Epigenetikten Kansere Uzanan Çizgiler: Uzun Kodlamayan RNA'lar

Extending Lines from Epigenetic to Cancer: Long Non-coding RNAs

Didem Turgut Çoşan, Emine Yağcı, Hülyam Kurt

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tibbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir,Türkiye

Özet: İnsan genomununda protein kodlama kapasitesine sahip olmayan transkriptler kodlamayan RNA (ncRNA) olarak adlandırılmaktadır. Bu kodlamayan RNA'lar uzunluklarına göre küçük kodlamayan RNA'lar (sncRNA) ve uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) olarak iki ana kategoriye ayrılır. LncRNA'lar, >200 nükleotidden oluşan bir grup kodlamayan RNA'dır. Gen ekspresyonunun cis ve trans regülasyonu, çekirdeğin epigenetik modülasyonu ve sitoplazmada post-transkripsiyonel kontrolü de içeren moleküler ve biyokimyasal mekanizmalar yoluyla işlev görürler. LncRNA'lar hücrede sitoplazma, çekirdek ve mitokondri gibi alanlara lokalize olabilirler ve lokalize oldukları yere göre fonksiyonları değişiklik gösterebilir. Kromatin durumunu modüle etmek için çeşitli kromatin remodelingte rol oynayan komplekslerle etkileşme kapasitesine sahiptirler. LncRNA'ların bu kabiliyeti, epigenetik yapıyı değiştirerek gen ekspresyonunu kontrol edebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, lncRNA'ların onkojenik veya tümör baskılayıcı fonksiyonu olabileceğini göstermektedir; bu da onların kanser gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. LncRNA'lar birçok kanser türünde önemli rol oynar. Nüks ve prognozu öngörmek için biyolojik belirteç olarak kullanılabileceklerinden dolayı kanserde potansiyel terapötik hedefler olarak gösterebilirler. Bu derlemede, lncRNA'ların genel özellikleri, lokalizasyonları, fonksiyonları ve kanser ile ilişkili olan lncRNA çeşitlerine değinilecektir. Böylece okuyucularda, gelecekte çeşitli kanserlerin progresyonunda önemli ara bileşenler olabileceği düşünülen lncRNA'larla, henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış bazı kanser mekanizmaları arasındaki ilişki hakkında farklı bakış açılarının oluşturulması amaçlanmaktadır.
Anahtar Kelimeler: uzun kodlamayan RNA'lar; gen ekspresyonu; kanser; epigeneti

Turgut Çoşan D, Yağcı E, Kurt H. 2018 , Epigenetikten Kansere Uzanan Çizgiler: Uzun Kodlamayan RNA'lar, *Osmangazi Tıp Dergisi*,40(3):114-121 **Doi:** 10.20515/otd.440958

Abstract: Transcripts that do not have the protein coding capacity in the human genome are called non-coding RNAs (ncRNAs). These non-coding RNAs are divided into two major categories as small non-coding RNAs (sncRNA) and long non-coding RNAs (lncRNA), depending on their length. LncRNAs are a group of non-coding RNAs of > 200 nucleotides. They function through molecular and biochemical mechanisms, including cis and trans regulation of gene expression, epigenetic modulation of the nucleus and post-transcriptional control in the cytoplasm. LncRNAs may localize to part such as cytoplasm, nucleus, and mitochondria in the cell, and may alter their function depending on where they are localized. They have the ability to interact with various chromatin modifying complexes to modulate the chromatin state. The ability of collect and bind to chromatin to these complexes of lncRNAs can control gene expression by altering epigenetic structure. Recent studies have shown that lncRNAs may be an oncogenic or tumor suppressor function; suggesting that lncRNAs play an important role in the development and progression of cancer. LncRNAs play an important role in many types of cancer, and they may represent potential therapeutic targets because they can be used as biomarkers to predict recurrence and prognosis. In this review, will refer to the general characteristics, localizations, functions of lncRNAs, and cancer-related lncRNAs. Thus, it is intended that readers will have different views on the relationship between lncRNAs, which are thought to be important intermediates in the progression of various cancers in the future, and some cancer mechanisms that have not yet been fully exploited.
Keywords: long non-coding RNAs; gene expression; cancer; epigenetic

Turgut Cosan D, Yagcı E, Kurt H. 2018, Extending Lines from Epigenetic to Cancer: Long Non-coding RNAs, *Osmangazi Journal of Medicine*, 40(3):114-121 **Doi:** 10.20515/otd.440958

Geliş Tarihi / Received
05.07.2018

Kabul Tarihi / Accepted:
16.07.2018

Yazışma Adresi / Correspondence Address
Emine YAĞCI
mail: surmeli2004@yahoo.com

Uzun kodlamayan RNA (lncRNA) Nedir?

