

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

Shahrbano Nandoust kenari¹,
Parisa Mohamadynejad²,
Mehdi Moghanibashi³,
Abouzar Bagheri⁴,
Leila Rouhi²

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)

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 ریونوکلئیک اسیدهای غیر کد شونده (RNA) در تنظیم بیان ژن، سطح جدیدی از تنظیم بیان ژن در سلول‌های یوکاریوتی را معرفی کرده است. LncRNA ها 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. بدین ترتیب 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 به همین 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 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، 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 می‌تواند 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: RNA بلند غیر کد شونده، نشانگر زیستی، سرطان

Email: parisa_mohamadynejad@iau.ac.ir

مؤلف مسئول: پریسا محمدی نژاد-شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد

۱. دانشجوی دکتری 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

مقدمه

برای سال‌های متمادی، تحقیقات بیولوژی در زمینه‌های مختلف بر روی ژن‌های کد کننده پروتئین تمرکز داشت و پروتئین‌ها به عنوان فاکتورهای اصلی عملکردی سلول، سال‌ها بر زیست‌شناسی مولکولی حاکم بوده‌اند. از سال ۱۹۵۵ با شناسایی rRNA ها به عنوان اولین RNA های غیر کد شونده (ncRNAs) Non-Coding RNA و سپس tRNA، snRNA ها (Small-Nuclear RNA) (بخشی از ماشین اسپالیسوزوم) و هم‌چنین snoRNA ها (Small-Nucleolar RNA) (مسئول پردازش و بلوغ RNA های ریبوزومی)، مشخص شد این گروه از RNA ها بدون رمزگذاری پروتئین، اهمیت زیر ساختی دارند و آن‌ها را ncRNA های خانه‌داری نامیده‌اند که به طور پیوسته در تمام سلول‌ها بیان می‌شوند (۱، ۲). در ادامه در سال ۱۹۸۰، با کشف مولکول‌های RNA کاتالیزور، دیدگاه دانشمندان به مولکول RNA به عنوان یک مولکول واسطه ناپایدار صرف، به طور کلی تغییر کرد و نظریه جهان RNA (RNA World) ارائه گردید که بیان کرد حیات پری بیوتیک به جای DNA و پروتئین، حول RNA می‌چرخد (۱).

در دهه ۱۹۹۰، کشف ncRNA های تنظیمی، گامی کلیدی در درک عملکرد ncRNA ها بود. در سال ۱۹۹۳، لی و همکاران اولین RNA مداخله گر (RNAi) (RNA Interference) را در نماتد *Caenorhabditis elegans* شناسایی کردند و نشان دادند که Lin-4 با اتصال ناقص به توالی مکمل در 3' UTR mRNA lineage protein 14، بیان ژن Lin 14 در دو سطح mRNA و پروتئین مهار می‌کند (۳).

نقطه عطف در درک نقش پیچیده RNA ها، با توالی‌یابی ژنوم انسانی در سال ۲۰۰۱ رخ داد. این پروژه نشان داد که ژن‌های کد کننده پروتئین تنها ۱/۲ درصد از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند، درحالی که به صورت فراگیر، ۹۳ درصد از ژنوم انسان به طور فعال رونویسی می‌شود و حاصل آن عمدتاً سنتز رونوشت‌هایی است که

به عنوان RNA غیر کد شونده شناخته می‌شوند (۱). بعد از آن به مرور تعداد فزاینده‌ای از ncRNA های تنظیمی در بسیاری از گونه‌ها شناسایی شدند (۴). اگر چه ncRNA ها در ابتدا به عنوان "آشغال تکاملی" در نظر گرفته می‌شدند، اما تحقیقات متعدد نشان داده است که ncRNA ها تنظیمی در فرآیندهایی بیولوژیکی متعدد از جمله دینامیک کروموزومی، معماری کروماتین، رونویسی، پردازش، مسیرهای سیگنالینگ و ترجمه پس از رونویسی نقش دارند و سطح جدیدی از تنظیم بیان ژن را در سلول‌های یوکاریوتی ایجاد کرده‌اند (۴، ۵). بر این اساس اعتقاد بر این است که در طول تکامل، RNA نیز در کنار پروتئین‌ها و DNA تکامل یافته است (۵). به طور کلی ncRNA های تنظیمی در دو گروه اصلی، RNA های خطی و RNA های دایره‌ای شکل طبقه‌بندی می‌شوند. RNA های خطی نیز در دو گروه، RNA های غیر کد شونده کوچک (sncRNA ها)، شامل microRNA ها (miRNA ها)، RNA های تداخلی کوچک (siRNA) (Small Interfering RNAs) و RNA های برهمکنش PIWI (piRNA) (Piwi-interacting RNA)، و RNA های طولانی غیر کد شونده (LncRNAs) (Long Non-Coding RNA) به عنوان فراوان‌ترین RNA های تنظیمی سلول، تقسیم شده‌اند (۲).

