

بیان ژن MALAT1 بعنوان یک نشانگر زیستی جدید در بیولوژی سرطان

رحیم سلیمانی جلودار^۱، بهاره قاسمی^۲، جواد احمدی^{۱*}، محمد سرمدی^۳

۱- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

۲- گروه هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

چکیده

زمینه و هدف: مولکول های RNA غیرکدشونده مولکول های تنظیمی هستند که بسیاری از فرآیندهای حیاتی داخل سلول را تنظیم می کنند. بیان ژن MALAT1 نوعی RNA غیرکدشونده ای است که نقش کلیدی را در تنظیم فرآیندهای مهم داخل سلولی ایفا می کند و در بیولوژی انواع مختلفی از سرطان ها نیز دخالت دارد. هدف این مطالعه بررسی عملکردهای تنظیمی این RNA و مروری بر نقش آن در بیولوژی سرطان ها است.

روش ها: در این مطالعه مروری پایگاه های Elsevier، Scopus، Science Direct و PubMed با کلید واژه های RNA غیرکدشونده، MALAT1، سرطان، متاستاز طی سالهای ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۶ جستجو و در مجموع تعداد ۲۱۳ مقاله انتخاب و در نهایت تعداد ۶۳ مقاله مرتبط وارد مطالعه گردید.

نتایج: ژن MALAT1 در تنظیم دو فرآیند بیولوژیکی مهم نظیر تنظیم بیان ژن و پیرایش جایگزینی دخالت دارد. ژن MALAT1 در تنظیم چرخه سلولی، در مراحل اولیه متاستاز سرطان، فعال سازی P53 و ژن های هدف آن، بیان و فعالیت فاکتور رونویسی انکوژنیک B-MYB، در تنظیم فعالیت فاکتور رونویسی E2F1، در مسیر آپوپتوز، تنظیم افزایش قند خون و بسیاری از فرآیندهای دیگر نقش دارد. **نتیجه گیری:** این مطالعه با بحث و بررسی چگونگی تاثیر MALAT1 بر تنظیم فرآیندهای حیاتی داخل سلولی، سعی در درک بهتر مکانیسم پیشرفت سرطان توسط این RNA تنظیمی دارد. درک نقش این RNA های تنظیمی و کشف تاثیر آنها در بیولوژی سرطان های مختلف می تواند در پیش آگهی، پیشگویی پاسخ به درمان، مرحله بندی پاتولوژیک و درمان بیماری مفید باشد و همچنین می تواند به عنوان اهداف درمانی جدید، مطرح شوند.

کلید واژه ها: RNA غیرکدشونده بلند، MALAT1، سرطان، متاستاز

*آدرس نویسنده مسئول: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

آدرس پست الکترونیک: ahmadij1@thums.ac.ir

مقدمه

سرطانها اغلب به علل تغییر در توازن شبکه سلولی، برنامه‌های بیان ژن و همینطور تغییرات ژنتیکی در ژن‌هایی که مسیرهای حیاتی سلول را کنترل می‌کنند رخ می‌دهند (۱). ژن‌های تومورسایپرور و انکوژن‌ها دو گروه اصلی از ژن‌ها هستند که توازن سلولی را تنظیم می‌کنند. انکوژن‌ها، ژن‌های طبیعی هستند که دچار تغییر شده و با از دست دادن عملکرد طبیعی خود فرآیندهای ترانسفورماسیون را ایجاد می‌نمایند. RNAهای غیرکدشونده سرکوبگر تومور (تومور ساپرسور) و RNAهای غیرکدشونده سرطانزا (انکوژنیک) از جمله این انکوژن‌ها می‌باشند (۲-۵).

در ژنوم انسان، نسبت DNA غیرکدشونده به کل DNA ژنومیک تقریباً ۹۸/۵٪ است. در واقع تنها در حدود ۲۵۰۰۰ ژن از ژنوم انسان به پروتئین کد می‌شود. مابقی ژنوم انسان در گذشته غیر عملکردی و به‌عنوان DNA بی‌ارزش (Junk) یا DNA غیر کدشونده فرض می‌شد. براساس نتایج مطالعات موجود این DNA های بی‌ارزش از هیچ‌یک از ژن‌های شناخته‌شده مشتق نشده و به هیچ پروتئینی کد نمی‌شوند. آنالیزهای اخیر ترانسکریپتوم (مجموعه‌ای از مولکول‌های RNA پیام‌رسان یا mRNA یا رونوشت‌هایی که در یک سلول یا در جمعیتی از سلول‌ها بیان می‌شود) نیز نشان داده است که فرآیند رونویسی در سرتاسر ژنوم پستانداران انجام می‌شود که نتیجه آن تولید شمار زیادی از رونوشت‌ها از جمله RNAهای غیرکدشونده (ncRNAs) و همچنین RNAهای کدکننده پروتئین است. در دهه‌های گذشته، تحقیقات غالباً بر روی ژن‌های کدکننده پروتئین انجام می‌شد، اما در سال‌های اخیر مشخص گردیده است که بخش‌هایی از ژنوم که پروتئینی را کد نمی‌کنند دارای نقش‌های تنظیمی فراوان هستند و همچنین در سرطان‌زایی (کارسینوژنز) و متاستاز بسیار با اهمیت می‌باشند (۶-۱۱).

مولکول‌های RNA غیرکدشونده به دو گروه اصلی، خانه‌دار و تنظیمی طبقه‌بندی می‌شوند. RNAهای غیرکدشونده خانه‌دار شامل tRNA، rRNA و RNAهای اسپالیسوزومال (مجموعه‌ای از RNAها که در فرایند پیرایش وظیفه حذف اینترون‌ها را برعهده دارند) می‌باشند. این نوع RNAها معمولاً به‌طور مستمر و پیوسته در سلول‌ها بیان شده و برای عملکردهای حیاتی سلول لازم و ضروری می‌باشند.

