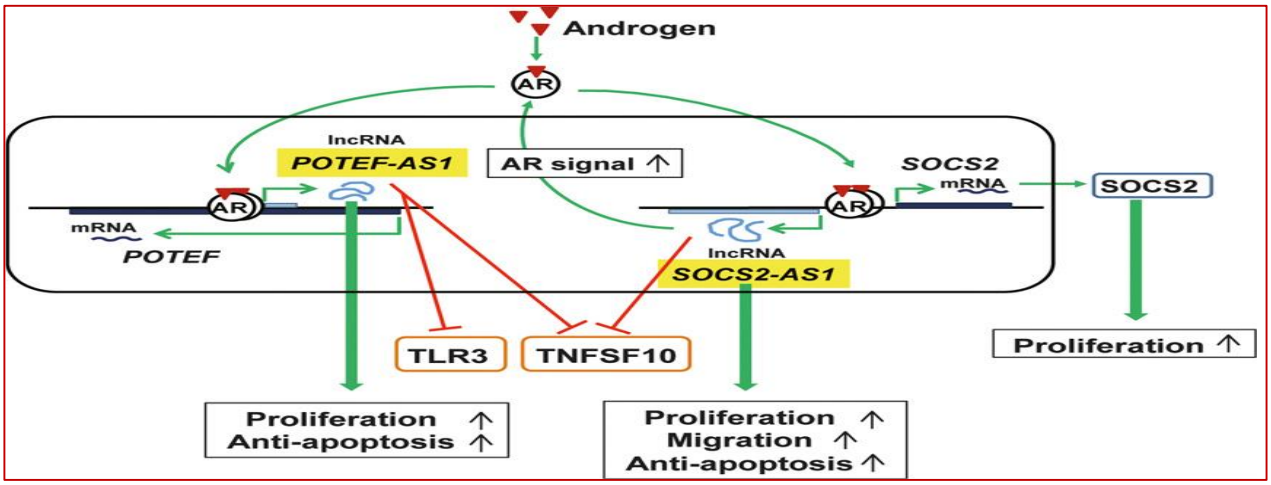
(HOX Transcript Antisense RNA) HOTAIR

یک lncRNA شناخته‌شده است که نقش مهمی در چندین نوع سرطان دارد (۴۸-۵۵). HOTAIR یک lncRNA با نقش بحرانی در تنظیم اپی ژنتیکی سرطان دارد. مطالعات نشان داده‌اند که HOTAIR، بیان ژن‌های HOX انسانی را به‌صورت trans در یک مقیاس گسترده ژنومی و به‌واسطه همراهی با مجموعه‌های تغییردهنده کروماتین شامل PRC2، LSDI و COREST/REST تنظیم می‌کند (۵۶، ۵۷). مجموعه LSD1/COREST لیزین ۴ هیستون H3 را دمتیله می‌کند و PRC2 عمل متیله کردن لیزین ۲۷ هیستون H3 را انجام

می‌دهد. این رویدادها موجب غیرفعال شدن ژن‌های هدف HOTAIR می‌شوند (۵۷). بیان بیش‌ازحد HOTAIR باعث افزایش رشد و تهاجم سلول‌های سرطانی پروستات می‌شود.

(SOCS2 Antisense RNA 1) SOCS2-AS1

واقع در رشته antisense SOCS2 است. بیان SOCS2-AS1 و SOCS2 وابسته به آندروژن است.SOCS2-AS1 که به‌شدت در سلول‌های مدل CRPC بیان می‌شود، رشد سلول‌های وابسته به



شکل ۳- LncRNAهای تنظیم‌شده اندروژن، SOCS2-AS1 و POTEF-AS1 باعث افزایش رشد سلول‌های سرطان پروستات می‌شوند. SOCS2-AS1 و SOCS2 ناشی از آندروژن باعث رشد سلول‌ها می‌شود. علاوه بر این، SOCS2-AS1 فعال کردن واسطه‌های آندروژن برای افزایش رشد سلول، مهاجرت و سیگنال‌های ضد آپوپتوزیس، سرکوب ژن‌ها، همراه با مسیر آپوپتوزیس است. POTEFAS1، ژن‌های مرتبط با receptor (مانند TLR)، مسیرهای سیگنالینگ و آپوپتوزیس را تحریک می‌کند، باعث رشد سلول‌ها و مهار آپوپتوزیس می‌شود.

