ORIGINAL ARTICLE

Investigation of the Expression of lncRNA HOTAIR and lncRNA PVT1 in Individuals with Diabetic Nephropathy

Seyed Mohsen Aghaei-Zarch[1],
Leila Mahmoudieh[2],
Mohammad Miryounesi[3],
Abolfazl Movafagh[4]

[1] PhD Student in Medical Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Endocrinology, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Associate Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received July 26, 2025; Accepted November 12, 2025)

Abstract

Background and purpose: Diabetic nephropathy (DN) is a major microvascular complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) that can lead to kidney failure. In this study, the expressions of the lncRNA *HOTAIR* and *PVT1* genes were investigated in individuals with type 2 diabetes with DN, individuals with type 2 diabetes without DN, pre-diabetic individuals, and healthy controls. The study also examined the expression levels of lncRNA *HOTAIR* and *PVT1* in HEK-293 cells treated with high glucose (HG) and normal glucose (NG).

Materials and methods: In this cross-sectional study, the expression levels of the lncRNA *HOTAIR and PVT1* genes were compared among four groups: 50 healthy individuals, 50 individuals with prediabetes, 50 patients with T2DM, and 50 patients with DN. To model DN in vitro, HEK-293 cells were cultured under high-glucose (HG; 100 mmol/L) and normal-glucose (NG) conditions for 72 hours, and the expression levels of *HOTAIR and PVT1* were measured in the treated cells.

Results: The current work showed that the expression level of lncRNA *PVT1* was significantly increased in individuals with DN compared with the healthy and prediabetic groups, but there was no significant difference when compared with the T2DM group. The analysis also indicated that the expression level of lncRNA *HOTAIR* was elevated in the DN group compared with the other groups. Under high-glucose (HG) conditions, an increase in lncRNA *PVT1* expression was observed, while no change was detected in the expression level of lncRNA *HOTAIR*.

Conclusion: The results of this study suggest that lncRNA *HOTAIR* and lncRNA *PVT1* play roles in the pathogenesis of DN, with lncRNA *PVT1* showing a stronger association with glucose-induced cellular changes than lncRNA *HOTAIR*.

Keywords: Diabetic Nephropathy, lncRNA HOTAIR, lncRNA PVT1

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (251): 53-64 (Persian).

Corresponding Author: Abolfazl Movafagh - School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: movafagh.a@sbmu.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۱ آذر سال ۱۴۰۴ (۶۴-۵۳)

بررسی بیان ژن های lncRNA *HOTAIR* و lncRNA *PVT1* در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتی

سید محسن آقایی زارچ[۱]
لیلا محمودیه[۲]
محمد میریونسی[۳]
ابوالفضل موفق[۴]

چکیده

سابقه و هدف: نفروپاتی دیابتی یکی از عوارض میکروواسکولار دیابت نوع دو است که می‌تواند منجر به نارسایی کلیوی گردد. در این مطالعه به بررسی بیان ژن های *HOTAIR* lncRNA و *PVT1* lncRNA در افراد مبتلا به DN (دیابت نوع دو با نفروپاتی دیابتی)، افراد مبتلا به T2DM (دیابت نوع دو بدون نفروپاتی دیابتی)، گروه Pre-diabetes (پره دیابتی) و گروه Control (افراد سالم) پرداخته شد. علاوه بر این، میزان بیان *HOTAIR* lncRNA و *PVT1* lncRNA در سلول‌های HEK-293 تحت تیمار با گلوکز بالا و گلوکز طبیعی ارزیابی شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی، سطوح بیان ژن‌های *HOTAIR* lncRNA و *PVT1* lncRNA در بین چهار گروه، ۵۰ فرد سالم، ۵۰ فرد مبتلا به Pre-diabetes، ۵۰ بیمار مبتلا به T2DM و ۵۰ بیمار مبتلا به DN، مقایسه گردید. هم‌چنین برای القای مدل DN در محیط آزمایشگاهی، سلول‌های HEK-293 به میزان ۷۲ ساعت در شرایط گلوکز بالا (100mmolar/l) و گلوکز طبیعی تیمار شدند، و میزان بیان ژن‌های هدف در سلول‌های مورد نظر اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میزان بیان *PVT1* lncRNA به میزان قابل ملاحظه‌ای در افراد مبتلا به DN نسبت به گروه سالم و pre-diabetes افزایش می یابد ولی تفاوت معنی‌داری با گروه T2DM نشان نمی دهد. هم‌چنین میزان بیان *HOTAIR* lncRNA در گروه DN در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش یافت. هم‌چنین، گلوکز بالا باعث افزایش میزان بیان *PVT1* lncRNA شد، در حالی که تغییری در میزان بیان *HOTAIR* lncRNA ایجاد نکرد.

استنتاج: ژن‌های *HOTAIR* lncRNA و PVT1 lncRNA در پاتوژنز DN دخالت دارند، و هم‌چنین *PVT1* lncRNA نسبت به *HOTAIR* lncRNA همراهی قوی‌تری با تغییرات سلولی ناشی از گلوکز دارد.

واژه های کلیدی: نفروپاتی دیابتی، *PVT1* lncRNA، *HOTAIR* lncRNA

مولف مسئول: ابوالفضل موفق- تهران، بزرگراه شهید چمران، خیابان یمن، خیابان اعرابی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی **E-mail:** movafagh.a@sbmu.ac.ir
۱. دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استادیار غدد درون ریز و متابولیسم (بالغین)، گروه غدد درون ریز بالغین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشیار ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. استاد ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۵/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۵/۱۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۸/۲۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

