REVIEW ARTICLE

A Review of the Functions and Molecular Mechanisms of the Long Non-Coding RNA G2E3-AS1 in Cancer

Shahrbanoo Nandoust kenari [1],
Parisa Mohamadynejad [2],
Mehdi Moghanibashi [3],
Abouzar Bagheri [4],
Leila Rouhi[2]

[1] PhD Student in Molecular Genetics, Department of Biology, ShK.C., Islamic Azad University, ShahreKord, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Biology, Kaz.C., Islamic Azad University, Kazerun, Iran;
[4] Assistant Professor, Immunogenetics Research Center, Department of Clinical Biochemistry and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 5, 2025; Accepted August 26, 2025)

Abstract

The role of non-coding RNAs in regulating gene expression has introduced a new dimension of gene regulation in eukaryotic cells. Long non-coding RNAs (lncRNAs) can modulate chromatin structure and function, regulate gene expression at both the transcriptional and post-transcriptional levels, and influence RNA splicing, stability, and translation. Thus, lncRNAs participate in various biological processes, including cell proliferation, programmed cell death, signal transduction, and cell differentiation. For this reason, they have attracted considerable interest in the context of carcinogenesis. In this study, with the aim of providing a comprehensive overview of the role and function of the long non-coding RNA (lncRNA) G2E3-AS1 in the pathogenesis and progression of human cancers, relevant articles published between 2017 and 2025 were reviewed. Emerging evidence has revealed diverse roles of G2E3-AS1 in various malignancies. Increased expression of lncRNA G2E3-AS1 has been reported in multiple cancers, and its ability to effectively distinguish between tumor and normal tissues demonstrates significant diagnostic potential. LncRNA G2E3-AS1 is implicated in a broad range of tumor-related processes, including cell proliferation, apoptosis, invasion, migration, and metastasis. Moreover, lncRNA G2E3-AS1 can function as a competing endogenous RNA and interact with proteins to regulate key cancer-related pathways. By investigating the molecular mechanisms and pathways associated with lncRNA G2E3-AS1, as well as its relationship with the clinical and prognostic features of cancers, this study suggests that lncRNA G2E3-AS1 may serve as a promising biomarker and therapeutic target in oncology.

Keywords: G2E3-AS1, long non-coding RNA, biomarker, cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (248): 139-149 (Persian).

Corresponding Author: Parisa Mohamadynejad -Department of Biology, ShK.C., Islamic Azad University, ShahreKord, Iran (E-mail: parisa_mohamadynejad@iau.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و پنجم شماره ۲۴۸ شهریور سال ۱۴۰۴ (۱۴۹-۱۳۹)

مروری بر عملکرد و مکانیسم ملکولی RNA غیرکدشونده بلند G2E3-AS1 در سرطان

شهربانو ناندوست کناری[۱]
پریسا محمدی نژاد[۲]
مهدی مغنی باشی[۳]
ابوذر باقری[۴]
لیلا روحی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: نقش ریبونوکلئیک اسیدهای غیر کد شونده (RNA) در تنظیم بیان ژن، سطح جدیدی از تنظیم بیان ژن در سلول‌های یوکاریوتی را معرفی کرده است. LncRNAها می‌توانند ساختار و عملکرد کروماتین، بیان ژن‌ها در سطح رونویسی RNA و پس از رونویسی را تعدیل کنند و بر splicing، پایداری و ترجمه RNA تأثیر بگذارند. بدین‌ترتیب LncRNA ها می‌توانند در فرآیندهای بیولوژیکی مختلف، از جمله تکثیر سلولی، مرگ برنامه ریزی شده سلولی، انتقال سیگنال و تمایز سلولی نقش داشته باشند و به‌همین دلیل در سرطان‌زایی مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این مطالعه با هدف ارائه درک جامع از نقش و عملکرد LncRNA G2E3-AS1 در پاتوژنز و پیشرفت انواعی از سرطان‌های انسانی، مقالات مرتبط که طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۵ به چاپ رسیده، گردآوری شده است.

شواهد در حال ظهور نقش‌های متنوعی از G2E3-AS1، RNA بلند غیر کد شونده، در بدخیمی‌های مختلف را آشکار کرده است. افزایش بیان LncRNA G2E3-AS1 در سرطان‌های مختلف گزارش شده است و علاوه بر این، توانایی آن در تمایز مؤثر بین تومور و بافت‌های طبیعی ارزش تشخیصی قابل توجهی را نشان می‌دهد. LncRNA G2E3-AS1 در طیف وسیعی از فعالیت‌های مرتبط با تومور، از جمله تکثیر سلولی، آپوپتوز، تهاجم، مهاجرت و متاستاز تومور نقش دارد. هم‌چنین LncRNA G2E3-AS1 می‌تواند به عنوان یک RNA درون‌زا رقیب عمل کرده و با پروتئین‌ها برای تنظیم مسیرهای حیاتی مرتبط با سرطان تعامل دارد.

با بررسی مکانیسم‌ها و مسیرهای مولکولی مرتبط با LncRNA G2E3-AS1 و ارتباط آن با ویژگی‌های بالینی و پیش‌آگهی سرطان‌ها، به نظر می‌رسد LncRNA G2E3-AS1 می تواند به عنوان یک نشانگر زیستی جدید بالقوه در سرطان‌ها عمل کند که پتانسیل آن به عنوان یک هدف درمانی برای سرطان را برجسته می‌کند.