ریبونوکلیک اسیدهای غیر کد شونده بلند (LncRNAs) رونویسی گسترده از ژنوم منجر به سنتز هزاران RNA طولانی غیر کد شونده (LncRNAs) می‌شود که حدود ۶۸ درصد از رونوشت‌ها در سلول‌های انسانی را تشکیل می‌دهند و به عنوان RNA های بلندتر از ۲۰۰ نوکلئوتید تعریف می‌شوند که عموماً هم به پروتئین‌های عملکردی ترجمه نمی‌شوند. این تعریف گسترده، مجموعه بزرگ و بسیار ناهمگنی از رونوشت‌ها را در برمی‌گیرد که عملکرد طبیعی و پتانسیل بسیاری از آن‌ها ناشناخته است (۲، ۶).

ژن‌های کد کننده LncRNA ها، در پاسخ به سیگنال‌های خاص، معمولاً توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند و اغلب LncRNA ها در اثر کلاهک‌گذاری در انتهای ۵' خود، دارای ۷-متیل گوانوزین (m7G) می‌باشند، در انتهای ۳' خود پلی‌آدنیل شده و مشابه mRNA ها، splice می‌شوند. در مقایسه با ژن‌های کد کننده 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 LncRNA ها می‌تواند با ویژگی بافتی، مکانیسم عملکرد مولکولی یا منشأ رونویسی آنها تعریف شود، عموماً LncRNA ها 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 کد کننده ژنوم همپوشانی دارند و شامل سه گروه، Sense LncRNA که ژن‌های این LncRNA ها با یک یا چند اگزون از ژن دیگر همپوشانی دارند و در همان جهت ژن کد کننده 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 منشأ 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 RNA های تقویت کننده (eRNA) (Enhancer RNA) از مناطق تقویت کننده پروموتور ژن‌های کد کننده پروتئین رونویسی می‌شوند، طبقه‌بندی می‌شود (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 فشرده‌گی 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 بیماری‌زایی مرتبط با آنها تأثیر بگذارد (۱۰).

سرطان به دلیل تأخیر در تشخیص، پیش‌آگهی 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، پیش‌آگهی 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 ncRNA ها می‌تواند در بروز انواع مختلف بیماری‌ها، از جمله سرطان نقش داشته باشد (۲، ۱۲). امروزه مشخص شده است که ncRNA ها 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

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، مهاجم، 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) و LINC00894 در آدنوکارسینوما ریه، Acetylserotonin O-³ASMTL-AS1، LINC01139 و 1 (methyltransferase-like Antisense RNA) 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، می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی تشخیصی و پیش‌آگهی انواع سرطان‌ها استفاده شوند. هم‌چنین LncRNA ها 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، RNA های 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 کننده 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 روش کم‌کمک الیگونیوکلوئیدهای 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

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 1 Member 31) (به عنوان Copper transporter CTR1) نیز شناخته 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 (۲۴-۲۶). 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 تنظیم‌کننده 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 competing RNA درون‌زا رقیب (ceRNA) (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 ($P < 0.05$) 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 توالی RNA آدنوکارسینوم معده (RNAseq) از پایگاه داده اطلس ژنوم

