مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۹، شماره ۶/ بهمن و اسفند ۱۳۹۶/ ۱۱۳-۹۹

مقاله مروری

نقش RNA های غیرکدکننده طویل در خون‌سازی و بدخیمی‌های خونی

مونا آقا محمد حسین تجریشی[۱]، امیر آتشی[۲*]، الهام سجادی[۱]، زینب ساعی[۱]

گروه هماتولوژی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران؛ [۲]مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۵ تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۲٤

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

چکیده:

زمینه و هدف: **مطالعات متعدد کلاسی از خانواده‌ی RNA های غیرکدکننده‌ی را نشان داده‌اند، تحت عنوان RNA های غیر کدکننده‌ی طویل (long non-coding RNAs-lncRNAs) که دارای نقش‌های مختلفی در زمینه‌ی تمایز سلولی و بیماری‌زایی هستند. شواهد اخیر نشان می‌دهد lncRNA ها در تنظیم خون‌سازی، ازجمله در تمایز رده‌ی میلوئیدی، لنفوئیدی و اریتروئیدی، نقش بسزایی دارند. هدف از نگارش این مقاله مروری بررسی انواع lncRNA های شناخته‌شده‌ی دخیل در خون‌سازی است و در ادامه به اختلال در تنظیم بیان برخی از lncRNA ها در بدخیمی‌های خونی اشاره می‌کند.**

روش بررسی: **در این مطالعه که به بررسی انواع lncRNA های شناخته‌شده‌ی دخیل در خون‌سازی در سال۱۳۹٤ پرداخته است، مقالات مرتبط با موضوع از پایگاه داده‌های معتبر خارجی مانند ISI، Pubmed و Scopus استخراج و مورد استفاده قرار گرفت.**

یافته‌ها: **LncRNA ها اخیراً در مقیاس ژنومی وسیعی شناسایی‌شده‌اند و تنها بخش کوچکی از عملکردشان تا به امروز شناخته شده است. lncRNA ها دارای نقش‌های بیولوژیکی متنوعی در زمینه‌ی بیان ژن، تمایز سلولی و بیماری‌زایی هستند. مطالعات اخیر بیان lncRNA ها را در بسیاری از سرطان‌ها ازجمله بدخیمی‌های خونی نشان داده‌اند.**

نتیجه‌گیری: **بیان غیرطبیعی lncRNA ها می‌تواند باعث اختلال در تمایز سلول‌های خونی گردد که این مسئله خود منجر به بروز اختلالات و بدخیمی‌های خونی می‌شود. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که lncRNA ها می‌توانند ابزاری جهت تشخیص و پیش‌آگهی بسیاری از بیماری‌ها و جایگزین درمان باشند.**

واژه‌های کلیدی: **RNA های غیرکدکننده طویل، خون‌سازی، بدخیمی‌های خونی.**

مقدمه:

ژنوم پستانداران شامل توالی‌های کد شونده (کمتر از ۲٪ کل ژنوم) و غیر کد شونده (بیش از ۹۰٪ کل ژنوم) است. هردوی این توالی‌ها با همکاری یکدیگر موجب ساخت، سازمان‌دهی ساختارهای سلولی و تنظیم الگوهای بیان ژن شده و درنهایت باعث تعیین هویت سلول و عملکرد آن می‌شوند. از توالی‌های کد شونده بیشتر برای سنتز پروتئین استفاده می‌شود، درحالی‌که رونویسی از توالی‌های غیرکدکننده فاقد ظرفیت برای سنتز پروتئین است و در طیف گسترده‌ای از اعمال سلولی شرکت می‌کنند. این وظایف شامل: سازمان‌دهی سنتز پروتئین (مانند RNA ریبوزومی و tRNA)، تنظیم سنتز پروتئین (مانند MicroRNA ها) و تنظیم بیان ژن در سطوح رونویسی و پس از رونویسی (مانند lncRNA ها) است (۲،۱). امروزه مطالعات گسترده‌ای پیرامون توالی‌های غیرکدکننده در حال انجام است و نقش‌های بیولوژیکی متفاوتی برای آن‌ها تعریف شده است و بیان آن‌ها را در ارتباط با بسیاری از سرطان‌ها ازجمله بدخیمی‌های خونی می‌دانند (۴،۳).

هدف از نگارش این مقاله مروری آشنایی مختصر با گروهی از توالی‌های غیرکدکننده با نام lncRNA ها

***نویسنده مسئول:** شاهرود- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان- تلفن: ۰۲۳-۳۲۳۹٤۸۰۰،*
E-mail: atashia@shmu.ac.ir

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

است، همچنین به بررسی lncRNA های دخیل در خون‌سازی که تا امروز مورد شناسایی قرار گرفته است، می‌پردازد و در ادامه به اختلال در تنظیم بیان برخی از lncRNA ها در بدخیمی های خونی اشاره می کند.

روش بررسی:

مطالعات بیوانفورماتیک هزاران lncRNA را شناسایی کرده است و پایگاه داده‌های جالبی در مورد اینکه lncRNA ها چگونه عملکردهای بیولوژیکی مهم را انجام می‌دهند، به‌دست‌آمده است (۵). در این مطالعه، ابتدا ۱۰۰ مقاله مرتبط با توالی‌های غیرکدکننده، lncRNA ها و آخرین یافته‌ها در بدخیمی‌های خونی از بانک‌های اطلاعاتی معتبری مانند ISI، PubMed و Scopus استخراج و پس از مطالعه چکیده آن‌ها، ۷۵ مقاله که ارتباط بیشتری با موضوع lncRNA های شناخته شده‌ی دخیل در خون‌سازی و بدخیمی‌های خونی داشتند انتخاب و مورداستفاده قرار گرفتند معیار ورود شامل تمام مقاله های مرتبط با توالی‌های غیرکدکننده، lncRNA ها بود و معیار خروج کلیه مقالات خارج از موضوع بحث از مطالعه خارج گردیدند.

یافته‌ها:

LncRNA ها اخیراً در مقیاس ژنومی وسیعی شناسایی شده‌اند و تنها بخش کوچکی از عملکردشان تا به امروز شناخته شده است. با تجزیه‌وتحلیل ژنوم انسانی تخمین زده می‌شود حدود ۲۳۰۰۰ lncRNA وجود داشته باشد که این مقدار با RNA های کدکننده‌ی پروتئین قابل‌مقایسه است و تا حد زیادی بیش از تعداد mRNA ها است (۶). توالی lncRNA ها در همه‌ی کروموزوم‌ها پخش شده است و حدود ۹۰٪ از ژنوم انسان را پوشش می‌دهند (۷). مطالعات نشان می‌دهند lncRNA ها نه‌تنها به‌عنوان واسطه بین DNA و پروتئین عمل می‌کنند، بلکه نقش مهمی در عملکرد سلولی دارند (۲). lncRNA ها بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید طول دارند و توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند. تحقیقات انجام‌گرفته نشان می‌دهد lncRNA ها همانند MicroRNA ها (کلاسی از RNA های غیرکدکننده ی پروتئین که بسیار مورد مطالعه قرارگرفته‌اند) در روند خون‌سازی، ازجمله در تکثیر، تمایز و آپوپتوز سلول‌های مادر خون‌ساز و همچنین در سلول‌های پیشتاز و پیش ساز چند رده از سلول‌های خونی بالغ مانند گلبول‌های قرمز، مگاکاریوسیت ها، میلوسیت ها (مونوسیت، ماکروفاژ و نوتروفیل) و لنفوسیت‌ها (B سل و T سل) دخیل می‌باشند (۱۰-۸).