مقدمه

دیابت نوع ۲ (Type 2 diabetes mellitus: T2DM) شایع‌ترین نوع دیابت است که در اثر تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود(۱). T2DMیک اختلال مزمن متابولیک با زمینه التهابی است که با هیپرگلیسمی پایدار مشخص می‌شود. سطوح بالای قند خون در طولانی مدت می تواند بر عملکرد ارگانهایی نظیر کلیه، قلب، و چشم تاثیر گذارد(۲). نفروپاتی دیابتی (Diabetic nephropathy: DN) یک ویژگی پیچیده کلاسیک است که توسعه آن در یک فرد ناشی از مشارکت ژن های متعدد است که بیان آن‌ها می‌تواند توسط عوامل محیطی دستخوش تغییراتی گردد(۳). DN یکی از جدی‌ترین و شایع‌ترین عوارضی است که می‌تواند منجر به مرگ در بیماران دیابتی شود و همچنین یکی از عوامل اصلی در بروز مرحله نهایی بیماری کلیوی (End-stage renal disease) است(۴). از مشخصه اصلی DN تجمع پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، فعال شدن میوفیبروبلاست ها و فیبروزه شدن توبول‌های بینابینی است. آلبومینوری به‌طور گسترده‌ای به عنوان نشانگر زیستی برای DN استفاده می‌شود، با این حال مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این مارکر به اندازه کافی برای تشخیص بیماری DN دقیق نیست و همانند GFR (Glomerular filtration rate) اندازه‌گیری آلبومین ۲۴ ساعته فرآیندی زمان بر است. دفع آلبومین ادراری همچنین ممکن است به دلایلی غیر از بیماری کلیوی دیابتی، مانند فعالیت بدنی، عفونت، تب، هیپرگلیسمی قابل توجه، قاعدگی و فشار خون بالا افزایش یابد(۵). بنابراین نیازمند بیومارکرهای دقیق‌تری هست که در تشخیص اولیه و مدیریت این بیماری کمک کننده باشد(۶).

مولکول RNA غیرکدکننده طویل (long non-coding RNA: lncRNA) گروهی از مولکول‌های غیر کد کننده هستند که طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند که نقش بسیار مهمی در فرآیندهای بیولوژیکی متعدد بازی می‌کنند(۷، ۸). مطالعات زیادی اخیرا در مورد نقش lncRNA ها در پاتوژنز DN انجام شده است(۱۱ - ۹).

LncRNA plasmacytoma variant translocation 1 (*PVT1*) مولکولی با ۱۷۱۶ نوکلئوتید که در ناحیه کروموزومی 8q24.21 قرار دارد. *PVT1* در سلول‌های پودوسیتی اولیه موش‌های مبتلا به DN و نیز سلول‌های پودوسیتی کشت داده شده در محیط high-glucose (HG) افزایش می یابد. علاوه بر این مشخص گردید که مهار *PVT1* که با افزایش FOXA1 همراه است می تواند از آپوپتوز سلول‌های پودوسیتی در DN جلوگیری کند(۱۲). intergenic RNA (*HOTAIR*) یک lncRNA با طول ۲/۲ کیلو باز که از رشته آنتی‌سنس ژن *HOX C* رونویسی می شود و از طریق تنظیم‌کننده‌های اپی ژنتیکی نقش بسیار مهمی در تنظیم بیان ژن ایفا می‌کند(۱۳). مطالعات که اخیرا انجام شده نشان داده است که این lncRNA توسط پودوسیت‌های گلومرولی هم در انسان و هم در موش بیان می‌شود و بیان آن در مدل‌های موشی DKD و نیز سلول‌های پودوسیتی بیماران مبتلا به DN افزایش می‌یابد(۱۴). همچنین در مطالعه دیگر مشخص گردید که lncRNA *HOTAIR* با مهار اکسیداتیو استرس و تغییر مسیر های اپی‌ژنتیکی نقش بسیار مهمی در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی ایفا می کند و می‌تواند برای اهداف تشخیصی و درمانی استفاده شود(۱۵). این مطالعات نشان می دهند که lncRNA *HOTAIR* و lncRNA *PVT1* نقش بسیار مهمی در پاتوژنز T2DM و عوارض میکرووواسکولار آن نظیر DN ایفا می‌کنند و می‌توان از آن‌ها برای تشخیص اولیه و پایش این بیماری استفاده کرد.

مطالعات اخیر نشان داده است که lncRNAها پایداری بالایی در مایعات مختلف بدن از جمله خون دارند. علاوه بر این، بد تنظیمی lncRNA در بافت‌های مختلف بدن در بیماری‌های مخلف به وضوح در مایعات مختلف بدن، از جمله خون کامل، پلاسما، ادرار، بزاق و آب معده منعکس می‌شود(۱۶، ۱۷). هم‌چنین مطالعه متاآنالیزی که اخیرا انجام شده مشخص گردید که lncRNA ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

بالقوه برای T2DM و عوارض آن نظیر DN مورد استفاده قرار گیرند(۱۸). بنابراین مولکول های lncRNA موجود در خون کامل و سرم از مولکول‌های جدید در تشخیص مولکولی است که امکان غربالگری بیماری‌های متعدد و پایش آن‌ها را دهد. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی تغییرات بیان lncRNA *HOTAIR* و lncRNA *PVT1* در ارتباط با T2DMو DN است تا درک از نقش این lncRNAها در پاتوژنز DN ارتقا دهد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی، در مجموع ۲۰۰ فرد شامل ۵۰ مورد مبتلا بهDN، ۵۰ مورد مبتلا بهT2DM، ۵۰ مورد pre-diabetes، و ۵۰ فرد سالم با همسان‌سازی بر اساس سن (۵۵ تا ۷۰ سال) و جنس (میزان مرد/زن مشابه در هر گروه) انتخاب شدند. افراد مورد مطالعه به صورت تصادفی از مرکز پزشکی شهید لبافی نژاد در تهران، ایران، در بازه زمانی ۱۴۰۳ تا ۱۴۰۴ انتخاب شدند. معیار ورود به مطالعه شامل افرادی است که توسط پزشک فوق تخصص غدد، بر اساس معیارهای تشخیصی انجمن دیابت آمریکا (ADA)، مبتلا به T2DM تشخیص داده شده باشند. هم‌چنین از میان افراد دیابتی، وجود افزایش دفع آلبومین ادرار، آلبومین ادرار بیش از ۳۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت و یا آلبومین/ کراتین بیش از 30 mg / gr در نمونه‌های تصادفی ادرار، در دو یا چند نمونه پیوسته ادرار به عنوان بیمار DN در نظر گرفته شد. هم‌چنین معیارهای خروج از مطالعه شامل افراد کم‌تر از ۳۰ سال یا بالاتر از ۷۵ سال، بیماران با بیماری قلبی عروقی، نارسایی شدید کبدی، عفونت‌های دستگاه ادراری، بارداری یا التهاب مزمن، بیماران دیابتی با سایر علل تایید شده گلومرولوپاتی، مانند گلومرولونفریت غشایی (MGN)، نفروپاتی غشایی (MN)، و نفروپاتی IgM بود. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (IR.SBMU.MSP.REC.1403.378) تایید شد.