در حقیقت ncRNAهای تنظیمی به‌طور اختصاصی در طول مراحل تکاملی خاص و در بافت‌ها و بیماری‌های مشخصی بیان می‌شوند. این RNAها بر اساس اندازه رونوشت، در دو گروه طبقه‌بندی می‌شوند: (۱) ncRNAهای تنظیمی کوچک، که طولی بین ۲۰-۲۰۰ نوکلئوتید دارند و شامل میکروRNAها، و siRNAها می‌باشند. (۲) ncRNAهای تنظیمی بلند (Long non coding RNA) که طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند. ncRNAهای تنظیمی بلند عمدتاً به RNAای اطلاق می‌شود که طولی بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید داشته و قابلیت کد شدن به پروتئین خاصی را ندارد (۱۲، ۱۳). lncRNAها بر اساس نزدیکی‌شان به رونوشت‌های مجاور خود به ۵ گروه تقسیم می‌شوند که عبارت‌اند از: سنس (Sense)، آنتی سنس (Antisense)، دو سویه (Bidirectional)، اینترونی (Intronic) و بین ژنی (Intergenic) (۹، ۱۰، ۱۴). lncRNAها در طول تکامل به‌شدت حفاظت‌شده‌اند و الگوی بیان مختص نوع سلول دارند که نشان‌دهنده نقش آن‌ها در فرآیندهای اختصاصی سلولی می‌باشد. این RNAهای تنظیمی بلند به‌عنوان مولکول‌های کلیدی در تنظیم فرآیندهایی از قبیل بازسازی کروماتین، تنظیم رونویسی، فرآیندهای بعد از رونویسی، تنظیم اپی‌ژنتیک، پردازش RNAهای کوچک، تنظیم چرخه سلولی و آپوپتوز نقش دارند (۹، ۱۵) و می‌توانند به‌عنوان یک داربست برای نگهداری چندین پروتئین و نیز به‌عنوان یک راهنما در به‌کارگیری پروتئین‌ها برای جایگاه‌های خاصی از کروماتین عمل کنند و یا ساختار موضعی کروماتین را تحت تأثیر قرار دهند. مطالعات جدید بیان چندین lncRNAی تنظیم‌کننده چرخه سلولی را در سلول‌های پستانداران نشان داده است. محققان بیش از ۲۰۰ lncRNA را شناسایی کرده‌اند که در نزدیکی بیش از ۵۰ ژن که پروتئین‌های درگیر در چرخه سلولی را کد می‌کنند، قرار دارند. این مولکول‌ها نقش‌های تنظیمی کلیدی را در بیولوژی سرطان ایفاء می‌کنند (۱۴، ۱۶-۱۸). lncRNAها در انواع مختلفی از سرطان‌ها از تنظیم خارج می‌شوند و سطوح بیان بعضی از آن‌ها با پیشرفت، متاستاز و پیش‌آگهی سرطان ارتباط دارد (۹، ۱۹-۲۱). همچنین بنظر می‌رسد که افزایش بیان بعضی از lncRNAها (مانند انکوژن‌ها) می‌تواند رشد تومور و تهاجم به ماتریکس خارج سلولی سلول‌های سرطانی را افزایش دهد. همچنان که در

کلید واژه‌های RNA غیرکدشونده، MALAT1، سرطان و متاستاز طی سالهای ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۶ جستجو گردید. پس از جستجوی اولیه، تعداد ۲۱۳ مقاله از تمامی انواع مقالات که از لحاظ عنوان مرتبط با موضوع مورد نظر بودند انتخاب گردید، سپس با بررسی چکیده این مقالات تعداد ۱۵۵ مقاله (متن کامل) جهت مطالعه عمیق انتخاب شد و در نهایت تعداد ۶۳ مقاله کامل وارد مطالعه گردید. در این مطالعه ویژگی‌های بیولوژیک MALAT1، نحوه پردازش، تنظیم، عملکردها و اهمیت آن در بیولوژی سرطان تجزیه تحلیل و گزارش گردید.

ویژگی‌های بیولوژیک MALAT1

MALAT1 و NEAT (Noncoding nuclear_ Enriched Abundant Transcript 2) یک LncRNA فراوان و منحصر در هسته با طولی در حدود ۸/۷ کیلو باز است که در سال ۲۰۰۳ به وسیله جی (Ji P) از طریق هیبریداسیون کاهشی به عنوان یک پارامتر پیش‌آگهی دهنده متاستاز در بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای ریه (فاز ۱) و بیماران مبتلا به کارسینومای سلول اسکواموس (Squamos) شناسایی شد (۲۰). در ژنوم انسان، ژن MALAT1 بروی کروموزوم ۱۱q۱۳، ناحیه‌ای که با تومور زایی و متاستاز در ارتباط است، قرار گرفته است (۹، ۲۰، ۲۱). ژن MALAT1 با درجه‌ی بالایی از حفاظت در ۳۳ گونه از پستانداران یافت می‌شود. MALAT1 فاقد یک ORF (Open Reading Frame) قابل توجه است و به دلیل قرارگیری آن در هسته، بعید به نظر می‌رسد که به عنوان یک الگوی اولیه برای سنتز پروتئین عمل کند. MALAT1 در سلول‌های انسان و موش، در هسته و در نواحی های اسپلاسیسینگ SC35 که به عنوان ذرات هسته‌ای (nuclear speckle) یا خوشه های گرانولی اینترکروماتین نیز شناخته می‌شوند، تجمع یافته است (۲۳).

اسپیکل‌های هسته‌ای ساختارهای زیر هسته ای هستند که غنی از فاکتورهای پردازش کننده mRNA، اسپلاسیسینگ Pre_mRNA، خروج mRNA از هسته می‌باشند و MALAT1 یکی از اجزاء اصلی این ساختارها است (۲۴، ۲۵). MALAT1 دارای دو توالی متفاوت و متمایز است که آن را به داخل ذرات هسته‌ای هدایت می‌کنند، به این ترتیب که با برهمکنش این توالی‌ها با پروتئین‌های اسپیکلی از قبیل RNPS1، SRm160، IBP160 و همچنین پروتئین‌های

جدول شماره ۱ نشان داده شده است، lncRNAها در انواع مختلفی از تومورهای توپر انسانی درگیر هستند و غالباً افزایش بیان دارند که نشان‌دهنده نقش شبه انکوژنی آن‌ها در بیولوژی سرطان است (۹).