İnsan genomunun %75'inden fazlası seçici olarak kopyalandığı halde, transkriptlerin yalnızca küçük bir kısmı nihai protein ürünlerine dönüştürülmektedir [1]. Protein kodlama kapasitesine sahip olmayan transkriptlerin geri kalanı kodlamayan RNA (ncRNA) olarak adlandırılmaktadır. Bu kodlamayan RNA'lar, uzunluklarına bağlı olarak iki ana kategoriye ayrılır. Küçük kodlamayan RNA'lar (Small Non-coding RNA: sncRNA), 200 nükleotidden daha kısadır ve büyük oranda mikroRNA'lar (miRNA) ve küçük nükleolar RNA'ları (snRNA) içermektedir. Uzun kodlamayan RNA'lar (Long Non-coding RNA: lncRNA) ise; 200 nükleotidden daha uzun ve kodlama potansiyeli olmayan farklı RNA moleküllerini içeren bir gruptur. Son çalışmalar, insan genomu tarafından kodlanan 15,000 farklı lncRNA'nın olduğunu göstermektedir [2].

LncRNA'lar, mRNA'lar gibi RNA polimeraz II (Pol II) tarafından transkribe edilir, kep ucu eklenir-birleştirilir, poliadenillenir ve ekzon-ekzon splicing bağlantıları içerirler [3, 4]. İlk memeli lncRNA'sı H19, 1989'da keşfedildi [5] ve bunu takiben, memelilerde X kromozom inaktivasyonunda önemli rol oynayan lncRNA Xist tespit edildi [6, 7].

Farklı işlevlere sahip bu kodlamayan transkriptlerin sayısı giderek arttığından, adlandırmaları da zamanla evrimleşmiştir. Bazı kaynaklar bu transkriptleri lincRNA (uzun intergenik kodlamayan RNA)'lar olarak adlandırırken, bazıları intergenik tanımını atlayarak onları basitçe lncRNA (uzun kodlamayan RNA)'lar olarak adlandırmaktadır [8]. İntergenik terimi, bu transkriptlerin, protein kodlayan genleri içermeyen genom bölgelerinden tanımlanmasını ifade eder. Bu bölgeler, bir zamanlar genomlarımızın 'çöp (junk) DNA' bölümleri olarak etiketlenmiş alanlar ile çakışmaktadır; tüm genom RNA dizileme çalışmaları sonucunda, bu bölgelerin RNA transkriptlerini kodladığı gösterilmiştir [2]. Bazı kaynaklar ise, protein kodlayan genlerle ilgili konumlarına göre, lncRNA'ları beş gruba ayırır. Bunlar; I) İntergenik lncRNA'lar (lincRNA): İki protein kodlayan gen arasında yer alır; II) İntronik lncRNA'lar: Protein kodlayan genlerin intronlarından kopyalanır; III) Örtüşen lncRNA'lar: Aynı iplikçikte bir intron içinde kodlayıcı bir gen bulundurur; IV) Antisense lncRNA'lar: Protein kodlayan ipliğin tersinden kopyalanır; V) İşlenmiş lncRNA'lar: Açık okuma çerçevesi (ORF) içermeyen RNA'lardır [9].

Evrimsel olarak bakıldığında, lncRNA eksonları tekrar dizilerinden daha fazla, ancak protein kodlayan genlerinkinden daha az korunmaktadır [9]. LncRNA genlerinin farklı bölgeleri, promoterler, ekzonlar ve intronlar ile karşılaştırıldığında, genin en çok korunan bölgeleri olarak görülürler [10].