واژه های کلیدی: G2E3-AS1 ، RNA بلند غیر کد شونده، نشانگر زیستی، سرطان

مولف مسئول: پریسا محمدی نژاد –شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد **Email:** parisa_mohamadynejad@iau.ac.ir
۱. دانشجوی دکترای ژنتیک مولکولی، گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
۲. استادیار، گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
۳. استادیار، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
۴. استادیار ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران،ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۱۲/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۱۲/۲۸ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۶/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

مقدمه

بـــرای ســـال‌های متمـــادی، تحقیقـــات بیولـــوژی در زمینـه‌هـای مختلـف بـر روی ژن‌هـای کـد کننـده پـروتئین تمرکـز داشـت و پـروتئین‌هـا بـه عنـوان فاکتورهـای اصـلی عملکردی سلول، سال‌ها بر زیست‌شناسی مولکـولی حـاکم بوده‌اند. از سال ۱۹۵۵ با شناسایی rRNA ها به عنـوان اولـین RNA هـای غیـر کـد شـونده (ncRNAs)(Non-Coding RNA) و سـپس tRNA، snRNA هـا(Small- Nuclear RNA) (بخشـی از ماشـین اسپلایسـوزوم) و هـم‌چنـین snoRNAها (Small- Nucleolar RNA) (مسئول پـردازش و بلوغ RNA های ریبوزومی)، مشخص شـد ایـن گـروه از RNA ها بدون رمزگـذاری پـروتئین، اهمیـت زیـر سـاختی دارند و آن‌ها را ncRNA های خانه‌داری نامیـده‌انـد کـه بـه طور پیوسته در تمام سلول‌ها بیان می‌شوند(۱، ۲). در ادامـه در سـال ۱۹۸۰، بـا کشـف مولکـول‌هـای RNA کاتـالیزور، دیدگاه دانشمندان به مولکول RNA به عنوان یک مولکـول واسطه ناپایدار صرف، به‌طور کلی تغییر کرد و نظریه جهـان RNA (RNA World) ارائه گردیـد کـه بیـان کـرد حیـات پـری‌بیوتیـک بـه جـای DNA و پـروتئین، حـول RNA می‌چرخد(۱).

در دهه ۱۹۹۰، کشف ncRNAهای تنظیمی، گـامی کلیـدی در درک عملکـرد ncRNAهـا بـود. در سـال ۱۹۹۳، لی و همکاران اولین RNA مداخله گـر (RNAi) (RNA Interference) را در نماتـد Caenorhabditis elegans شناسـایی کردنـد و نشـان دادنـد کـه Lin-4 بـا اتصـال نـاقص بـه تـوالی مکمـل در mRNA 3' UTR lineage protein 14، بیـان ژن *Lin 14* در دو سـطح mRNA و پروتئین مهار می‌کند(۳).

نقطه عطـف در درک نقـش پیچیـده RNA هـا، بـا توالی‌یابی ژنوم انسانی در سال ۲۰۰۱ رخ داد. این پـروژه نشان داد که ژن‌های کد کننده پروتئین تنها ۱/۲ درصـد از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند، درحالی که به صورت فراگیر، ۹۳ درصد از ژنوم انسان به طور فعـال رونویسـی می‌شود و حاصل آن عمدتاً سنتز رونوشت‌هایی است که به عنوان RNA غیر کد شونده شناخته می‌شـوند(۱). بعـد از آن به مرور تعداد فزاینده‌ای از ncRNAهـای تنظیمـی در بسـیاری از گونـه‌هـا شناسـایی شـدند(۴). اگـر چـه ncRNA ها در ابتدا به عنوان "آشغال تکاملی " در نظـر گرفته می‌شدند، اما تحقیقات متعدد نشان داده است کـه ncRNA ها تنظیمی در فرآیندهایی بیولوژیکی متعدد از جملـه دینامیـک کرومـوزومی، معمـاری کرومـاتین، رونویسی، پردازش، مسیرهای سیگنالینگ و ترجمه پـس از رونویسی نقش دارند و سطح جدیـدی از تنظیـم بیـان ژن را در سلول‌های یوکاریوتی ایجاد کرده‌انـد(۴، ۵). بـر این اساس اعتقاد بر این است که در طول تکامل، RNA نیز در کنار پـروتئین‌هـا و DNA تکامـل یافتـه اسـت(۵). به‌طور کلی ncRNAهـای تنظیمـی در دو گـروه اصـلی، RNA های خطی و RNA های دایره‌ای شکل طبقه‌بندی می‌شوند. RNA های خطی نیز در دو گروه، RNA های غیـر کـد شـونده کوچـک (sncRNA هـا)، شـامل microRNA هـا (miRNA هـا)، RNA هـای تـداخلی کوچـک (siRNA۱) (Small Interfering RNAs) و RNA هـــای بـــرهمکنش PIWI (piRNA) (Piwi-interacting RNA)، و RNAهـای طـولانی غیـر کـد شـونده (LncRNAs) (Long Non-Coding RNA) بـه عنوان فـراوان‌تـرین RNA هـای تنظیمـی سـلول، تقسـیم شده‌اند(۲).

ریبونوکلئیک اسیدهای غیر کد شونده بلند (LncRNAs)

رونویسی گسترده از ژنـوم منجـر بـه سـنتز هـزاران RNA طولانی غیر کد شونده (LncRNAs) می‌شود کـه حدود ۶۸ درصد از رونوشت‌ها در سلول‌هـای انسـانی را تشکیل می‌دهند و بـه عنـوان RNA هـای بلنـدتر از ۲۰۰ نوکلئوتید تعریف می‌شوند که عموماً هم به پروتئین‌های عملکـردی ترجمـه نمـی‌شـوند. ایـن تعریـف گسـترده، مجموعه بزرگ و بسیار نـاهمگنی از رونوشـت‌هـا را در برمی‌گیرد که عملکرد طبیعی و پتانسیل بسیاری از آن‌هـا ناشناخته است(۲، ۶).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

ژن‌های کد کننده LncRNA ها، در پاسخ به سیگنال‌های خاص، معمولاً توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند و اغلب LncRNAها در اثر کلاهک‌گذاری در انتهای ۵' خود، دارای ۷-متیل گوانوزین (m7G) می‌باشند، در انتهای ۳' خود پلی‌آدنیله شده و مشابه mRNAها، splice می‌شوند. در مقایسه با ژن‌های کدکننده پروتئین، LncRNA ها به میزان کم‌تری بیان می‌شوند، اما اختصاصیت بافتی بیش‌تری دارند زیرا ساختارهای ثانویه به شدت حفاظت شده دارند(۷). ساختارهای فضایی پیچیده LncRNA ها، می‌تواند نقش تنظیمی مثبت یا منفی در تعاملات پروتئین-RNA، RNA-RNA و RNA-DNA ایفا کنند(۸).