به‌طور کلی دو دلیل عمده نظیر الگوی بیان و عملکرد lncRNAها به اهمیت آنها افزوده است. بعضی از lncRNAها از مناطقی در ژنوم رونویسی می‌شوند که این مناطق بسیار حفاظت شده‌اند. این مناطق به مناطق ژنومی به شدت حفاظت شده معروف‌اند. علاوه بر این الگوی بیان آن‌ها در بیماری‌های مختلف باهم متفاوت است و در طول مراحل مختلف تکاملی، الگوی بیان متفاوتی از خود نشان می‌دهند و همچنین در بافت‌های مختلف دارای الگوی بیان اختصاصی همان بافت می‌باشند. همچنین lncRNAها در تغییر ساختار کروماتین، فرآیندهای رونویسی و پس از رونویسی (در سطوح پیرایش)، تنظیم رونویسی از طریق برهمکنش با پروتئین‌های متصل شونده به RNA، سرکوب پروموتور ژن‌های هدف و فعالیت به عنوان کمک فعال کننده ژن‌های هدف، غیرفعال سازی کروموزوم X، در مسیر پیامدهی P53، برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک و حفظ خاصیت تکثیری سلول‌های پرتوان (Stem Cell) نقش دارند (۲۲).

اخیراً چندین lncRNA به عنوان lncRNAی مختص سرطان شناسایی شده است که شامل رونوشت شماره ۱ مرتبط با متاستاز آدنوکارسینومای ریه (Metastasis Associated Transcript HOX)، (Lung Adenocarcinoma antisense RNA in و antisense RNA the INK4 locus می‌باشند. این lncRNAهای مرتبط با سرطان اغلب به صورت نابجا بیان می‌شوند و پیشرفت سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند، لذا این احتمال وجود دارد که این مولکول‌ها بتوانند به عنوان بیومارکرهای جدید برای تشخیص، پیش‌آگهی، متاستاز و پیش بینی پاسخ به درمان عمل کنند و همچنین به عنوان اهداف درمانی جدید، مهارشده یا تحت کنترل مطرح شوند (۹، ۱۰، ۱۴).

روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری است. به منظور دستیابی به منابع مرتبط، مقالات و متون از پایگاه‌های اطلاعاتی Elsevier، Science Direct، Scopus، و PubMed با

عمل پردازش در انتهای 3' رونوشت MALAT1 به وسیله دو RNase اندوژنوس به نامهای RNaseP و RNaseZ انجام می‌شود. در حین پردازش رونوشت اصلی MALAT1 یک ncRNA کوچک ثانویه به نام mascRNA مشتق شده و وارد سیتوپلاسم می‌شود.

عملکرد mascRNA که شباهت زیادی به tRNA دارد تاکنون ناشناخته باقی مانده است. فرم اصلی پردازش شده MALAT1 که در هسته باقی می‌ماند یک ncRNA بسیار پایدار است که احتمالاً در نتیجه تشکیل یک ساختار هلیکال سه‌وجهی در انتهای 3' آن ایجاد شده و باعث افزایش نیمه‌عمر آن می‌شود (۲۳، ۲۸).

وابسته به ذرات هسته ای مانند PRP6 و SON، MALAT1 وارد این ذرات می‌شود (۲۳، ۲۶). تجمع MALAT1 در این ذرات بستگی به فعال بودن رونویسی دارد. توقف رونویسی به وسیله آلفا آمینتین یا ۵ و ۶ دی کلرو-β-D-ریبوزنزامیدازول منجر به توزیع مجدد MALAT1 از داخل ذرات به خارج از آن‌ها می‌شود (۲۷).

پردازش MALAT1

رونویسی از ژن MALAT1 از چندین پروموتور آغاز می‌شود. پس از رونویسی، انتهای 3' رونوشت MALAT1 توسط یک مکانیسم پردازشی دستخوش تغییر می‌شود.

جدول ۱. نقش MALAT1 در سرطان‌های مختلف

نوع سرطان	عملکرد MALAT1	نقش	منبع
سرطان ریه	پارامتر پیش‌آگهی‌دهنده برای بقا مرتبط با متاستاز	انکوژن	(۲۰، ۲۱)
	مرتبط با آدنوکارسینوما و کارسینوما سلول بزرگ		(۲۱)
	تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با تحرک سلولی (Motility)		(۲۱، ۳۲، ۳۳)
	تأثیر بر مهاجرت سلولی		(۲۱، ۳۲، ۳۳)
سرطان کبد	تأثیر بر گسترش متاستاتیک سلول‌های توموری در <i>in vivo</i>	انکوژن	(۳۲)
	تنظیم افزایشی در نمونه‌های توموری انسانی و موشی		(۳۴، ۳۵)
	مرتبط با ریسک عود تومور بعد از پیوند کبد		(۳۶)
کارسینوما سلول کلیوی	تنظیم زنده ماندن، تحرک و تهاجم سلولی	انکوژن	(۳۶)
	انتقال ژنومی TFEB		(۳۷)
سرطان سینه	تنظیم افزایشی در مراحل ابتدایی سرطان سینه	انکوژن	(۳۸، ۳۹)
	چشم‌یافته و حذف شده در سرطان مجرای سینه		(۴۰)
سرطان سرویکس	تأثیر بر زنده ماندن، تکثیر، مهاجرت، تشکیل کلی، سیکل سلولی و رشد تومور	انکوژن	(۴۱-۴۳)
	تنظیم ژن‌های پروآپتوتیک و آنتی‌آپتوتیک		(۴۱)
سارکوما سلول استرومایی اندومتر رحم	به شدت افزایش بیان یافته	انکوژن	(۴۴)
کارسینوما کلورکتال	MALAT1 چشم‌یافته در رده‌های سلولی مشتق از CRC و بافت قطعه انتهای 3' رشد و تهاجم تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهد	انکوژن	(۴۵)
	مرتبط با درجه‌بندی تومور و تحت تأثیر قراردادن تکثیر سلولی تومور و آپوپتوز		(۴۶)
سرطان مثانه	مرتبط با متاستاز	انکوژن	(۴۷)
	تحت تأثیر قراردادن مهاجرت سلولی		(۴۶، ۴۷)
	تنظیم ژن‌های مرتبط با EMT		(۴۷)
	تنظیم EMT از طریق فعالسازی مسیر Wnt		(۴۷)
استئوسارکوما	فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده ضعیف و مرتبط با پاسخ تومور به شیمی‌درمانی	انکوژن	(۴۸)

بلکه در سرطان پستان، پانکراس، روده، پروستات و کبد نیز افزایش بیان دارد. این مطلب دلالت بر نقش کلیدی MALAT1 در پیشرفت سرطان دارد (۱۰). MALAT1 همچنین در بیولوژی کارسینوم سلول کلیوی دخالت دارد به این ترتیب که از طریق به کارگیری فاکتور Ezh2 و برهمکنش با miR-205 باعث تهاجمی شدن این اختلال می‌شود (۳۱).