سرطان (TCGA) (The Cancer Genome Atlas) نشان می‌دهد که بیان LncRNA G2E3-AS1 در تومورهای معده (Gastric Cancer) (GC) در مقایسه با بافت‌های سالم معده افزایش می‌یابد. جالب توجه است که افزایش بیان LncRNA G2E3-AS1 در زیرگروه‌های GC (از نظر بافت‌شناسی)، از جمله سرطان معده روده‌ای (Signet Ring) ($n=7$, $P < 0.0005$), منتشره (Intestinal) ($n=66$), مخاطی (Mucinous) ($n=13$), $P < 0.0005$), موسینوز (Papillary) ($n=19$), $P < 0.0005$), پاپیلاری (Tubular) ($n=7$), $P < 0.05$), لوله‌ای ($n=73$), $P < 0.0005$) نیز مشاهده می‌شود. هم‌چنین کاهش بیان LncRNA G2E3-AS1، رشد کوتاه مدت و طولانی مدت سلول‌های سرطانی در رده سلولی GC را به شدت 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 با استفاده از تجزیه و تحلیل RNAseq به دنبال کاهش بیان LncRNA G2E3-AS1 و اعتبارسنجی مبتنی بر PCR نیمه کمی (qPCR) در رده‌های سلولی HGC27 و MKN74، نشان داد که چندین ژن از جمله RAD51B (RAD51 paralog B) هدف‌های ژنی احتمالی برای LncRNA G2E3-AS1 می‌باشند به گونه‌ای که کاهش بیان LncRNA G2E3-AS1 منجر به کاهش قابل توجه پروتئین RAD51B در رده‌های سلولی GC می‌گردد (۳۱). در همین راستا نشان داده شد که میزان پروتئین RAD51B در رده سلولی LncRNA G2E3- GC AS1 مثبت در مقایسه با رده سلولی GC با LncRNA G2E3-AS1 منفی بیش‌تر است (۳۰). جالب است بدانیم که در سلول‌های پستانداران آنزیم RAD51 با فعالیت نو ترکیبی (recombinase activity)، نقش مهمی در ترمیم شکستگی دو رشته‌ای DNA با واسطه نو ترکیبی همولوگ (Homologous Recombination) (HR) ایفا می‌کند و برای پایداری ژنومی بسیار مهم است (۳۱). افزایش سطح پروتئین RAD51 در سرطان‌های مختلف گزارش شده

است و با بی‌ثباتی ژنوم، عود و پیشرفت تومور و هم‌چنین افزایش مقاومت تومورها به پرتو درمانی و شیمی درمانی همراه می‌گردد (۳۲). به عنوان یکی از اعضای پارالوگ‌های RAD51 انسانی، RAD51B نقش اساسی در واکنش‌های ترمیم DNA از طریق HR ایفا می‌کند (۳۳). در همین راستا Cheng و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که بیان RAD51B در تومورهای معده افزایش می‌یابد و افزایش تکثیر سلولی، آنیوپلوئیدی و مقاومت دارویی را در سلول‌های توموری معده به همراه دارد، در حالی که کاهش بیان RAD51B منجر به توقف چرخه سلولی در مرحله G1 و حساس شدن سلول‌ها به ۵-fluorouracil (5-FU) می‌گردد. به عبارتی، RAD51B به عنوان یک انکوژن در پیشرفت سرطان معده نقش داشته، و افزایش بیان آن ممکن است یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص زود هنگام و پیش‌آگهی ضعیف GC باشد (۳۴). در مجموع، این یافته‌ها قویاً نشان می‌دهند که القای RAD51B می‌تواند یک مکانیسم بالقوه برای نقش LncRNA G2E3-AS1 در پاتوژنز GC باشد. بر اساس این شواهد، اختلالات LncRNA G2E3-AS1 نقش بالقوه‌ای در حمایت/حفظ فنوتیپ GC ارائه می‌دهد و این پتانسیل را دارد که در نقش یک انکوژن، به عنوان یکی از نشانگرهای زیستی بالقوه در کنار سایر نشانگرهای زیستی از جمله LncRNA MSC-AS1 برای تشخیص و پیش‌آگهی سرطان معده مطرح گردد (۳۵، ۳۰).