مطالعات انجام گرفته بر روی پروموتور lncRNA ها نشان می‌دهد که رونویسی از این کلاس، توسط فاکتورهای رونویسی RNA های کد کننده پروتئین تنظیم می‌شود. بررسی‌های انجام گرفته این فرضیه را مطرح می‌سازد که رونویسی از lncRNA ها از قوانین مشابه در رونویسی cRN (Coding RNA) تبعیت می‌کند و عملیات پردازش شامل پدیده‌ی کلاهک دار شدن، پلی آدنیلاسیون و برش‌های فرعی بر روی آن‌ها انجام می‌گیرد (۱۱). lncRNA ها دارای چهارچوب خوانش باز ORF (Open reading fram) بدون توانایی کد کردن پروتئین هستند، اما در شرایطی همراه شدن lncRNA با ریبوزوم در سیتوپلاسم احتمال نقش ORF (Open reading fram) های دیگر این مولکول‌ها را در متابولیسم mRNA مطرح می‌کند (۱۲). lncRNA ها در مقایسه با mRNA ها ترجیحاً در هسته هستند و برای سلول‌های مختلف اختصاصی و در سطوح پایین بیان می‌شوند. lncRNA ها توانایی بیان ژن را از طریق پردازش فرعی، رونویسی و پس رونویسی دارا می‌باشند (۱۳). رونویسی از lncRNA ها از جایگاهی بین ژن‌های کد کننده و اغلب از رشته‌ی مخالف DNA انجام می‌گیرد (۱۴).

انواع lncRNA از نقطه نظر ژنتیکی و محل رونویسی، lncRNA ها به ۵ رده تقسیم می‌شوند. این رده‌ها شامل: الف) سنس (sense)، رونویسی lncRNA ها از اگزون‌های رشته سنس یک ژن صورت می‌گیرد؛ ب) آنتی سنس (antisense)، رونویسی از این lncRNA ها از اگزون‌های رشته مقابل در یک ژن انجام می‌گیرد؛ ج) اینترونیک (intronic)، از اینترون‌های یک ژن رونویسی انجام می‌گیرد؛ د) اینترژنیک (intergenic)، به‌صورت

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

مستقل هستند و بین دو ژن دیگر قرار دارند؛ ه) دوطرفه (divergent)، دارای پروموتر مشترک با یک ژن دیگر است، اما در جهت مخالف رونویسی می‌شود (۱۵). lincRNA (Long intergenic non coding RNA) کلاسی از lncRNA های اینترژنیک هستند که با تأثیر بر هیستون‌ها بر بیان ژن تأثیر دارند (تری متیلاسیون لایزین ۴ و ۳۶ از هیستون H3K4m3 و H3K36m3) (۱۶).

lncRNA ها با عملکردهای متفاوتی بر بیان ژن تأثیر می‌گذارند. از اولین عملکردهایی که در lncRNA ها مورد شناسایی قرار گرفته است، تنظیم بیان ژن با تغییر ساختار کروماتین است. در انسان تعداد زیادی از lncRNA ها با نقش‌های متفاوت در بیان ژن شناسایی شده است. lncRNA های انسانی در طیفی از فرایندهای بیولوژیکی شرکت می‌کنند، این فرایندها شامل: اپی ژنتیک، پردازش فرعی (Alternative splising)، تخریب RNA و ترجمه است (۱۸،۱۷). علاوه بر این، نقش lncRNA ها در غیرفعال کردن کروموزوم X و genetic imprinting و همچنین در رشد و تمایز نیز مشخص شده است (۱۶). lncRNA ها همچنین می‌توانند به‌عنوان پیش ماده‌ای برای تولید small RNA ها باشند. بنابراین بیان نابجای lncRNA ها می‌تواند باعث اختلالات و بیماری‌های مختلفی گردد. به عنوان مثال می‌توان نقش BC200 را در بیماری‌ها و تومورهای پستان، رحم، ریه، مری، تخمدان، پاراتیروئید و زبان و نقش MALAT1 (Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript1) را در بیماری‌ها و سرطان‌های کلون، پروستات، کبد، استئوسارکوما، پستان، ریه، رحم، پانکراس و نئوبلاستوما ذکر کرد (۱۳). مطالعات به دست آمده اختلال در تنظیم بیان LncRNA ها را در سرطان‌های متعددی نشان داده است و این مطلب بیان‌کننده‌ی آن است lncRNA ها می‌توانند نقش بالقوه‌ای را به‌عنوان انکوژن و یا مهارکننده‌ی تومور داشته باشند (۱۹،۱۸). شواهدی دال بر این موضوع وجود دارد که سطح بیان lncRNA ها در نمونه‌های بیمار در مقایسه با نمونه‌های افراد سالم متفاوت است (۲۱،۲۰).

پیگیری‌ها برای نشان دادن حالت‌های مختلف تنظیم بیان ژن توسط lncRNA ها منجر به ارائه نظریه‌ای توسط Wang و چانگ Chang شد، طبق این نظریه lncRNA ها توسط ۴ مکانیسم بر بیان ژن تأثیر دارند (۱). همچنین این تقسیم‌بندی توسط Da Sacco و همکاران نیز پیشنهاد شده است (۲۲). بسیاری از lncRNA ها معمولاً می‌توانند توسط مجموعه‌ای از این مکانیسم‌ها عملکرد خود را انجام دهند. مکانیسم عملکردی lncRNA ها مطابق تصویر شماره ۱ است. این مکانیسم‌ها شامل موارد زیر است:

Signaling: برخی از lncRNA ها در پاسخ به تحریکات سلولی مانند استرس سلولی و تغییر درجه حرارت، همراه با فاکتورهای رشد به خدمت گرفته می‌شوند تا یک ژن را فعال کنند.

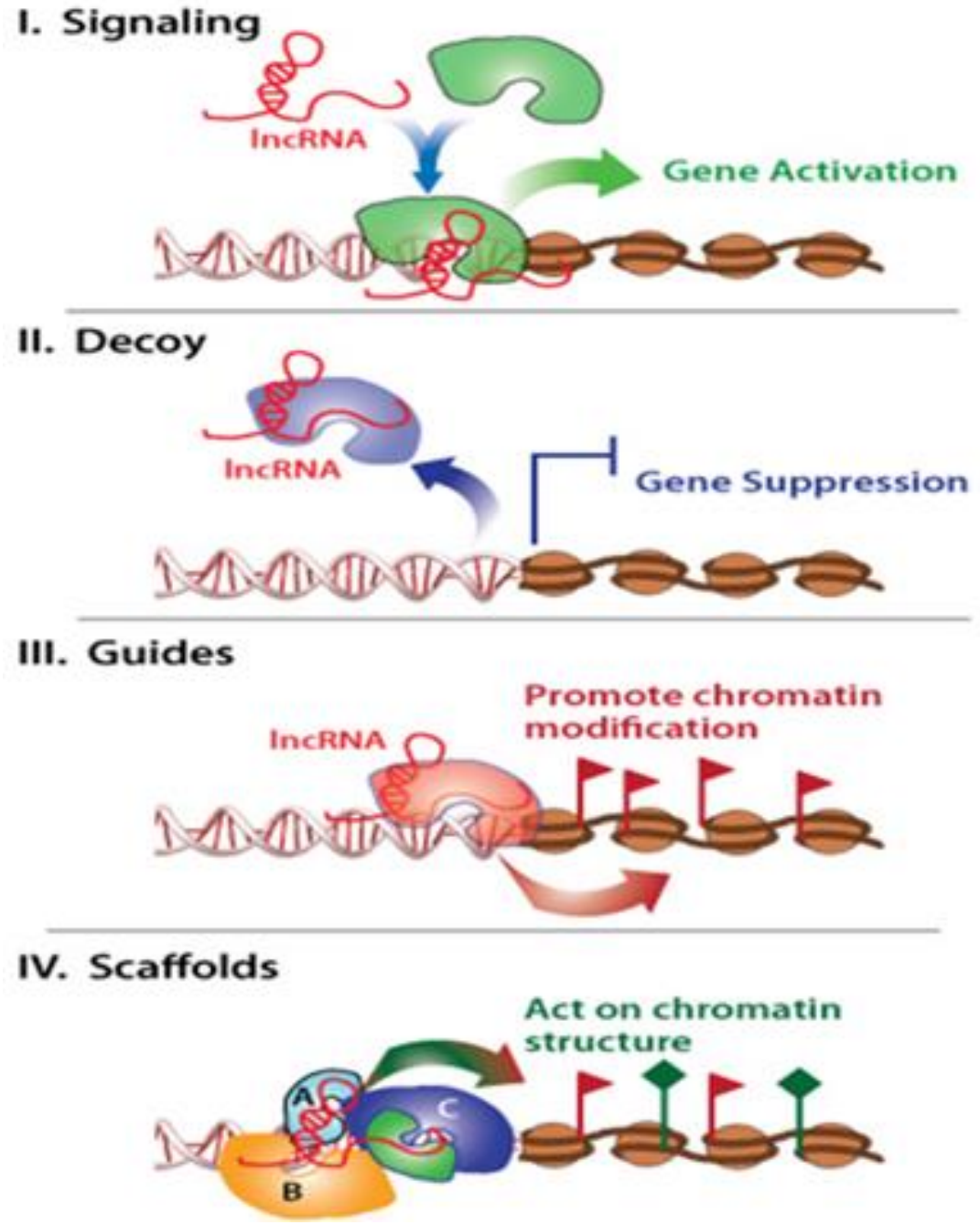
Decoy: تعدادی از lncRNA ها به فاکتورهای رونویسی متصل می‌شوند و مانع اتصال این فاکتورها به ژن شده و درنتیجه باعث عدم رونویسی و مهار ژن می‌شوند.