رضایت آگاهانه از همه افراد قبل از شرکت در مطالعه اخذ شد.

ارزیابی‌های آزمایشگاهی

در این مطالعه از هر فرد شرکت کننده ۱۰ میلی لیتر خون پس از ناشتا بودن به مدت ۸ تا ۱۲ ساعت (فقط مجاز به مصرف آب بودن) تحت شرایط استریل در آزمایشگاه تشخیصی مرکز پزشکی شهید لبافی نژاد گرفته شد. نمونه‌ها به‌صورت تکی جمع‌آوری و مورد آزمایش قرار گرفتند. نمونه‌های خون پس از لخته شدن در دمای اتاق به مدت تقریباً یک ساعت، با استفاده از سانتریفیوژ Sigma در سرعت ۳۰۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند تا سرم جدا شود و سپس سرم ها رو به منظور انجام آنالیزهای بیوشیمیایی در دمای 80- درجه سانتی گراد نگه داری شد. در هر چهار گروه سطح گلوکز خون، HbA1c، پروفایل لیپیدی و کراتینین با استفاده از کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شد.

کشت سلول و تیمار با گلوکز بالا

سلول‌های انسانی HEK293 از انستیتو پاستور ایران (تهران، ایران) خریداری شدند. این سلول‌ها ابتدا در محیط DMEM; Gibco, Thermo Fisher Scientific, USA; Cat. No. 11965092) Dulbecco's Modified Eagle's Medium حاوی ۱۰ درصد (v/v) سرم جنین گاوی (FBS; Gibco; Cat. No.16000044)، پنی‌سیلین (100U/ml) و استرپتومایسین (100 µg/ml) کشت داده شدند. سلول‌ها در انکوباتور با دمای 37 °C، غلظت ۵ درصد CO_2 و رطوبت نسبی ۹۵ درصد نگهداری شدند. در مرحله‌ی تیمار، سلول‌های HEK293 پس از سه پاساژ متوالی و رسیدن به ۸۰–۷۰ درصد تراکم، به محیط (Gibco, Thermo Fisher Scientific, USA; Cat. No. 11875093) RPMI 1640 منتقل شدند. این محیط دارای دو نوع غلظت گلوکز، گلوکز نرمال (5/5 mM) و گلوکز بالا (100 mM) بود که برای مقایسه‌ی اثرات تغییر غلظت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

گلوکز بر بیان ژن انتخاب شدند، زیرا این سطوح نمایانگر شرایط فیزیولوژیک و هایپرگلایسمی هستند. سلول‌ها در هر شرایط به مدت ۷۲ ساعت انکوبه شدند. محیط کشت هر ۴۸ ساعت یک‌بار تعویض شد تا از تجمع متابولیت‌ها جلوگیری شود. در پایان تیمار، سلول‌ها با استفاده از تریپسین–EDTA (۰/۲۵ درصد) جدا شده و با PBS سرد شسته شدند. سپس سلول‌ها برداشت شده و برای استخراج RNA و بررسی بیان ژن مورد استفاده قرار گرفتند.

استخراج RNA و اندازه گیری lncRNA های مورد مطالعه

از کیت ویراژن برای استخراج RNA از خون کامل افراد مورد مطالعه استفاده شد (Viragen, Iran, Cat No; VB-4050). برای ارزیابی کمی RNA حاصل از استخراج هر نمونه، از دستگاه نانودراپ (Bio-RAD550, usA) استفاده شده است که میزان جذب نمونه در طول موج ۲۶۰nm، غلظت RNA نمونه‌ها را مشخص می‌کند. هم‌چنین برای تعیین میزان خلوص RNA و وجود آلودگی DNA، نسبت A260/A280 هر نمونه محاسبه شد که نمونه خالص RNA، عددی بین ۲–۱/۸ را نشان می‌دهد. همچنین برای ارزیابی کیفی RNA استخراج شده از ژل الکتروفورز با آگاروز ۲ درصد استفاده شد. برای استخراج RNA از سلول‌های HEK-293، از معرف TRIzol™ (Genexco، ایران) طبق پروتکل توصیه شده استفاده گردید. سپس سنتز cDNA با استفاده از کیت ویراژن طبق پروتکل انجام شد، که در آن از ۱ میکروگرم RNA به عنوان الگو مورد استفاده قرار گرفت (Viragen, Iran, Cat No; VB-5050). سپس از تکنیک qRT-PCR برای سنجش بیان ژن‌های lncRNA *HOTAIR* و lncRNA *PVT1* استفاده شد. به منظور طراحی پرایمرها ابتدا توالی RNA از سایت http://www.NCBI.org استخراج شد، سپس به روش ذکر شده در Gene runner نواحی مورد نظر برای ژن‌های هدف طراحی گردید و در نهایت در سایت BLAST نواحی به طور اختصاصی تایید گردید. توالی پرایمرهای طراحی شده در جدول شماره ۱، آمده است. در این مطالعه از ژن *β2M* به دلیل پایداری بیان آن در شرایط مورد مطالعه به عنوان ژن کنترل برای نرمالیزاسیون استفاده شد(۱۹). تمامی آزمایشات به صورت دو بار تکرار با استفاده از مستر میکس آمپلیکون بر روی سیستم StepOnePlus انجام شد.