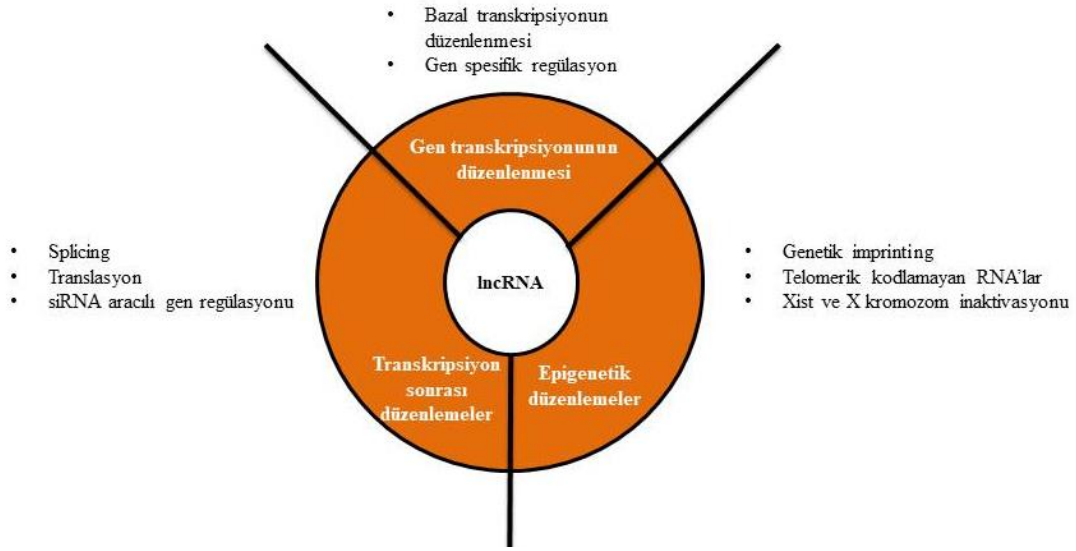
LncRNA'nın Lokalizasyonu

LncRNA'lar sitoplazmada bulunabilirler, ancak özellikle çekirdeğin kromatin bölümlerinde yoğun olarak bulunurlar [9]. LncRNA'lar diğer hücre içi bölmelere de lokalize olabilir. Lokalizasyon analizleri, ribozomların pek çok sitoplazmik lncRNA'nın konumlandığı alan olduğunu göstermektedir [11]. Mitokondri, nükleer DNA ile kodlanmış bazı lncRNA'lar için diğer bir yerleşim alanıdır. Çekirdekte kodlanan ve RNA bağlayıcı proteinler tarafından mitokondriye nakledilen bir lncRNA olan RMRP'nin (**RNA Component of Mitochondrial RNA Processing Endoribonuclease: Mitokondriyal RNA İşleme Endoribonükleazının RNA Bileşeni**), mitokondriyal DNA replikasyonunda ve RNA işlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [12]. Son zamanlarda, Drosophila lincRNA'larının lokalizasyon in situ hibridizasyonu, lncRNA'ların çoğunun gelişim sırasında spesifik lokalizasyonları olduğunu göstermiştir [13].

LncRNA'nın Fonksiyonları

LncRNA'lar protein kodlama işlevinden yoksundur, ancak epigenetik, transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası seviyelerde gen ekspresyonunun

düzenlenmesinde görev alırlar **Şekil1** [14]. LncRNA'lar, gen ekspresyonunu ve kromatin yapısını birkaç şekilde düzenleyebilirler: I) **Tuzak etkisi:** RNA ve proteinlere bağlanarak işlevlerini değiştirebilirler, II) **İskelet etkisi:** Kromatin modifiye edici proteinlere ve DNA bölgelerine bağlanarak sinyal bağlantılarını oluşturabilirler, III) **Transkripsiyon sonrası etki**: Transkripsiyonla ilişkili bölgelerin bloke edilmesi için mRNA dizileri ile RNA dimerleri oluşturabilir, daha sonra da protein kodlayan genlerin stabilitesini, bölünmesini ve translasyonunu düzenleyebilirler [15].



Şekil 1. *LncRNA'ların fonksiyonları; Transkripsiyonel etki, Post-transkripsiyonel etki, Epigenetik etki.*

LncRNA'lar, kromatin durumunu modüle etmek için çeşitli kromatin değiştirici komplekslerle etkileşme kapasitesine sahiptir [16]. Ayrıca, lncRNA'ların, gen ekspresyonunu aktifleştirmek veya baskılamak için belirli genomik lokuslara kromatin değiştirici enzimleri getirdikleri gösterilmiştir [17]. lncRNA'ların bu kompleksleri kromatine toplama ve bağlama kabiliyeti, epigenetik yapıyı değiştirebilir ve böylece gen ifadesini kontrol edebilir. LncRNA'lar ile etkileşen kromatin değiştirici enzimler baskılayıcı, aktive edici ya da bazı durumlarda her iki fonksiyona da sahip olabilirler [18]. Gen ekspresyonunda lncRNA'ların ilişkisi, RNA sekanslama (RIP-Seq) deneyleri ile ortaya çıkarılmıştır [19].

Genel olarak, lncRNA'lar, kromatin yapısını değiştirerek, bir geni veya bir gen ailesini susturarak veya aktive ederek ve bazı durumlarda da tüm kromozomun cis- veya trans- regülasyonu yoluyla (komşu bir genin direkt regülasyonu-cis veya bir gen ürünü aracılığıyla dolaylı regülasyonu-trans) gen ifadesini düzenlerler [20].

LncRNA'ların sitoplazmada da birçok işlevi vardır; mRNA stabilitesini modüle edebilir, veya hedef mRNA'ların translasyonunu düzenleyebilirler [21].