کاستراسیون و وابسته به آندروژن را افزایش داده و آپوپتوزیس را مهار می‌کند. علاوه بر این، SOCS2-AS1 باعث تقویت سیگنال‌های آندروژن توسط تعدیل کنترل اپی ژنتیک برای ژن‌های هدف AR ازجمله TNFSF10 می‌شود که نشان می‌دهد SOCS2-AS1 نقش مهمی در ایجاد سرطان پروستات مقاوم به کاستاریک با سرکوب آپوپتوزیس دارد (۵۸) (شکل ۳).

(POTE Ankyrin Domain Family Member F) POTEF

اخیراً یکی دیگر از LNCRNA وابسته به AR شناسایی‌شده که از رشته antisense در سرطان‌های پروستات، تخمدان و بیضه رونویسی شده است (۵۹). POTEF یکی از پروتئین‌های کدگذاری شده توسط ژن‌های خانواده POTE است که به ترتیب در پروستات، تخمدان، بیضه و جفت بیان می‌شود (۶۰). POTEF-AS1 باعث افزایش رشد سلولی، مهار آپوپتوزیس و ژن‌های سرکوب‌شده مرتبط با مسیرهای TLR سیگنالینگ و آپوپتوزیس در سلول‌های LNCaP می‌شود. این امر نشان می‌دهد که POTEF-AS1 نقش کلیدی در تحریک سرطان با سرکوب سیگنال TLR بازی می‌کند (۵۹) (شکل ۳).

(Growth Arrest Specific 5) GAS5

یک LncRNA سرکوب‌کننده توموری است که باعث آپوپتوزیس می‌شود و عمل AR را با جداسازی پیچیده آندروژن و جلوگیری از اتصال پیچیده به ژن‌های هدف، سرکوب می‌کند (۶۱). زمانی که سلول‌های سرطانی پروستات مقاوم به کاستر را به دست می‌آورند سطح بیان آن کاهش می‌یابد (۶۲). اخیراً، تنظیم بیان GAS5 توسط مهارکننده mTOR در سلول‌های سرطانی پروستات نشان داده شد. چندین مهارکننده mTOR باعث افزایش بیان سلولی GAS5 شده و رشد سلولی را در AR مثبت LNCaP و سلول‌های RV1۲۲ مهار می‌کند. درحالی‌که خاموش کردن GAS5 در این سلول‌ها، حساسیت به مهارکننده‌های mTOR را کاهش می‌دهد (۶۳). در مراحل اولیه سرطان پروستات، مهارکننده‌های mTOR ممکن است برای افزایش سطح GAS5 برای افزایش آپوپتوزیس سلولی استفاده شوند.

(Imprinted maternally expressed transcript) H19

یکی از قدیمی‌ترین lncRNA شناخته‌شده است که ژن آن تنها چند صد کیلو باز از جایگاه KCNQ1OT1 فاصله دارد و در کنار ژن عامل رشد شبه انسولین ۲ (IGF2) قرار دارد (۶۴). بیان دو آللی H19 با کاهش رشد و بیان دو آللی IGF2 با افزایش بیش‌ازاندازه رشد جنین همراه شده است. بنابراین سازوکارهای

ایجادکننده تعادل بیانی بین این دو عامل، نقش چشم‌گیری در روند تکوین طبیعی جنین ایفا می‌کند (۶۵). H19 بیان P53 را در سلول تحت تأثیر قرار می‌دهد. این lncRNA دارای چهار ناحیه‌ی اتصال به miR- let-7 شامل let7a، let7b، let7g و let7i است که در تنظیم عملکرد آن نقش دارند (۶۶، ۶۷). H19 در سرطان پروستات متاستاتیک، نقش سرکوب‌کننده تومور را با سرکوب کردن اثرات TGFb1 ایفا می‌کند. H19 و H19 مشتق شده از miR-675 هر دو به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های سرطان پروستات متاستاتیک در مقایسه با سلول‌های سرطانی پروستات غیر متاستاتیک کاهش‌یافته است (۶۸). افزایش H19 باعث افزایش سطح miR-675 و مهاجرت سلول‌های سرکوب‌شده می‌شود. علاوه بر این، miR-675 ترجمه TGFb1 را بااتصال مستقیم به 3UTR سرکوب می‌کند.

(prostate cancer associated transcript 29) PCAT29

یک lncRNA مهارشده با اندروژن واقع در kb ۲۰ بر روی کروموزوم 15q23 است. با تحریک اندروژن، AR به پرو موترهای lncRNA برای مهار رونویسی آن‌ها متصل می‌شود. بیان پایین PCAT29 با پیامدهای تشخیصی ضعیفی در بیماران سرطان پروستات ارتباط دارد. سرطان‌های درمان شده با ADT، سطوح بالاتری از PCAT29 را نشان می‌دهد که این lncRNA نقش مهمی در تسهیل Mcrpc ایفا می‌کند (۶۹).

