مقاله مروری

بررسی مروری نقش تنظیمی RNAهای طویل غیر کد کننده در سرطان پستان متاستاسیک مقاوم به شیمی‌درمانی

سعید قربیان*، آرزو زارعی، الناز خجسته

گروه ژنتیک مولکولی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۰۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۷/۰۱

چکیده

در حال حاضر سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان است و بیشترین شیوع و مرگ‌ومیر را در میان زنان دارد. تهاجم و متاستاز را دلیل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان می‌دانند. بااین‌حال مکانیسم اصلی حمله و متاستاز به‌طور کامل روشن نشده است. lncRNA یک کلاس بزرگ از رونوشت‌های غیر کد کننده هستند که بیش از ۲۰۰ باز طول دارند و قادر به رمزگذاری پروتئین‌ها نیستند. شواهد نشان می‌دهد که lncRNAها بیان ژن را در سطوح اپی ژنتیک، رونویسی و بعد از رونویسی تنظیم می‌کند. علاوه بر این، در فرآیندهای بیولوژیکی متعددی ازجمله، تکثیر سلولی، آپوپتوز، تهاجم، متاستاز و رگ زایی دخیل هستند. مقاومت به شیمی‌درمانی یکی از موانع عمده در درمان سرطان پستان است که تأثیر درمان‌های هدفمند و معمول را محدود می‌کند؛ بنابراین درک مکانیسم‌های اساسی مقاومت به شیمی‌درمانی، برای توسعه استراتژی‌های غلبه بر مقاومت در بیماران مبتلابه سرطان پستان ضروری است. گزارش‌های متعدد منتشرشده نشان می‌دهد که lncRNAها نقش مهمی در تنظیم چگونگی تقسیم سلولی دارند و به روش‌های مختلف باعث ارائه فنوتیپ مقاوم به دارو در سلول‌ها می‌شود. در این بررسی سعی در ارائه راهکارهای جدید برای تشخیص و درمان بالینی و پیشگیری یا کاهش مقاومت به شیمی‌درمانی در مبتلایان به سرطان پستان شده است.

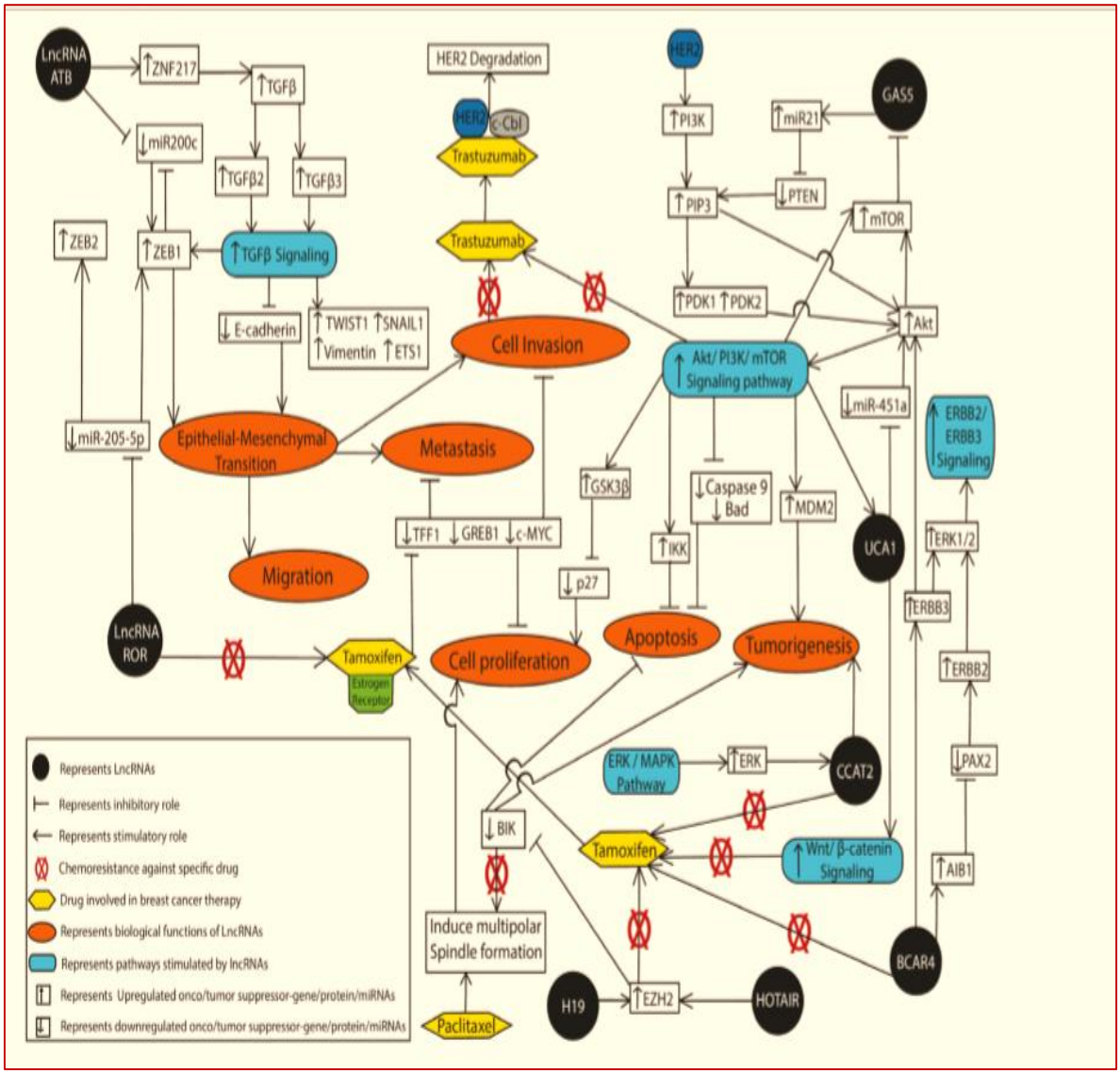
کلمات کلیدی: lncRNAs، متاستاز، سرطان پستان، مقاومت به شیمی‌درمانی