Guide: lncRNA ها توانایی اتصال به ریبونوکلئو پروتئین‌ها را دارند و باعث تغییراتی در کروماتین شده و منجر به تغییرات اپی ژنتیک می‌شود.

Scaffold: lncRNA ها کمپلکس‌های پروتئینی را جمع کرده و به ژن هدف متصل می‌کنند و باعث تغییراتی در ساختار کروماتین می‌شوند و منجر به مهار و یا فعال شدن رونویسی می‌شوند.

lncRNA ها دارای خاصیت انکوژن و یا سرکوب‌کننده‌ی تومور در تعدادی از سرطان‌ها ازجمله بدخیمی‌های خونی هستند. همچنین بیان نابجای lncRNA ها منجر به ایجاد بیماری و بروز اختلالات می‌گردد. تحقیقات اخیر مکانیسم تنظیمی lncRNA ها را در سرطان و نقش آن‌ها را در لکوموژنزیس، لنفوموژنزیس و خون‌سازی نشان داده است (۲۲). اختلال در بیان lncRNA ها موجب بروز طیف وسیعی از اختلالات و بیماری‌ها می‌شود. این بیماری‌ها شامل سرطان سینه، سرطان کلورکتال، سرطان پروستات، کارسینومای سلول‌های کبدی، لوسمی، ملانوما و سایر بیماری‌ها است (۱۰،۳۰-۲۳). همچنین اختلال در تنظیم بیان lncRNA ها می‌تواند منجر به آنمی شود که شایع‌ترین اختلال خونی است (۳۱).

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018



تصویر شماره ۱: مکانیسم عملکردی lncRNA ها (۳): I. Signal, II. Decoy, III. Guide, IV. Scaffold

خون‌سازی روندی است که در طی آن سلول‌های خونی با عملکردهای مختلف در مغز استخوان تولید می‌شوند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز (hematopoietic stem cells-HSCs) سلول‌های پرتوانی با ظرفیت بالای خود نوزایی هستند. خود نوزایی سلول‌های بنیادی به دو شیوه‌ی متقارن (Symmetric) و نامتقارن (Asymmetric) صورت می‌گیرد. سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی (Pluripotent)، پیش‌سازهای مشترک لنفوئیدی و میلوئیدی را به وجود می‌آورند. پیش‌سازهای مشترک میلوئیدی، پیش‌سازهای محدود رده‌ای گرانولوسیت/ماکروفاژ و پیش‌سازهای محدود رده‌ای مگاکاریوسیت/اریتروسیت را به وجود می‌آورند. سپس

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

سلول‌های پیش‌ساز متعهد رده‌ای تولید گرانولوسیت ها، ماکروفاژها، پلاکت‌ها و اریتروسیت ها را می‌کنند. لنفوسیت‌های B، T و NK سل‌ها از پیش‌سازهای مشترک لنفوئیدی به وجود می‌آیند. در روند خون‌سازی فاکتورهای رونویسی، فاکتورهای رشد و اینترلوکین‌ها دخیل هستند. فاکتورهای رونویسی، فاکتورهای تنظیمی، آنزیم‌های پلی مراز و RNA های غیر کد شونده (ncRNA) از عوامل ترانس هستند که باعث افزایش یا سرکوب بیان ژن‌ها در سلول‌های خونی می‌شوند. فاکتورهای رونویسی در سطح رونویسی، فاکتورهای تنظیمی در تمامی سطوح سیگنالینگ، رونویسی، همانندسازی و ترجمه و ncRNA ها در سطوح رونویسی یا ترجمه عمل می‌کنند (۳۲). مطالعات متعددی پیرامون نقش MicroRNA ها در زمینه‌ی خون‌سازی انجام گرفته است، به عنوان مثال miR-15b در طی تمایز با هدف قرار دادن فاکتور رونویسی Sall4 منجر به کاهش توانایی خود نوزایی سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌گردد (۳۳). همچنین می‌توان از miR-9 and miR-124 به‌عنوان اندیکاتور در جهت اثبات تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز $CD133^+/CD34^+$ بند ناف به سلول‌های عصبی استفاده نمود (۳۴).

تحقیقات اخیر نقش ncRNA ها را در خون‌سازی نشان می‌دهد. این کلاس از RNA ها فاقد ظرفیت لازم برای سنتز پروتئین هستند. ncRNA ها شامل: tRNA، rRNA، snRNA، siRNA، miRNA و lncRNA می‌باشند (۳۶،۳۵). این تحقیق به بررسی انواع lncRNA های شناخته شده‌ی دخیل در خون‌سازی می‌پردازد و در ادامه به اختلال در تنظیم بیان برخی از lncRNA ها در بدخیمی خونی اشاره می‌کند.

خون‌سازی روندی است که در طی آن از سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه در مغز استخوان رده‌های مختلف سلول‌های خونی با عملکردهای مختلف تولید می‌شوند. عواملی که در تنظیم خون‌سازی شرکت می‌کنند شامل: فاکتورهای رونویسی، فاکتورهای تنظیمی، آنزیم‌های پلی مراز و RNA های غیر کد شونده (ncRNA) هستند که باعث افزایش یا سرکوب بیان ژن‌ها در سلول‌های هماتوپوئتیک می‌شوند. فاکتورهای رونویسی در سطح رونویسی، فاکتورهای تنظیمی در تمامی سطوح سیگنالینگ، رونویسی، همانندسازی و ترجمه و ncRNA ها در سطوح رونویسی یا ترجمه عمل می‌کنند (۲۲).

تحقیقات اخیر مکانیسم تنظیمی lncRNA ها را در سرطان و نقش آن‌ها را در لکوژنزیس، لنفوژنزیس و هماتوپوئز نشان داده است. برای بررسی مشخصات رده‌ای سلول‌های خون‌ساز و تمایز آن‌ها، سلول‌های خونی چند ظرفیتی و پیشتازها توسط مارکرهای سطحی جداسازی و موردمطالعه قرارگرفته است. علاوه بر عوامل رونویسی شناخته‌شده و microRNA ها، شواهد اخیر نشان می‌دهد که lncRNA ها در تنظیم خون‌سازی، مخصوصاً در طول رشد سلول‌های رده‌ی میلوئیدی نقش بسزایی دارند (۲۲،۱۰).

از lncRNA های شناخته شده در هماتوپوئز می‌توان به EPS (Erythroid prosurvival)، EGO (Eosinophil Granule Ontogeny) و HOTAIR (Hox transcript antisense intergenic RNA) اشاره کرد که به ترتیب در تمایز اریتروئیدی، در تنظیم رشد ائوزینوفیل ها و در تنظیم میلوپوئز نقش دارند (۳۹-۳۷). مطالعات گذشته تعدادی از lncRNA ی دخیل در خون‌سازی را معرفی کرده‌اند که در ذیل به آن‌ها و مکانیسم‌های دخیل در خون‌سازی اشاره شده است.