(Long intergenic noncoding RNA-p21) lincRNA-p21

به‌عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های مهم در عملکرد p53 در تنظیم چرخه سلولی در سرطان مطرح شده است. lincRNA-p21 از طریق P53 تنظیم‌شده و به‌عنوان یک مهارکننده در پاسخ‌های رونوشتی وابسته به P53 از طریق ارتباط فیزیکی با hnRNP-K عمل می‌کند (۷۰، ۷۱). از دیدگاه عملکردی، lincRNA-p21 برای آپوپتوزیس به‌واسطه P53 در پاسخ به آسیب به DNA اهمیت دارد. lincRNA-p21 از hnRNP-K در cis برای بهبود رونویسی وابسته به p53 p21 استفاده می‌کند که یک تنظیم‌کننده نقطه بازرسی شناخته‌شده در مسیر p53 است (۷۲). فقدان lincRNA-p21، نقطه بازرسی G1.S را به خطر انداخته و منجر به افزایش تکثیر می‌شود.

(Colon Cancer Associated Transcript 2) CAT2

یک lncRNA است که به دنبال فعال شدن مسیر پیام‌رسانی WNT، ورود β- کاتنین به هسته و همراه شدن آن با عامل TCFL72 بیان می‌شود. بررسی‌ها نشان داده است که وجود چندشکلی rs6983267 GG در ژن کد کننده CCAT2، موجب افزایش بیان این رونوشت نسبت به حالت rs6983267 TT می‌گردد. افزایش بیان CCAT2، با افزایش بیان ژن‌های هدف پایین‌دست ازجمله MYC همراه است و از طرفی نیز بر فعالیت مسیر پیام‌رسانی WNT تأثیر بازخوردی مثبت دارد. سطوح افزایش‌یافته MYC، موجب افزایش بیان اهداف پایین‌دست آن، شامل miR20a و miR17HG می‌شود که میانجی گرهای متاستاز هستند و نقش مهمی در تقویت بروز فنوتیپ متاستاز ایفا می‌کنند (۷۳).

(long non-coding RNA (lncRNA)-activated by TGF-β) lncRNA-ATB

این مولکول موجب بهبود انتقال مزانشیمی به اپیتلیال شده و درنهایت موجب پیشرفت سرطان و متاستاز سرطان می‌شود (۷۴). بیان بالای lncRNA-ATB با بقاء کل در پروتئین HCC همبستگی دارد. lncRNA-ATB با چندین miR-200s برهمکنش داشته و نقش مهمی در مهار EMT ایفا می‌کند. افزایش بیان lncRNA-ATB منجر به کاهش سطوح miR-200 شده و این نشان می‌دهد که lncRNA-ATB به‌عنوان یک ریز RNA عمل می‌کند. مطالعات زنوگرافت درون تنی نشان داده‌اند که موتاسیون مکان‌های هدف miR-200 بر روی lncRNA-ATB موجب کاهش فراوانی سلول‌های تومور در موش می‌شود (۷۴). (جدول ۱)

بحث

کاربردهای بالینی lncRNAها و محدودیت‌ها

LncRNAها درنتیجه‌ی سطوح بیان پایین و همچنین حفاظت ضعیف و خاصیت بالای بافت/سلول، دارای مولکول‌های RNA نامشخص می‌باشند (۷۵). در تشخیص سرطان پروستات، اولویت اصلی شناسایی شناساگرهای زیستی جدید است (۷۶). درحالی‌که بسیاری از مطالعات بر روی نقش درونی سلول‌های lncRNAها متمرکزشده است، توجه بیشتری به نقش بالقوه lncRNAهای در گردش خون و خارج از سلولی وجود دارد. PCA3 اداری در حال حاضر به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان نشانگر برای تشخیص سرطان پروستات استفاده می‌شود و توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأییدشده است (۷۷). اندازه‌گیری PCA3 نشان داد که حساسیت آزمایش PSA سرم نسبت به معاینه رکتوم دیجیتال برتری دارد و مختص تشخیص سرطان پروستات است (۷۸، ۷۹). بااین‌حال، استفاده از آن به‌عنوان یک