مقدمه

در سرطان پستان بیشترین میزان مرگ‌ومیر در بین زنان سراسر جهان با حدود ۲/۳ میلیون مورد اتفاق می‌افتد؛ که ۶۸۵۰۰۰ مرگ‌ومیر در سال ۲۰۲۰ ناشی از سرطان پستان را در بین زنان تشکیل می‌دهد (۱). اگرچه در دهه‌های اخیر پیشرفت زیادی در درمان سرطان پستان حاصل‌شده است، اما پیش‌آگهی بیماران با توجه به میزان بالای متاستاز ضعیف بوده است. عوامل شیمی‌درمانی مختلف مانند: Cisplatin، Tamoxifen، Docetaxel، Gemcitabine، Doxorubicin و Carboplatin تا حدودی بقای کلی و کیفیت زندگی بیماران را بهبود داده‌اند. هنگامی‌که متاستاز اتفاق می‌افتد، میزان بقای چندساله کمتر از ۲۵ درصد می‌شود؛ بنابراین، نیاز فوری به شناسایی مارکرهای مولکولی جدید متاستاز وجود دارد که ممکن است تشخیص زودهنگام، ارزیابی پیش‌آگهی و پیش‌بینی پاسخ به درمان سرطان پستان مفید باشد. متاستاز یک فرآیند چندمرحله‌ای است که توسط بیان غیرطبیعی ژن‌های مختلف ازجمله، *Mmps*، Twist، *ZEB1*، *ZEB2*، *Snail1* و *Snail2* منجر به مقاومت به شیمی‌درمانی در سلول‌های سرطان پستان می‌گردد (۲)؛ بنابراین، نیاز فوری به درک مکانیسم‌های مرتبط با کمبود مقاومت در سرطان سینه وجود دارد تا به توسعه درمان‌های بهبودیافته برای درمان کمک کند. RNAهای غیر کد کننده (non-coding RNA) که به‌اختصار ncRNA گفته می‌شود، انواع

***نویسنده مسئول: سعید قربیان**، گروه ژنتیک مولکولی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
Email: s_ghorbian@iau-ahar.ac.ir
https://orcid.org/0000-0003-0780-3159

مختلفی دارند، ازجمله RNAهای piRNAs، miRNAs، scaRNAs، siRNAs، circRNAs و scaRNAs که در میان این مولکول‌ها، RNA طویل غیر کد کننده (long-non coding فرآیندهای متعدد فیزیولوژیکی و پاتولوژیک ازجمله متابولیسم سلولی، تمایز، تکثیر و آپوپتوز هستند اما مکانیسم دقیق عملکرد هنوز بررسی نشده است (شکل ۱) (۶).



شکل ۱– شبکه‌های نظارتی lncRNAهای مختلف مرتبط با مقاومت دارویی که در پاتوژنز سرطان پستان دخیل هستند. دیاگرام نقش سلولی احتمالی lncRNAبالا بردن (فلش‌های بالا) و یا کاهش (فلش‌های پایین) محصولات ژن در حوادث مختلف سلولی درگیر در پاتوژنز سرطان پستان را نشان می‌دهد (۱۴).

RNA) یا lncRNAs تنظیم‌کننده مهم سرطان هستند (۳، ۴). اگرچه ncRNAs قبلاً به‌عنوان «noise» رونویسی شناخته‌شده‌اند، ولی مشخص‌شده است که ncRNA نقش مهمی در توسعه سلولی و پیشرفت تومور ازجمله متاستاز دارد (۵). اگرچه هزاران مورد از lncRNAs شناسایی‌شده‌اند که درگیر در

تهاجم و متاستاز در سرطان سینه

متاستاتیک سرطان سینه نشان‌دهنده یک بی‌ثباتی ناخوشایند و پیش‌آگهی ضعیف برای بیماران است. بسیاری از مکانیسم‌های متاستاز به‌طور عمده ناشناخته‌اند. متاستاز دنباله‌ای پیچیده از رویدادهای سلولی-بیولوژیکی است که به‌طور جمعی به نام آبشار

تهاجمی شناخته می‌شود که شامل چندین عامل و مراحل است: سلول‌های سرطانی از تومورهای اولیه دور می‌شوند، از طریق ماتریکس خارج سلولی اطراف و لایه‌های سلول استروما به‌طور محلی حمله می‌کنند، زنده ماندن در داخل عروق، گردش خون و عروق لنفاوی، استخراج به بافت‌های دور و تکرار برنامه‌های تکثیر و رشد تومور در سایت‌های متاستاتیک این پروسه پیچیده سلولی - بیولوژیک با بیان‌های مختلف و تنظیم آبشارهای سیگنالینگ هماهنگ می‌شوند که توانایی سلول‌های تومور متاستاتیک اولیه را برای سرطان‌های خود را تهیه می‌کنند (۷).

lncRNA- HOTAIR

مولکول HOTAIR یک ncRNA است که بر روی کروموزوم 12q13.13 شناسایی شد. بیان *HOTAIR* در سرطان پستان اولیه و متاستاتیک افزایش می‌یابد و سطح بیان آن در تومورهای اولیه یک پیش‌بینی سیستم در متاستاز و مرگ‌ومیر است. بیان بیش‌ازحد *HOTAIR* در سلول‌های سرطان پستان ناشی از فراخوانی prc2 منجر به تری متیلاسیون H3K27، بیان ژن و افزایش تهاجمی و متاستاز سرطان می‌شود. همچنین این افزایش در میزان *HOTAIR* با کاهش بیان تنظیم رشد توسط استروژن در ژن *GREB1*، ژن ناشی از ER شناخته‌شده است. بیان بیش‌ازحد *HOTAIR* می‌تواند موجب مقاومت به شیمی‌درمانی در برابر داروهای خاص و سرطان تخمدان، معده، ریه، مری، لوکمی و پستان (جداول ۱ و ۲) (۱۵-۸) شود. تاموکسیفین یکی از رایج‌ترین داروی شیمی‌درمانی در درمان سرطان پستان، موارد مثبت گیرنده استروژن است که بیش از ۷۰ درصد سرطان پستان را تشکیل می‌دهند (۱۶). با توجه به نقش *HOTAIR*، سرکوب *HOTAIR* به دلیل مهار رشد کلنی در سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسفین پس از قرار گرفتن در معرض تاموکسفین بود؛ بنابراین نتایج نشان می‌دهد که HOTAIR در تخصیص مقاومت به تاموکسفین به سلول‌های سرطانی پستان با ترویج فعال‌سازی رونویسی ER در یک روش لیگاند مستقل ارائه یک هدف درمان بالقوه است (۱۶). Toaو همکاران نشان دادند که استروژن *HOTAIR* را می‌توان از طریق مهار بازتابی *miR-148a* گیرنده استروژن همراه با پروتئین G ارتقا داده و اینکه مهاجرت سلول‌های سرطانی ناشی از استروژن با خاموش شدن *HOTAIR* در سرطان سه‌گانه منفی پستان بود، معکوس شد (۱۷).