در سلول‌های Ter-199 موشی، بین تمایز سلول‌های خون‌ساز به سمت رده اریتروئیدی و lncRNA ی EPS رابطه‌ی مستقیم وجود دارد. در زمان ساخت هموگلوبین توسط پیش سازهای رده‌ی اریتروئیدی، بیان EPS افزایش می‌یابد، در حالی که مهار EPS منجر به عدم تمایز و افزایش آپوپتوز می‌گردد (۳۱). EPS با اتصال به جایگاه Pycard و به خدمت گرفتن فاکتورهای مهاری رونویسی منجر به مهار رونویسی از ژن ضد آپوپتوزی Pycard می‌گردد (۴۰). Pycard یک ژن ضد آپوپتوز است که کاهش بیان Pycard، منجر به افزایش

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

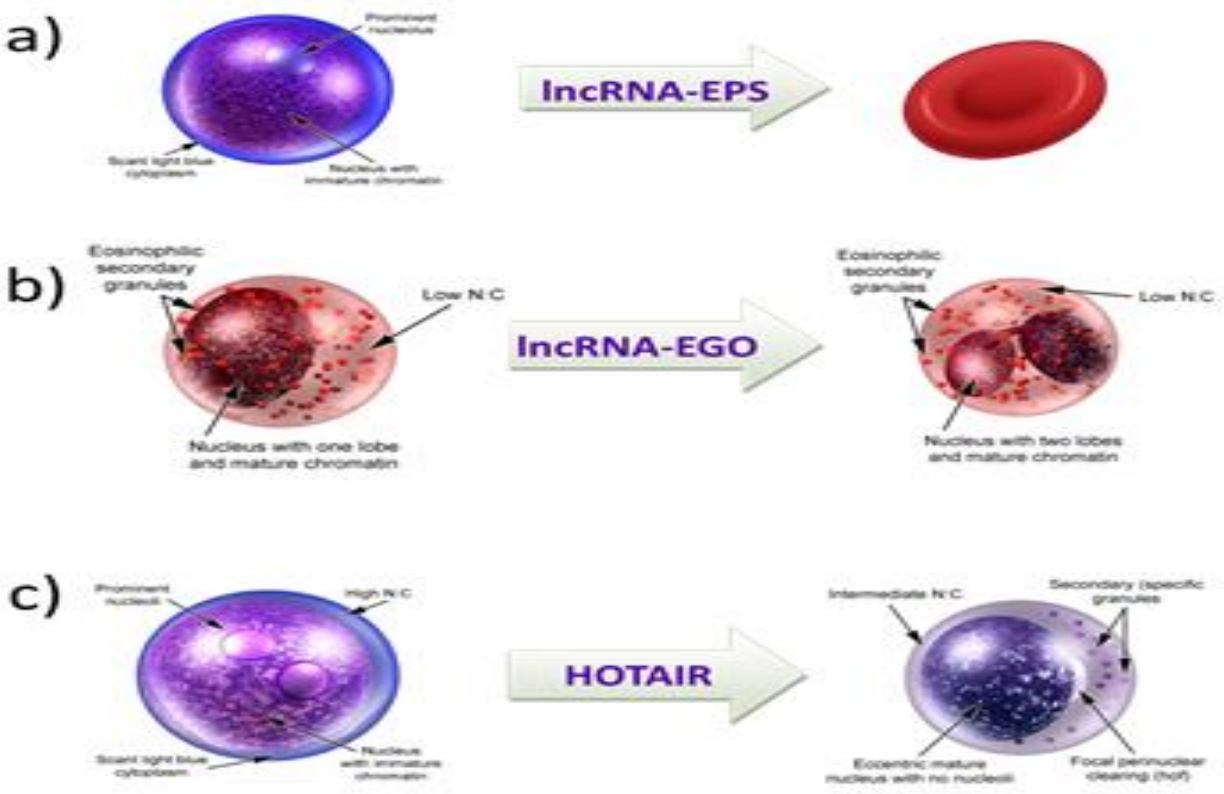
مرگ سلولی توسط فعال شدن کاسپازها، افزایش بیان annexinV و کاهش پرولیفراسیون می‌شود (۴۱). بیان EPS و Pycard در اریتروپوئز رابطه‌ی عکس‌دارند. بیان بالای EPS منجر به سرکوب Pycard می‌شود. در تمایز اریتروئیدی بیان بالای Pycard منجر به تولید همان فنوتیپی می‌شود که در مهار EPS شاهد آن هستیم، همچنین باعث مهار پرولیفراسیون، القای مرگ سلولی می‌شود و درنهایت بیان بالای Pycard اثرات ضدآپوپتوزی ناشی از بیان نابجای EPS را از بین می‌برد (۴۲،۴۰). تصویر شماره ۲-a تمایز اریتروئیدی را توسط lncRNA ی EPS نشان می‌دهد.

EGO اولین lncRNA شناخته شده در روند خون‌سازی است که در تنظیم رشد ائوزینوفیل ها نقش دارد (۳۸). رونوشت‌های EGO به شدت حفظ شده و در داخل ژن ITPR قرار دارد. مطالعات بیوشیمیایی نشان می‌دهد که رونوشت آن وابسته به ریبوزوم نیست و دارای ایزوفرم های EGO-A و EGO-B است که به ترتیب دارای ۵۳۵ و ۱۴۶۰ باز می‌باشند (۴۳). EGO به‌طور نرمال در سلول‌های بنیادی خون‌ساز $CD34^+$ انسانی بیان می‌شود و در طول تمایز به سمت رده‌ی ائوزینوفیلی افزایش بیان پیدا می‌کند. در حقیقت سطح EGO توسط IL5 به سرعت بالا می‌رود و سلول‌های پروژنیتوری $CD34^+$ را تحریک می‌کند. نشان داده شده است که کاهش بیان EGO در سلول‌های پیش تاز $CD34^+$ توسط siRNA ها، در بیان ژن‌های ضروری در رشد ائوزینوفیل، شامل MBP و EDN، اختلال ایجاد می‌کند (۴۴،۳۸). تصویر شماره ۲-b تمایز ائوزینوفیل را توسط lncRNA ی EGO نشان می‌دهد.

lncRNA ها در تنظیم میلوپوئز و شکل‌گیری گرانولوسیت ها و منوسیت‌ها دخیل می‌باشند. Zhang و همکاران یک lncRNA را در لوکوس HOX واقع در کروموزوم ۱۲ شناسایی کردند که در طی تمایز گرانولوسیتی از سلول‌های پروژنیتور میلوئیدی (به‌واسطه‌ی القای رتینوئیک اسید) افزایش بیان چشمگیری پیدا می‌کند. این lncRNA، HOTAIR نام دارد، در انتهای ۳" کلاستر HOX واقع‌شده و دارای بیان خاص در رده‌ی میلوئیدی و افزایش بیان در تمایز گرانولوسیتی است. رونویسی از آن از بین ژن‌های HOXA1 و HOXA2 انجام می‌گیرد (۴۰). حدود ۵۰۰ نوکلئوتید طول دارد و وابسته به ریبوزوم نیست. HOTAIR در ارتباط با PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) و کمپلکس LSD1 (Lysine-specific demethylase) است. پروتئین PRC2 و کمپلکس LSD1 از طریق فعالیت هیستون متیل ترنسفرازی موجب اصلاح کروماتین شده و با تغییرات اپی ژنتیک بر بیان ژن تأثیر می‌گذارند. HOTAIR و از طریق دومن های ۳ و ۵´، به ترتیب به‌عنوان یک داربست برای گردآوری کمپلکس‌های PRC2 و LSD1 به کلاستر ژن hoxD عمل می‌کنند. پس از افزایش بیان HOTAIR، PRC2 باعث جلوگیری از رونویسی در چندین ژن مهارکننده‌ی متاستاز می‌شود (۲۴). خاموش شدن این ژن‌های سرکوبگر متاستاز باعث متاستاز سرطان سینه می‌شود (۴۵). کاهش بیان HOTAIR باعث مهار فعالیت HOXA1 و HOXA2 در طی تمایز میلوئیدی می‌شود و به‌طور خاص باعث اختلال در بیان چندین مارکر تمایزی در سلول‌های میلوئیدی مانند CD11b و CD18 می‌شود. این اثر می‌تواند به‌واسطه‌ی اصلاح کروماتین باشد. از این رو HOTAIR توان میلوپوئز را، به‌واسطه‌ی تنظیم اپی ژنتیک ژن‌های همسایه در لوکوس HOX، تنظیم می‌کند (۴۶،۲۴،۲۳). تصویر شماره ۳-c تمایز گرانولوسیتی را توسط lncRNA ی HOTAIR نشان می‌دهد.