تنظیم MALAT1

تاکنون اینکه چه فاکتورها و پروتئین‌هایی بیان شدن ژن MALAT1 را تنظیم می‌کنند، به‌خوبی روشن نشده است، اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد در سلول‌های نوروبلاستوما نوع SK-N-SH، هورمون اکسی‌توسین باعث افزایش سطح MALAT1 در سلول می‌شود (۴۹). علاوه بر این cAMP به پروموتور ژن MALAT1 متصل می‌شود و ممکن است یک تنظیم‌کننده حیاتی در سلول‌های نوروبلاستوما باشد. اخیراً یک تنظیم‌کننده MALAT1 به نام Tdp-43 در مغز موش بالغ شناسایی شده است. کاهش Tdp-43 در vivo بیان MALAT1 را کاهش می‌دهد. Tdp-43 یک پروتئین غالب هسته‌ای است که رونویسی، آلترناتیو اسپلایسینگ و پایداری RNA را تنظیم می‌کند. در مغز انسان‌های مبتلا به FTLTDP، اتصال MALAT1 به Tdp-43 افزایش یافته است. همچنین بیان MALAT1 در افراد مبتلا به FTLTDP به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته که می‌تواند دلیل اولیه ارتباط تنگاتنگ بین Tdp-43 و MALAT1 باشد (۵۰-۵۲).

پروتئین متصل شونده به RNA دو رشته‌ای یا DGCR8 یکی دیگر از پروتئین‌های در تعامل با MALAT1 است. اتصال DGCR8 به MALAT1 در ۵۰۰ نوکلئوتید اول MALAT1 رخ می‌دهد. اگرچه شواهد مستقیمی در دسترس نیست، اما محققان پیشنهاد می‌کنند که برهمکنش بین MALAT1 و DGCR8 پایداری RNA MALAT1 را کنترل می‌کند، چراکه بعد از کاهش DGCR8 یا Drosha در سیستم موشی یا انسانی، یک افزایش در فراوانی MALAT1 مورد مشاهده قرار گرفته است (۵۳). در موش $Dicer^{-/-}$ سطوح MALAT1 در مقایسه با نوع وحشی تغییری نمی‌کند. این مطلب نشان می‌دهد که اعمال اثر بروی MALAT1 موشی غیر وابسته به miRNA است. در مقابل، در بررسی بروی رده

MALAT1 از ۵ قطعه تشکیل شده که قطعه‌ای که در انتهای ۳' آن قرار دارد نقش محوری و اساسی را در فرآیندهای بیولوژیک از قبیل تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلولی بازی می‌کند. این قسمت می‌تواند ناحیه عملکردی این RNA باشد (۹).

MALAT1 در مراحل اولیه متاستاز سرطان ریه با سلول‌های غیر کوچک (Non-small cell lung) بیش از اندازه بیان می‌شود و سطوح بالای بیان آن با پیش‌آگهی بد در این بیماران ارتباط دارد. بنابراین MALAT1 به عنوان یک مارکر پیش-آگهی کننده برای متاستاز و امید به زندگی بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما ریه مطرح شده است. در مطالعات بیان شده است که MALAT1 تحرک سلول سرطانی ریه را که برای متاستاز مهم است از طریق تنظیم ژن‌های مرتبط با تحرک مثل ROD1, HMMR, CCT4, CTHRC1 افزایش می‌دهد. همچنین نشان داده شده است که بیان کاهش یافته‌ی MALAT1 در پیوندهای گزینگرافت بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما ریه باعث جلوگیری از رشد و تشکیل تومور می‌شود. علاوه بر این مشخص شده است که MALAT1 در سرطان پانکراس از طریق کاهش بیان E-cadherin باعث افزایش تهاجم و متاستاز می‌شود. این گزارشات بیان می‌کند که MALAT1 یک عامل قوی در فرآیند متاستاز است (۱۰، ۲۳، ۲۹).

در انواع دیگری از سلول‌های سرطانی از قبیل سلول‌های سرطانی دهانه رحم MALAT1، caski نه تنها در مهاجرت سلولی بلکه در رشد سلول و پیشرفت چرخه سلولی دخیل است. MALAT1 باعث افزایش تغییر سلول‌های اپیتلیالی به سلول‌های مزانشیمی (EMT) می‌شود که این عمل را از طریق فعال‌سازی مسیر wnt/B-catenine در سلول‌های سرطانی مثانه انجام می‌دهد. این گزارشات نیز این فرضیه که MALAT1 یک فعال‌کننده متاستاز است و فرآیندهای متاستاتیک را تحت تاثیر خود قرار می‌دهد را تایید می‌کنند. همچنین نشان داده شده است که مهار MALAT1 به وسیله میکروRNAهای سنتزی، باعث مهار فنوتیپ بدخیمی در رده‌های سلولی سرطان مثانه (T24 و T5637) می‌شود (۳۰). بعلاوه این LncRNA در چندین تومور جامد افزایش بیان داشته (upregulate) و بیان افتراقی آن با متاستاز و پیشرفت سرطان در ارتباط است. MALAT1 نه تنها در سرطان ریه

های هسته‌ای همراه است (۲۳). برهمکنش MALAT1 با فاکتورهای مختلف، اتصال آن را به PC2 (CBX4) تسهیل می‌کند، این فاکتورها عبارت‌اند از: SETD2، LSD1، فاکتورهای رونویسی، هیستون متیل ترانسفرازها، هیستون دمتیلازهای مرتبط با فعال‌سازی رونویسی و فاکتورهای اسپلایسینگ pre-mRNA می‌باشند.

این اطلاعات نشان‌دهنده اهمیت بالقوه MALAT1 به‌عنوان بستری برای سازمان‌دهی برنامه فعال‌سازی ژن به‌صورت هماهنگ است. با توجه به اینکه MALAT1 با پروتئین‌های زیادی برهمکنش دارد، بنابراین گمان می‌رود که عملکرد MALAT1 بستگی به برهمکنش آن با مولکول‌های مختلف دارد (۲۳).