LncRNA'lar, protein, RNA ve DNA gibi bileşenlerle etkileşerek işlevlerini yerine getirirler. RNA-protein, RNA-RNA ve RNA-DNA etkileşimleriyle kompleks oluşturarak farklı işlevleri yerine getirmek için birleşebilirler [22].

LncRNA işlevlerinin birçoğu, transkripsiyonel ko-aktivatörler olarak görev yapan kromatin modifiye edici kompleksleri oluşturma gibi, transkripsiyon ile ilişkilidir [23,24]. LncRNA'lar sıklıkla polikom baskılayıcı kompleksler (PRC1 ve PRC2) ve histon metil transferaz ile ilişkilidir. PRC1 bir multiprotein kompleksidir ve Histon 2A'nın ubikutinlenmesini, PRC2 de Histon 3'ün metilasyonunu sağlar. Histon metil transferazlar ise, histon kuyruklarındaki spesifik amino asitlere post-translasyonel modifikasyonlar sağlar [25]. Histonların kovalent modifikasyonlarına aracılık etmenin yanı sıra, lncRNA'lar, genlerin

ekspresyonunu düzenleyen nükleozom konumlanmasının modülasyonunda rol oynayabilir [26].

Onkogenlerin veya tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonunun modülasyonu ise, lncRNA'ların onkolojiyle ilişkili bir fonksiyonudur [27].

Kanserde Uzun Kodlamayan RNA'lar?

Kanser ve lncRNA'lar arasındaki önemli ilişki, gelişme ve hücresel farklılaşmada lncRNA'ların işlevini araştıran çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır [28]. İnsan genomunda kanserle ilişkili biyolojik süreçlere katılan çok sayıda lncRNA tespit edilmiştir. Bu nedenle, lncRNA mutasyonları, disregülasyonu veya anormal ifadesinin kansere neden olabileceği düşünülmektedir. Genom çapındaki çalışmalar, insan genomundaki çok sayıda tek nükleotid polimorfizminin (SNP), intergenik veya intronik bölgelerde bulunduğunu; bunun da lncRNA fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermektedir [29].

Protein kodlayan genler gibi, lncRNA'lar da tümörgenezi etkileyen onkogenler ve tümör baskılayıcı genler olarak işlev görebilir. Belirli bir lncRNA ve belli bir kanser türü arasındaki ilişkiyi araştırmak için, normal ve kanserli hücre hatlarının yanısıra bitişik normal dokulardaki ve kanser dokularındaki lncRNA'nın ekspresyon seviyelerinin revers transkripsiyon-kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT- qPCR) ile karşılaştırılması gerekir [15].

Kanserle ilişkili iyi incelenmiş bir lncRNA, HOX antisens intergenik RNA (**HOTAIR)**'dır. Meme kanseri hücrelerinde HOTAIR'in düzensizliği, gen ekspresyonunda PRC2'nin yeniden hedeflenmesiyle sonuçlanır ve embriyonik fibroblastlara benzer yeni bir gen ifadesi kalıbı oluşturulur [30]. Bu yönlendirme meme kanseri progresyonunu, kanser invazyonunu ve metastazı arttırarak etkiler [2]. Ayrıca, gastrik(mide) kardiya adenokarsinoma (GKA) dokularında HOTAIR ekspresyonunun normal dokularla karşılaştırıldığında arttığı gözlenmiştir. HOTAIR ekspresyonu ayrıca GCA hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir. Tek nükleotid polimorfizmi, rs12826786, HOTAIR ekspresyonunu etkileyerek GCA gelişme riskini artırabilir [31]. Ayrıca, HOTAIR'in akciğer kanseri hücrelerinde çoğalma, invazyon, metastaz ve ilaç direncini arttırdığı bildirilmiştir [32]. HOTAIR, endometriyal kanser hücrelerinde ve dokularında da yüksek düzeyde eksprese edilir. HOTAIR ekspresyonunun down-regülasyonu, G0 / G1 fazında hücre döngüsünün durdurulmasını uyararak endometriyal kanser hücresi çoğalması, migrasyonu ve metastazın belirgin bir şekilde inhibe edilmesine neden olur ve bu da HOTAIR'in endometrium kanserinin anahtar düzenleyicisi olabileceğini gösterir [33]. Yine, HOTAIR, PRC2'nin 5' domaininine bağlanarak insan gliomasındaki hücre döngüsünün ilerlemesini destekler ve kötü prognozla yakından ilişkilidir [34].

Notch-1 geninde baskın mutasyonlar tarafından Notch sinyal yolağının yapısal olarak harekete geçirilmesi T hücreli akut lenfoblastik lösemide (T-ALL) en yaygın genetik defekttir [35]. Bir Notch-düzenleyici lncRNA, **LUNAR**'ın T-ALL gelişimine aracılık ettiği gösterilmiştir [36].