اگرچه طبقه‌بندی LncRNAها می‌تواند با ویژگی بافتی، مکانیسم عملکرد مولکولی یا منشاء رونویسی آن‌ها تعریف شود، عموماً LncRNAها بر اساس ساختار ژنومی و مبدأ رونویسی طبقه‌بندی می‌شوند، زیرا سایر ویژگی‌ها متغیر هستند. بر این اساس، LncRNA ها در دو گروه، Overlapping LncRNA و Non-Overlapping LncRNA قرار می‌گیرند. Overlapping LncRNA که با ناحیه کدکننده ژنوم همپوشانی دارند و شامل سه گروه، Sense LncRNA که ژن‌های این LncRNAها با یک یا چند اگزون از ژن دیگر همپوشانی دارند و در همان جهت ژن کدکننده رونویسی می‌شوند، Antisense LncRNA که توالی آن‌ها، با یک یا چند اگزون از یک ژن کد کننده، در جهت مخالف همپوشانی دارد و LncRNA های اینترونیک که از اینترون‌های ژن‌های کد کننده پروتئین رونویسی می‌شوند، می‌شود. Non-Overlapping LncRNA که با ناحیه غیر کد کننده ژنوم همپوشانی دارد و بنابر گزارشات، بیش‌تر LncRNA ها از این گروه منشاء می‌گیرند و در سه گروه، LncRNA های دو طرفه که از توالی بالادست ژن‌های کد کننده و از رشته Antisense رونویسی می‌شوند، ncRNA های طولانی بین ژنی (LincRNA)(Long Intergenic Non-Coding RNA) که از یک توالی ژنومی بین دو ژن کد-کننده مستقل رونویسی می‌شوند و RNAهای تقویت کننده (eRNA)(Enhancer RNA) از مناطق تقویت‌کننده پروموتر ژن‌های کدکننده پروتئین رونویسی می‌شوند، طبقه‌بندی می شود(۷). LncRNA ها می‌توانند ساختار و عملکرد کروماتین و رونویسی ژن‌های همسایه و ژن‌های دور را در سطوح مختلف، از طریق برهمکنش مستقیم با DNA، تنظیم رونویسی RNA و سنتز پروتئین، تنظیم پس از رونویسی و ترجمه، تعدیل کنند و بر splicing، پایداری و ترجمه RNA تأثیر بگذارند. علاوه بر این، LncRNA ها در تشکیل و تنظیم اندامک‌ها و فشردگی هسته نقش دارند(۹). بدین ترتیب LncRNA ها با تنظیم بیان ژن‌های مختلف می‌توانند بر جنبه‌های مختلف فیزیولوژی، از شکل‌گیری، رشد و پاسخ‌های سلولی به استرس‌ها و محرک‌های مختلف، تا نقش‌های کلیدی در سیستم‌های عصبی، عضلانی، قلبی عروقی، چربی‌ها، خون‌ساز و سیستم‌های ایمنی و بیماری زایی مرتبط با آن‌ها تأثیر بگذارد(۱۰).

سرطان به دلیل تاخیر در تشخیص، پیش آگهی ضعیف، عود و ایجاد مکانیسم‌های مقاومت توسط سلول‌های سرطانی، همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان به شمار می‌آید. از آن‌جا که ابزارهای موجود برای تشخیص، پیش آگهی و درمان سرطان کم‌تر از حد مطلوب باقی می‌باشد، استراتژی‌های بهتری مورد نیاز است که بتواند جایگزین یا مکمل ابزارهای موجود باشد(۱۱). با ظهور و پیشرفت تکنولوژی، مشخص شده است که سطح بیان ncRNA های تنظیمی در بافت‌ها و انواع سلول‌های مختلف در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک متفاوت است و عدم تنظیم بیان برخی از این ncRNAها می‌تواند در بروز انواع مختلف بیماری‌ها، از جمله سرطان نقش داشته باشد(۲، ۱۲). امروزه مشخص شده است که ncRNAها می‌توانند با دخالت مستقیم یا غیر مستقیم در بیان ژن، در فرآیندهای بیولوژیکی چندگانه، مانند تکثیر سلولی، تعیین سرنوشت سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، انتقال سیگنال، رشد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

اندام‌ها، تمایز سلولی نقش داشته باشند و به همین دلیل در سرطان‌زایی مورد توجه قرار گرفته‌اند(۶، ۱۳). به دلیل ظرفیت‌های حیاتی و نقش‌های متنوع، ncRNA های تنظیمی را می‌توان هم به عنوان نشانگرهای زیستی مفید برای تشخیص و هم به عنوان کاندیدای عالی برای کاربردهای درمانی سرطان در نظر گرفت(۵، ۱۳).