جدول ۱- نقش LncRNA در سرطان پروستات

رفرنس	کاربرد در سرطان پروستات	نقش	کاربرد بالینی	موقعیت	لکوس	نام	LncRNAs	بیان ژن
۱۴-۱۶	Enhances AR signaling, cell growth and viability. Regulates the expression of important cancer-related genes	Biomarker	Diagnosis	Urine	Ch9q21.2	Prostate cancer antigen 3	PCA3	↑
۱۷-۱۹	Overexpression is associated with risk of biochemical recurrence, metastasis and ,clinical progression PCa-specific mortality	Biomarker/ Oncogene	Prognosis	Tissues	Chr2q31.3	Second chromosome locus associated with prostate-1	SChLAP1	↑
۲۰	siRNA knockdown inhibits cell proliferation and invasion, and increases apoptosis	Biomarker			ch 5q31.3	SPRY4 intronic transcript 1	SPRY4-IT1	↑
۲۱-۲۹	Overexpression is associated with indicators of poor prognosis. Binds to EZH2 to enhance migration and invasion	Biomarker / Oncogene	Diagnosis	Tissues, urinary	Chr11q13.1	Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1	MALAT1	↑
۳۱،۳۰	Transcribed from the antisense strand of TRPM2, which is activated with TMPR2-AS knockdown. Overexpression associated with poor prognosis	Biomarker			Ch 21q22.3	TRPM2 antisense RNA	TRPM2-AS	↑
۳۳،۳۲	Expression associated with PCa cell progression. Alters the epigenetic status of target genes to drive oncogenic growth	Biomarker	Prognosis	Tissues	ch11q13.1	Nuclear enriched abundant transcript 1	NEAT1	↑
۳۹-۴۱	Promotes cell proliferation by regulating c-Myc	AR-related	Risk prediction	Tissues	Chr2q32	Prostate cancer gene expression marker 1	PCGEM1	↑
۴۲،۳۷	Associated with prostate cancer susceptibility. siRNA knockdown attenuates cell viability and AR activity. Could be involved in prostate carcinogenesis through AR	AR-related	Risk prediction	Tissues	Chr8q24.21	prostate cancer associated non-coding RNA 1	PRNCR1	↑
۴۵،۴۳	Upregulated in high-grade localized and metastatic PCa. Promotes cell proliferation by regulating c-Myc. Represses BRCA2	AR-related	Risk prediction	Tissues, plasma	Chr8q24.21	Prostate cancer associated transcript 1	PCAT1	↑
۴۷	Predictive of tumor progression by AR signaling. Overexpressed in primary and metastatic PCa. siRNA-mediated knockdown reduces cell growth	AR-related		Tissues, plasma	ch1q32.1 ch9q22.32		PCAT6 PCAT7	↑ ↑
۴۸	Predictive of tumor progression by AR signaling. Metastatic PCa .specific. Induced by AR siRNA-mediated knockdown reduces cell growth	AR-related		Tissues, plasma	Chr18q11.2		PCAT18	↑
۳۶	Transcribed from the antisense strand of CTBP1. Promotes castration-resistant prostate tumor growth by regulating epigenetically cancer-associated genes	AR-related			Chr4p16.3	CTBP1 antisense RNA	CTBP1-AS	↑
۴۹-۵۸	Repressed by androgen and upregulated in CRPC after deprivation therapies. Binds to AR to prevent its degradation. Overexpression increases cell growth and invasion	AR-related	Prognosis	Tissues	12q13.13	HOX transcript antisense RNA	HOTAIR	↑

ادامه‌ی جدول ۱

↑	SOCS2-AS1	SOCS2 antisense RNA 1	12q22			AR-related	Transcribed from the antisense strand of SOCS2. Promotes cell proliferation, migration and anti-apoptosis.	۵۹
↑	POTEF-AS1					AR-related	Transcribed from the antisense strand of POTEF. Promotes cell proliferation and antiapoptosis	۶۰،۶۱
↓	GAS5	Growth arrest specific 5	Chr1q25	Tissues	Prognosis	Tumor suppressor	Represses AR action and promotes apoptosis. Downregulated in CRPC. Reciprocal regulation of GAS5 levels and mTOR inhibitor action	۶۲-۶۴
↓	H19		Chr11p11.5			Tumor Suppressor	Upregulation of H19 represses cell migration. H19-derived miR-675 targets TGFb1 to repress cell migration	۶۵-۶۹
↓	PCAT29	Prostate cancer associated transcript29	15q23	Tissues	Prognosis	Tumor Suppressor	First AR-repressed lncRNA that functions as a tumor suppressor. Low PCAT29 expression correlated with poor prognostic outcomes. Overexpression suppresses cell growth and metastasis	۷۵
↑	CCAT2	colon cancer associated transcript 2	8q24.21	Tissues	Prognosis	Oncogene	High CCAT2 expression level had poorer overall survival and progression-free survival	۷۴
↑	LncRNA-ATB			Tissues	Prognosis	Oncogene	High lncRNA-ATB expression may be an independent prognostic factor for biochemical recurrence (BCR)-free survival in prostate cancer patients.	۷۵