Kansere bağlı diğer bir önemli lincRNA, birçok kanser tipinde (akciğer, meme, kolon ve hepatokarsinoma) gösterilen **MALAT 1** (Metastaz-ilişkili Akciğer Adenokarsinoma-1)' dir [37]. Normalde, MALAT1, nüklear noktalarda mRNA splicing faktörleri ile etkileşime girer ve alternatif splicinge katılır [38]. Bazı meme kanserleri, MALAT1'in splicing faktörü bağlanma bölgelerinde mutasyona sahiptir ve bu da splicing düzenininde bir değişikliğe neden olur [39].

Taurin-upregüle gen 1 (**TUG1**) adlı bir lincRNA'nın prostat kanserinde ana tümör baskılayıcı olan PTEN'in sitoplazmik miRNA kullanıcısı (sponge:asalak, otlakçı) olarak hizmet ettiği görülmüştür [40]. Bu nedenle, prostat kanserinde TUG1 ekspresyonunun kaybı kanser ilerlemesindeki rolüyle bağlantılıdır.

TUG1, özofagus skuamöz hücreli karsinoma

(ESCC) dokularında belirgin olarak aşırı eksprese edilir ve TUG1'in in vitro olarak siRNA ile susturulması ESCC hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder ve hücre döngüsünün ilerlemesini bloke eder Dahası, yüksek TUG1 ekspresyonu özofagus girişi ile manubriumun üst kenarı arasında oluşan ESCC ve üst segmental özofageal (özofagus) kanserin aile öyküsü ile ilişkilidir [41].

LINC00152, plazma LINC00152 düzeyleri gastrik kanser (GK) hastalarında önemli ölçüde yükselmiştir. Plazma LINC00152 eksozomlar aracılığıyla paketlenip taşınmaktadır ve kan içinde stabil olarak bulunabileceği için, GK tanısı için potansiyel bir kan bazlı biyolojik belirteç olarak gösterebilir [42].

Gastrik adenokarsinoma prediktif uzun intergenik kodlamayan RNA (**GAPLINC**), CD44'e bağlı hücre invazyonunu düzenler ve gastrik kanserin kötü klinik prognozu ile ilişkilidir [43].

LncRNA plazma-sitoma varyant translokasyon 1 (**PVT1**) ekspresyonunun GK lenf nodu invazyonuyla ilişkili olduğu ve GK hücre hatlarında yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir [44].

FENDRR, hedef genin ekspresyonunu epigenetik olarak düzenlemek için polikom baskılayıcı kompleks 2'ye (PRC2) bağlanan bir lncRNA'dır. FENDRR, fibronektin 1 ve matriks metalloproteinaz (MMP) 2 / MMP9) ekspresyonunun down-regülasyonu yoluyla GK'da tümör invazyonunu ve lenfatik metastazını baskılamaktadır [45].

IRAIN, insülin benzeri büyüme faktörü tip I reseptör lokusundaki bir intrajenik lncRNA'dır. IRAIN, meme kanserinde (BC) hem tümör dokusunda hem de periferik kan lökositlerinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir [46].

Metastaz İlişkili Uzun Kodlamayan RNA'lar

Kanserli hastalarda metastaz en önemli ölüm nedenidir. Metastaz, kanser hücrelerinin köken aldıkları bölgeden koparak kan veya lenf yoluyla vücudun farklı doku ve organlarına yayılmasıdır. Metastatik kaskad çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreç; lokal invazyon, migrasyon, anjiyogenez, ekstravazasyon epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) aşamalarından oluşur. Tümör hücreleri dolaşıma tek bir hücre veya tümör hücre kümeleri olarak girer, bir bağışıklık tepkisinden kurtulmak için trombositlerle çevrelenir ve daha sonra uzak organlardaki kılcal damarlarda tutulurlar [47-49].

Metastazın başlatılması ve ilerlemesi gibi önemli aşamalara aracılık eden çeşitli genler ve gen ürünleri tanımlanmıştır. Bu gen ürünleri arasında proteazlar, kemokinler, sitokinler ve bunların reseptörleri, anjiyogenik faktörler, hücre içi ve transmembran kinazlar, adezyon molekülleri, ekstraselüler matriks bileşenleri bulunur [50, 51].

Son zamanlarda, RNA ile ilişkili moleküllerin metastaz için önemli bir etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. MikroRNA'lar (miRNA) ve diğer RNA türleri düzenleyici ağlar aracılığıyla metastazı düzenlerler. Uzun kodlamayan RNA'lar, farklı tümörlerde metastaz promotörü veya inhibitörü olarak rol oynayabilirler [51, 52].