جدول شماره ۱: توالی اولیگونوکلئوتیدی پرایمر های مورد استفاده

Gene name	Sequence 5'-3'
lncRNA *HOTAIR*	Forward: TTCCACAGACCAACACCCC
	Reverse: CACTCCCCACTCCCCTACT
lncRNA *PVT1*	Forward: GTTCAAGTATTTTCTGAGCCTG
	Reverse: ATCTCAACCCTCTCAGCCA
β2M	Forward: TGTCTTTCAGCAAGGACTGGT
	Reverse: TGCTTACATGTCTCGATCCCA

آنالیزهای آماری

در این مطالعه تمامی داده‌ها به صورت نرمال توزیع شده‌اند و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. از one-way analysis of (ANOVA) variance و به دنبال آن آزمون Tukey برای آنالیز آماری استفاده شد. گروه‌های مورد مقایسه در این مطالعه شامل گروه کنترل سالم (n=۵۰) گروه pre-diabetes (n=۵۰)، گروه T2DM (n=۵۰) و گروه DN (n=۵۰) بودند. هم‌چنین از متد لیواک ($2^{-\Delta\Delta ct}$) برای محاسبه نسبی بیان ژن‌های مورد هدف یعنی lncRNA *PVT1* و lncRNA *HOTAIR* استفاده شد. در این روش، مقدار Ct هر ژن هدف نسبت به ژن مرجع (*B2M*) نرمال‌سازی گردید و بیان نسبی به صورت تغییر بیان (fold change) در مقایسه با گروه کنترل اندازه گیری شد. از منحنی راک (receiver operating characteristic) و سطح زیر نمودار ROC (AUC) برای ارزیابی امکان استفاده از lncRNA های مورد مطالعه به عنوان نشانگر زیستی برای تشخیص زودرس DN استفاده شد. برای تعیین نقاط بهینه cut-off از Youden index استفاده شد (حداکثر مقدار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

sensitivity + specificity). آنالیز ROC به صورت دو به دو بین گروه‌ها، DN در مقابل گروه کنترل سالم، DN در مقابل pre-diabetes و DN در مقابل T2DM انجام شد. تعداد نمونه ها در هر گروه ۵۰ نفر تعیین گردید. مقدار p-value کم‌تر از 0/05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. در نهایت از نرم افزار (GraphPad, San Diego, CA, USA) GraphPad Prism 7 برای تحلیل های آماری استفاده شد.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان در مطالعه

این مطالعه مقطعی شامل ۲۰۰ شرکت کننده، شامل ۵۰ فرد مبتلا به DN، 50 فرد مبتلا به T2DM، 50 فرد مبتلا به pre-diabetes، و ۵۰ فرد سالم همسان با سن و جنس بود. جدول شماره ۲، به ویژگی‌های بالینی شرکت کنندگان در مطالعه را ارائه می‌دهد.

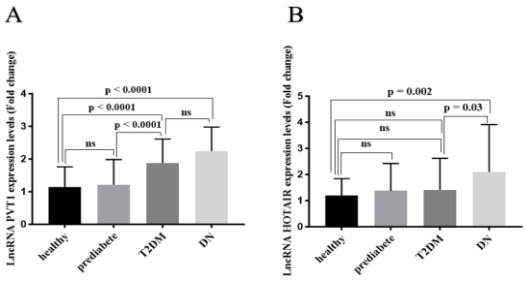
جدول شماره ۲: اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

متغیر	گروهها				سطح معنی داری
	گروه کنترل (۵۰نفر)	گروه پره دیابتی (۵۰نفر)	گروه دیابت نوع دو (۵۰نفر)	گروه تفریقی دیابتی (۵۰نفر)	
سن (سال)	۶۴/۳۲ ± ۳/۵۹	۶۳۶۳/۶۲ ± ۳.۸۵	۶۳/۴۲ ±۴/۴۷	۶۲/۰۸ ± ۵/۰۴	۰/۰۶
جنسیت (مرد / زن)	۵۲/۴۸ ±۲۶/۲۴	۵۶/۴۴ ±۲۸/۲۲	۴۸/۵۲ ±۲۴/۲۶	۵۲/۴۸ ±۲۶/۲۴	–
قانشا (mg/dL)	۸۴/۶۶ ± ۷/۵۹	۱۱۲/۴ ± ۸/۱۶	۱۵۵.۵ ± ۱۴.۶۱	۲۰۸ ± ۱۴.۳۳	P<۰/۰۵
هموگلوبین A1c (درصد)	۴/۸ ± ۰/۲۷	۶/۰۴ ± ۰/۲	۶.۷ ± ۰.۱۶	۸/۵ ± ۰/۷۲	P<۰/۰۵
کلسترول (mg/dL)	۱۵۶/۷ ± ۲۶/۲۲	۱۶۹/۶ ± ۲۲/۰۷	۱۸۰.۲ ± ۳۱.۵۷	۱۹۸/۶ ± ۲۹/۳۷	P<۰/۰۵
کراتینین (mg/dL)	۰/۸۲ ± ۰/۱۶	۰/۸۴ ± ۰/۶	۰.۹۷ ± ۰.۰۵	۱/۸ ± ۰/۲۱	P<۰/۰۵

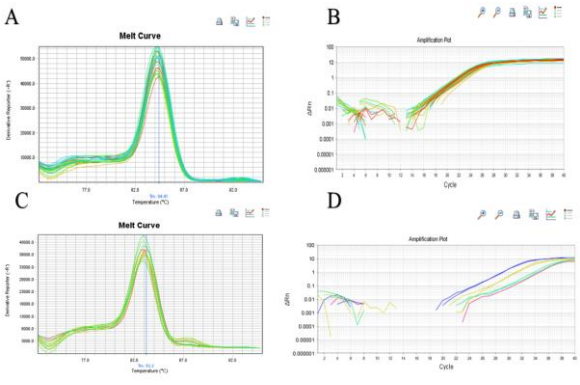
اطلاعات به صورت mean ± SD نشان داده شده اند.

بیان نسبی lncRNA PVT1 در بیماران DN، T2DM، pre-diabetes و افراد سالم

در مقایسه با گروه کنترل(بیان نسبی= ۰/۶۱۲۵± ۱/۱۴۸) افراد مبتلا به T2DM (بیان نسبی= ۰/۷۲۹۶± ۱/۸۸۱) میزان افزایش یافته ای از lncRNA *PVT1* را نشان دادند (P <۰/۰۰۰۱) (تصویر شماره 1، A). علاوه بر این، در این مطالعه مشخص گردید که میزان بیان lncRNA *PVT1* در افراد مبتلا به DN (بیان نسبی= ۲/۲۴۴ ±۱/۷۳۴۹) در مقایسه با pre-diabetes (P <۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل (P <۰/۰۰۰۱) به میزان معنی‌داری افزایش می‌یابد، اما تغییر معنی‌داری با گروه T2DM نشان نمی دهد (P =۰/۰۵۶) (تصویر شماره ۱، A). هم‌چنین، میزان بیان، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های کنترل و pre-diabetes نشان نمی‌دهد (P =۰/۹۶) (تصویر شماره 1، A). هم‌چنین تمام منحنی ذوب ژن *PVT1* lncRNA حاوی پیک های منفرد بودند که نشان دهنده اختصاصیت محصولات PCR است (تصویر شماره 2، A و تصویر شماره ۲، B).