آزمایش اولیه یا برای تشخیص سرطان پروستات با درجه بالا در حال بررسی است (۸۰). روش‌های دیگر برای تشخیص سرطان پروستات با استفاده از LncRNAها مانند MD-mini-RNA مشتق شده از MALAT1 توسعه‌یافته‌اند (۸۱). MD-mini-RNA پلاسما به‌منظور افزایش دقت در تشخیص بیوپسی پروستات در بیماران با سطوح PSA بالا (<۴ نانوگرم در میلی‌لیتر) بهبود یافته است. این lncRNAهای در گردش خون نشان می‌دهد که نشانگرهای غیرتهاجمی در طیف وسیعی از بیماری‌ها و حالت‌های فیزیولوژیکی تغییر می‌کنند (۸۲، ۸۳).

انتشار سلولی RNA در گردش خون ممکن است با یک آسیب بافتی خاص و یا تغییر شکل و یا سیگنالینگ بین سلولی بالقوه همراه باشد. برای اتخاذ lncRNA در گردش خون در بالین، جنبه‌هایی از قبیل نرمال‌سازی و جمع‌آوری نمونه، استخراج lncRNA، انتخاب کنترل درونی، ارزیابی کیفیت و تجزیه‌وتحلیل داده‌های کمی موردبررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

اولویت اصلی تحقیق درزمینه‌ی بالینی سرطان پروستات، شناسایی نشانگرهای جدید است که به‌طور قابل‌اعتمادی بین بیماران خوش‌خیم و بدخیم که نیاز به درمان قطعی دارند، متمایز کند. شواهد قوی دال بر اهمیت lncRNAها در سرطان پروستات ارائه‌شده است و اکنون چالش این است که lncRNAها به‌طور قابل‌توجهی با تغییرات انکوژنیک مرتبط هستند. اگرچه مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اندازه‌گیری رونوشت در نمونه‌های بالینی می‌تواند پیش‌آگهی سرطان‌ها را بهبود بخشد. شناسایی مکانیسم‌های مولکولی که منجر به سرطان پروستات می‌شود، در تعیین معیارهای درمانی در زمان تشخیص بهبود خواهد بخشید. ازاین‌رو، PCA3 به‌عنوان یک تست روتین در تشخیص سرطان

پروستات مورداستفاده قرار گرفته است. از طرفی سایر مولکول‌ها از قبیل MALAT1، SCHLAP1، GAS5، lincRNA-p21 و PCAT18 در مایعات بیولوژیکی‌ای از قبیل پلاسما، سرم و یا ادرار به‌منظور تشخیص سرطان پروستات قابل‌تشخیص می‌باشند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر در تأمین دسترسی به منابع علمی قدردانی و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1.Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics,2002. CA Cancer J Clin. 2002 Jan-Feb;52(1):23-47.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):981-90.
3. Strope SA, Andriole GL. Prostate cancer screening: current status and future perspectives. Nature reviews Urology. 2010;7(9):487-93.
4. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol.2013;10:472–84.
5. Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA. Long non-coding RNAs and cancer: A new frontier of translational research? Oncogene 2012; 31: 4577–87.
6. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the encode pilot project. Nature. 2007 Jun 14;447(7146):799-816.
7. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. Nature. 2012 Sep 6;489(7414):101-8.
8. Feng S, Yao J, Chen Y, Geng P, Zhang H, Ma X, et al. Expression and functional role of reprogramming -related long noncoding RNA (lincRNA-ROR) in glioma.J Mol Neurosci. 2015 Jul;56(3):623-30.
9. Hu L, Wu Y, Tan D, Meng H, Wang K, Bai Y, et al. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. Journal of experimental & clinical cancer research: 2015; 34(1): 7.
10. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature. 2013 Oct 17;502(7471):333-9.
11. Aalijahan H, Ghorbian S. Long non-coding RNAs and cervical cancer. Experimental and molecular pathology. 2019;106:7-16.
12. Abdollahzadeh S, Ghorbian S. Association of the study between LncRNA-H19 gene polymorphisms with the risk of breast cancer. Journal of Clinical Laboratory Analysis.0(0):e22826.
13. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate -specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. 1999 Dec 1;59(23):5975-9.
14. Lemos AE, Ferreira LB, Batoreu NM, de Freitas PP, Bonamino MH, Gimba ER. PCA3 long noncoding RNA modulates the expression of key cancerrelated genes in LNCaP prostate cancer cells. Tumour Biol 2016; 37: 11339 –48.
15. Salameh A, Lee AK, Cardo-Vila M, Nunes DN, Efstathiou E, Staquicini FI, et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jul 7;112(27):8403-8.
16. Prensner JR, Iyer MK, Sahu A, Asangani IA, Cao Q, Patel L, et al.The long noncoding RNA SChLAP1 promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI /SNF complex. Nat Genet. 2013 Nov; 45(11): 1392–8.
17. Prensner JR, Zhao S, Erho N, Schipper M, Iyer MK, Dhanasekaran SM, et al. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: a multi-institutional high-throughput analysis of SChLAP1. Lancet Oncol. 2014 Dec;15(13):1469-80.
18. Bottcher R, Hoogland AM, Dits N, Verhoef EI, Kweldam Ch, Waranecki P, et al. Novel long non-coding RNAs are specific diagnostic and prognostic markers for prostate cancer .Oncotarget. 2015 Feb; 6(6): 4036–50.
19. Lee B, Mazar J, Aftab MN, Qi F, Shelley J, Li JL, et al. Long noncoding RNAs as putative biomarkers for prostate cancer detection J Mol Diagn. 2014 Nov;16(6):615-26.
20. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, 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 Sep 11;22(39):8031-41.
21. Sanford JR, Wang X, Mort M, Vanduyn N, Cooper DN, Mooney SD, et al. Splicing factor SFRS1 recognizes a functionally diverse landscape of RNA transcripts. Genome Res. 2009 Mar;19(3):381-94.

22. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. Mol Cell. 2010 Sep 24;39(6):925-38.
23. Watson AP, Egland KA. Pathways to personalized medicine forbreast and prostate cancers:emerging diagnostic methods and prognostic biomarkers. S D Med 2010; 63:247–53.
24. Menghi F, Jacques TS, Barenco M, Schwalbe EC, Clifford SC, Hubank M,et al. Genome-wide analysis of alternative splicing in medulloblastoma identifies splicing patterns characteristic of normal cerebel- lar development. Cancer Res.2011; 71:2045–55.
25. Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. Oncogene. 2007 Feb 8;26(6):851-8.
26. Konishi H, Ichikawa D, Yamamoto Y, Arita T, Shoda K, Hiramoto H, et al. Plasma level of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 is associated with liver damage and predicts development of hepatocellular carcinoma. Cancer Sci. 2016 Feb;107(2):149-54.
27. Wang F, Ren S, Chen R, Lu J, Shi X, Zhu Y, et al. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer. Oncotarget. 2014 Nov 30;5(22):11091-102.
28. Ren S, Wang F, Shen J, Sun Y, Xu W, Lu J, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 derived miniRNA as a novel plasma-based biomarker for diagnosing prostate cancer. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(13):2949-59.
29. Orfanelli U, Jachetti E, Chiacchiera F, Grioni M, Brambilla P, Briganti A, et al. Antisense transcription at the TRPM2 locus as a novel prognostic marker and therapeutic target in prostate cancer. Oncogene. 2015 Apr 16;34(16):2094-102.
30. Lavorgna G, Chiacchiera F, Briganti A, Montorsi F, Pasini D, Salonia A. Expression-profiling of apoptosis induced by ablation of the long ncRNA TRPM2-AS in prostate cancer cell. Genom Data. 2014 Nov 7;3:4-5.
31. Clemson CM, Hutchinson JN, Sara SA, Ensminger AW, Fox AH, Chess A, et al. An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles. Mol Cell. 2009 Mar 27;33(6):717-26.
32. Chakravarty D, Sboner A, Nair SS, Giannopoulou E, Li R, Hennig S,et al. The oestrogen receptor alpharegulated lncRNA NEAT1 is a critical modulator of prostate cancer Nat Commun. 2014 Nov 21;5:5383.
33. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C,et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. Nat Genet. 1995 Apr;9(4):401-6.
34. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA. 2005 Jul 13;294(2):238-44.
35. Takayama K, Horie-Inoue K, Katayama S, Suzuki T, Tsutsumi S, Ikeda K, et al. Androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS promotes prostate cancer. EMBO J. 2013 Jun 12; 32(12): 1665–1680.
36. Yang L, Lin C, Jin C, Yang JC, Tanasa B, Li W, et al. lncRNA-dependent mechanisms of androgenreceptor-regulated gene activation programs. Nature. 2013 Aug 29;500(7464):598-602.
37. Prensner JR, Sahu A, Iyer MK, Malik R, Chandler B, Asangani IA, et al. The IncRNAs PCGEM1 and PRNCR1 are not implicated in castration resistant prostate cancer. Oncotarget. 2014 Mar 30;5(6):1434-8.
38. Srikantan V, Zou Z, Petrovics G, Xu L, Augustus M, Davis L, et al. PCGEM1, a prostate-specific gene, is overexpressed in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct 24;97(22):12216-21.
39. Petrovics G, Zhang W, Makarem M, Street JP, Connelly R, Sun L, et al. Elevated expression of PCGEM1, a prostate-specific gene with cell growth-promoting function, is associated with high-risk prostate cancer patients Oncogene. 2004 Jan 15;23(2):605-11.
40. Hung CL, Wang LY, Yu YL, Chen HW, Srivastava S, Petrovics G, et al. A long noncoding RNA connects c-Myc to tumor metabolism Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Dec 30;111(52):18697-702.
41. Chung S, Nakagawa H, Uemura M, Piao L, Ashikawa K, Hosono N, et al. Association of a novel long noncoding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. Cancer Sci. 2011 Jan;102(1):245-52.
42. Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, Dhanasekaran SM, Cao Q, Brenner JC, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. Nat Biotechnol. 2011 Jul 31;29(8):742-9.
43. Prensner JR, Chen W, Iyer MK, Cao Q, Ma T, Han S, et al. PCAT-1, a long noncoding RNA,regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer. Cancer Res. 2014 Mar 15;74(6):1651-60.
44. Prensner JR, Chen W, Han S, Iyer MK, Cao Q, Kothari V, et al. The long non-coding RNA PCAT-1 promotes prostate cancer cell proliferation through cMyc. Neoplasia. 2014 Nov; 16(11): 900–908.
45. Rönnau CG, Verhaegh GW, Luna-Velez MV, Schalken JA. Noncoding RNAs as novel biomarkers in prostate cancer. Biomed Res Int. 2014; 2014: 591703.
46. Du Z, Fei T, Verhaak RG, Su Z, Zhang Y, Brown M, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer. Nat Struct Mol Biol. 2013 Jul;20(7):908-13.
47. Crea F, Watahiki A, Quagliata L, Xue H, Pikor L, Parolia A, et al. Identification of a long non-coding RNA as a novel biomarker and potential therapeutic target for