(HOXA cluster antisense RNA2) HOXA-AS2 این lncRNA، بین ژن‌های HOXA3 و HOXA4 واقع شده است. HOXA-AS2 در PMN های خون محیطی و سل لاین NB4 (رده ی سلولی مختص به لوسمی پرومیلوسیتی حاد) بیان می‌شود و دارای افزایش بیان در نوتروفیل های خون محیطی است (۴۷). همچنین این lncRNA در سل لاین NB4 پس از القای داروی ATRA افزایش بیان شدیدی می‌یابد. نقش بیولوژیکی HOXA-AS2 تنظیم بقای سلولی از طریق مهار آپوپتوز است (۴۸).

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018



تصویر شماره ۲: تنظیم خون سازی توسط lncRNA ها: تمایز چند رده از سلول های خونی توسط تنظیمات lncRNA ها (۱۱)

*(**a**) در رده‌ی اریتروئیدی، **EPS** برای جلوگیری از آپوپتوز در طی بلوغ گلبول‌های قرمز ضروری است؛ (**b**) در رده‌ی ائوزینوفیلی، نقش **EGO** فعال کردن تنظیم‌کننده‌های اصلی رشد و تمایز ائوزینوفیل است؛ (**c**) تمایز پروژنیتورهای وظیفه‌مند به پرکورسورهای رده‌ی میلوئیدی و منوسیتی، مستلزم افزایش بیان **HOTAIR** است.*

ژن H19 دارای نقش مهمی در طی رشد و تمایز است. ژن H19 در لوکوس بسیار حفاظت‌شده‌ی H19/IGF2 در کروموزوم ۱۱ واقع و جزء اولین ژن‌های imprinted شناسایی‌شده است (۴۹). ژن‌های imprinted ژن‌هایی هستند که در آن‌ها یک کپی با منشأ پدری و یا مادری خاموش است (۵۰). ژن‌های H19 و IGF2 واقع در یک لوکوس متقابلاً imprinted هستند که منجر به بیان آللی H19 از آلل مادری و IGF2 از آلل پدری می‌شود. H19 هم توان انکوژنیک دارد و هم در برخی از سرطان‌ها مهارکننده‌ی تومور است (۵۱). این ژن دارای نقش تنظیمی در طول رشد دارد و در پرکورسورها بیان شده و در تمایز پاتولوژیک کاهش بیان دارند (۴۹). بیان H19 در بدخیمی‌های خونی Acute myeloid leukemia (AML)، Chronic myeloid leukemia (CML) و Myelodysplastic syndromes (MDS) کاهش و در T-cell leukemia و لنفوم، افزایش می‌یابد (۵۳-۵۱). درنتیجه H19 دارای نقش‌های متفاوتی در لوسمی های مختلف است. در مطالعه‌ای نشان داده شد، هنگامی‌که اختلال در بیان BCR/ABL، در سل لاین K562 ایجاد شود، بیان H19 دارای افت شدیدی می‌شود. همچنین درمان با Imatinib باعث کاهش H19 در سل لاین K562 می‌شود (۵۴).

Mistral یک lncRNA از کلاستر HOX است. این lncRNA به‌طور غیرمستقیم در خون‌سازی نقش

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

دارد. Mistral در نمونه‌های موشی از طریق MLL1 (Mixed lineage leukemia 1) تنظیم‌کننده‌ی رونویسی ژن‌های HOX6 و HOX7 است (۵۵). نتایج به‌دست‌آمده در سیستم موشی دخالت ncRNA ها را در تنظیم ژن‌های دخیل در تمایز سلول‌های بنیادی رویانی در موش (Mouse embryonic stem cells) نشان می‌دهد (۵۶). ژن HOX6 نقش مهمی در خود نوزایی سلول‌های بنیادی خون‌ساز دارد و همچنین بیان بالای آن در لوسمی ها مشاهده می‌گردد. همچنین ژن HOX7 توسط ژن PCGF2 (Polycomb group RING finger protein 2) تمایز گرانولوسیت ها را مهار می‌کند. ژن PCGF2 نقش منفی در تمایز گرانولوسیت ها در لوسمی پرومیلوسیت حاد دارد و توسط درمان با ATRA (All trans retinoic acid) کاهش بیان می‌یابد (۵۵).

Xist (X inactive specific transcript) این lncRNA در مراحل ابتدایی رویانی در جنس مونث بیان‌شده و نقش بیولوژیکی آن غیرفعال کردن کروموزوم x است. Xist در پیش سازهای سلول‌های خونی نسبت به سلول‌های بنیادی خون‌ساز دارای بیان بیشتری است (۵۷). بیان بالای Xist منجر به از دست دادن تعدادی از سلول‌های خونی به علاوه ی لنفوسیت‌های pre-B و pre-T می‌شود، این سلول‌ها می‌توانند بیان دوباره‌ی ژن Xist شود. نکته جالب‌توجه آن است که این فعال‌سازی دوباره در سلول‌های لنفوسیتی pre-B و pre-T یی اتفاق می‌افتد که دچار حذف آللی زنجیره‌ی سنگین ایمونوگلبولین یا TCRβ شده باشند. بر اساس این مشاهده اثبات شده است، بین حذف آللی ژن گیرنده‌ی آنتی‌ژن در لنفوسیت‌ها و غیرفعال شدن کروموزوم X در سلول‌های جنینی رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد. حذف Xist در سلول‌های خونی موش ماده یک‌شکل تهاجمی از سندرم میلوپرولیفراتیو/ میلودیس‌پلازی و لوکمی را ایجاد می‌کند (۵۸).

PCA3 (prostate canceanr antigene 3) یک lncRNA است که بر روی کروموزوم ۹ واقع شده است. در اثر افزایش بیان PCA3 و به‌تبع آن shRNA2 (hairpin ی از PCA3)، میزان پروتئین noggin کاهش می‌یابد. ازآنجایی‌که این پروتئین آنتاگونیست BMP (Bone morphogenetic protein) است، با کاهش آن میزان ترشح BMP در مغز استخوان افزایش می‌یابد و به این طریق با تأثیر بر روی گیرنده‌ی خود بر روی سلول بنیادی باعث افزایش تولید پروژنیتورهای سرطانی میلوئیدی می‌شود (۵۹). همچنین افزایش بیان ژن PCA3 در سلول‌های رده ی میلوئیدی در لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) در مقایسه با نمونه‌های نرمال نشان داده شده است (۶۰).

MALAT1 یک lncRNA است که به‌عنوان یک پارامتر پیش‌آگهی دهنده متاستاز در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوها یا NSCL و بیماران مبتلا به کارسینومای سلول‌های squamous شناسایی شد. کاهش MALAT1 منجر به فعال شدن P53 و مهار تکثیر سلول‌های توموری می‌شود (۶۱). احمدی و همکاران نیز کاهش بیان MALAT1 را در سلول‌های Jurkat (رده سلولی لوسمی لنفوئیدی حاد) گزارش کردند. درحالی‌که این کاهش بیان در سلول‌های KG1 مشاهده نشد (۶۲).

lncRNA ها با دارا بودن خاصیت انکوژن و یا سرکوب‌کننده‌ی تومور همان‌طور که در تعدادی از سرطان‌ها موثرند، می‌توانند در بدخیمی‌های خونی نیز تأثیر داشته باشند. همچنین بیان نابجای lncRNA ها منجر به ایجاد بیماری و بروز اختلالات می‌گردد (۱۷،۱۳). جدول شماره ۱ lncRNA های دخیل در اختلالات خونی که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و مکانیسم‌های مولکولی تأثیرگذار آن‌ها را در این بدخیمی‌ها نشان می‌دهد. با توجه به پیشرفت مطالعات در این زمینه انتظار می‌رود در آینده‌ی بسیار نزدیک به تعداد lncRNA های دخیل در بدخیمی‌های خونی افزوده شود.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