با کشف نقش LncRNA MEG3، (LncRNA maternally expressed gene 3) در مهار رشد تومور، تحقیقات در زمینه رابطه بین LncRNA ها و سرطان آغاز گردید(۱۴). نتایج مطالعات متعدد حاکی از آن است LncRNA ها می‌توانند بقا، تکثیر، تهاجم، متاستاز و رگ‌زایی سلول‌های سرطانی را تنظیم کنند(۱۵). بنابراین عملکرد LncRNA ها به عنوان آنکوژن یا سرکوبگر تومور در انواع سرطان‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است(۱۹ – ۱۶). با این حال، بیان اکثر LncRNA ها به دلیل بیان کم آن‌ها در شرایط عادی و توانایی تنظیم مسیرهای مرتبط با سرطان، افزایش می‌یابد(۱۱). به عنوان مثال نشان داده شد که افزایش بیان LncRNA های YEATS2-AS1 (YEAST Antisense 1) و LINC00894 در آدنوکارسینوما ریه، LINC01139، ASMTL-AS1 (O-Acetylserotonin methyltransferase-like Antisense RNA 1) و LINC02604 در سرطان کولورکتال گزارش شده است(۱۶، ۱۷، ۲۰). با توجه به شناسایی LncRNA ها در داخل سلول و مایعات بیولوژیکی مانند سرم، پلاسما، ادرار و بزاق بیماران سرطانی، می‌توانند به عنوان نشانگر زیستی تشخیصی و پیش‌آگهی انواع سرطان‌ها استفاده شوند. هم‌چنین LncRNAها به عنوان اهداف درمانی برای کشتن انتخابی سلول‌های سرطانی استفاده شده‌اند(۱۱). با این حال نوع، گستره و اهمیت بسیاری از LncRNA در سرطان ناشناخته باقی مانده است. به طور خاص، RNAهای غیر کدکننده بین ژنی طولانی (LincRNAs) یکی از زیر کلاس‌های تخصصی LncRNA های حفاظت شده در طول تکامل هستند که به دلیل نقش خود به عنوان مولکول‌های تنظیم کننده در رشد و نمو، در انواعی از سرطان‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند و به عنوان محرک‌های سرطان و نشانگرهای زیستی، جذاب هستند(۲۱). بر این اساس در مطالعه حاضر تغییر بیان و مکانیسم مولکولی LncRNA G2E3-AS1 در سرطان‌های مختلف، که از سال ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۵ به چاپ رسیده است، بررسی گردید.

سرطان و LncRNA G2E3-AS1

جایگاه ژنی RNA غیر کد شونده G2E3-AS1 که با نام‌های CAT1647 و LincPRKD نیز شناخته می‌شود، بر روی کروموزوم 14q12 می‌باشد و واجد ۴ اگزون است. معمولاً بیان این ژن در اکثر بافت‌ها کم بوده و بیش‌ترین بیان این RNA غیر کد کننده به ترتیب در تیموس، تیروئید و مغز گزارش شده است. مطالعات محدودی در ارتباط با نقش و عملکرد این LncRNA صورت گرفته است.

سرطان مثانه و LncRNA G2E3-AS1

اولین گزارش در ارتباط با LncRNA G2E3-AS1 و سرطان در سال ۲۰۱۷ ارائه گردید. در این مطالعه Dudek و همکاران نشان دادند که میزان بیان LncRNA G2E3-AS1 در سرطان مثانه افزایش می‌یابد و با پارامترهای بالینی پاتولوژیک همبستگی دارد به طوری که با افزایش درجه(Grade) تومور، میزان بیان LncRNA G2E3-AS1 به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد(۲۲).

به منظور بررسی نقش LncRNA G2E3-AS1 در سرطان‌زایی، کاهش بیان LncRNA G2E3-AS1 (knockdown) در دو رده سلولی سرطان مثانه (SW780 و SW800) به کمک الیگونوکلئوتیدهای antisense، نشان داد در هر دو لاین سلولی، به طور قابل توجهی از تکثیر سلول‌های سرطانی مهار شده و با القای آپوپتوز ناشی از افزایش فعالیت کاسپاز ۷/۳، زنده مانی سلول‌ها و تعداد کلنی‌ها کاهش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

یافت. هم‌چنین سلول‌ها در مرحله G0 متوقف شده و اختلال در رشد سلول‌های سرطانی منجر به کاهش اندازه کلنی‌ها گردید. از طرف دیگر با کاهش بیان LncRNA G2E3-AS1، ظرفیت مهاجرت سلولی، که مرحله مهمی برای تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی است، نیز مهار می‌گردد(۲۲).

در مجموع، به نظر می‌رسد که LncRNA G2E3-AS1 با تنظیم فرآیندهای حیاتی در تومور زایی، از جمله تکثیر سلولی، آپوپتوز و تهاجم، نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان مثانه ایفا می‌کند.

سرطان پستان و LncRNA G2E3-AS1

مطالعات نشان داده است که مس یک کوفاکتور مهم و ضروری برای فعالیت آنزیم‌های بیوشیمیایی متعدد در همه موجودات از جمله انسان است که عمدتاً توسط پروتئین ناقل مس SLC31A1(Solute Carrier Family 31 Member 1) (به عنوان Copper transporter CTR1 protein نیز شناخته می‌شود) منتقل می‌شود(۲۳). تجمع غیر طبیعی مس در شروع و پیشرفت سرطان‌های مختلف از جمله سرطان تخمدان و سرطان Osteosarcoma گزارش شده است و اغلب با پیشرفت سرطان همراه می‌گردد که ناشی از نقش یون مس در رشد تومور و عملکرد فاکتورهای دخیل در رگ‌زایی تومور از جمله فاکتور رشد عروقی (VEGF) (Vascular Endothelial Growth Factor) می‌باشد(۲۶ – ۲۴). علاوه بر این، یون‌های مس نیز در مسیر سیگنالینگ پروتوانکوژن BRAF (یک سرین-ترئونین کیناز) و القا تکثیر سلول‌های توموری و مهاجرت آن‌ها شرکت می‌کنند(۲۷).