metastatic prostate cancer. Oncotarget. 2014 Feb 15;5(3):764-74.
48. Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010 Apr 15;464(7291):1071-6.
49. Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. Cancer Res. 2011 Oct 15;71(20):6320-6.
50. Geng YJ, Xie SL, Li Q, Ma J, Wang GY. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. J Int Med Res. 2011;39(6):2119-28.
51. Niinuma T, Suzuki H, Nojima M, Nosho K, Yamamoto H, Takamaru H, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res. 2012 Mar 1;72(5):1126-36.
52. Li D, Feng J, Wu T, Wang Y, Sun Y, Ren J, et al. Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates PTEN methylation in laryngeal squamous cell carcinoma. Am J Pathol. 2013 Jan;182(1):64-70.
53. Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. Oncogene. 2013 Mar 28;32(13):1616-25.
54. Nie Y1, Liu X, Qu S, Song E, Zou H, Gong C. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival. Cancer Sci. 2013 Apr;104(4):458-64.
55. Ge XS, Ma HJ, Zheng XH, Ruan HL, Liao XY, Xue WQ, et al. HOTAIR, a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma, inhibits WIF-1 expression and activates Wnt pathway. Cancer Sci. 2013 Dec;104(12):1675-82.
56. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs Cell. 2007 Jun 29;129(7):1311-23.
57. Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. Science. 2010 Aug 6;329(5992):689-93.
58. Misawa A, Takayama K, Urano T, Inoue S. Androgen-induced long noncoding RNA (lncRNA) SOCS2-AS1 promotes cell growth and inhibits apoptosis in prostate cancer cells. J Biol Chem. 2016 Aug 19;291(34):17861-80.
59. Misawa A, Takayama K, Suzuki Y, Fujimura T, Homma Y, Inoue S. Androgen- induced lncRNA POTEF-AS1 regulates apoptosis related pathway to facilitate cell survival in prostate cancer cells. Cancer Sci. 2017 Mar; 108(3): 373–379.
60. Bera TK, Saint Fleur A, Lee Y, Kydd A, Hahn Y, Popescu NC, et al. POTE paralogs are induced and differentially expressed in many cancers. Cancer Res. 2006 Jan 1;66(1):52-6.
61. Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. Sci Signal. 2010 Feb 2;3(107):ra8.
62. Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines. Biochim Biophys Acta. 2013 Oct;1832(10):1613-23.
63. Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. Prostate. 2015 May;75(7):693-705.
64. Zemel S, Bartolomei MS, Tilghman SM. Physical linkage of two mammalian imprinted genes, H19 and insulin-like growth factor 2. Nat Genet. 1992 Sep;2(1):61-5.
65. Frevel MA, Sowerby SJ, Petersen GB, Reeve AE. Methylation sequencing analysis refines the region of H19 epimutation in Wilms tumor. J Biol Chem. 1999 Oct 8;274(41):29331-40.
66. Mattick JS. The genetic signatures of noncoding RNAs. PLoS Genet. 2009 Apr;5(4):e1000459.
67. Kallen AN, Zhou XB, Xu J, Qiao C, Ma J, Yan L, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs. Mol Cell. 2013 Oct 10;52(1):101-12.
68. Zhu M, Chen Q, Liu X, Sun Q, Zhao X, Deng R, et al. lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFB1. FEBS J. 2014 Aug;281(16):3766-75.
69. Malik R, Patel L, Prensner JR, Shi Y, Iyer M, Subramaniyan S, et al. The lncRNA PCAT29 inhibits oncogenic phenotypes in prostate cancer. Mol Cancer Res. 2014 Aug; 12(8): 1081–1087.
70. Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. Cell. 2010 Aug 6;142(3):409-19.
71. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang ZP, Chen C, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. Circulation. 2014 Oct 21;130(17):1452-1465.
72. Dimitrova N, Zamudio JR, Jong RM, Soukup D, Resnick R, Sarma K, et al. lincRNA-p21 activates p21 in cis to promote Polycomb target gene expression and to enforce the G1/S checkpoint. Mol Cell. 2014 Jun 5;54(5):777-90.
73. Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, et al. CCAT2, a novel non-coding RNA mapping to 8 q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. Genome Res. 2013 Sep;23(9):1446-61.