تصویر شماره ۱: میزان بیان lncRNA *PVT1* و lncRNA *HOTAIR* در بین چهار گروه مورد مطالعه، افراد سالم، افراد pre-diabetes، T2DM و بیماران مبتلا به DN، سطح بیان با استفاده از qRT-PCR اندازه گیری شد، داده ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد ارائه می شوند و تعداد نمونه ها در هر گروه ۵۰ نفر است .تفاوت معنی داری بین گروه ها نشان داده شده است (P <۰/۰۵).



تصویر شماره ۲: منحنی ذوب و تکثیر ژن های *PVT1* lncRNA (A و B) و *HOTAIR* lncRNA (C و D). تصاویر A و B به ترتیب منحنی‌های ذوب و تکثیر lncRNA *PVT1* را نشان می دهد و تصاویر C و D به ترتیب منحنی ذوب و تکثیر lncRNA *HOTAIR* را نشان می‌دهد.

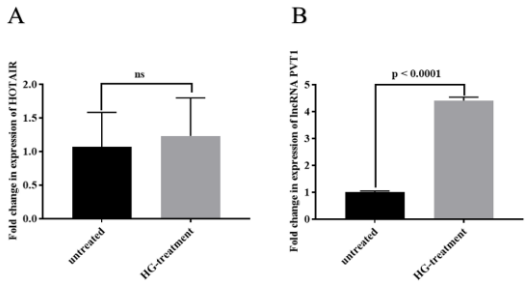
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

بیان نسبی lncRNA HOTAIR در بیماران DN، T2DM، pre-diabetes و افراد سالم

در مقایسه با گروه کنترل (بیان نسبی= ۰/۶۴۷۷± ۱/۱۹۵) تغییر معنی‌داری در گروه‌های pre-diabetes (بیان نسبی= ۱/۰۴۳± ۱/۳۷۸)، T2DM (بیان نسبی= ۱/۲۰۹± ۱/۴۱۴) مشاهده نگردید (تصویر شماره ۱، B). اما در مطالعه حاضر مشاهده گردید که میزان بیان lncRNA *HOTAIR* در گروه DN (بیان نسبی=۱/۸۲± ۲/۰۹۶) در مقایسه با T2DM (P =۰/۰۳)، pre-diabetes (P =۰/۰۲) و سالم (P=۰/۰۰۲) به میزان معنی‌داری افزایش می یابد (تصویر شماره 1، B). هم‌چنین تمام منحنی ذوب ژن lncRNA *HOTAIR* حاوی پیک‌های منفرد بودند که نشان دهنده اختصاصیت محصولات PCR است (تصویر شماره 2، C و تصویر شماره 2، D).

بیان نسبی lncRNA HOTAIR، و lncRNA PVT1در سلول های HEK-293 تیمار شده با گلوکز بالا و گلوکز طبیعی

در این مطالعه سلول‌های HEK-293 را کشت داده و سپس به دو گروه تیمار شده با گلوکز بالا (100mmol/L glucose) و تیمار شده با گلوکز طبیعی (5mmol/L glucose) تقسیم‌بندی شد. بعد از ۷۲ ساعت تیمار با گلوکز، از سلول‌های هدف RNA استخراج شد و در نهایت از آنالیزهای qRT-PCR برای بررسی اثر گلوکز بالا بر روی میزان بیان lncRNA *HOTAIR*، و lncRNA *PVT1* استفاده شد. در این مطالعه مشخص گردید که میزان بیان lncRNA *PVT1* به میزان قابل ملاحظه‌ای در سلول های تیمار شده با گلوکز بالا (۰/۱۲۶ ± ۴/۴۰۹) در مقایسه با سلول‌های تیمار شده با گلوکز طبیعی (۱/۰۵۱± ۱/۰۰۱) افزایش می یابد (P <۰/۰۰۰۱) (تصویر شماره 3، B). در مقابل، در این مطالعه تغییرات معنی‌داری در میزان بیان lncRNA *HOTAIR* در بین سلول‌های تیمار شده با گلوکز بالا (۰/۵۶۴ ± ۱/۲۳۳) و سلول‌های تیمار شده با گلوکز طبیعی دیده نشد (۰/۵۰۹± ۱/۰۷۳) (P <۰/۰۵) (تصویرشماره 3، A).

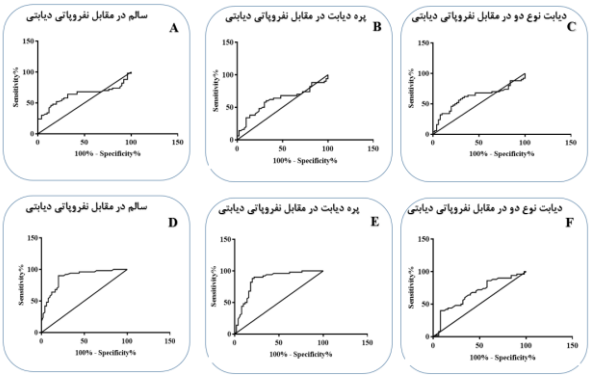


تصویر شماره ۳: میزان بیان lncRNA *PVT1* و lncRNA *HOTAIR* در سلول های HEK-293 تیمار شده با گلوکز بالا و گلوکز طبیعی، سطح بیان با استفاده از qRT-PCR اندازه گیری شد، داده ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد ارائه می شوند، تفاوت معنی داری بین گروه ها نشان داده شده است (P <۰/۰۵).