تنظیم آلترناتیو اسپلایسینگ توسط MALAT1: با توجه به تجمع MALAT1 در اسپیکل‌های SC35 (اسپیکل‌های هسته‌ای)، این RNA می‌تواند در تنظیم فرآیندهای پردازشی RNA که یکی از آن‌ها آلترناتیو اسپلایسینگ یا AS است نقش داشته باشد (۲۳). AS یک مرحله کلیدی در تنظیم بیان ژن (تنظیم بیان ژن بعد از رونویسی) است و انتظار می‌رود که بیش از ۹۵٪ ژن‌های حاوی چند آگزون دستخوش AS قرار گیرند. خانواده فسفوپروتئین‌های هسته‌ای غنی از سرین/آرژنین یا SR proteins یک گروه از پروتئین‌های متصل شونده به RNA هستند که به‌وفور در اسپیکل‌های هسته‌ای یافت شده و مسئول تنظیم AS می‌باشند. MALAT1 می‌تواند از طریق انتهای 5' خود به SR-protein ها متصل شده و با تغییر سطوح و همچنین میزان فسفوریلاسیون آن‌ها، AS را تنظیم کند (شکل ۳). کاهش MALAT1 از طریق الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس باعث تغییرات سراسری در AS می‌شود (۹، ۴۲). MALAT1 با فاکتورهای اسپلایسینگ SRSF1 (ASF/SF2)، SRSF2 و SRSF3 برهمکنش دارد. همچنین کاهش MALAT1 منجر به کاهش چندین فاکتور اسپلایسینگ از قبیل: SRSF1، SRSF3، SF1، SF3a60، U2AF-65 و B-U2-snRNP می‌شود. بنابراین سلول‌ها با استفاده از این قابلیت MALAT1 در تنظیم و تعدیل فاکتورهای اسپلایسینگ، می‌توانند غلظت موضعی یک فاکتور اسپلایسینگ خاص را متعاقب یک سیگنال خارجی خاص یا در طول مرحله مشخصی از چرخه سلولی، تغییر دهند (۲۳).

سلولی هلا نشان داده شده که MALAT1 انسانی با Ago2 برهمکنش دارد که پیشنهادکننده این است که MALAT1 انسانی می‌تواند تحت تنظیم miRNA قرار بگیرد (۵۴).

عملکرد های MALAT1

MALAT1 در تنظیم دو فرآیند بیولوژیکی مهم نظیر تنظیم بیان ژن و آلترناتیو اسپلایسینگ (AS) دخالت دارد (۲۳). برخی مطالعات MALAT1 را به‌عنوان یک تنظیم‌کننده بیان ژن هم در سطح رونویسی و هم در سطح بعد از رونویسی شناسایی نموده (۲۶) و بنظر می‌رسد که MALAT1، انتقال و جابجایی ژن‌های کنترل‌کننده رشد را از محیط‌های مهاری برای رونویسی ژن (اجسام Polycomb) به محیط‌های فعال‌کننده رونویسی ژن (گرانول‌های اینترکروماتین یا ICGs یا اسپیکل-های هسته‌ای)، کنترل می‌کند. چرخه متیلاسیون/دمتیلاسیون Polycomb 2 (PC2 یا CBX4) که یکی از اجزاء کمپلکس سرکوبگر Polycomb است، مسئول انتقال فیزیکی ژن‌های کنترل‌کننده رشد از اجسام Polycomb (PCGs)، جایی که بیان ژن‌های کنترل‌کننده رشد سرکوب می‌شود، به اسپیکل‌های هسته‌ای، جایی که بیان ژن‌های کنترل‌کننده رشد فعال می‌شود، می‌باشد. PC2 متیله باعث سرکوب رونویسی و پیری ژن‌های کنترل‌کننده رشد می‌شود، درحالی‌که PC2 دمتیله، برای بیان ژن‌های کنترل‌کننده رشد و تکثیر سلولی ضروری است.

جابجایی ژن‌های کنترل‌کننده رشد از اجسام Polycomb به اسپیکل‌های هسته‌ای بستگی به برهمکنش PC2 با MALAT1 و یک ncRNA دیگر به نام TUG1 دارد. TUG1 در PCG ها تجمع یافته و با فرم متیله شده PC2 برهمکنش دارد، در حالی‌که MALAT1 در اسپیکل‌های هسته‌ای مستقر شده و تنها با فرم دمتیله شده پروتئین PC2 برهمکنش دارد. در پاسخ به سیگنال‌های رشد، MALAT1 به پروتئین PC2 که بروی پروموتور ژن‌های کنترل‌کننده رشد قرار دارد متصل می‌شود. بعد از اتصال MALAT1 به PC2، این پروتئین دمتیله شده و کروموسوم‌های این پروتئین باعث تغییر هیستون‌های مهاری (me3 و H3K9) به هیستون‌های فعال‌شده (H2AK13ac و H2AK5ac) می‌شود (۴۳، ۵۵-۵۷). این عمل منجر به تحریک E2F1 و فعال‌سازی رونویسی ژن‌های مرتبط با کنترل رشد می‌گردد (۱۰). بنابراین خاموش‌سازی MALAT1، حتی در حضور سیگنال‌های رشد با ایجاد شکست در انتقال ژن‌های کنترل‌کننده رشد به اسپیکل-

عملکردهای دیگر MALAT1

علاوه بر نقش MALAT1 در تنظیم بیان ژن و آلترناتیو اسپلایسینگ این lncRNA از طریق تنظیم بیان و یا پردازش pre-mRNA ی فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده چرخه سلولی، تکثیر سلولی را تحت تأثیر قرار می دهد. به عبارت دیگر موارد افتراقی MALAT1 در طول مراحل خاص چرخه سلولی، بیان ژن های دخیل در پیشرفت چرخه سلولی را تحت تأثیر قرار می دهد. آنالیزهای ترانسکریپتوم در فیبروبلاست های دیپلوئید انسانی نشان داده است که MALAT1 بیان ژن های چرخه سلولی را تنظیم می کند و برای عبور از مرحله G1 به S و همچنین پیشرفت میتوتیک (G2/M) نیاز است. کاهش و تخلیه MALAT1 در این سلول ها منجر به توقف چرخه سلولی و کاهش تکثیر سلولی به طور معنی داری می شود و به طور همزمان باعث فعال سازی P53 و ژن های هدف آن می شود (۱۴).