74. Yuan JH, Yang F, Wang F, Ma JZ, Guo YJ, Tao QF, et al. A long noncoding RNA activated by TGFbeta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. Cancer Cell. 2014 May 12;25(5):666-81.
75. Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs.Cell. 2009 Feb 20;136(4):629-41.
76. Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. Genetics. 2013 Mar;193(3):651-69.
77. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test:development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem. 2006 Jun;52(6):1089-95.
78. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. J Urol. 2009 Jun;181(6):2508-13; discussion 2513-4.
79. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intentupdate 2013. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):124-37.
80. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic testEur Urol. 2010 Oct;58(4):475-81.
81. Ren S, Wang F, Shen J, Sun Y, Xu W, Lu J, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 derived miniRNA as a novel plasma based biomarker for diagnosing prostate cancer. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(13):2949-59.
82. Tong YS, Wang XW, Zhou XL, Liu ZH, Yang TX, Shi WH, et al. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. Mol Cancer. 2015 Jan 21;14:3.
83. Zhou X, Yin C, Dang Y, Ye F, Zhang G. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer. Sci Rep. 2015; 5: 11516.

Review Article

The Roles of Long non-coding RNAs (lncRNA) in Prostate Cancer

Fouman Ajirloo P, Zaree A, Ghorbian S*

Departman of Molecular Genetic, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

Received: 17 Aug 2018 Accepted: 07 Jan 2019

Abstract

Background & Objective: Prostate cancer is a compound condition in which gene expression has altered. Several surveys have revealed that genetic components have been involved in prostate cancer progression. Findings proposed that they can modify a noteworthy portion of disposing of elements, which is associated to the developing prostate cancer in protein coding sequences. The purpose of this research was to indicate that there are many long non-coding RNAs with over 200 nucleotides length found in the human genome, which showed a significant role in the pathogenesis of prostate cancer.

Conclusion: The role of LncRNAs as tumor suppressors or oncogenes has been demonstrated in several types of cancers, including prostate cancer. Recent investigations have disclosed that LncRNAs transcripts play a pivotal role in the tumorigenesis.

Keywords: prostate cancer, long non-coding RNA, LncRNA

***Corresponding Author: Ghorbian Saeed,** Departman of Molecular Genetic, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran
E-mail: s_ghorbian@iau-ahar.ac.ir
http://orcid.org/0000-0003-0780-6323

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1187-1199