بیان نسبی lncRNA HOTAIR، و lncRNA PVT1 در تشخیص زودرس DN

در مطالعه حاضر به منظور بررسی ویژگی تشخیصی lncRNA *HOTAIR* و lncRNA *PVT1* در تشخیص زودرس DN از آنالیز راک استفاده شد (تصویر شماره ۴). برای هر یک از این lncRNAها، منحنی ROC رسم گردید و مقادیر AUC (مساحت زیر منحنی)، حساسیت و ویژگی محاسبه شدند. نتایج نشان داد که بیان نسبی lncRNA *PVT1*دارای AUC، برابر با ۰/۸۷۴۸ در تمایز DN از گروه سالم بود که نشان‌دهنده‌ی قابلیت تشخیص مناسب در تفکیک بیماران مبتلا به DN از گروه سالم می‌باشد (تصویر شماره 4، D). در مقابل بیان نسبی lncRNA *HOTAIR* پتانسیل بالایی برای تمایز DN از گروه سالم نشان نداد. این نتایج نشان می‌دهد که بیان نسبی lncRNA *PVT1* می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص زودرس DN مورد استفاده قرار گیرد (جدول شماره ۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]



تصویر شماره ٤: منحنی راک که عملکرد تشخیصی lncRNA *HOTAIR* (A، B، C) و lncRNA *PVT1* (D، E، F) را در متمایز کردن بیماران مبتلا به DN از T2DM، pre-diabetes و سالم را نشان می دهد.

جدول شماره ۳: آنالیز منحنی راک برای lncRNA *PVT1* و lncRNA *HOTAIR* در تشخیص زودرس DN از T2DM، pre-diabetes و افراد سالم

Target gene	ROC statics		Cut off	Sensitivity (درصد)	Specificity (درصد)
	AUC (95% CI)	سطح معنی داری			
			Normal vs DN		
lncRNA *HOTAIR*	۰/۶۲۸۸ (۰/۵۱۳۳ to ۰/۷۴۴۳)	۰/۰۲۶۴	>۰/۲۵۶	۶۴	۶۸
lncRNA *PVT1*	۰/۸۷۴۸ (۰/۸۰۵۵ to ۰/۹۴۴۱)	<۰/۰۰۰۱	>۰/۴۵۷	۹۰	۸۰
			Prediabetes vs DN		
lncRNA *HOTAIR*	۰/۶۰۸۶ (۴۹۵۲ to ۰/۷۲۲)	۰/۰۶۱۳	>۱/۴۵۳	۶۰	۶۸
lncRNA *PVT1*	۰/۸۵۴۴ (۰/۷۷۶۲ to ۰/۹۳۲۶)	<۰/۰۰۰۱	>۰/۵۰۸	۸۸	۸۰
			T2DM vs DN		
lncRNA *HOTAIR*	۰/۶۱۰۴ (۰/۴۹۶۲ to ۰/۷۲۴۶)	۰/۰۵۲۱	>۱/۳۷۵	۶۲	۶۶
lncRNA *PVT1*	۰/۶۷۰۸ (۰/۵۶۴ to ۰/۷۷۷۶)	۰/۰۰۳۲	>۱/۸۳۱	۶۶	۶۰

بحث

عوارض میکروواسکولار نظیر DN در بین بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و دو شیوع بالایی دارد، که این نشان می دهد هایپرگلایسمی نقش بسیار مهمی در پاتوژنز DN بازی می کند(۲۰). یکی از ابزارهای های مورد استفاده برای بررسی آسیب‌های کلیوی در DN، آنالیز هیستولوژیکی نمونه‌های بافتی است. به همین دلیل بیوپسی کلیه یکی از روش‌های رایج برای تشخیص و نیز دسته بندی آسیب‌های کلیوی در DN مورد استفاده قرار می گیرد. با این حال این روش با خطر قابل توجه خونریزی یا تشکیل فیستول شریانی وریدی همراه است و قابلیت استفاده در تمام بیماران را ندارد(۲۱). بنابراین، جستجو برای بیومارکرهای سرمی سریع و موثر برای پیش‌بینی زود هنگام خطر DM و DN برای برخی از بیمارانی که برای بیوپسی کلیه مناسب نیستند، ضروری است. در نتیجه یافتن بیومارکر های غیر تهاجمی که می توانند مرحله اولیه DN را برای راهنمایی تشخیص و درمان بالینی شناسایی کنند، اهمیت زیادی دارد. مطالعات سال‌های گذشته نشان داده است که بسیاری از lncRNA ها با DN همراهی نزدیکی دارند. بنابراین در این مطالعه به بررسی بیان lncRNA *HOTAIR* و lncRNA *PVT1* در افراد مبتلا به DN، مبتلایان به T2DM، pre-diabetes و گروه سالم به منظور استفاده به عنوان بیومارکر تشخیصی در شناسایی اولیه DN پرداخته شد.

ژن *PVT1*، یک RNA طولانی غیر کد کننده (lncRNA) است که در فرآیندهای پاتولوژیک مختلف، به ویژه در سرطان و آسیب سلولی نقش دارد(۲۲، ۲۳). این lncRNA به عنوان یک عامل کلیدی در پیشرفت DN ظاهر شده است و افزایش بیان آن در بیماران دیابتی، به ویژه آن‌هایی که نسبت آلبومین/کراتینین ادراری بالایی دارند، مرتبط بوده است، که نشان‌دهنده پتانسیل آن به عنوان یک بیومارکر اولیه برای پیشرفت DN است(۱۲). در این مطالعه نیز به نتایج مشابهی با نتایج مطالعات گذشته داشته است و مشاهده گردید که میزان بیان *PVT1* در بیماران DN و T2DM نسبت به گروه pre-diabetes و سالم افزایش یافت، اما تفاوت معنی‌داری بین بیماران DN و T2DM مشاهده نشد (P =۰/۰۵۶). این موضوع نشان می‌دهد که *PVT1* ممکن است در مراحل اولیه دیابت نقش مهمی داشته باشد، اما در مراحل پیشرفته‌تر به یک سطح ثابت برسد.