lncRNA- H19

این lncRNA بر روی کروموزوم 11p15.5 انسان قرارگرفته و نقش مهمی در طول رشد و نمو ایفا می‌کند. H19 توسط RNA پلی مراز II رونویسی می‌شود و به‌طور انحصاری از آلل مادری بیان می‌شود. اگرچه نشان داده‌شده است که H19 در فرایند بیولوژیکی متعددی از سرطان‌ها دخیل است اما بحث‌های قابل‌توجهی در مورد عملکردهای آن باقی‌مانده است (۱۸). سطح بیان بالای *H19* اغلب با پیش‌آگهی ضعیف بیماران مبتلابه سرطان و با افزایش مقاومت به شیمی‌درمانی در سرطان‌های مختلف از تخمدان (سیس پلاتین)، کلورکتال (متوترکسات)، کبد (دکسوروبیسین)، ریه (سیس پلاتین) و پستان (بسته لیتکسل) ارتباط دارد (۲۳-۱۹). *H19* باعث افزایش تکثیر و تهاجم سلول‌های پستان، توسط عامل رشد هپاتوسیت و فاکتور رونویسی E2F می‌شود. بررسی‌ها نشان دادند که *H19* در تمام بخش‌های متاستاتیک متداول بدون توجه به منشأ اولیه تومور به‌شدت بیان می‌شود و سطح بیان آن به‌طور قابل‌توجهی با پتانسیل متاستاز سلول‌های سرطان پستان مرتبط است. بیان بیش‌ازحد *H19*، بیان E-cadherin را مهار کرده و بیان N-cadherin و Slug را می‌تواند از طریق مکانیسم مرتبط با *miR-675* افزایش دهد (۲۴). مطالعات میزان بیان بالاتری از *H19* را در بیماران مبتلابه سرطان پستان ERa مثبت نسبت به بیماران مبتلابه سرطان پستان ERa منفی نشان دادند که دخالت ERa در تنظیم *H19* را در سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو پیشنهاد می‌کند. با توجه به اینکه ERa به‌عنوان یک عامل مقاومت به شیمی‌درمانی قوی محسوب می‌شود، بررسی‌های متعددی صورت گرفته است که آیا کاهش *H19* می‌تواند مقاومت دارویی ناشی از ERa را کاهش دهد. نتایج نشان داده است که مهار بیان *H19* در سلول‌های MCF-7S حساس به پلاکتکسل، ERa بیان *H19* را در سلول‌های سرطانی پستان افزایش داده است، بنابراین *H19* می‌تواند به‌عنوان یک واسطه مهم از مقاومت دارویی ناشی از ERa نقش داشته باشد (۲۵).

lncRNA-ROR

lncRNA-ROR یک RNA طویل با طول ۲/۶ کیلو باز است که شامل ۴ اگزون است که بر روی کروموزوم 18q21.31 قرار دارد. در انسان ژن *ROR* توسط فاکتورهای رونویسی القاکننده چندگانه Nanog، oct4 و Sox2 تنظیم می‌شود و منجر به افزایش بیان سلول‌های بنیادی پلوروپوتنت جنینی و القاشده می‌شود. *lncRNA-ROR* نقش مهمی در تنظیم کارسینوم پستان با مهار فعال‌سازی مسیرهای مختلف سلولی مانند مسیر p53 ناشی از استرس ایفا می‌کند (۲۶). گزارش‌شده است که در سرطان‌های مختلف مانند سرطان کیسه صفرا (۲۷)، معده (۲۸)

جدول ۱- lncRNAهای مرتبط با تهاجم و متاستاز در سرطان پستان (۸۲)

lncRNA	تغییرات بیان	مکانیسم تنظیم متاستاز و تهاجم
HOTAIR	Upregulated	تری متیله کردن هیستون H3K27 با کمک PRC2 سرکوب E-cadherin توسط PRC2 به‌طور مساوی miR-7 و miR-568 را سنتز می‌کنند رونویسی توسط estradiol القا می‌شود باعث ایجاد برنامه EMT و CSC ها می‌شود
H19	Upregulated	القاشده توسط HFG و E2F1 افزایش EGFR و C-Met کاهش E-cadherin، افزایش N-cadherin و slug مسیرهای سیگنالینگ Akt و ERK را فعال می‌کند
MALAT1	Upregulated	رونویسی را فعال می‌کند تنظیم بیان ژن‌های سلولی تنظیم بیان EMT
LSINCT5	Upregulated	تنظیم بیان CXCR4
ROR	Upregulated	سرکوب ترجمه P53 رونویسی توسط NRF2 مهار می‌شود به‌طور رقابتی miR-145 و miR-205 را به هم متصل می‌کند تداوم بقای ipscs و ESCS
treRNA	Upregulated	تداوم تشکیل یک مجموعه ریبونوکلئوپروتئین با hnRNP K,FXR1,FXR2,FUF60SF3B3 رونویسی snail را افزایش می‌دهد کاهش بیان E-cadherin،zonulaoccludens-1 وβ-catening بیان fibronectin و vimentin را افزایش می‌دهد
BC200	Upregulated	جداسازی PABP، جلوگیری از سنتز پروتئین
ATB	Upregulated	تنظیم مقاومت trastuzumab به‌طور رقابتی miR-200،ZEB1 و ZNF-217 را تنظیم می‌کند منجر به بیان IL-11 می‌شود
BCAR4	Upregulated	ناشی از مقاومت تاموکسیفن همراه با ER،PR و ERBB2/3 سیگنالینگ فعال‌سازی Hedgehog/GLI 2 فعال‌سازی P300
HIT	Upregulated	تنظیم‌کننده TGF-β ناشی از EMT کاهش E-cadherin و افزایش vimentin القاشده توسط TGF-β
NKILA	Downregulated	NF-κB/IκB متصل می‌شود و باعث فعال شدن NF-κB می‌شود تنظیم‌شده توسط miR-103/107 مسیر سیگنالینگ NF-κB را مهار می‌کند التهاب سرطان را مهار می‌کند
NBAT1	Downregulated	تعامل با PRC2 عضو EZH2 فعال‌سازی بیان DKK1 مسیر سیگنالینگ Wnt را مهار می‌کند
SRA	Upregulated	فعال‌سازی PR،ERα،GR و SRAP همکاری THBS1,CAV1,TMPRSS2,TMPRSS3,MMP-1,MMP-9
Lnc00617	Upregulated	رونویسی عامل ثانویه Sox2 را فعال می‌کند باعث ایجاد سلول‌های بنیادی می‌شود
AK058003	Upregulated	تنظیم ژن γ-synuclein

جدول ۲- RNA های غیراختصاصی طولانی غیر رمز کننده مرتبط با سرطان پستان، عملکرد بیولوژیکی و مقاومت دارویی (۱۶)