مقادیر دقیق MALAT1 در سلول، برای بیان و فعالیت فاکتور رونویسی انکوژنیک B-MYB فوق العاده حیاتی و ضروری است. سلول های تهی از MALAT1، بیان کاهش یافته ای از B-MYB که یک فاکتور رونویسی دخیل در پیشرفت چرخه سلولی از مرحله G2 به M است را نشان می دهند، علت این است که MALAT1 از طریق تغییر در اتصال فاکتورهای اسپلایسینگ موجود بروی pre-mRNA مربوط به B-MYB، بیان این فاکتور رونویسی را کاهش می دهد (۱۴). فاکتور B-MYB برای رونویسی تعداد زیادی از ژن هایی که در پیشرفت میتوتیک دخالت دارند مورد نیاز است (۵۸، ۵۹). برای تأیید این مطلب که MALAT1 در آلترناتیو اسپلایسینگ pre-mRNA ی B-MYB دخالت دارد در یک مطالعه برهمکنش SRSF1 با اگزون B-MYB در حضور یا غیاب MALAT1 بررسی شد. آنالیزها یک ارتباط افزایش یافته ای بین SRSF1 و اگزون B-MYB در سلول های تهی از MALAT1 را نشان دادند که باعث یک آلترناتیو اسپلایسینگ نابجا در سلول های تهی از MALAT1 در رونوشت B-MYB می شود. این نتایج پیشنهاد کرد که سطوح کاهش یافته سلولی MALAT1 میل اتصال SRSF1 به pre-mRNA ی B-MYB را تسریع می بخشد و آلترناتیو اسپلایسینگ را تحت تأثیر قرار می دهد. بنابراین می توان گفت

MALAT1 میتوز را از طریق کنترل بیان B-MYB تنظیم می کند (۱۴، ۲۳، ۶۰). علاوه بر این مشخص شده است که MALAT1 هیپرگلیسمی القا شده از طریق فرآیندهای التهابی در سلول های اندوتلیال را تنظیم می کند (۶۱)

اهمیت MALAT1 در بیولوژی سرطان

علاوه بر مطالبی که ذکر شد، مطالعات گذشته نشان دادند که افزایش بیان کوتاه مدت و زودگذر MALAT1 تکثیر سلولی و تشکیل تومور را به ترتیب در دودمان های سلولی (cell lines) و موش تسریع می بخشد، درحالی که کاهش و تخلیه MALAT1 در سلول های توموری، تومور زایی را کاهش می دهد (۹، ۳۲، ۶۲). MALAT1 در تنظیم فعالیت فاکتور رونویسی E2F1 که یک عامل تعیین کننده بسیار مهم در پیشرفت چرخه سلولی و تومور زایی است دخالت دارد (۴۳). این نتایج بیانگر این موضوع است که MALAT1 یک عملکرد تکثیری بالقوه دارد. تخلیه MALAT1 بروی پیشرفت چرخه سلولی سلول های HDF یا فیبروبلاست های نرمال انسانی که طول عمر محدودی دارند، اثرگذار است. نتایج به دست آمده از فلوسیتومتری سلول های تهی از MALAT1 نشان داده است که این سلول ها دچار کاهش در همانندسازی می شوند (فاز S). علاوه بر این، این سلول های تهی از MALAT1 یک افزایش در جمعیت G1 و افزایش جزئی در جمعیت G2 را نشان دادند. همچنین این سلول های تهی از MALAT1 بیان افزایش یافته ای از ژن هایی که با توقف چرخه سلولی ارتباط دارند را نشان می دهند. P53 (تومور ساپرسور)، P21 (مهارکننده Cdk) و P27 به محض تخلیه MALAT1 از تنظیم خارج می شوند (۱۴). سلول های تهی از MALAT1 نیز سطوح افزایش یافته ای از γ H2Ax را نشان می دهند. γ H2Ax در زمان آسیب به DNA دو رشته ای افزایش می یابد. فنوتیپ های توقف چرخه سلولی که شامل توقف در مرحله G1 و کاهش معنی دار در سلول های موجود در مرحله S هستند در سلول های تهی از MALAT1 مشاهده می شود. سلول های تهی از MALAT1 نیز رنگ آمیزی β -گالاکتوزیداز تسریع شده ای را که نشان دهنده پیری سلولی است، از خود نشان می دهند (۱۴).

علاوه بر نقش های ذکر شده برای MALAT1، این lncRNA یکی از تنظیم کننده های مهم مهار کننده توموری

مطالعات مختلف در زمینه ارتباط از تنظیم خارج شدن بیان MALAT1 و تاثیر آن بر بیولوژی سرطان نتایج یکسانی را گزارش کرده بودند. در مطالعات Jain-Hua (۲۰۰۶) و Lin (۲۰۰۷) در بررسی سرطان سلول‌های کبدی به این نتیجه رسیدند که MALAT1 در نمونه‌های توموری موشی و انسانی از تنظیم خارج می‌شود. آنالیزهای کمی لین نشان داد که سطح این RNA در سلول‌های کارسینومای هپاتوسلولار ۶-۷ برابر نسبت به سلول‌های سالم کبدی افزایش بیان داشت. این ncRNA در تمامی کارسینوم‌های غیرهیپاتیکی که توسط لین بررسی شده بود، افزایش بیان داشت که با نقش احتمالی و بالقوه این RNA به عنوان یک بیومارکر برای سلول‌های سرطانی مطابقت دارد (۳۴، ۳۵).

در مطالعه‌ی Lai در سال ۲۰۱۲ نشان داده شد که MALAT1 هم در رده‌های سلولی و هم در نمونه‌های کلینیکی کارسینوم هپاتوسلولار افزایش بیان یافته (-Up regulated)، شده است. در سال ۲۰۱۳ Han و همکاران در بررسی سلول‌های سرطانی مثانه به این نتیجه رسیدند که MALAT1 تکثیر سلولی تومور، مهاجرت سلولی و آپوپتوز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با درجه تومور در ارتباط است. با توجه به مطالعات انجام شده و مطالب ذکر شده، بین پیشرفت سرطان‌های توپر مورد مطالعه در این پژوهش و از تنظیم خارج شدن MALAT1 ارتباط مؤثری مشاهده شد و در بررسی بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان، بیان این RNA غیرکدشونده دچار اختلال است، لذا توجه به این نشانگرهای نوین که می‌توانند در پیش‌آگهی، پیشگویی پاسخ به درمان، مرحله‌بندی پاتولوژیک و درمان بیماری کمک کننده باشند، حائز اهمیت است.

References

1. Cowin PA, Anglesio M, Etemadmoghadam D, Bowtell DD. Profiling the cancer genome. Annual review of genomics and human genetics. 2010;11:133-59.
2. Calin GA, Croce CM. Chronic lymphocytic leukemia: interplay between noncoding RNAs and protein-coding genes. Blood. 2009;114(23):4761-70.