در مطالعه Li و همکاران در ۲۰۲۲ نشان داده شد که بیان SLC31A1 در بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد. آن‌ها پیشنهاد کردند که افزایش بیان SLC31A1، می‌تواند منجر به سرطان‌زایی گردد. بررسی ژن‌های تنظیم کننده بالادست SLC31A1 نشان داد افزایش بیان G2E3-AS1 و کاهش بیان let-7a-5p منجر به افزایش بیان SLC31A1 در بافت سرطان پستان می‌گردد(۲۸). جالب است که گزارش شده است let-7a-5p به عنوان سرکوبگر تومور، رشد سلول‌های توموری و متاستاز آن‌ها را در سرطان پستان triple-negative مهار می‌کند(۲۹). بر این اساس Li و همکاران پیشنهاد کردند افزایش بیان SLC31A1 تحت تاثیر محور G2E3-AS1/let-7a-5p و تحت مکانیسم RNAدرون‌زا رقیب (ceRNA)(competing endogenous RNA)، می‌تواند منجر به سرطان زایی در بافت پستان گردد. هم‌چنین بر اساس آنالیز Kaplan-Meier، نشان داده شد که افزایش بیان LncRNA G2E3-AS1 و به تبع آن افزایش SLC31A1 با کاهش معنی‌دار بقای کلی (OS)(Overall Survival) بیمار همراه می‌شود(۲۸).

سرطان مری و LncRNA G2E3-AS1

در مطالعه Ravillah و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان داده شد که بیان LncRNA G2E3-AS1 عمدتاً (۳۳ درصد از تومورهای اولیه) در آدنوکارسینوما مری (EACs) افزایش می‌یابد. همچنین مشخص شد با کاهش بیان این LncRNA در سلول، ورود سلول‌های توموری از فاز G0 به G1 چرخه سلول به طور قابل توجهی ($P < ۰/۰۵$) کاهش می‌یابد، به عبارتی کاهش بیان LncRNA G2E3-AS1 احتمالاً ماهیت سیتواستاتیک داشته و باعث توقف رشد سلول می‌گردد. به علاوه، بیان بالقوه LncRNA G2E3-AS1 بعد از دیسپلازی و در تومورهایی با درجه بالا (later-stage) افزایش می‌یابد و حاکی از آن است که می‌تواند به عنوان بیومارکر برای مراحل پیشرفته آدنوکارسینوما مری مطرح گردد(۲۱).

سرطان معده و LncRNA G2E3-AS1

تجزیه و تحلیل مجموعه داده‌های توالیRNA آدنوکارسینوم معده (RNAseq) از پایگاه داده اطلس ژنوم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

سـرطان (TCGA)(The Cancer Genome Atlas) نشـان مـی‌دهـد کـه بیـان LncRNA G2E3-AS1 در تومورهـای معده (GC)(Gastric Cancer) در مقایسه با بافت‌های سـالم معده افزایش می‌یابد. جالب توجـه اسـت کـه افـزایش بیـان LncRNA G2E3-AS1 در زیرگروه‌هـــای GC (از نظـــر بافت‌شناسـی)، از جملـه سـرطان معـده روده‌ای(Signet Ring)(P <۰/۰۰۰۵ n=۷۷)، منتشـــره(Intestinal)، (=۶۶ N، P <۰/۰۰۰۵)، حلقـــه علامـــت(Mucinous) (n =۱۳، P </۰۰۰۵)، موسـینوز (Papillary) (n =۱۹، P <۰/۰۰۰۵)، پـــاپیلاری (Tubular) (n=۷، P <۰/۰۵)، لولـــه‌ای (n=۷۳، P <۰/۰۰۰۵) نیز مشاهده مـی‌شـود. هـم‌چنـین کـاهش بیـان LncRNA G2E3-AS1، رشـد کوتـاه مـدت و طـولانی مدت سلول‌های سـرطانی در رده سـلولی GC را بـه شـدت کاهش می‌دهد(۳۰).