LncRNA	موقعیت ژنتیکی	مقاومت دارویی	نقش	روش ارزیابی	اهمیت زیستی	پروتئین/ژن	رده سلولی
lncRNA -ATB	14q11.2	Trastuzumab	آنکوژنیک	qRT-PCR	ترویج تکثیر سلولی، EMT ، تهاجم و متاستاز	↑miR200c ↑Vimentin; ↓E-cadherin ↑ZEB1 ↑ZNF217↑ETS1 ↑TWIST1↑SNAIL1 ↑TGF-β ↑TGF-β signaling	SKBR3
lncRNA - GAS5	1q25.1	Trastuzumab	سرکوب‌کننده تومور	qPRC : تحلیل وسترن بلات	مهار سلول‌های بنیادی و رشد تومور	↓PTEN ↓p53↓p27 ↑ miR-21 ↑Akt; ↑Bad ↑caspase 9 ↑PDK1; ↑PDK2 ↑MDM2 ↑IKK ↑GSK-3β ↑mTOR ↑Akt/PI3K/mTOR signaling pathway	SKBR3
lncRNA - HOTAIR	12q13.13	Tamoxifen	آنکوژنیک	qPRC : تحلیل وسترن بلات	ترویج تکثیر سلولی، حمله و متاستاز	↑EZH2; ↑estrogen receptor protein; ↑ GREB1 gene; ↑TFF1 gene; and ↑c-MYC gene	MCF-7 and T47D
lncRNA CCAT2	8q24.21	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات: تست chip	ترویج تکثیر سلولی؛ تومور زایی و آپوپتوز را مهار می‌کند	ERK ↑ ERK/MAPK signaling pathway	MCF-7 and T47D
lncRNA - H19	11p15.5	Paclitaxel	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات: تست chip	تروموگرافی، متاستاز و آپوپتوز را مهار می‌کند	↓BIK gene; ↑EZH2; ↓NOVA gene	MCF-7 and ZR75-1
lncRNA - BCAR4	16p13.13	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات	ترویج تکثیر سلولی، متاستاز و پرخاشگری تومور	↑ERBB2; ↑ERBB3; ↑Akt; ↑ERK1/2; ↑AIB-1; ↓Pax2; ↑ERBB2/ERBB3 signaling pathway	ZR-75-1
lncRNA - UCA1	19q13.12	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات	ترویج تکثیر سلولی، تومورزایی و آپوپتوز مهار می‌کند	↓miR-143; ↓caspase 3; ↓miR-18a; ↓p27; ↑Akt; ↑mTOR; ↑Akt/mTOR signaling pathway; ↑wnt/β-catenin pathway	MCF-7 LCC2; LCC9; BT474; T47D
lncRNA -ROR	18q21.31	Tamoxifen	آنکوژنیک	qRT-PCR : تحلیل وسترن بلات	ترویج تکثیر و تهاجم سلولی	↑ZEB1; ↑ZEB2; ↑vimentin; ↓miR-205-5p; ↓E-cadherin	TR5; MCF-7; MDAMB-231
lncRNA -ARA	Xq23	Adriamycin	آنکوژنیک	qRT-PCR	ترویج تکثیر سلولی؛ مهاجرت و مهار آپوپتوزو توقف چرخه سلولی	↑Cyclin B1; ↑Bcl-xL protein; ↓Bax protein; ↑MAPK signaling; ↑PPAR	MCF-7

و نازوفارنکس (۲۹) تا ۵ برابر تنظیم می‌شود. lncRNA-ROR سبب افزایش مقاومت به شیمی‌درمانی در سر و گردن و سرطان سینه (۳۰) در برابر انواع مختلف داروهای شیمی‌درمانی ازجمله سیس پلاتین و تاموکسفین می‌شود. مطالعات نشان دادند که lncRNA در سیتوپلاسم به‌عنوان یک اسفنج مولکولی 145-miRNA عمل می‌کند تا بر ژن‌های هدفش تأثیرگذار باشد. ازجمله فاکتور ۴ رونویسی اتصال‌دهنده اکتومر، منطقه تعیین‌کننده‌ی جنسی Y-box، sox و kruppel مانند عامل ۴ و بیان Nanog. این ژن‌ها برای ویژگی‌های سلول‌های بنیادی و برنامه EMT بسیار مهم هستند. نتایج نشان داده است که *lncRNA-ROR* به‌طور قابل‌توجهی در سرطان پستان منفی سه‌گانه منفرد (ER منفی گیرنده پروتئین رشد دهنده اپیدرمال منفی و گیرنده پروژسترون منفی) و در بیماری متاستاتیک و مهارت رقابت *miRNAs-145*، توسط *lncRNA-ROR* موجب بیان GTpase شده است. ARF6 نقش مهمی در سرطان پستان دارد. تجویز بیش‌ازحد ARF6 مکانیسم E -Cadherin را تنظیم کرده و بر چسبندگی سلولی اثر می‌گذارد و نقش مهمی در روند متاستاز دارد. علاوه بر این *lncRNA-ROR* همچنین به‌طور رقابتی *miR-205* را برای جلوگیری از تخریب ژن‌های هدف *miR-205* مانند ZEB2 و ZEB۱ مهار می‌کند (۳۱، ۳۲). *lncRNA-ROR* به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت از EMT، می‌تواند مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان پستان را افزایش دهد و باعث ایجاد خواص سلول‌های بنیادی شود (۳۳)؛ بنابراین *lncRNA-ROR* به‌طور بالقوه می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی برای ارزیابی حساسیت سلول‌های سرطان پستان به تاموکسفین عمل می‌کند. اگرچه تحقیقات بیشتری برای بررسی نقش آن در in vivo ضروری است.

lncRNA- BCAR4

توسط غربالگری ژنتیک عملکردی در سلول‌های سرطان پستان انسان مقاوم در برابر استروژن در کروموزوم 16p13.13 شناسایی شد. گزارش‌شده است که با تهاجم تومور مقاومت به تاموکسفین همراه است. سطوح بالای BCAR4 ممکن است به‌عنوان عامل پیش‌بینی کننده مستقل برای بقاء ضعیف تحت درمان با تاموکسفین در سرطان پستان باشد (۳۴). علاوه بر این افزایش BCAR4 بیان‌شده با ER، PRZEB، ZEB۱، ERBB2 و ERBB3 سیگنالینگ است. حذف ERBB3 و ERBB2 می‌تواند از تکثیر سلولی جلوگیری کند (۳۴). هیچ ارتباطی بین سطح ژن BCAR4 با سن، وضعیت یائسگی، اندازه تومور و درمان سیستمیک adjuvant بیمار مشاهده نشده است، علاوه بر این مشخص شد که بیماران با سطح بالایی از BCAR4 در معرض خطر ابتلا به عود مجدد بیماری قرار دارد (۳۵).

lncRNA- ARA

lncRNA-ARA یک رونوشت پلی آدنیله شده است که در کروموزوم Xq23 واقع‌شده است. Giang و همکاران از طریق تجزیه‌وتحلیل میکروواری lncRNA گسترده ژنوم، بیان *lncRNA-ARA* را در سلول‌های سرطانی پستان MCF-7/ADR مقاوم به آدریامایسین نسبت به سلول‌های MCF-7 والدینی را گزارش کردند (۳۶). مطالعات نشان دادند که حذف *lncRNA-ARA* از سلول‌های MCF-7/ADR حساس شده توسط ARA-siRNA به آدرمایسین، ممکن است یک مولکول کاندید در توسعه مقاومت به آدریامایسین در سلول‌های سرطانی پستان باشد. میزان بیان *lncRNA-ARA* در ۴۸ ساعت پس از درمان با آدریامایسین در سلول‌های حساس MCF-7 تقریباً ۱۳ برابر افزایش می‌یابد. کاهش ARA منجر به افزایش پروتئین پرو- آپاپتوز BCL-2 همراه با (BAX) و کاهش پروتئین بسیار بزرگ لینفوما سلول B آنتی آپوپتیک BCL-XL می‌شود؛ و درنتیجه در اپاپتوز و مرگ سلولی نقش دارد (۳۷).