است. یکی از مهم‌ترین تومورسایپرسورها که به وسیله MALAT1 تنظیم می‌شود P53 می‌باشد. کاهش و تخلیه سلول از MALAT1 منجر به فعال شدن P53 و ژن‌های هدف آن می‌شود. نقایص چرخه سلولی که در سلول‌های تهی از MALAT1 مشاهده شده، به سطوح و مقادیر P53 حساس هستند. این مطلب نشان‌دهنده این است که P53 یک واسطه پایین‌دست مهم و عمده برای فعالیت MALAT1 است. در یک مطالعه نشان داده شده است که تخلیه و کاهش MALAT1 در فیبروبلاست‌های نرمال انسانی پاسخی که متعاقب آسیب به DNA ایجاد می‌شود را القاء می‌کند و در نتیجه منجر به فعال‌سازی P53 و ژن‌های هدف آن می‌شود (۱۴، ۲۳، ۴۲).

نتیجه‌گیری

سرطان به‌عنوان یک بیماری تهدیدکننده حیات بشر همواره توجه محققین را برای یافتن راه‌هایی برای تشخیص زودهنگام و یا یافتن راه‌های جدید درمانی به خود جلب کرده است. سرطان یک بیماری ژنتیکی است که به دنبال اختلال در شبکه ژنومی و ایجاد تغییرات ژنتیک کلونال در ژن‌های سرکوبگر تومور کلیدی و انکوژن‌ها به وجود می‌آید. گروه جدیدی از مولکول‌های تنظیم‌کننده که اغلب به عنوان تومورسایپرسور و انکوژن عمل می‌کنند و در سال‌های اخیر مطالعات زیادی بروی آنها انجام شده است RNAهای غیر کد شونده تومورسایپرسور و ncRNAهای انکوژنیک می‌باشد. از این رو مطالعه تغییرات ایجاد شده بر روی ماده ژنتیکی سلول‌ها از طریق موتاسیون و یا تغییرات اپی‌ژنتیکی و عوامل تأثیرگذار بر روی آنها یک جنبه مهم و پویا در مطالعات ملکولی می‌باشد. کشف نقش عناصر تنظیمی از قبیل RNAهای غیرکدشونده (lncRNAs) در بیان ژن‌ها می‌تواند یک پیشرفت کلیدی در کاوش مکانیسم‌های ملکولی سرطان باشد (۶۳).

3. Calin GA, Pekarsky Y, Croce CM. The role of microRNA and other non-coding RNA in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007;20(3):425-37.
4. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. Nature. 2007;449(7163):682-8.

5. Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer letters*. 2009;285(2):116-26.
6. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*. 2007;447(7146):799-816.
7. Li G, Zhang H, Wan X, Yang X, Zhu C, Wang A, et al. Long noncoding RNA plays a key role in metastasis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *BioMed research international*. 2014;2014.
8. Nowak R. Mining treasures from 'junk DNA'. *Science*. 1994;263(5147):608-10.
9. Qiu M-T, Hu J-W, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumor Biology*. 2013;34(2):613-20.
10. Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression. *Frontiers in genetics*. 2012;3 (4): 53-9.
11. Zuckerkandl E, Cavalli G. Combinatorial epigenetics, "junk DNA", and the evolution of complex organisms. *Gene*. 2007;390(1):232-42.
12. Ahmadi J, Kaviani S, Atashi A. Evaluation of MALAT1 gene expression in AML and ALL cell lines. *Koomesh*. 2015;17(1):Pe179-Pe86, En19.
13. Ahmadi J, Jahanbazi Jahan Abad A, Barahimi A, Atashi A. Introduction of Long Non-Coding RNAs as Novel Biomarkers in Central Nervous System Disorders. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2015;3(3):98-112.
14. Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, Giri S, Freier SM, Wu X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003368.
15. Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ, Gardiner BB, et al. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation. *Genome research*. 2008;18(9):1433-45.
16. Hung T, Wang Y, Lin MF, Koegel AK, Kotake Y, Grant GD, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. *Nature genetics*. 2011;43(7):621-9.
17. Prasanth KV, Spector DL. Eukaryotic regulatory RNAs: an answer to the 'genome complexity' conundrum. *Genes & development*. 2007;21(1):11-42.
18. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annual review of biochemistry*. 2012;81: 102-11.
19. Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*. 2010;464(7291):1071-6.
20. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2003;22(39):8031-41.
21. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, Humberg J, Jungen D, Bulk E, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. *Journal of thoracic oncology*. 2011;6(12):1984-92.
22. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA biology*. 2012;9(6):703-19.
23. Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *Journal of molecular medicine*. 2013;91(7):791-801.
24. Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, Lynch CR, Lawrence JB, Chess A. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. *BMC genomics*. 2007;8(1):39-46.
25. Lamond AI, Spector DL. Nuclear speckles: a model for nuclear organelles. *Nature*

- Reviews Molecular Cell Biology. 2003;4(8):605-12.
26. Miyagawa R, Tano K, Mizuno R, Nakamura Y, Ijiri K, Rakwal R, et al. Identification of cis-and trans-acting factors involved in the localization of MALAT-1 noncoding RNA to nuclear speckles. *Rna*. 2012;18(4):738-51.
27. Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *The EMBO journal*. 2010;29(18):3082-93.
28. Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, Tycowski KT, Steitz JA. Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of MALAT1 and MEN β noncoding RNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(47):19202-7.
29. Han T, Jiao F, Hu H, Yuan C, Wang L, Jin Z-L, et al. EZH2 promotes cell migration and invasion but not alters cell proliferation by suppressing E-cadherin, partly through association with MALAT-1 in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016;7(10):11194.
30. Fu X, Liu Y, Zhuang C, Liu L, Cai Z, Huang W. Synthetic artificial microRNAs targeting UCA1-MALAT1 or c-Myc inhibit malignant phenotypes of bladder cancer cells T24 and 5637. *Molecular BioSystems*. 2015;11(5):1285-9.
31. Hirata H, Hinoda Y, Shahryari V, Deng G, Nakajima K, Tabatabai ZL, et al. Long Noncoding RNA MALAT1 Promotes Aggressive Renal Cell Carcinoma through Ezh2 and Interacts with miR-205. *Cancer research*. 2015;75(7):1322-31.
32. Gutschner T, Hämmerle M, Eißmann M, Hsu J, Kim Y, Hung G, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer research*. 2013;73(3):1180-9.
33. Tano K, Mizuno R, Okada T, Rakwal R, Shibato J, Masuo Y, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. *FEBS letters*. 2010;584(22):4575-80.
34. Lin R, Maeda S, Liu Ca, Karin M, Edgington T. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene*. 2007;26(6):851-8.
35. Luo JH, Ren B, Keryanov S, Tseng GC, Rao UN, Monga SP, et al. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Hepatology*. 2006;44(4):1012-24.
36. Lai M-c, Yang Z, Zhou L, Zhu Q-q, Xie H-y, 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.
37. Davis IJ, Hsi B-L, Arroyo JD, Vargas SO, Yeh YA, Motyckova G, et al. Cloning of an Alpha-TFEB fusion in renal tumors harboring the t (6; 11)(p21; q13) chromosome translocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(10):6051-6.
38. Guffanti A, Iacono M, Pelucchi P, Kim N, Soldà G, Croft LJ, et al. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing. *BMC genomics*. 2009;10(1):163-7.
39. Praz V, Jagannathan V, Bucher P. CleanEx: a database of heterogeneous gene expression data based on a consistent gene nomenclature. *Nucleic acids research*. 2004;32(suppl 1):D542-D7.
40. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012;486(7403):353-60.
41. GuoFJ LY, Liu Y. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2010;42(3):224-9.
42. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates

- alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Molecular cell*. 2010;39(6):925-38.
43. Yang L, Lin C, Liu W, Zhang J, Ohgi KA, Grinstein JD, et al. ncRNA-and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs. *Cell*. 2011;147(4):773-88.
44. Yamada K, Kano J, Tsunoda H, Yoshikawa H, Okubo C, Ishiyama T, et al. Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Cancer science*. 2006;97(2):106-12.
45. Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3'end functional motif in colorectal cancer metastasis. *International journal of oncology*. 2011;39(1):169.
46. Han Y, Liu Y, Nie L, Gui Y, Cai Z. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2013;81(1):209. e1-. e7.
47. Ying L, Chen Q, Wang Y, Zhou Z, Huang Y, Qiu F. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition. *Molecular biosystems*. 2012;8(9):2289-94.
48. Fellenberg J, Bernd L, Delling G, Witte D, Zahlten-Hinguranage A. Prognostic significance of drug-regulated genes in high-grade osteosarcoma. *Modern Pathology*. 2007;20(10):1085-94.
49. Koshimizu T-a, Fujiwara Y, Sakai N, Shibata K, Tsuchiya H. Oxytocin stimulates expression of a noncoding RNA tumor marker in a human neuroblastoma cell line. *Life sciences*. 2010;86(11):455-60.
50. Buratti E, Baralle FE. Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease. *Front Biosci*. 2008;13:867-78.
51. Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, Huelga SC, Moran J, Liang TY, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nature neuroscience*. 2011;14(4):459-68.
52. Tollervey JR, Curk T, Rogelj B, Briese M, Cereda M, Kayikci M, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nature neuroscience*. 2011;14(4):452-8.
53. Macias S, Plass M, Stajuda A, Michlewski G, Eyraas E, Cáceres JF. DGCR8 HITS-CLIP reveals novel functions for the Microprocessor. *Nature structural & molecular biology*. 2012;19(8):760-6.
54. Weinmann L, Höck J, Ivacevic T, Ohrt T, Mütze J, Schwille P, et al. Importin 8 is a gene silencing factor that targets argonaute proteins to distinct mRNAs. *Cell*. 2009;136(3):496-507.
55. Bernstein E, Duncan EM, Masui O, Gil J, Heard E, Allis CD. Mouse polycomb proteins bind differentially to methylated histone H3 and RNA and are enriched in facultative heterochromatin. *Molecular and cellular biology*. 2006;26(7):2560-9.
56. Hu Q, Kwon Y-S, Nunez E, Cardamone MD, Hutt KR, Ohgi KA, et al. Enhancing nuclear receptor-induced transcription requires nuclear motor and LSD1-dependent gene networking in interchromatin granules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(49):19199-204.
57. Wagner EJ, Carpenter PB. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13(2):115-26.
58. Joaquin á, Watson R. Cell cycle regulation by the B-Myb transcription factor. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2003;60(11):2389-401.
59. Lam E, Robinson C, Watson R. Characterization and cell cycle-regulated expression of mouse B-myb. *Oncogene*. 1992;7(9):1885-90.

60. Zong X, Tripathi V, Prasanth KV. RNA splicing control: yet another gene regulatory role for long nuclear noncoding RNAs. *RNA biology*. 2011;8(6):968-77.
61. Puthanveetil P, Chen S, Feng B, Gautam A, Chakrabarti S. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2015.
62. Li L, Feng T, Lian Y, Zhang G, Garen A, Song X. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(31):12956-61.
63. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental biology*. 2007;302(1):1-12.

MALAT1 as a new biomarker in cancer biology

Rahim Soleimani-Jelodar¹, Ghasemi Bahareh², Ahmadi Javad^{1*}, Mohammad Sarmadi³

1- Department of Laboratory Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

2- Department of Hematology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Environmental Health, School of Public Health, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

***Corresponding Address:** Department of Laboratory Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

Email address: ahmadij1@thums.ac.ir

Abstract

Background & Aim: Long non-coding RNAs are regulatory molecules that adjust many vital intracellular processes. MALAT1 is a long non-coding RNA playing a key role in the regulation of intracellular important processes and also involved in biology of various cancers. The purpose of this study was to investigate the functions of MALAT1 and overview of its role in cancer biology.

Methods: in this review, Elsevier, Science Direct, PubMed and Google Scholar databases were searched for the following keywords” “long non-coding RNA”, “MALAT1”, “cancer” and “metastasis”. The results were limited to the period of 1992-2016. Totally, 213 papers were chosen and at the end, 63 of them were included in the study.

Results: MALAT1 is involved in adjusting two important biological processes including regulation of gene expression and alternative splicing. MALAT1 plays a role in the regulation of cell cycle, early stages of cancer metastasis, activation of p53 and its target genes, expression and activity of oncogenic transcription factor B-MYB, regulating the activity of E2F1 transcription factor, apoptosis pathway, regulation of hyperglycemia and many other processes.

Conclusion: Discussing about effect of on regulation of cellular critical processes, this study tries to better understand the mechanisms of cancer progression by this regulatory RNA. Comprehending the role of these regulatory RNAs and exploring their influence on biology of various cancers can be helpful in prognosis, predicting response to treatment, staging of disease and treatment of malignancies. Furthermore, these molecules could potentially be proposed as novel therapeutic targets.

Keywords: Long non-coding RNA, MALAT1, Cancer, Metastasis