جدول شماره ۱: lncRNA های دخیل در بدخیمی‌های خونی

LncRNAs	جایگاه کروموزومی	اختلالات خون‌شناسی	عملکرد	مکانیسم مولکولی
(63) vtRNA2-1	5q31.1	AML	ناشناخته	مهارکننده‌ی PKR
(64) PVT1	8q24.21	MM, Burkitt Lymphoma, T-cell Leukemia, CLL	انکوژن	فعال‌کننده‌ی C-MYC
(65) CDKN2BAS1/ANRIL	9p21.3	AML, ALL	انکوژن	اتصال به PRC1 و PRC2
(66) MEG3	14q32.2	AML, MM	مهارکننده‌ی تومور	فعال کردن P53، اتصال به PRC2 برای کنترل DLK1
(67) DLEU1/DLEU2	13q14.2	CLL, MM, Lymphoma	مهارکننده تومور	فعال کردن NFKB
(68) GAS5	1q25.1	B-cell Lymphoma, ALL, AML	مهارکننده‌ی تومور	مهارکننده گیرنده‌های گلبکوکورتیکوئیدی؛ تنظیم توسط مسیر mTOR
(53) H19	11p15.5	AML, CML, ET, PV, Lymphoma	انکوژن/مهارکننده‌ی تومور	کاهش بیان P53
(59) lincRNA-p21	در انسان مطالعه نشده	ALL, CML	مهارکننده تومور	القای آپوپتوز؛ فعالیت توسط P53
(69) TCL-6	14q32.13	T cell leukemia	مشخص نیست	ناشناخته
(70) WT1-AS	11p13	AML, ALL	مشخص نیست	ناشناخته
(71) CRNDE	16q12.2	AML, MM, T-cell leukemia	انکوژن	اتصال به PRC2؛ کاهش بیان
(72) RMRP	9p13.3	Non-Hodgkin lymphoma	مشخص نیست	جهش
(73) SNHG5	6q14.3	B-cell Lymphoma	مشخص نیست	ترنس لوکیشن (1; 3)(q25; q27)
(48) OXA-AS2	7p15.2	APL	مهار آپوپتوز	مکانیسم TRAIL
(28) T-UCR	-	CLL	انکوژن/مهارکننده‌ی تومور	کنترل MIR
(60) PCA3	9q	CML	انکوژن	کاهش noggin و افزایش BMP

بحث:

دیدگاه رایج و متعارف از تنظیم بیان ژن پیرامون ژن‌های کد کننده پروتئین از طریق مسیر Central dogma متمرکز بود. حال آنکه با کشف هزاران RNA غیرکدکننده، به‌طورقطع دیدگاه

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

محققین را ازنظر پیچیدگی‌های ژنوم پستانداران کاملاً تغییر داد. همچنین با توجه نقش بیولوژیکی مهم این RNA های غیرکدکننده نظیر، تنظیم بیان ژن در مرحله رونویسی و پس از رونویسی، دخالت در اپی ژنتیک و حضور در انواع مختلفی از بدخیمی‌ها، محققین را بر آن داشت تا مطالعات گسترده‌ای در مورد نقش و عملکرد این RNA های جدید انجام دهند (۱۲).

lncRNA ها گروهی از RNA های غیر کد شونده اند که با عملکردهای متفاوتی بر بیان ژن تأثیر می‌گذارند. از اولین عملکردهایی که در lncRNA ها مورد شناسایی قرارگرفته است، تنظیم بیان ژن با تغییر ساختار کروماتین است. در انسان تعداد زیادی از lncRNA ها با عملکردهای مختلف در بیان ژن شناسایی شده است که در طیف گسترده‌ای از فرایندهای بیولوژیکی مانند اپی ژنتیک، پردازش فرعی Alternative splising، تخریب RNA و ترجمه شرکت می‌کنند (۱). تحقیقات اخیر مکانیسم تنظیمی lncRNA ها را خون‌سازی نشان داده است. خون‌سازی روندی است که در طی آن سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه تحت تأثیر فاکتورهای رونویسی، فاکتورهای تنظیمی، آنزیم‌های پلی مراز و RNA های غیر کد شونده (ncRNA) به رده‌های مختلف سلول‌های خونی با عملکردهای مختلف تبدیل می‌شوند (۲۲). از lncRNA های شناخته‌شده که مستقیماً در هماتوپوئز نقش دارند، می‌توان به EPS، EGO و HOTAIR اشاره کرد که به ترتیب در تمایز اریتروئیدی، در تنظیم رشد ائوزینوفیل‌ها و در تنظیم میلوپوئز نقش دارند. همچنین lncRNA های، HOXA-AS2، H19، Xist و Mistral با اعمال تغییرات اپی ژنتیک بر روند هماتوپوئز تأثیر گذارند.

اختلال در انکوژن ها یا غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر تومور نقش محوری در پاتوژنز بیماری‌های بدخیم دارد. در بسیاری از انواع سرطان‌ها، مخصوصاً لوسمی‌ها و لنفوم‌ها، توصیف دقیق این اختلالات می‌تواند مبنایی بر طبقه‌بندی این اختلالات و فهم درستی از پیش‌آگهی بیماری‌ها در اختیار محققین قرار دهد. علاوه بر این شناسایی دقیق این اختلالات درک ما را از مکانیسم تومور زایی بالا می‌برد و منجر به طراحی روش‌های مولکولی در تشخیص بیماری‌ها و نظارت بر درمان آن‌ها می‌گردد. سرطان خون به دنبال از تنظیم خارج شدن شبکه ژنومی و ایجاد تغییرات ژنتیک کلونال در ژن‌های تومور ساپرسور کلیدی و انکوژن‌ها به وجود می‌آید (۱۸).

افزایش مطالعات مولکولی، از این نظریه حمایت می‌کند که ncRNA ها عامل کلیدی در تنظیم ژن هستند و فنوتایپ سلول‌های نرمال و سرطانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اخیراً lncRNA ها به خاطر نقش‌های بیولوژی متعدد بیشتر از سایر ncRNA ها مورد توجه محققین قرار گرفته است. شواهدی در حال ظهور است که نشان می‌دهد، lncRNA ها یکی از اجزای مهم در بیولوژی تومورها هستند و اختلال در بیان آن‌ها منجر به پیشرفت سرطان خواهد شد. درنتیجه می‌توانند عاملی مستقل جهت پیش‌بینی روند بیماری باشند (۵۱). lncRNA ها دارای خاصیت انکوژن و یا سرکوب‌کننده‌ی تومور در تعدادی از سرطان‌ها ازجمله بدخیمی‌های خونی هستند و بیان نابجای آن‌ها می‌تواند باعث بروز اختلالات خونی گردد (۱۲). تحقیقات اخیر مکانیسم تنظیمی lncRNA ها را در سرطان و نقش آن‌ها را در لکوموژنزیس، لنفوموژنزیس و هماتوپوئز نشان داده است (۱۳).

در این مطالعه سعی بر جمع‌آوری اطلاعاتی پیرامون lncRNA هایی که تاکنون در بدخیمی‌های خونی شناسایی‌شده و مکانیسم‌های مولکولی درگیر در این اختلالات شده است. این اختلالات شامل AML، ALL، CML، CLL (Choronic Lymphocytic Leukemia)، APL (Acute Promyelocytic Leukemia)، MM (Multiple Myeloma) و burkitt lymphoma است.

مطالعات جدید نشان‌دهنده‌ی مرحله گذر از تشخیص بر مبنای ncRNA ها به سمت مرحله درمان بر مبنای ncRNA ها است. اگرچه اجرای این روش در بالین بیماران و مراکز درمان سرطان هنوز عملی نشده است، اما

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

در روش‌های درمان تجربی در آزمایشگاه استفاده از RNAi (RNA interference) به‌منظور mRNA ی هدف بر روی حیوانات آزمایشگاهی مورد استقبال قرار گرفته است. استفاده از ساختارهای اسیدنوکلئیک جایگزین یا نوکلئوتیدهای تغییر یافته در RNA های سنتتیک و انتقال آن‌ها به بافت‌های هدف توسط وکتورهای ویروسی و غیر ویروسی و روش‌های فیزیکی مانند شوک الکتریکی یا نیروی هیدرودینامیکی موفقیت‌هایی را در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است (۷۴).