lncRNA-GAS5

GAS5 یک ژن کدگذاری غیر پروتئین است که در کروموزوم 1q25.1 واقع‌شده است و تقریباً ۷ کیلو باز طول دارد و شامل تعداد زیادی از RNA های کوچک هسته‌ای است (۳۸). در انسان ژن GAS5 در بسیاری از انواع سلول‌ها به‌طور گسترده‌ای بیان می‌شود و نقش مهمی در تومور زایی دارد (۳۹). مطالعات متعدد نشان داده است که در معده، گلیوم، ریه، دهانه رحم، کبد، کیسه صفرا، پانکراس، پروستات و سرطان پستان (۴۸-۴۰) دخیل است. تنظیم غلظت GAS5 نیز با کمبود مقاومت در ریه، پالپ مثانه (داکسو روبیسین)، پستان (تراستوزوماب) و سرطان پروستات همراه است (۴۹) نابودی سلول‌های سرطانی مقاوم به تراستوزوماب SKBR-3 می‌شود. همچنین منجر به کاهش بیان فسفاتاز هومولوگ تنسین (PTEN) می‌شود. تنظیم GAS5 می‌تواند منجر به سرکوب ژن PTEN سلول‌های سرطانی مقاوم به تراستوزوماب شود بنابراین GAS5 ممکن است به‌عنوان یک مولکول پیش‌آگهی و تشخیص در بیماران مبتلابه سرطان پستان مقاوم به تراستوزوماب موردبررسی قرار گیرد (۵۰).

lncRNA- CCAT2

این lncRNA در کروموزوم 8q24.21 قرارگرفته و در انواع سرطان‌ها دخالت دارد. گزارش‌شده است که این lncRNA تنظیم‌شده در کارسینوم سلول سنگ‌فرشی سرویکس، سلول‌های سرطانی استخوان، معده، پروستات، تخمدان و کیسه صفرا نقش مهمی دارد (۵۵-۵۱). احتمالاً CCAT2 در ایجاد مقاومت در برابر تاموکسیفن در سرطان پستان نقش داشته باشد. بیان CCAT2 به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های سرطانی پستان مقاوم به تاموکسیفن کاهش‌یافته است و در مقایسه با سلول‌های طبیعی نشان می‌دهد که مسیر ERK/MAPK بیان CCAT2 را تنظیم می‌کند (۵۶).

lncRNA-UCA1

این مولکول ابتدا در سرطان مثانه شناسایی شد (۵۷) و واجد سه اگزون است که بر روی کروموزوم 19q13.12 در انسان واقع‌شده است. مطالعات متعددی *UCA1* را به‌عنوان عامل آنکوژنیک در چندین سرطان مختلف، ازجمله سرطان سینه معرفی کرده است (۵۸). علاوه براین نشان داده‌شده است که *UCA1* نقش مهمی در ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی در سرطان‌های ریه، معده، پستان، مری و تخمدان دارد؛ بنابراین، *UCA1* ممکن است، به‌عنوان یک هدف درمانی برای توسعه درمان علیه سرطان پستان، به‌ویژه در بیماران مقاوم در برابر تاموکسیفن مفید باشد (۶۲-۵۹).

lncRNA-ATB

lncRNA-ATB یک رونوشت دو اگزونی غیر آدنیل شده است که در کروموزوم 14q11.2 با طول بیش از ۸۰ کیلو باز وجود دارد (۶۳). نتایج نشان داده‌شده است که به‌طور قابل‌توجهی در بسیاری از سرطان‌ها ازجمله کبد، روده بزرگ، پروستات و معده بیان‌شده است. شواهد نشان می‌دهد که *lncRNA-ATB* باعث تهاجم سلول‌های HCC به سلول‌های خانواده *miR-200* می‌شود و مقادیر ZEB1 و ZEB2 mRNA و سطح پروتئین را افزایش می‌دهد و سپس باعث ایجاد EMT و تهاجم می‌شود. در مقابل، تخریب *lncRNA-ATB* می‌تواند منجر به از بین رفتن EMT ناشی از TGF-β شود (۶۷-۶۴). مطالعات نشان دادند که *lncRNA-ATB* به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های سرطانی و بافت سرطان پستان تنظیم‌شده است. *lncRNA-ATB* ممکن است مقاومت تراستوزوماب و آبشار متاستاز تهاجمی را به‌وسیله رقابت‌پذیری *miR-200* و تنظیم مقادیر ZEB1 و zinc finger protein 217 تنظیم می‌کند، به‌این‌ترتیب باعث ایجاد EMT می‌شود. علاوه بر این، سطح بالایی از *lncRNA-ATB* با مقاومت تراستوزوماب در بیماران مبتلابه سرطان سینه همراه است؛ بنابراین *lncRNA-ATB* به‌عنوان یک شاخص بیومارکر و امیدوارکننده در حمله به سرطان پستان و متاستاز به کار می‌رود (۶۸).

lncRNA- MALAT-1

MALAT1 یک مولکول بسیار محافظت‌شده است که در سرطان ریه غیر سلولی کوچک به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی متاستاز شناخته‌شده است (۶۹). تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که *MALAT1* به‌طور گسترده‌ای در انواع مختلف تومورهای بدخیم انسان ازجمله سرطان ریه، پانکراس، کارسینومای کبدی و مثانه دیده می‌شود. *MALAT1* باعث افزایش بالقوه فرآیند EMT و تنظیم سلول‌های تومور، تکثیر، مهاجرت، تهاجم و متاستاز می‌شود (۷۱-۷۰). حذف *MALAT1* در سلول‌های سرطانی، با فعال‌سازی مسیر P13K/AKT، برنامه EMT را تقویت می‌کند و از این طریق، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۷۲).

lncRNA- LSINCT5

LSINCT5 یک رونوشت ۲/۶ کیلو بازی است که پلی آدنیل و رونویسی شده بر روی رشته منفی است. *LSINCT5* در هسته متمرکزشده و به‌طور بالقوه توسط RNA پلیمراز III، رونویسی شده است. مطالعات انجام‌شده نشان داد که *LSINCT5* در سلول‌های سرطانی سینه و بافت تومور بیش‌ازحد بیان می‌شود و بیان آن با تکثیر سلولی همراه است (۷۳). علاوه بر این، *LSINCT5* در تهاجم سرطان پستان و متاستاز دخالت دارد. از دست دادن بیان *LSINCT5* منجر به کاهش بیان CXCR4 می‌شود که یک نشانگر سرطان مهم در ارتباط با حمله و متاستاز است. کاهش CXCR4 منجر به کاهش بیان MMP-9 و برگشت EMT خواهد شد. درنتیجه منجر به افزایش آپوپتوز و کاهش بروز تهاجم و متاستاز تومور خواهد شد (۷۴).

lncRNA-NBAT1

NBAT1 در نوروبلاستوما به‌عنوان یک lncRNA سرکوب‌کننده تومور شناسایی شد و کنترل پیشرفت تومور را با خاموش شدن اپی ژنتیک ژن‌های هدف، ازجمله *SOX9* گیرنده oncostation M و versican کنترل می‌کند (۷۵). *NBAT1* فرایندهای زیست‌شناختی تومور را با تعامل PRC2 عضو EZH2 تنظیم می‌کند که ژن هدفش را که بر تکثیر و مهاجرت سلول تأثیر می‌گذارد سرکوب می‌کند. در سرطان پستان، از دست دادن