CCAT2 (Kolon-kanser İlişkili Transkript 2), kolorektal kanserde (CRC) aşırı eksprese edilen bir lncRNA'dır [53]. CCAT2 meme kanserinde de up-regüle edilir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [54, 55].

CCAT2 çekirdekte yerleşmiştir ve etkisi RNA-protein etkileşimine dayanır. CCAT2'nin in vitro inhibisyonunun, göğüs kanseri hücre hatlarında hücre proliferasyonunu ve invazyonunu azalttığı gösterilmiştir [54].

LncRNA LET (**L**ow **E**xpression in **T**umor: tümörde düşük ekspresyon) hepatoselüler karsinomda (HCC) down-regüle edilir ve metastaz ile korelasyon gösterir. HCC hücre hatlarında ve hasta tümörlerinde lncRNA LET'in down-regülasyonuna histon deasetilaz 3 (HDAC3) aracılık eder [56, 57].

LncRNA-ATB (lncRNA activated by TGFβ*:* TGFβ tarafından aktive edilen lncRNA), TGFβ tarafından düzenlenir ve yüksek ekspresyonu, HCC'li hastalarda sağ kalımla ilişkilendirilir [58]. TGFβ, metastaz ilerletici genlerin yanı sıra metastaz supresyonunu da indükleyebilir [59].

LncRNA-ATB, miR200 ailesinin üyeleri ile yarışarak transkripsiyon faktörleri ZEB1 ve ZEB2'ye bağlanır, ve böylece EMT ve invazyona katkıda bulunarak metastatik kaskadın erken aşamasını destekler [60, 61].

Sonuç

Kodlamayan RNA tanımlamasındaki son gelişmeler, genomumuzda protein kodlayan genler olduğu gibi birçok kodlamayan RNA geninin de olabileceğini göstermiştir. Bu keşifler, RNA'nın gen ekspresyonunun kontrolü, epigenetik mekanizmalar ve sinyal iletimine kadar uzanan, fonksiyonları olduğunu göstermiştir. Ayrıca, virüsler birçok biyolojik düzenleme için lncRNA'ları kullanmaktadır [62]. LncRNA'lar birçok kanserde önemli rol oynarlar ve bu nedenle nüks ve prognozu öngörmek için biyolojik belirteç olarak kullanılabilirler. LncRNA'lar ayrıca metastatik süreçlerde promotör ve inhibitör olarak rol oynayabilmektedir. Aşırı eksprese edilen metastazı teşvik eden lncRNA'lar, terapotik müdahale için olası hedeflerdir. LncRNA'ların susturulması için lipozom yöntemiyle hücrelere aktarılan RNA İnterferens (RNAi) kullanılabilir.

Bu alanda, daha birçok çalışmaya ve in vivo karakterizasyona ihtiyaç vardır. Ayrıca, Spesifik lncRNA'ların mekanizmalarını aydınlatmak için sistematik çalışmalar gereklidir. Bu çalışmalar lincRNA'ların gelişim, hastalık ve diğer hücresel süreçlerdeki rolleri ve işlevlerini ortaya koyacaktır. Sonuçta, protein kodlayan genler ve miRNA'lar gibi, lincRNA'lar da kanserde biyolojik belirteç olarak kullanılabilir ve hatta yakında kemoterapötik ilaç geliştirme alanının hedefi haline gelebileceklerdir [63-65].

LncRNA çalışmalarının ilerleyebilmesi için, ayrıca, biyoenformatik gelişiminin hızlandırılması ve ilgili lncRNA veritabanlarının oluşturulması da gereklidir [66]. lncRNA'ların gelecekte, çeşitli kanserleri anlamak, teşhis etmek ve tedavi etmek için önemli ara bileşenler olabileceği düşünülmektedir.

- *International Moleculer Biology and Biotechnology Congress, 25-27 April,2018, Konya, Turkey.*

KAYNAKLAR

1. Djebali, S., et al., *Landscape of transcription in human cells.* Nature, 2012. 489(7414): 101-108.
2. Deniz, E. and B. Erman, *Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control.* Functional & integrative genomics, 2016: 1-9.
3. Katayama, S., et al., *Antisense transcription in the mammalian transcriptome.* Science, 2005. 309(5740): 1564-1566.
4. Cabili, M.N., et al., *Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses.* Genes & development, 2011. 25(18): 1915-1927.
5. Groux, H., et al., *A 19-kDa human erythrocyte molecule H19 is involved in rosettes, present on nucleated cells, and required for T cell activation. Comparison of the roles of H19 and LFA-3 molecules in T cell activation.* The Journal of Immunology, 1989. 142(9): 3013-3020.
6. Brown, C.J. and A. Ballabio, *A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome.* Nature, 1991. 349(6304): 38.
7. Briggs, S.F. and R.A.R. Pera, *X chromosome inactivation: recent advances and a look forward.* Current opinion in genetics & development, 2014. 28: 78-82.
8. Laurent, G.S., C. Wahlestedt, and P. Kapranov, *The Landscape of long noncoding RNA classification.* Trends in Genetics, 2015. 31(5): 239-251.
9. Derrien, T., et al., *The GENCODE v7*

catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. Genome research, 2012. 22(9): 1775-1789.
10. Ponting, C.P., P.L. Oliver, and W. Reik, *Evolution and functions of long noncoding RNAs.* Cell, 2009. 136(4): 629-641.
11. Carlevaro-Fita, J., et al., *Cytoplasmic long noncoding RNAs are frequently bound to and degraded at ribosomes in human cells.* RNA, 2016. 22(6): 867-882.
12. Noh, J.H., et al., *HuR and GRSF1 modulate the nuclear export and mitochondrial localization of the lncRNA RMRP.* Genes & development, 2016. 30(10): 1224-1239.
13. Wilk, R., et al., *Diverse and pervasive subcellular distributions for both coding and long noncoding RNAs.* Genes & development, 2016. 30(5): 594-609.
14. Chen, L.L. and G.G. Carmichael, *Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why?* Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA, 2010. 1(1): 2-21.
15. Zhang, R., et al., *LncRNAs and cancer (Review).* Oncology Letters, 2016. 12(2): 1233-1239.
16. Rutenberg-Schoenberg, M., A.N. Sexton, and M.D. Simon, *The properties of long noncoding RNAs that regulate chromatin.* Annual review of genomics and human genetics, 2016. 17:69-94.
17. Fatica, A. and I. Bozzoni, *Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development.* Nature Reviews Genetics, 2014. 15(1): 7-21.
18. Wang, K.C., et al., *A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression.* Nature, 2011. 472(7341): 120-124.
19. Cloonan, N., et al., *Stem cell transcriptome profiling via massive-scale mRNA sequencing.* Nature methods, 2008. 5(7): 613-619.
20. Wilusz, J.E., H. Sunwoo, and D.L. Spector, *Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world.* Genes & development, 2009. 23(13): 1494-1504.
21. Batista, P.J. and H.Y. Chang, *Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease.* Cell, 2013. 152(6): 1298-1307.
22. Guttman, M. and J.L. Rinn, *Modular regulatory principles of large non-coding RNAs.*Nature, 2012. 482(7385): 339-346.
23. Khorkova, O., J. Hsiao, and C. Wahlestedt, *Basic biology and therapeutic implications of lncRNA.* Advanced drug delivery reviews, 2015. 87: 15-24.
24. Prensner, J.R. and A.M. Chinnaiyan, *The emergence of lncRNAs in cancer biology.*Cancer discovery, 2011. 1(5): p. 391-407.
25. Weıdle, U.H., et al., *Long Non-coding RNAs and their Role in Metastasis.* Cancer Genomics-Proteomics, 2017. 14(3): 143-160.
26. Yen, K., et al., *Genome-wide nucleosome specificity and directionality of chromatin remodelers.* Cell, 2012. 149(7): 1461-1473.
27. Tano, K. and N. Akimitsu, *Long non-coding RNAs in cancer progression.* Frontiers in genetics, 2012.
28. Cogill, S.B. and L. Wang, *Co-expression network analysis of human lncRNAs and cancer genes.* Cancer informatics, 2014(Suppl. 5): 49.
29. Hindorff, L.A., et al., *Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. 106(23): 9362-9367.
30. Gupta, R.A., et al., *Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis.* Nature, 2010. 464(7291): 1071-1076.
31. Guo, W., et al., *Associations between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cardia adenocarcinoma in a population of north China.* Tumor Biology, 2015. 36(4): 2845-2854.
32. Loewen, G., et al., *Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer.* Journal of hematology & oncology, 2014. 7(1): 90.
33. You, Q.-Y., H. Tao, and B. Ling, *Long noncoding RNA HOX transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR) as a foe and novel potential therapeutic target for endometrial carcinoma.* International Journal of Gynecological Cancer, 2014. 24(9): 1536.
34. Zhang, K., et al., *Long non-coding RNA HOTAIR promotes glioblastoma cell cycle progression in an EZH2 dependent manner.* Oncotarget, 2015. 6(1): 537.
35. Weng, A.P., et al., *Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia.* Science, 2004. 306(5694): 269-271.
36. Trimarchi, T., et al., *Genome-wide mapping and characterization of Notch-regulated long noncoding RNAs in acute leukemia.* Cell, 2014. 158(3): 593-606.
37. Zhang, A., M. Xu, and Y.-Y. Mo, *Role of the lncRNA–p53 regulatory network in cancer.* Journal of molecular cell biology, 2014. 6(3): 181-191.
38. Gutschner, T., M. Hämmerle, and S. Diederichs, *MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer.* Journal of molecular medicine, 2013. 91(7): 791-801.
39. Ellis, M.J., et al., *Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition.* Nature, 2012. 486(7403): 353-360.
40. Du, Z., et al., *Integrative analyses reveal a long noncoding RNA-mediated sponge regulatory network in prostate cancer.*