از طرف دیگر با توجه به نقش LncRNA ها در تنظیم بیان ژن، بررسی تنظیم بیان ژن‌های تحت کنترل LncRNA G2E3-AS1 بـا اسـتفاده از تجزیـه و تحلیـل RNAseq بـه دنبال کـاهش بیـان LncRNA G2E3-AS1 و اعتبارسـنجی مبتنـی بـر PCR نیمـه کمـی (qPCR) در رده‌هـای سـلولی HGC27 و MKN74، نشـان داد کـه چنـدین ژن ازجملـه RAD51B(RAD51 paralog B) هدف‌های ژنی احتمـالی بـرای LncRNA G2E3-AS1 مـی‌باشـند بـه گونـه‌ای کـه کاهش بیان LncRNA G2E3-AS1 منجر به کـاهش قابـل توجـــه پـــروتئین RAD51B در رده‌هـــای ســـلولی GC مـی‌گـردد(۳۱). در همـین راسـتا نشـان داده شـد کـه میـزان پروتئین RAD51B در رده سـلولی GC -LncRNA G2E3 AS1 مثبـت در مقایسـه بـا رده سـلولی GC بـا LncRNA G2E3-AS1 منفی بیش‌تر است(۳۰). جالب است بدانیم کـه در سـلول‌های پسـتانداران آنـزیم RAD51 بـا فعالیـت نوترکیبی (recombinase activity)، نقش مهمی در تـرمیم شکستگی دو رشته‌ای DNA با واسطه نوترکیبی همولـوگ (HR)(Homologous Recombination) ایفـا می‌کنـد و برای پایداری ژنومی بسیار مهـم اسـت(۳۱). افـزایش سـطح پروتئین RAD51 در سـرطان هـای مختلـف گـزارش شـده است و با بی ثباتی ژنوم، عود و پیشرفت تومور و هـم‌چنـین افزایش مقاومت تومورها به پرتـو درمـانی و شـیمی درمـانی همراه می‌گردد(۳۲). به عنوان یکی از اعضای پارالوگ‌هـای RAD51 انسانی، RAD51B نقش اساسی در واکنش هـای ترمیم DNA از طریق HR ایفا می‌کند(۳۳). در همـین راسـتا Cheng و همکـاران در سـال ۲۰۱۶ نشـان دادنـد کـه بیـان RAD51B در تومورهای معده افـزایش مـی‌یابـد و افـزایش تکثیـر سـلولی، آنیوپلوئیـدی و مقاومـت دارویـی را در سـلول‌هـای تومـوری معـده بـه همـراه دارد، در حـالی کـه کاهش بیان RAD51B منجر بـه توقـف چرخـه سـلولی در مرحلـه G1 و حسـاس شـدن سـلول‌ها بـه ۵- fluorouracil (5-FU) می‌گردد. بـه عبـارتی، RAD51B بـه عنـوان یـک انکوژن در پیشرفت سـرطان معـده نقـش داشـته، و افـزایش بیـان آن ممکـن اسـت یـک نشـانگر زیسـتی بـالقوه بـرای تشخیص زود هنگام و پیش‌آگهـی ضـعیف GC باشـد(۳۴). در مجمـوع، ایـن یافتـه‌ها قویـاً نشـان می‌دهنـد کـه القـای RAD51B مـی‌توانـد یـک مکانیسـم بـالقوه بـرای نقـش LncRNA G2E3-AS1 در پاتوژنز GC باشد. بر اساس این شواهد، اختلالات LncRNA G2E3-AS1 نقـش بـالقوه‌ای در حمایت/حفظ فنوتیپ GC ارائه می‌دهد و این پتانسیل را دارد که در نقش یک انکوژن، به‌عنوان یکی از نشـانگرهای زیسـتی بـالقوه در کنـار سـایر نشـانگرهای زیسـتی از جملـه LncRNA MSC-AS1 بـرای تشـخیص و پـیش‌آگهـی سرطان معده مطرح گردد(۳۰، ۳۵).

سرطان کولورکتال و LncRNA G2E3-AS1

کنـاری و همکـاران اخیـراً بـر اسـاس آنالیزهـای بیوانفورمـاتیکی و آزمایشـگاهی نشـان دادنـد کـه بیـان LncRNA G2E3-AS1 بـه طـور قابـل‌تـوجهی در بافـت‌هـای تومـوری در مقایسـه بـا بافـت نرمـال مجـاور افزایش می‌یابد(۱۷).

سرطان کولورکتـال (CRC)(Colorectal Cancer) یکی از شایع‌ترین و کشنده‌ترین بـدخیمی‌هـا در سراسـر جهان شناخته می‌شود زیرا CRC یک "بیماری خـاموش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

" است، بیش‌تر علائم در مراحل پایانی بیماری ظاهر می‌شوند و تعداد کمی از بیماران در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند(۳۶). بر این اساس در مطالعه کناری و همکاران، تغییر بیان LncRNA G2E3-AS1 در بافت های متاستازی و غیر متاستازی به صورت جداگانه بررسی شد و نتایج نشان داد که بیان LncRNA G2E3-AS1 صرفاً در بافت های توموری متاستازی (نه غیر متاستازی) افزایش می‌یابد که می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی در شناسایی بافت‌های توموری متاستازی از بافت‌های سالم کولورکتال (AUC= ۰/۸۶، P <۰/۰۰۰۱) هم عمل کند(۱۷). به علاوه، بر اساس مکانیسم RNA درون‌زا رقابتی (ceRNA) در تجزیه و تحلیل‌های بیوانفورماتیک، ژن‌های miR-195-5p و MLLT6 ژن‌های هدف LncRNA G2E3-AS1 معرفی شدند، به طوری که افزایش بیان LncRNA G2E3-AS1 از طریق اسفنج mir-195-5p بر تنظیم بیان mRNA MLLT6 تأثیر مثبت دارد(۱۷).

در سال ۲۰۲۲، بیات و همکاران نشان دادند که miR-195-5p به عنوان یک سرکوب کننده تومور در سرطان کولورکتال عمل می‌کند و بیان آن در بافت‌های تومور CRC در مقایسه با بافت‌های طبیعی مجاور کاهش می‌یابد. آن‌ها هم‌چنین miR-195-5p را به عنوان یک نشانگر زیستی پیش‌آگهی ارزشمند برای CRC پیشنهاد کردند(۳۷). فنگ و همکارانش گزارش کردند که miR-195-5p از متاستاز و مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی نیز جلوگیری می‌کند(۳۸).