NBAT1 نیز با متاستاز تومور و پیش‌آگهی ضعیف بالینی همراه است، بیان بیش‌ازحد *NBAT1* می‌تواند مهاجرت و حمله به سلول‌های سرطانی پستان را از طریق EZH2 مهار کند. علاوه بر این، *NBAT1* می‌تواند متاستاز سرطان پستان را با تنظیم مهارکننده مسیر سیگنالینگ dickkopf Wnt از طریق یک روش وابسته به PRC2 مهار کند. DKK1 یک مهارکننده مسیر سیگنالینگ Wnt است که مانع از مهاجرت و حمله به سرطان پستان می‌شود (۷۶، ۷۷).

lncRNA - *BC200*

BC200 یک مولکولی است که به‌صورت انتخابی در سیستم عصبی پری ماتیک بیان می‌شود و توسط RNA پلیمراز III رونویسی می‌شود. *BC200* به‌طورکلی در اندام‌های غیرعصبی مثل روده، قلب، کلیه، کبد، طحال و عضله اسکلتی بیان‌نشده است بااین‌حال، بیان خاصی از نورون در تومورهای مختلف انسان ازجمله سرطان سینه از بین رفته است. بیان *BC200* به‌شدت با درجه تومور مرتبط است و می‌تواند به‌عنوان یک شاخص پیش‌آگهی برای ارزیابی پیشرفت تومور استفاده شود، بنابراین *BC200* ممکن است به‌عنوان نشانگر مولکولی در تشخیص یا پیش‌آگهی سرطان پستان باشد (۷۸، ۷۹).

lncRNA - *HIT*

lncRNA -*HIT* در خوشه ژنی *HOXA* واقع‌شده است که در هسته عمل می‌کند و به‌طور قابل‌توجهی به‌وسیله TGF-β ایجاد می‌شود. محققان دریافتند که lncRNA -*HIT* نقش مهمی در EMT ناشی از TGF-β دارد، مهاجرت، تهاجم و تخریب *lncRNA-HIT* به‌طور قابل‌توجهی باعث افزایش E-cadherin می‌شود و rimentin را در سلول‌های اپی تلیال غدد بزاقی موش‌ها کاهش می‌دهد. به دنبال حذف lncRNA -*HIT* در رده سلولی 4T1، کاهش قابل‌ملاحظه‌ای از مهاجرت سلولی، تهاجم، رشد تومور و متاستاز ریه نشان داده‌شده است. بیان lncRNA -*HIT* می‌تواند یک هدف بالقوه درمانی سرطان پستان باشد (۸۲-۸۰).

نتیجه‌گیری

متاستاز عامل اصلی سرطان پستان است و سرطان سینه از طیف وسیعی از فرایندهای بیولوژیکی تشکیل‌شده است؛ بنابراین، شناسایی نحوه تشخیص سرطان سینه در مراحل اولیه و ایجاد درمان‌های ضد متاستاز ضروری است. شواهد جدید نشان می‌دهد که lncRNAها نقش بالقوه در پاتوژنز سرطان پستان دارد و در حال حاضر نقش اساسی در فرایندهای پروتئینی و ضد متاستاتیکی ایفا می‌کنند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر در تأمین دسترسی به منابع علمی قدردانی و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

References

1. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. Cancer. 2020; 126 (10): 2379-93.
2. Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? Oncogene. 2012;31(43):4577.
3. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. RNA biology. 2012;9(6):703-19.
4. Ghorbian S. Micro-RNAs, next-generation molecular markers in male infertility field. Translational Andrology and Urology. 2012;1(4):245-6.
5. Kian R, Moradi S, Ghorbian S. Role of components of microRNA machinery in carcinogenesis. Experimental oncology. 2018;40(1):2-9.
6. Aalijahan H, Ghorbian S. Long non-coding RNAs and cervical cancer. Experimental and Molecular Pathology. 2019;106:7-16.

7. Foroni C, Broggini M, Generali D, Damia G. Epithelial–mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact. Cancer treatment reviews. 2012;38(6):689-97.
8. Shi SJ, Wang LJ, Yu B, Li YH, Jin Y, Bai XZ. LncRNA -ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer. Oncotarget. 2015;6(13):11652.
9. Wang Y, Wang H, Song T, Zou Y, Jiang J, Fang L, Li P. HOTAIR is a potential target for the treatment of cisplatin‐resistant ovarian cancer. Molecular medicine reports. 2015;12(2):2211-6
10. Teschendorff AE, Lee SH, Jones A, Fiegl H, Kalwa M, Wagner W, et al. HOTAIR and its surrogate DNA methylation signature indicate carboplatin resistance in ovarian cancer. Genome medicine. 2015;7(1):108.
11. Yan J, Dang Y, Liu S, Zhang Y, Zhang G. LncRNA HOTAIR promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-126 to activate the PI3K/AKT/MRP1 genes. Tumor Biology. 2016;37(12):16345-55.
12. Liu MY, Li XQ, Gao TH, Cui Y, Ma N, Zhou Y, et al. Elevated HOTAIR expression associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer patients. Journal of thoracic disease. 2016;8(11):3314.
13. Zhou XL, Wang WW, Zhu WG, Yu CH, Tao GZ, Wu QQ, et al.High expression of long non-coding RNA AFAP1-AS1 predicts chemoradioresistance and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. Molecular carcinogenesis. 2016;55(12):2095-105.
14. Wang H, Li Q, Tang S, Li M, Feng A, Qin L, et al. The role of long noncoding RNA HOTAIR in the acquired multidrug resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia cells.Hematology. 2017;22(4):208-16.
15. Xue X, Yang YA, Zhang A, Fong KW, Kim J, Song B, et al. LncRNA HOTAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer. Oncogene. 2016;35(21):2746.
16. Malhotra A, Jain M, Prakash H, Vasquez KM, Jain A.The regulatory roles of long non-coding RNAs in the development of chemoresistance in breast cancer. Oncotarget. 2017;8(66):110671.
17. Tao S, He H, Chen Q. Estradiol induces HOTAIR levels via GPER-mediated miR-148a inhibition in breast cancer. Journal of translational medicine. 2015;13(1):131.
18. Abdollahzadeh S, Ghorbian S. Association of the study between LncRNA -H19 gene polymorphisms with the risk of breast cancer. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2019;33(3):e22826.
19. Zheng ZG, Xu H, Suo SS, Xu XL, Ni MW, Gu LH, et al. The essential role of H19 contributing to cisplatin resistance by regulating glutathione metabolism in high-grade serous ovarian cancer.Scientific reports. 2016;6:26093.
20. Wu KF, Liang WC, Feng L, Pang JX, Waye MM, Zhang JF, et al. H19 mediates methotrexate resistance in colorectal cancer through activating Wnt/β-catenin pathway. Experimental cell research. 2017;350(2):312-7.
21. Tsang WP, Kwok TT. Riboregulator H19 induction of MDR1-associated drug resistance in human hepatocellular carcinoma cells.Oncogene. 2007;26(33):4877.
22. Wang Q, Cheng N, Li X, Pan H, Li C, Ren S, et al. Correlation of long non-coding RNA H19 expression with cisplatin-resistance and clinical outcome in lung adenocarcinoma. Oncotarget. 2017;8(2):2558.
23. Si X, Zang R, Zhang E, Liu Y, Shi X, Zhang E, et al. LncRNA H19 confers chemoresistance in ERα-positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene BIK. Oncotarget. 2016;7(49):81452.
24. Matouk IJ, Raveh E, Abu-lail R, Mezan S, Gilon M, Gershtain E, et al. Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2014;1843(7):1414-26.
25. Zhang A, Zhou N, Huang J, Liu Q, Fukuda K, Ma D, et al. The human long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage. Cell research. 2013;23(3):340.
26. Wang SH, Zhang MD, Wu XC, Weng MZ, Zhou D, Quan ZW. Overexpression of LncRNA -ROR predicts a poor outcome in gallbladder cancer patients and promotes the tumor cells proliferation, migration, and invasion. Tumor Biology. 2016;37(9):12867-75.
27. Wang S, Liu F, Deng J, Cai X, Han J, Liu Q. Long noncoding RNA ROR regulates proliferation, invasion, and stemness of gastric cancer stem cell. Cellular Reprogramming (Formerly" Cloning and Stem Cells"). 2016;18(5):319-26.