یکی دیگر از lncRNA هایی که در این مطالعه بررسی شد، lncRNA *HOTAIR* است. *HOTAIR* (HOXtranscript antisense RNA) یک RNA طولانی غیر کد کننده (lncRNA) است که نقش مهمی در بیماری‌های غیر واگیر نظیر سرطان و دیابت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

ایفا می‌کند(۲۶ - ۲۴). تحقیقات نشان می‌دهد که *HOTAIR* در پاسخ به سطوح بالای گلوکز تنظیم می‌شود که منجر به اثرات مضر روی سلول‌های لوله‌ای کلیوی و مزانژیال می‌شود. *HOTAIR* با اسپونج کردن miR-126-5p (sponge) باعث مهار miR-126-5p می‌شود. هم‌چنین مشخص شده است که miR-126-5p با مهار مسیر پیام رسانی PI3K/Akt نقش کلیدی در پیشرفت DN بازی می کند. بنابراین، *HOTAIR* با مهار miR-126-5p باعث فعالسازی مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt می گردد و بدین‌صورت به عنوان مولکول پیش– آپوپتوزی عمل کرده و در شرایط هیپرگلیسمی آسیب سلولی را در سلول های اپیتلیال لوله‌های کلیوی تشدید می‌کند(۱، ۲۷). یکی دیگر از مسیرهایی که *HOTAIR* می‌تواند در پاتوژنز DN شرکت کند، miR-147a است. مشخص شده است که *HOTAIR* با مهار miR-147a باعث فعالسازی ژن هدف miR-147a یعنی *WNT2B* می گردد، که همراه با اکسیداتیو استرس و پیشرفت DN است(۲۸). از این رو lncRNA *HOTAIR* از عناصر کلیدی در DN است. در مطالعه حاضر نیز مشخص گردید که میزان بیان lncRNA *HOTAIR* در بیماران DN در مقایسه با بیماران مبتلا به T2DM، pre-diabetes و گروه سالم به میزان معنی داری افزایش می‌یابد. هرچند در مقایسه با گروه کنترل، تغییر معنی‌داری در گروه‌های pre-diabetes، T2DM مشاهده نگردید. این نتایج نشان می‌دهد که lncRNA *HOTAIR* عمدتا در مراحل نهایی DN نقش دارد.

علاوه بر این، در این مطالعه به منظور شبیه‌سازی شرایط DN در محیط آزمایشگاهی، سلول‌های HEK-293به مدت ۷۲ ساعت با گلوکز بالا تیمار شدند و سپس میزان بیان lncRNA *HOTAIR* و lncRNA *PVT1* در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت، که یافته های آن می‌تواند به درک بهتر نقش این دو lncRNA در پاتوژنز DN کمک کند. یافته‌های مطالعه نشان داد که میزان بیان lncRNA *PVT1* در شرایط گلوکز بالا به میزان قابل توجهی نسبت به گلوکز طبیعی افزایش می‌یابد. برخلاف lncRNA *PVT1*، بیان *HOTAIR* در تیمار سلولی با گلوکز تغییر معنی‌داری نشان نداد. در نتیجه در مقایسه با lncRNA *HOTAIR*، lncRNA *PVT1* به تغییرات گلوکز حساس‌تر است و احتمالا نقش مستقیم تری در بروز آسیب‌های کلیوی در DN ایفا می‌کند.

علاوه بر این در این مطالعه به بررسی ویژگی بیومارکری LncRNA *HOTAIR* و LncRNA *PVT1* در شناسایی بیماری DN پرداخته شد و نشان داده شد که LncRNA *PVT1* از حساسیت و اختصاصیت بالاتری نسبت به LncRNA *HOTAIR* در شناسایی افراد مبتلا به DN از افراد سالم (حساسیت: ۹۰ درصد، اختصاصیت: ۸۰ درصد) و افراد pre-diabetes (حساسیت: ۸۸ درصد، اختصاصیت: ۸۰ درصد) دارد. از این رو می توان از LncRNA *PVT1* در تشخیص زودرس DN استفاده کرد.

هر پژوهشی، با وجود یافته‌های ارزشمند خود، دارای محدودیت‌هایی است که می‌توانند بر تفسیر نتایج و تعمیم پذیری آن‌ها تأثیر بگذارند. از لحاظ تکنیکی، در حالی که روش Real-Time qPCR دقت بالایی دارد، اما ممکن است تحت تأثیر خطاهای استخراج RNA، کیفیت پرایمرها و نرمال‌سازی داده‌ها قرار گیرد. روش‌هایی مانند RNA-Seq یا microarray می‌توانند طیف گسترده‌تری از تغییرات مولکولی را بررسی کرده و دیدگاه دقیق‌تری ارائه دهند. یکی دیگر از چالش‌های این تحقیق، استفاده از مدل‌های آزمایشگاهی محدود است. داده‌های مولکولی از نمونه‌های انسانی و رده سلولی HEK293 استخراج شده‌اند که اگر چه اطلاعات ارزشمندی ارائه می‌دهند، اما کاملاً منعکس‌کننده شرایط فیزیولوژیک کلیه در بیماران دیابتی نیستند. استفاده از مدل‌های حیوانی و مطالعات in vivo می‌تواند تأیید بیش‌تری بر یافته‌های این تحقیق فراهم کند. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده، انجام آزمایش‌هایی مانند مهار بیان ژن (siRNA, CRISPR-Cas9) یا بیش‌بیان (Overexpression) برای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

تعیین نقش دقیق *HOTAIR* و *PVT1* در تنظیم مسیرهای آپوپتوزی در سلول‌های کلیوی مورد مطالعه قرار گیرد، که می تواند دیدگاه جامع تری از نقش این lncRNA ها در DN ایجاد کند.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که lncRNA *HOTAIR*و lncRNA *PVT1* می‌توانند در پاتوژنز و پیشرفت DN نقش داشته باشند. در حالی که بیان *HOTAIR* عمدتاً در مراحل پیشرفته بیماری افزایش می‌یابد، *PVT1* در مراحل اولیه دیابت نیز افزایش یافته و به تغییرات گلایسمی حساس‌تر است. علاوه بر این بررسی ویژگی‌های بیومارکری نیز حاکی از حساسیت و اختصاصیت بالای *PVT1* نسبت به *HOTAIR* lncRNA در تمایز بیماران مبتلا به DN از افراد سالم و pre-diabetes است.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از حمایت‌ها و همکاری‌های ارزشمند تمامی افرادی که در انجام این پژوهش مشارکت داشتند، صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم.