ژن *MLLT6* که بر روی کروموزوم q2117 قرار دارد، یک فاکتور رونویسی ۱۱۲ کیلو دالتون را رمزگذاری می‌کند که حاوی دو موتیف تنظیم کننده رونویسی، یک زیپ لوسین و یک موتیف انگشت PHD است که بیان لیگاند ۱ پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده انکوژن (PD-L1)(Programmed Cell Death 1 Ligand 1) را در غشای پلاسمایی افزایش می‌دهد. دگرگونی بیان PD-L1، به عنوان یک جزء کلیدی از مسیر ایست بازرسی PD-1، می تواند به عملکرد ایست بازرسی کارآمد، فرار سیستم ایمنی و پیشرفت تومور منجر شود و با پیش‌آگهی ضعیف همراه است(۳۹). در این راستا، نشان داده شده است که بیان PD-L1 در CRCهای متاستاتیک بیش‌تر از تومورهای اولیه است(۴۰). هم‌چنین *MLLT6* به عنوان یک فاکتور حیاتی، با اثر بر فعال کننده رونویسی STAT1α، باعث القای مسیر سیگنالینگ IFN-γ می‌شود که القای ژن‌های ایمنی توموری ضروری مانند *IDO1*، *GBP6* برای بیان *IDO1*، *GBP6*، و *CD75*، را به همراه دارد. همچنین نشان داده شده است که بیان *MLLT6* برای سرکوب سیتولیز با واسطه CTL و حفظ مقاومت ایمنی در سلول‌های تومور ضروری است(۳۸). بر این اساس، محور miR-195-5p/MLLT6 به عنوان مکانیسم عملکردی LncRNA G2E3-AS1 در تومورزایی و پیشرفت سرطان کولورکتال معرفی شده است(۱۷).

با توجه به مطالعات انجام شده تاکنون به نظر می‌رسد LncRNA G2E3-AS1 به عنوان یک آنکوژن با اثر بر فرآیندهای حیاتی سرطان زایی از جمله تکثیر سلولی، آپاپتوز، تهاجم و متاستاز در تشکیل و پیشرفت تومور نقش بسزایی داشته باشد و به عنوان نشانگر زیستی مراحل پیشرفته توموری معرفی گردد. پیشنهاد می‌شود تغییر بیان LncRNA G2E3-AS1 در سایر سرطان‌ها نیز بررسی شود و با مطالعه مدل‌های سلولی برای تومورهایی با منشا متفاوت، مکانیسم عملکردی LncRNA G2E3-AS1 در سرطان‌های مختلف شناسایی شود تا بتوان برای تشخیص، طراحی دارو و درمان سرطان‌ها از آن بهره گرفت.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری شهربانو ناندوست کناری با کد اخلاق IR.IAU.SHK.REC.1401.063از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد می‌باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

References

1. Jarroux J, Morillon A, Pinskaya M. History, Discovery, and Classification of lncRNAs. Adv Exp Med Biol 2017; 1008: 1-46. PMID: 28815535.
2. Baptista B, Riscado M, Queiroz JA, Pichon C, Sousa F. Non-coding RNAs: Emerging from the discovery to therapeutic applications. Biochem Pharmacol 2021; 189: 114469. PMID: 33577888.
3. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. cell. 1993 Dec 3;75(5):843-54.PMID: 22955988.
4. Berretta J, Morillon A. Pervasive transcription constitutes a new level of eukaryotic genome regulation. EMBO Rep 2009; 10(9): 973-982. PMID: 19680288.
5. Loganathan T, Doss CGP. Non-coding RNAs in human health and disease: potential function as biomarkers and therapeutic targets. Funct Integr Genomics 2023; 23(1): 33. PMID: 36625940.
6. Sun W, Ren S, Li R, Zhang Q, Song H. LncRNA, a novel target biomolecule, is involved in the progression of colorectal cancer. Am J Cancer Res 2019; 9(11): 2515. PMID: 31815050.
7. Yousefi H, Maheronnaghsh M, Molaei F, Mashouri L, Reza Aref A, Momeny M, et al. Long noncoding RNAs and exosomal lncRNAs: classification, and mechanisms in breast cancer metastasis and drug resistance. Oncogene 2020; 39(5): 953-974. PMID: 31601996.
8. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. Nat Rev Genet 2016; 17(1): 47-62. PMID: 26666209.
9. Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. Nat Rev Mol Cell Biol 2021; 22(2): 96-118. PMID: 33353982.
10. Fernandes JC, Acuña SM, Aoki JI, Floeter-Winter LM, Muxel SM. Long non-coding RNAs in the regulation of gene expression: physiology and disease. Noncoding RNA 2019; 5(1): 17. PMID: 30781588.
11. Chandra Gupta S, Nandan Tripathi Y. Potential of long non- coding RNAs in cancer patients: from biomarkers to therapeutic targets. Int J Cancer 2017; 140(9): 1955-1967. PMID: 27925173.
12. Sarfi M, Abbastabar M, Khalili E. Long noncoding RNAs biomarker- based cancer assessment. J Cell Physiol 2019; 234(10): 16971-16986. PMID: 30835829.
13. Bhatti GK, Khullar N, Sidhu IS, Navik US, Reddy AP, Reddy PH, et al. Emerging role of non- coding RNA in health and disease. Metab Brain Dis 2021; 36: 1119-1134. PMID: 33881724.
14. Zhou C, Huang C, Wang J, Huang H, Li J, Xie Q, et al. LncRNA MEG3 downregulation mediated by DNMT3b contributes to nickel malignant transformation of human bronchial epithelial cells via modulating PHLPP1 transcription and HIF-1α translation. Oncogene 2017; 36(27): 3878-3889. PMID: 28263966.
15. Shakeri F, Mohamadynejad P, Moghanibashi M. Identification of autophagy and angiogenesis modulators in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

colorectal cancer based on bioinformatics analysis. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2024; 43(4): 340-355. PMID: 37791824.