28. Li L, Gu M, You B, Shi S, Shan Y, Bao L, et al. Long non-coding RNA ROR promotes proliferation, migration and chemoresistance of nasopharyngeal carcinoma. Cancer science. 2016;107(9):1215-22.
29. Zhang HY, Liang F, Zhang JW, Wang F, Wang L, Kang XG. Effects of long noncoding RNA-ROR on tamoxifen resistance of breast cancer cells by regulating microRNA-205. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2017;79(2):327-37.
30. Wang Y, Xu Z, Jiang J, Xu C, Kang J, Xiao L, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. Developmental cell. 2013;25(1):69-80.
32. Hou P, Zhao Y, Li Z, Yao R, Ma M, Gao Y, et al. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis. Cell death & disease. 2014;5(6):e1287.
33. Chen YM, Liu Y, Wei HY, Lv KZ, Fu P. Linc-ROR induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to drug resistance and invasion of breast cancer cells. Tumor Biology. 2016;37(8):10861-70.
34. Godinho MF, Sieuwerts AM, Look MP, Meijer D, Foekens JA, Dorssers LC, et al. Relevance of BCAR4 in tamoxifen resistance and tumour aggressiveness of human breast cancer. British journal of cancer. 2010;103(8):1284.
35. Zhou N, Si Z, Li T, Chen G, Zhang Z, Qi H. Long non-coding RNA CCAT2 functions as an oncogene in hepatocellular carcinoma, regulating cellular proliferation, migration and apoptosis. Oncology letters. 2016;12(1):132-8.
36. Jiang M, Huang O, Xie Z, Wu S, Zhang X, Shen A, et al. A novel long non-coding RNA-ARA: adriamycin resistance associated. Biochemical pharmacology. 2014;87(2):254-83.
37. Cao B, Li M, Zha W, Zhao Q, Gu R, Liu L, et al. Metabolomic approach to evaluating adriamycin pharmacodynamics and resistance in breast cancer cells. Metabolomics. 2013;9(5):960-73.
38. Smith CM, Steitz JA. Classification of gas5 as a multi-small-nucleolar-RNA (snoRNA) host gene and a member of the 5′-terminal oligopyrimidine gene family reveals common features of snoRNA host genes. Molecular and cellular biology. 1998;18(12):6897-909.
39. Shams F, Ghorbian S. Evaluation of prognostic usefulness of long noncoding RNA GAS5 and FAL1 in papillary thyroid carcinoma. Journal of Cellular Biochemistry. 2019;120(7):11471-7.
40. Zhang N, Wang AY, Wang XK, Sun XM, Xue HZ. GAS5 is downregulated in gastric cancer cells by promoter hypermethylation and regulates adriamycin sensitivity. European review for medical and pharmacological sciences. 2016;20(15):3199-205.
41. Zhao X, Wang P, Liu J, Zheng J, Liu Y, Chen J, et al. Gas5 exerts tumor-suppressive functions in human glioma cells by targeting miR-222. Molecular Therapy. 2015;23(12):1899-911.
42. Dong S, Qu X, Li W, Zhong X, Li P, Yang S, et al. The long non-coding RNA, GAS5, enhances gefitinib-induced cell death in innate EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma cells with wide-type EGFR via downregulation of the IGF-1R expression. Journal of hematology & oncology. 2015;8(1):43.
43. Cao S, Liu W, Li F, Zhao W, Qin C. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. International journal of clinical and experimental pathology. 2014;7(10):6776.
44. Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ, Li XH. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma. International journal of clinical and experimental pathology. 2014;7(7):4303.
45. Liu Z, Wang W, Jiang J, Bao E, Xu D, Zeng Y, et al. Downregulation of GAS5 promotes bladder cancer cell proliferation, partly by regulating CDK6. PloS one. 2013;8(9):e73991.
46. Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, et al. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. Cell and tissue research. 2013;354(3):891-6.
47. Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2013;1832(10):1613-23.
48. Li W, Zhai L, Wang H, Liu C, Zhang J, Chen W, et al. Downregulation of LncRNA GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer. Oncotarget. 2016;7(19):27778.
49. Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. The prostate. 2015;75(7):693-705.
50. Majidinia M, Yousefi B. Long non-coding RNAs in cancer drug resistance development. DNA repair. 2016;45:25-33.