Nature communications, 2016. 7.
41. Xu, Y., et al., *Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma.* Tumor Biology, 2015. 36(3): 1643-1651.
42. Li, Q., et al., *Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer.* Tumor Biology, 2015. 36(3): 2007-2012.
43. Hu, Y., et al., *Long noncoding RNA GAPLINC regulates CD44-dependent cell invasiveness and associates with poor prognosis of gastric cancer.* Cancer research, 2014. 74(23): 6890-6902.
44. Ding, J., et al., *Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer.* OncoTargets and therapy, 2014. 7: 1625.
45. Xu, T.-p., et al., *Decreased expression of the long non-coding RNA FENDRR is associated with poor prognosis in gastric cancer and FENDRR regulates gastric cancer cell metastasis by affecting fibronectin1 expression.* Journal of hematology & oncology, 2014. 7(1): 63.
46. Kang, L., et al., *Aberrant allele-switch imprinting of a novel IGF1R intragenic antisense non-coding RNA in breast cancers.* European journal of cancer, 2015. 51(2): 260-270.
47. Fidler, I.J., *The pathogenesis of cancer metastasis: the'seed and soil'hypothesis revisited.* Nature Reviews Cancer, 2003. 3(6): 453.
48. Langley, R.R. and I.J. Fidler, *The seed and soil hypothesis revisited—The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs.* International journal of cancer, 2011. 128(11): 2527-2535.
49. Poste, G. and I.J. Fidler, *The pathogenesis of cancer metastasis.* Nature, 1980. 283(5743): 139.
50. Chiang, A.C. and J. Massagué, *Molecular basis of metastasis.* New England Journal of Medicine, 2008. 359(26): 2814-2823.
51. Pencheva, N. and S.F. Tavazoie, *Control of metastatic progression by microRNA regulatory networks.* Nature cell biology, 2013. 15(6): 546.
52. Bouyssou, J.M., et al., *Regulation of microRNAs in cancer metastasis.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2014. 1845(2): 255-265.
53. Ling, H., et al., *CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer.* Genome research, 2013. 23(9): 1446-1461.
54. Cai, Y., J. He, and D. Zhang, *Long noncoding RNA CCAT2 promotes breast tumor growth by regulating the Wnt signaling pathway.* OncoTargets and therapy, 2015. 8: 2657.
55. Redis, R.S., et al., *CCAT2, a novel long non-coding RNA in breast cancer: expression study and clinical correlations.* Oncotarget, 2013. 4(10): 1748.
56. Yang, F., et al., *Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans.* Hepatology, 2011. 54(5): 1679-1689.
57. Yang, F., et al., *Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis.* Molecular cell, 2013. 49(6): 1083- 1096.
58. Yuan, J.-h., et al., *A long noncoding RNA activated by TGF-β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma.* Cancer cell, 2014. 25(5): 666-681.
59. Ikushima, H. and K. Miyazono, *TGFβ signalling: a complex web in cancer progression.* Nature reviews cancer, 2010. 10(6): 415.
60. Gregory, P.A., et al., *The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1.* Nature cell biology, 2008. 10(5): 593.
61. Butz, H., et al., *Crosstalk between TGF-β signaling and the microRNA machinery.* Trends in pharmacological sciences, 2012. 33(7): 382-393.
62. Tycowski, K.T., et al., *Viral noncoding RNAs: more surprises.* Genes & development, 2015. 29(6): 567-584.
63. Huarte, M., *The emerging role of lncRNAs in cancer.* Nature medicine, 2015. 21(11): p. 1253-1261.
64. Ling, H., M. Fabbri, and G.A. Calin, *MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development.* Nature reviews Drug discovery, 2013. 12(11): 847-865.
65. Yarmishyn, A.A. and I.V. Kurochkin, *Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers.* Frontiers in genetics, 2015. 6: 145.
66. Sun, M. and W.L. Kraus, *From discovery to function: the expanding roles of long noncoding RNAs in physiology and disease.* Endocrine reviews, 2015. 36(1): 25-64.

©Copyright 2018 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2018 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.gov.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.