16. Shakeri F, Mohamadynejad P, Moghanibashi M. Identification of ASMTL-AS1 and LINC02604 lncRNAs as novel biomarkers for diagnosis of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2024; 39(1): 112. PMID: 39028420.
17. Kenari SN, Mohamadynejad P, Moghanibashi M, Bagheri A, Rouhi L. Upregulation of LncRNAs G2E3-AS1 and BACE1-AS as prognostic biomarkers in metastatic colorectal cancer. Biomarkers 2024; 1-9. PMID: 39745049.
18. Mohamadynejad P, Moghanibashi M, Bagheri A, Rouhi L. Increased Expression of lncRNA LINC01139 as a Potential Biomarker of Colorectal Cancer. J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34(234): 84-92. PMID: 39745049.
19. Masoud A, Mohamadynejad P. Identification of lncRNA PCAT19 as potential novel biomarker for colorectal cancer. Gene 2024; 891: 147828. PMID: 37748628.
20. Alipour M, Moghanibashi M, Naeimi S, Mohamadynejad P. LINC00894, YEATS2-AS1, and SUGP2 genes as novel biomarkers for N0 status of lung adenocarcinoma. Sci Rep 2025; 15(1): 10628. PMID: 40148389.
21. Ravillah D, Kieber-Emmons AL, Singh S, Chak A, Beer DG, Shaheen NJ, et al. Discovery and Initial Characterization of Long Intergenic Noncoding RNAs Associated with esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2023; 165(2): 505-508. PMID: 37182784.
22. Dudek AM, Boer SJ, Boon N, Witjes JA, Kiemeney LA, Verhaegh GW. Identification of long non-coding RNAs that stimulate cell survival in bladder cancer. Oncotarget 2017; 8(21): 34442. PMID: 28415801.
23. Yu Z, Zhou R, Zhao Y, Pan Y, Liang H, Zhang JS, et al. Blockage of SLC31A1- dependent copper absorption increases pancreatic cancer cell autophagy to resist cell death. Cell Prolif 2019; 52(2): e12568. PMID: 30706544.
24. Wu G, Peng H, Tang M, Yang M, Wang J, Hu Y, et al. ZNF711 down- regulation promotes CISPLATIN resistance in epithelial ovarian cancer via interacting with JHDM2A and suppressing SLC31A1 expression. EbioMedicine 2021; 71: 103569. PMID: 34521054.
25. Cheng C, Ding Q, Zhang Z, Wang S, Zhong B, Huang X, et al. PTBP1 modulates osteosarcoma chemoresistance to cisplatin by regulating the expression of the copper transporter SLC31A1. J Cell Mol Med 2020; 24(9): 5274-5289. PMID: 32207235.
26. Finney L, Vogt S, Fukai T, Glesne D. Copper and angiogenesis: unravelling a relationship key to cancer progression. Clin Exp Pharmacol Physiol 2009; 36(1): 88-94. PMID: 18505439.
27. Brady DC, Crowe MS, Turski ML. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. Nature 2014; 509(7501): 492-496. PMID: 24717435.
28. Li X, Ma Z, Mei L. Cuproptosis-related gene SLC31A1 is a potential predictor for diagnosis, prognosis and therapeutic response of breast cancer. Am J Cancer Res 2022; 12(8): 3561. PMID: 36119835.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]

29. Shi Y, Zhang Y, Ran F, Liu J, Lin J, Hao X, et al. Let-7a-5p inhibits triple-negative breast tumor growth and metastasis through GLUT12-mediated warburg effect. Cancer Lett 2020; 495: 53-65. PMID: 32946964.
30. Ravillah D, Keerthy K, Singh S, Kresak A, Guda K, Blum AE. LincPRKD: A Long Intergenic Noncoding RNA Activated in Gastric Cancer. Gastro Hep Advances 2025; 100618. PMID: 40275934.
31. Krumm A, Barckhausen C, Kücük P, Tomaszowski KH, Loquai C, Fahrer J, et al. Enhanced histone deacetylase activity in malignant melanoma provokes RAD51 and FANCD2-triggered drug resistance. Cancer Res 2016; 76(10): 3067-3077. PMID: 26980768.
32. Suwaki N, Klare K, Tarsounas M. RAD51 paralogs: roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis. Semin Cell Dev Biol 2011; 22(8): 898-905. PMID: 21821141.
33. Nagathihalli NS, Nagaraju G. RAD51 as a potential biomarker and therapeutic target for pancreatic cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2011; 1816(2): 209-218. PMID: 21807066.
34. Cheng Y, Yang B, Xi Y, Chen X. RAD51B as a potential biomarker for early detection and poor prognostic evaluation contributes to tumorigenesis of gastric cancer. Tumour Biol 2016; 37(11): 14969-14978. PMID: 27651161.
35. Yang W, Ge F, Lu S, Shan Z, Peng L, Chai J, et al. LncRNA MSC-AS1 is a diagnostic biomarker and predicts poor prognosis in patients with gastric cancer by integrated bioinformatics analysis. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 795427. PMID: 34926534.
36. Olovo CV, Huang X, Zheng X, Xu M. Faecal microbial biomarkers in early diagnosis of colorectal cancer. J Cell Mol Med 2021; 25(23): 10783-10797. PMID: 34750964.
37. Bayat A, Raad M, Sharafshah A, Ahmadvand M, Aminian H. Identification of miR-195-5p as a novel prognostic biomarker for colorectal cancer. Mol Biol Rep 2022; 49(7): 6453-6457. PMID: 35587844.
38. Feng C, Zhang L, Sun Y, Li X, Zhan L, Lou Y, et al. GDPD5, a target of miR-195-5p, is associated with metastasis and chemoresistance in colorectal cancer. Biomed Pharmacother 2018; 101: 945-952. PMID: 29635904.
39. Sreevalsan S, Döring M, Paszkowski- Rogacz M, Brux M, Blanck C, Meyer M, et al. MLLT6 maintains PD- L1 expression and mediates tumor immune resistance. EMBO Rep 2020; 21(12): e50155. PMID: 33063451.
40. Wang HB, Yao H, Li CS, Liang LX, Zhang Y, Chen YX, et al. Rise of PD- L1 expression during metastasis of colorectal cancer: Implications for immunotherapy. J Dig Dis 2017; 18(10): 574-581. PMID: 28851046.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-14]