51. Wang YJ, Liu JZ, Lv P, Dang Y, Gao JY, Wang Y. Long non-coding RNA CCAT2 promotes gastric cancer proliferation and invasion by regulating the E-cadherin and LATS2. American journal of cancer research. 2016;6(11):2651.
52. Zheng J, Zhao S, He X, Zheng Z, Bai W, Duan Y, et al. The up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 indicates a poor prognosis for prostate cancer and promotes metastasis by affecting epithelial-mesenchymal transition. Biochemical and biophysical research communications. 2016;480(4):508-14.
53. Huang S, Qing C, Huang Z, Zhu Y. The long non-coding RNA CCAT2 is up-regulated in ovarian cancer and associated with poor prognosis. Diagnostic pathology. 2016;11(1):49.
54. Li J, Zhuang C, Liu Y, Chen M, Zhou Q, Chen Z, et al. shRNA targeting long non-coding RNA CCAT2 controlled by tetracycline-inducible system inhibits progression of bladder cancer cells. Oncotarget. 2016;7(20):28989.
55. Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis R, et al. CCAT2, a novel non-coding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. Genome research. 2013:g-152942.
56. Caia Y, He J, Zhang D. Suppression of long non-coding RNA CCAT2 improves tamoxifen-resistant breast cancer cells' response to tamoxifen. Molecular Biology. 2016;50(5):725-30.
57. Wang XS, Zhang Z, Wang HC, Cai JL, Xu QW, Li MQ, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. Clinical cancer research. 2006;12(16):4851-8.
58. Aalijahan H, Ghorbian S. Clinical Application of Long Non-Coding RNA-UCA1 as a Candidate Gene in Progression of Esophageal Cancer. Pathology oncology research. 2020; 26(3):1441-6.
59. Tuo YL, Li XM, Luo J. Long noncoding RNA UCA1 modulates breast cancer cell growth and apoptosis through decreasing tumor suppressive miR-143. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015;19(18):3403-11.
60. Cheng N, Cai W, Ren S, Li X, Wang Q, Pan H, et al. Long non-coding RNA UCA1 induces non-T790M acquired resistance to EGFR-TKIs by activating the AKT/mTOR pathway in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2015;6(27):23582.
61. Shang C, Guo Y, Zhang J, Huang B. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2016;77(5):1061-7.
62. Wu C, Luo J. Long non-coding RNA (lncRNA) urothelial carcinoma-associated 1 (UCA1) enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells via inhibiting mtor signaling pathway. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2016;22:3860.
63. Zhu HY, Bai WD, Li C, Zheng Z, Guan H, Liu JQ, et al. Knockdown of lncRNA-ATB suppresses autocrine secretion of TGF-β2 by targeting ZNF217 via miR-200c in keloid fibroblasts. Scientific reports. 2016;6:24728.
64. Xiong J, Liu Y, Jiang L, Zeng Y, Tang W. High expression of long non-coding RNA lncRNA-ATB is correlated with metastases and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma. Japanese journal of clinical oncology. 2016;46(4):378-84.
65. Ma J, Cui X, Rong Y, Zhou Y, Guo Y, Zhou M, et al. Plasma LncRNA -ATB, a potential biomarker for diagnosis of patients with coal workers' pneumoconiosis: a case-control study. International journal of molecular sciences. 2016;17(8):1367.
66. Iguchi T, Uchi R, Nambara S, Saito T, Komatsu H, Hirata H, et al. A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer. Anticancer research. 2015;35(3):1385-8.
67. Xu S, Yi XM, Tang CP, Ge JP, Zhang ZY, Zhou WQ. Long non-coding RNA ATB promotes growth and epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in human prostate carcinoma. Oncology reports. 2016;36(1):10-22.
68. Shi SJ, Wang LJ, Yu B, Li YH, Jin Y, Bai XZ. LncRNA -ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer. Oncotarget. 2015;6(13):11652.
69. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Oncogene. 2003;22(39):8031.
70. Jiao F, Hu H, Han T, Yuan C, Wang L, Jin Z, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. International journal of molecular sciences. 2015;16(4):6677-93.

71. Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Medical oncology. 2012;29(3):1810-6.
72. Xu S, Sui S, Zhang J, Bai N, Shi Q, Zhang G, et al. Downregulation of long noncoding RNA MALAT1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K-AKT pathway in breast cancer. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(5):4881
73. Silva JM, Boczek NJ, Berres MW, Ma X, Smith DI. LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation. RNA biology. 2011;8(3):496-505
74. Yang P, Liang SX, Huang WH, Zhang HW, Li XL, Xie LH, et al. Aberrant expression of CXCR4 significantly contributes to metastasis and predicts poor clinical outcome in breast cancer. Current molecular medicine. 2014;14(1):174-84
75. Pandey GK, Mitra S, Subhash S, Hertwig F, Kanduri M, Mishra K, et al. The risk-associated long noncoding RNA NBAT-1 controls neuroblastoma progression by regulating cell proliferation and neuronal differentiation. Cancer cell. 2014;26(5):722-37
76. Pandey GK, Kanduri C. Fighting neuroblastomas with NBAT1. Oncoscience. 2015;2(2):79
77. Hu P, Chu J, Wu Y, Sun L, Lv X, Zhu Y, et al. NBAT1 suppresses breast cancer metastasis by regulating DKK1 via PRC2. Oncotarget. 2015;6(32):32410
78. Chen W, Böcker W, Brosius J, Tiedge H. Expression of neural BC200 RNA in human tumours. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 1997;183(3):345-51.
79. Tiedge H, Chen W, Brosius J. Primary structure, neural-specific expression, and dendritic location of human BC200 RNA. Journal of Neuroscience. 1993;13(6):2382-90
80. De Leeneer K, Claes K. Non coding RNA molecules as potential biomarkers in breast cancer. InAdvances in Cancer Biomarkers 2015 (pp. 263-275). Springer, Dordrecht
81. Richards EJ, Zhang G, Li ZP, Permuth-Wey J, Challa S, Li Y, et al. Long Non-coding RNAs (LncRNA) Regulated by Transforming Growth Factor (TGF) β LncRNA -HIT-Mediated TGFβ-Induced Epithelial to Mesenchymal Transition in Mammary Epithelia. Journal of Biological Chemistry. 2015;290(11):6857-67.
82. Li J, Meng H, Bai Y, Wang K. Regulation of lncRNA and its role in cancer metastasis. Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics. 2016;23(5):205-17.

Review Article

The Regulatory Roles of Long-non-Coding RNAs in Chemotherapy-Resistant Metastatic Breast Cancer

Ghorbian S*, Zaree A, Khojasteh E

Department of Molecular Genetics, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

Received: 23 Aug 2020 Accepted: 22 Oct 2020

Abstract

Currently, breast cancer is the most prevalent malignancy worldwide, with the largest prevalence and mortality among women. The invasion and metastasis are the main causes of death from malignancies. However, the main mechanism of invasion and metastasis is not thoroughly understood. lncRNA is a large class of non-coding transcripts that have more than 200 bases length and cannot encode a protein. Evidence suggests that lncRNA regulates gene expression at epigenetic, transcription, and post-transcriptional levels. In addition, they are involved in several biological process, including cell proliferation, apoptosis, invasion, metastasis, and angiogenesis. Chemotherapy resistance is one of the major barriers to breast cancer that limits the effects of targeted and common therapies in clinical settings. Therefore, understanding the underlying mechanisms of drug resistance is necessary to develop strategies to bypass resistance in patients with breast cancer. Several published reports show that lncRNAs play an important role in regulating cell division and provide cells with a drug-resistant phenotype through different manners. The knowledge gained from this review can help to provide new strategies for clinical diagnosis and prevention and reduction of drug resistance in chemotherapy.

Keywords: lncRNA, metastasis, breast cancer, chemotherapy resistance

***Corresponding Author: : Ghorbian Saeed,** Department of Molecular Genetics, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran
Email: s_ghorbian@iau-ahar.ac.ir
https://orcid.org/0000-0003-0780-3159

Journal of Advanced Biomedical Sciences; 10 (2020): 3097-3109