References

1. Ahlqvist E, Van Zuydam NR, Groop LC, McCarthy MI. The genetics of diabetic complications. Nature Reviews Nephrology 2015; 11(5): 277. PMID: 41189469.
2. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiological reviews 2013; 93(1): 137-88. PMID: 41208460.
3. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. World journal of diabetes 2014; 5(6): 809. PMID: 41111589.
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. Clinical journal of the American Society of Nephrology 2017; 12(12): 2032-45. PMID: 28522654.
5. Lin C-H, Chang Y-C, Chuang L-M. Early detection of diabetic kidney disease: Present limitations and future perspectives. World journal of diabetes 2016; 7(14): 290. PMID: 27525056.
6. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. Nature reviews Disease primers 2015; 1(1): 1-20. PMID: 41220025
7. Wang Y, Sun X. The functions of LncRNA in the heart. Diabetes Research and Clinical Practice 2020; 168: 108249. PMID: 41161640.
8. Wang J, Su Z, Lu S, Fu W, Liu Z, Jiang X, et al. LncRNA HOXA-AS2 and its molecular mechanisms in human cancer. Clinica chimica acta 2018; 485: 229-33. PMID: 31235746.
9. Yang Y, Lv X, Fan Q, Wang X, Xu L, Lu X, et al. Analysis of circulating lncRNA expression profiles in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: Differential expression profile of circulating lncRNA. Clinical Nephrology 2019; 92(1): 25. PMID: 31079598.
10. Li Y, Xu K, Xu K, Chen S, Cao Y, Zhan H. Roles of identified long noncoding RNA in diabetic nephropathy. Journal of diabetes research 2019; 2019(1): 5383010. PMID: 39069497.
11. Wang J, Pan J, Li H, Long J, Fang F, Chen J, et al. lncRNA ZEB1-AS1 was suppressed by p53 for renal fibrosis in diabetic nephropathy. Molecular therapy Nucleic acids 2018; 12: 741-50. PMID: 30121551

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

12. Liu D-W, Zhang J-H, Liu F-X, Wang X-T, Pan S-K, Jiang D-K, et al. Silencing of long noncoding RNA PVT1 inhibits podocyte damage and apoptosis in diabetic nephropathy by upregulating FOXA1. Experimental & molecular medicine 2019; 51(8): 1-15. PMID: 31371698.
13. Bhan A, Mandal SS. LncRNA HOTAIR: A master regulator of chromatin dynamics and cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer 2015; 1856(1): 151-64. PMID: 26208723
14. Majumder S, Hadden MJ, Thieme K, Batchu SN, Niveditha D, Chowdhury S, et al. Dysregulated expression but redundant function of the long non-coding RNA HOTAIR in diabetic kidney disease. Diabetologia 2019; 62(11): 2129-42.
15. Biswas S, Feng B, Chen S, Liu J, Aref-Eshghi E, Gonder J, et al. The long non-coding RNA HOTAIR is a critical epigenetic mediator of angiogenesis in diabetic retinopathy. Investigative ophthalmology & visual science 2021; 62(3): 20-.
16. Qi P, Zhou X-y, Du X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives. Molecular cancer 2016; 15(1): 39. PMID: 27189224.
17. Helsmoortel H, Everaert C, Lumen N, Ost P, Vandesompele J. Detecting long non-coding RNA biomarkers in prostate cancer liquid biopsies: Hype or hope? Non-coding RNA Research. 2018; 3(2): 64-74 PMID: 30159441.
18. Su X, Huang H, Lai J, Lin S, Huang Y. Long noncoding RNAs as potential diagnostic biomarkers for diabetes mellitus and complications: A systematic review and meta- analysis. Journal of Diabetes 2024; 16(2): e13510. PMID: 38140829.
19. Milhem C, Ingelaere C, Mordon S, Moralès O, Delhem N. Beta-2 microglobulin and ubiquitin C identified as two robust housekeeping genes for RNA expression normalization in real time PCR on human leukocytes and regulatory T cells. Biomed J Sci & Tech Res 2020: 24425-30.
20. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. Kidney international 2000; 58(1): 302-11. PMID: 11421227.
21. Catanese L, Rupprecht H, Huber TB, Lindenmeyer MT, Hengel FE, Amann K, et al. Non-invasive biomarkers for diagnosis, risk prediction, and therapy guidance of glomerular kidney diseases: a comprehensive review. International Journal of Molecular Sciences 2024; 25(6): 3519. PMID: 38542491.
22. Lu D, Luo P, Wang Q, Ye Y, Wang B. lncRNA PVT1 in cancer: a review and meta-analysis. Clinica Chimica Acta 2017; 474: 1-7.
23. Wang J, Zhang Y, Lian W, Gan M. Long non-coding rna pvt1 facilitates radiation-induced vascular endothelial cell injury through sponging microrna-9-5p. Radiation Research 2024; 202(4): 670-6. PMID: 39142655.
24. Gao L, Wang X, Guo S, Xiao L, Liang C, Wang Z, et al. LncRNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to upregulate SIRT1 by sponging miR- 34a in diabetic cardiomyopathy.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

Journal of Cellular Physiology 2019; 234(4): 4944-58. PMID: 30216438.

25. You H, Li H, Gou W. lncRNA HOTAIR promotes ROS generation and NLRP3 inflammasome activation by inhibiting Nrf2 in diabetic retinopathy. Medicine 2023; 102(37): e35155. PMID: 37713847.
26. Loewen G, Jayawickramarajah J, Zhuo Y, Shan B. Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer. Journal of hematology & oncology 2014; 7(1): 90. PMID: 39725668.
27. Jiang Q, Yang T, Zou Y, He M, Li Q, Chen X, et al. LncRNA HOX transcript antisense RNA mediates hyperglycemic- induced injury in the renal tubular epithelial cell via the miR- 126- 5pAkt axis. Aging Medicine 2023; 6(4): 427-34. PMID: 38239710.
28. Wang X, Wang W, HuangFu W, Liu Z, Zhao F. LncRNA HOTAIR facilitates high glucose-induced mesangial cell proliferation, fibrosis and oxidative stress in diabetic nephropathy via regulating miR-147a/WNT2B axis. Diabetology & Metabolic Syndrome 2022; 14(1): 33. PMID: 35193668.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]