نتیجه‌گیری:

در این مقاله مروری، آشنایی مختصری با Long non coding RNA ها و اثر آن‌ها بر بیان ژن‌ها انجام گرفت و در ادامه به معرفی lncRNA های شرکت‌کننده در هماتوپوئز شامل؛ EPS، EGO، HOTAIR HOXA-AS2، Xist، H19 و Mistral و lncRNA های شناسایی‌شده در برخی سرطان‌های خون و بدخیمی‌های خونی پرداخته شد. به عنوان یک نتیجه گیری کلی می توان گفت که LncRNA ها می‌توانند به عنوان بیومارکر برای وضعیت‌های خاص بیماری ها از جمله بدخیمی های خونی مورد استفاده قرار گیرند.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله نویسندگان از راهنمایی خانم ها منصوره و منیره عجمی تشکر و قدردانی می نمایند.

منابع:

1. Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: A long non-coding RNA and its important 3'end functional motif in colorectal cancer metastasis. Int J Oncol. 2011; 39(1): 169-75.
2. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Mol Cell. 2011; 43(6): 904-14.
3. Khalil AM, Coller J. Molecular biology of long non-coding RNAs: Springer; 2013.
4. Han BW, Chen YQ. Potential pathological and functional links between long noncoding RNAs and hematopoiesis. Sci Signal. 2013; 6(289): re5.
5. Olivieri M, Ferro M, Terreri S, Durso M, Romanelli A, Avitabile C, et al. Long non-coding RNA containing ultraconserved genomic region 8 promotes bladder cancer tumorigenesis. Oncotarget. 2016; 7(15): 20636-54.
6. Zhao Y, Yuan J, Chen R. NONCODEv4: Annotation of noncoding RNAs with emphasis on long noncoding RNAs. Methods Mol Biol. 2016; 1402: 243-54.
7. Carninci P, Hayashizaki Y. Noncoding RNA transcription beyond annotated genes. Curr Opin Genet Dev. 2007; 17(2): 139-44.
8. Gibb EA, Vucic EA, Enfield KS, Stewart GL, Lonergan KM, Kennett JY, et al. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes. PloS one. 2011; 6(10): e25915.
9. Han BW, Chen YQ. Potential pathological and functional links between long noncoding RNAs and hematopoiesis. Sci Signal. 2013; 6(289): re5.
10. Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. Science. 2012; 338(6113): 1435-9.
11. Vasilatou D, Papageorgiou S, Pappa V, Papageorgiou E, Dervenoulas J. The role of microRNAs in normal and malignant hematopoiesis. Eur J Haematol. 2010; 84(1): 1-16.
12. Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature. 2009; 458(7235): 223-7.
13. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith MC, Maeda N, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. Science. 2005; 309(5740): 1559-63.
14. Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: A new frontier in the study of human diseases. Cancer Lett. 2013; 339(2): 159-66.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

15. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. Genes Dev. 2011; 25(18): 1915-27.
16. 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; 142(3): 409-19.
17. Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. Cell. 2009; 136(4): 629-41.
18. Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. Trends Cell Biol. 2011; 21(6): 354-61.
19. Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. Mol Cancer. 2011; 10: 38.
20. Huarte M, Rinn JL. Large non-coding RNAs: missing links in cancer? Hum Mol Genet. 2010; 19(R2): R152-61.
21. Szymanski M, Barciszewska MZ, Erdmann VA, Barciszewski J. A new frontier for molecular medicine: Noncoding RNAs. Biochim Biophys Acta. 2005; 1756(1): 65-75.
22. Da Sacco L, Baldassarre A, Masotti A. Bioinformatics tools and novel challenges in long non-coding RNAs (lncRNAs) functional analysis. Int J Mol Sci. 2012; 13(1): 97-114.
23. Paralkar VR, Weiss MJ. Long noncoding RNAs in biology and hematopoiesis. Blood. 2013; 121(24): 4842-6.
24. 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; 464(7291): 1071-6.
25. 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; 71(20): 6320-6.
26. Chung S, Nakagawa H, Uemura M, Piao L, Ashikawa K, Hosono N, et al. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. Cancer Sci. 2011; 102(1): 245-52.
27. Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. Hepatology. 2011; 54(5): 1679-89.
28. 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. Med Oncol. 2012; 29(3): 1810-6.
29. Calin GA, Liu CG, Ferracin M, Hyslop T, Spizzo R, Sevignani C, et al. Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas. Cancer cell. 2007; 12(3): 215-29.
30. Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, Crawford J, Smith MA, Mattick JS, et al. The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion. Cancer Res. 2011; 71(11): 3852-62.
31. Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, Dinger M, Mattick JS. Non-coding RNAs: Regulators of disease. J Pathol. 2010; 220(2): 126-39.
32. Hu W, Yuan B, Flygare J, Lodish HF. Long noncoding RNA-mediated anti-apoptotic activity in murine erythroid terminal differentiation. Genes Dev. 2011; 25(24): 2573-8.
33. Hoffbrand V, Moss P. Essential haematology. USA: John Wiley & Sons; 2011.
34. Akhavan Rahnama M, Movassaghpour AA, Soleimani M, Atashi A, Anbarlou A, Shams Asenjan K. MicroRNA-15b target Sall4 and diminish in vitro UCB-derived HSCs expansion. EXCLI J. 2015; 14: 601-10.
35. Hafizi M, Atashi A, Bakhshandeh B, Kabiri M, Nadri S, Hosseini RH, et al. MicroRNAs as markers for neurally committed CD133+/CD34+ stem cells derived from human umbilical cord blood. Biochem Genet. 2013; 51(3-4): 175-88.
36. Lawrie CH. MicroRNAs and lymphomagenesis: a functional review. Br J Haematol. 2013; 160(5): 571-81.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