سرطان کولورکتال و LncRNA G2E3-AS1

کناری و همکاران اخیراً بر اساس آنالیزهای بیوانفورماتیکی و آزمایشگاهی نشان دادند که بیان LncRNA G2E3-AS1 به طور قابل توجهی در بافت‌های توموری در مقایسه با بافت نرمال مجاور افزایش می‌یابد (۱۷).

سرطان کولورکتال (Colorectal Cancer) (CRC) یکی از شایع‌ترین و کشنده‌ترین بدخیمی‌ها در سراسر جهان شناخته می‌شود زیرا CRC یک "بیماری خاموش

"است، بیش تر علائم در مراحل پایانی بیماری ظاهر می شوند و تعداد کمی از بیماران در مراحل اولیه تشخیص داده می شوند (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 می یابد که می تواند به عنوان نشانگر زیستی در شناسایی بافت های توموری متاستازی از بافت های سالم کولورکتال ($AUC = 0.86$, $P < 0.0001$) هم عمل کند (۱۷). به علاوه، بر اساس مکانیسم RNA درون زار رقابتی (ceRNA) در تجزیه و تحلیل های بیوانفورماتیک، ژن های miR-195-5p و MLLT6 ژن های 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 می کند و بیان آن در بافت های تومور CRC در مقایسه با بافت های طبیعی مجاور کاهش می یابد. آن ها همچنین miR-195-5p را به عنوان یک نشانگر زیستی پیش آگهی ارزشمند برای CRC پیشنهاد کردند (۳۷). فنگ و همکارانش گزارش کردند که miR-195-5p از متاستاز و مقاومت دارویی سلول های سرطانی نیز جلوگیری می کند (۳۸).

ژن MLLT6 که بر روی کروموزوم q21۱۷ قرار دارد، یک فاکتور رونویسی ۱۱۲ کیلو دالتون را رمزگذاری می کند که حاوی دو موتیف تنظیم کننده رونویسی، یک زیپ لوسین و یک موتیف انگشت PHD است که بیان لیگاند ۱ پروتئین مرگ سلولی برنامه ریزی شده انکوژن (PD-L1) Programmed Cell Death 1 Ligand 1 را در غشای پلاسمایی افزایش می دهد. 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 پیش آگهی ضعیف همراه است (۳۹). در این راستا، نشان داده شده است که بیان PD-L1 در CRC های متاستاتیک بیش تر از تومورهای اولیه است (۴۰). همچنین MLLT6 به عنوان یک فاکتور حیاتی، با اثر بر فعال کننده رونویسی STAT1 α ، باعث القای مسیر سیگنالینگ IFN- γ می شود که القای ژن های 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 سلول های 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 می رسد 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 می شود تغییر بیان LncRNA G2E3-AS1 در سایر سرطان ها نیز بررسی شود و با مطالعه مدل های سلولی برای تومورهایی با منشا متفاوت، مکانیسم عملکردی LncRNA G2E3-AS1 در سرطان های مختلف شناسایی شود تا بتوان برای تشخیص، طراحی دارو و درمان سرطان ها از آن بهره گرفت.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری شهربانو ناندوست کناری با کد اخلاق IR.IAU.SHK.REC.1401.063 از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر کرد می باشد.

References

- Jarroux J, Morillon A, Pinskaya M. History, Discovery, and Classification of lncRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1008: 1-46. PMID: 28815535.
- 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.
- 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.
- Berretta J, Morillon A. Pervasive transcription constitutes a new level of eukaryotic genome regulation. *EMBO Rep* 2009; 10(9): 973-982. PMID: 19680288.
- 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.
- 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.
- 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.
- Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; 17(1): 47-62. PMID: 26666209.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sarfi M, Abbastabar M, Khalili E. Long noncoding RNAs biomarker- based cancer assessment. *J Cell Physiol* 2019; 234(10): 16971-16986. PMID: 30835829.
- 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.
- 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-1 α translation. *Oncogene* 2017; 36(27): 3878-3889. PMID: 28263966.
- Shakeri F, Mohamadynejad P, Moghanibashi M. Identification of autophagy and angiogenesis modulators in

- 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, Kiemeny 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.

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, Kucuk 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.