37. Agirre X, Martínez-Climent JÁ, Odero M, Prosper F. Epigenetic regulation of miRNA genes in acute leukemia. Leukemia. 2011; 26(3): 395-403.
38. Chang YH, Yang SH, Wang TF, Lin TY, Yang KL, Chen SH. Complete blood count reference values of cord blood in Taiwan and the influence of gender and delivery route on them. Pediatr Neonatol. 2011; 52(3): 155-60.
39. Wagner LA, Christensen CJ, Dunn DM, Spangrude GJ, Georgelas A, Kelley L, et al. EGO, a novel, noncoding RNA gene, regulates eosinophil granule protein transcript expression. Blood. 2007; 109(12): 5191-8.
40. Zhang X, Weissman SM, Newburger PE. Long intergenic non-coding RNA HOTAIRM1 regulates cell cycle progression during myeloid maturation in NB4 human promyelocytic leukemia cells. RNA Biol. 2014; 11(6): 777-87.
41. Paralkar VR, Weiss MJ. A new 'Linc'between noncoding RNAs and blood development. Genes Dev. 2011; 25(24): 2555-8.
42. Mhyre AJ, Marcondes AM, Spaulding EY, Deeg HJ. Stroma-dependent apoptosis in clonal hematopoietic precursors correlates with expression of PYCARD. Blood. 2009; 113(3): 649-58.
43. Hu J, Xu T, Zhu T, Lou Q, Wang X, Wu Y, et al. Monoclonal antibodies against accumulation-associated protein affect EPS biosynthesis and enhance bacterial accumulation of Staphylococcus epidermidis. PloS one. 2011; 6(6): e20918.
44. Maine EM, Hauth J, Ratliff T, Vought VE, She X, Kelly WG. EGO-1. A putative RNA-dependent RNA polymerase, is required for heterochromatin assembly on unpaired DNA during C. elegans meiosis. Curr Biol. 2005; 15(21): 1972-8.
45. Rose D, Stadler PF. Molecular evolution of the non-coding eosinophil granule ontogeny transcript. Front Genet. 2011; 2(69): 1-14.
46. Sørensen KP, Thomassen M, Tan Q, Bak M, Cold S, Burton M, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013; 142(3): 529-36.
47. Nakagawa T, Endo H, Yokoyama M, Abe J, Tamai K, Tanaka N, et al. Large noncoding RNA HOTAIR enhances aggressive biological behavior and is associated with short disease-free survival in human non-small cell lung cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2013; 436(2): 319-24.
48. Zhang X, Lian Z, Padden C, Gerstein MB, Rozowsky J, Snyder M, et al. A myelopoiesis-associated regulatory intergenic noncoding RNA transcript within the human HOXA cluster. Blood. 2009; 113(11): 2526-34.
49. Zhao H, Zhang X, Frazão JB, Condino-Neto A, Newburger PE. HOX antisense lincRNA HOXA-AS2 is an apoptosis repressor in all Trans retinoic acid treated NB4 promyelocytic leukemia cells. J Cell Biochem. 2013; 114(10): 2375-83.
50. Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: Role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. Bioessays. 2010; 32(6): 473-80.
51. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. Nat Rev Genet. 2001; 2(1): 21-32.
52. Tessema M, Länger F, Bock O, Seltsam A, Metzig K, Hasemeier B, et al. Down-regulation of the IGF-2/H19 locus during normal and malignant hematopoiesis is independent of the imprinting pattern. Int J Oncol. 2005; 26(2): 499-507.
53. Bock O, Schlué J, Kreipe H. Reduced expression of H19 in bone marrow cells from chronic myeloproliferative disorders. Leukemia. 2003; 17(4): 815-6.
54. Takeuchi S, Hofmann WK, Tsukasaki K, Takeuchi N, Ikezoe T, Matsushita M, et al. Loss of H19 imprinting in adult T-cell leukaemia/lymphoma. Br J Haematol. 2007; 137(4): 380-1.
55. Guo G, Kang Q, Chen Q, Chen Z, Wang J, Tan L, et al. High expression of long non-coding RNA H19 is required for efficient tumorigenesis induced by Bcr-Abl oncogene. FEBS lett. 2014; 588(9): 1780-6.
56. Martino V, Bianchera A, Reia L, Bussolati O, Fazzina R, Marino F, et al. Down-regulation of HOXA4, HOXA7, HOXA10, HOXA11 and MEIS1 during monocyte-macrophage differentiation in THP-1 cells. Mol Med Rep. 2009; 2(2): 241-4.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018

57. Ravasi T, Suzuki H, Pang KC, Katayama S, Furuno M, Okunishi R, et al. Experimental validation of the regulated expression of large numbers of non-coding RNAs from the mouse genome. Genome Res. 2006; 16(1): 11-9.
58. Savarese F, Flahndorfer K, Jaenisch R, Busslinger M, Wutz A. Hematopoietic precursor cells transiently reestablish permissiveness for X inactivation. Mol Cell Biol. 2006; 26(19): 7167-77.
59. Yildirim E, Kirby JE, Brown DE, Mercier FE, Sadreyev RI, Scadden DT, et al. Xist RNA is a potent suppressor of hematologic cancer in mice. Cell. 2013; 152(4): 727-42.
60. Loeb S. Biomarkers for prostate biopsy and risk stratification of newly diagnosed prostate cancer patients. Urol Prac. 2016; (Article in Press).
61. Sajjadi E, Atashi A, Tajrishi MAMH, Saei Z. Gene expression analysis of noncoding PCA3 gene in patients with chronic myeloid leukemia. J Cancer Res Ther. 2016; (Ahead of Print).
62. Ahmadi J, Kaviani S, Atashi A. Evaluation of MALAT1 gene expression in AML and ALL cell lines. Koomesh. 2015; 17(1): 179-86.
63. Treppendahl MB, Qiu X, Søgaard A, Yang X, Nandrup-Bus C, Hother C, et al. Allelic methylation levels of the noncoding VTRNA2-1 located on chromosome 5q31. 1 predict outcome in AML. Blood. 2012; 119(1): 206-16.
64. Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nitta M, Otsuki T, Nishida K, et al. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. Cancer Res. 2012; 72(19): 4954-62.
65. Zhang X, Gejman R, Mahta A, Zhong Y, Rice KA, Zhou Y, et al. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression. Cancer Res. 2010; 70(6): 2350-8.
66. Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: A tumor suppressor. J Mol Endocrinol. 2012; 48(3): R45-53.
67. Garding A, Bhattacharya N, Claus R, Ruppel M, Tschuch C, Filarsky K, et al. Epigenetic upregulation of lncRNAs at 13q14. 3 in leukemia is linked to the In Cis downregulation of a gene cluster that targets NF-kB. PLoS Genet. 2013; 9(4): e1003373.
68. 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; 3(107): ra8.
69. Saitou M, Sugimoto J, Hatakeyama T, Russo G, Isobe M. Identification of the TCL6 genes within the breakpoint cluster region on chromosome 14q32 in T-cell leukemia. Oncogene. 2000; 19(23): 2796-802.
70. Dallosso AR, Hancock AL, Malik S, Salpekar A, King-Underwood L, Pritchard-Jones K, et al. Alternately spliced WT1 antisense transcripts interact with WT1 sense RNA and show epigenetic and splicing defects in cancer. RNA. 2007; 13(12): 2287-99.
71. Ellis BC, Molloy PL, Graham LD. CRNDE: a long non-coding RNA involved in cancer, neurobiology, and development. Front Genet. 2012; 3(270): 1-15.
72. Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, Jeskanen L, Kaitila I, Mäkitie O. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. Am J Med Genet A. 2008; 146(18): 2370-5.
73. Braconi C, Valeri N, Kogure T, Gasparini P, Huang N, Nuovo GJ, et al. Expression and functional role of a transcribed noncoding RNA with an ultraconserved element in hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(2): 786-91.
74. Davis ME, Zuckerman JE, Choi CHJ, Seligson D, Tolcher A, Alabi CA, et al. Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles. Nature. 2010; 464(7291): 1067-70.

Journal of Shahrekord University of Medical Sciences
(J Shahrekord Univ Med Sci) 2018; 19(6): 99-113.

Review article

Role of long non-coding RNAs in hematopoiesis and hematological malignancies

Agha Mohammad Hossein Tajrishi M[1], Atashi A[2*], Sajjadi E[1], Saei Z[1]
[1]Hematology Dept., Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. Iran; [2]Cancer Prevention Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, I.R. Iran.
Received: 24/Apr/2016 Accepted: 14/Dec/2016

Background and aims: Several studies have classified a group of non-coding RNA's, known as long non coding RNA's (lncRNA), which are responsible for cell differentiation and causing diseases. It is claimed that lncRNAs play a significant role in hematopoiesis regulation, including differentiation of myeloid, lymphoid and erythroid lineages. The aim of this article is to review different kinds of lncRNAs which are involved in hematopoiesis, further on; the article describes the dysregulation of lncRNAs in hematologic disorders.
Methods: This study investigated different kinds of lncRNAs which are involved in hematopoiesis in 2015. The related articles were recruited from different valid databases such as, ISI, PubMed and Scopus.
Results: lncRNAs have recently been identified in a wide genomic scale and only some of their roles have been recognized. lncRNAs have various biological roles in gene expression, cell differentiation and pathogenesis. Recent studies have indicated the expression of lncRNAs in many types of cancers such as blood malignancies.
Conclusion: The abnormal expression of lncRNAs can lead to anomalies in differentiation of blood cells which may lead to malignancies. Studies show that lncRNAs can be served as an indication for diagnosis and prognosis of many diseases as well as being used as a replacement for treatment.

Keywords: **Long noncoding RNAs, Hematopoiesis, Hematopoietic disorders.**

Cite this article as: Agha Mohammad Hossein Tajrishi M, Atashi A, Sajjadi E, Saei Z. Role of long non-coding RNAs in hematopoiesis and hematological malignancies. J Shahrekord Univ Med Sci. 2018; 19(6): 99-113.

[*]**Corresponding author:**
Cancer Prevention Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, I.R. Iran. Tel: 00982332394800, E-mail: atashia@shmu.ac.ir

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 18:14 +0430 on Tuesday August 14th 2018