Archive of SID

Review Article

Long Non-coding RNAs as Novel Biomarkers of Gastric Cancer

Esmat Abdi[1], Saeid Latifi-Navid[1,2,*], Hamid Latifi-Navid[3], Saber Zahri[1]

[1] Department of Cellular and Molecular Biology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[2] Biosciences and Biotechnology Research Center (BBRC), Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran
[3] Department of Molecular Medicine, Medical Biotechnology Research Center, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. Long non-coding RNAs (LncRNAs), a small class of molecules that are transcribed as non-coding RNAs with lengths ranging from 200 nt to 100 kb have no protein coding capacity. Ectopic expression of LncRNAs, plays an important role in the development of GC. These molecules are involved in physiological cellular processes such as genomic imprinting, X-chromosome inactivation, maintenance of pluripotency and organogenesis through making changes in chromatin, transcription, translation, and processing. It has been known that LncRNAs act as oncogenes or tumor suppressor genes. Some studies show that LncRNAs could interact with miRNA and block miRNA access to their mRNA targets. Recent studies have shown that LncRNAs involve in tumorigenesis, angiogenesis, proliferation, migration and differentiation, and apoptosis. They can be used as novel biomarkers for the early detection of GC as well as therapeutic targets. In this study we aimed to describe the latest findings about the role of LncRNAs in the development of GC.

Keywords: Biomarker; Gastric cancer; LncRNAs; *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)

please cite this paper as:
Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi-Navid H, Zahri S. Long Non-coding RNAs as Novel Biomarkers of Gastric Cancer. *Govaresh* 2017;22:79-88.

Corresponding author:
Saeid Latifi-Navid, Ph.D.
Department of Biology, Faculty of Sciences,
University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil,
56199-11367 Iran.
Tel: + 98 451 31505189
Fax: + 98 451 33514701
E-mail: s_latifi@uma.ac.ir

Received: 07 Apr. 2017
Edited: 08 Jun. 2017
Accepted: 09 Jun. 2017

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله مروری

RNA های طویل غیر کد کننده به عنوان بیومارکرهای نوین سرطان معده

عصمت عبدی[۱]، سعید لطیفی نوید[۲،۱،*]، حمید لطیفی نوید[۳]، صابر زهری[۱]

[۱] گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
[۲] مرکز پژوهشی علوم زیستی و زیست فناوری، دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
[۳] گروه پزشکی مولکولی، پژوهشکده زیست فناوری پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

چکیده

سرطان معده دومین علت مرگ و میر های ناشی از سرطان را در جهان شامل می شود. RNA های طویل غیر کد کننده (LncRNAs)[1] کلاس کوچکی از مولکول های رونویسی شده هستند که طولی بین ۲۰۰ نوکلئوتید تا ۱۰۰kb دارند و هیچ پروتئینی را کد نمی کنند. بیان نابجای آنها نقش مهمی را در بروز سرطان معده ایفا می کند. این مولکول ها در فرآیند های فیزیولوژیکی سلولی از جمله نشانه گذاری ژنومی، غیر فعال شدن کروموزوم X، حفظ حالت پرتوانی و اندام زایی از طریق ایجاد تغییر در کروماتین، رونویسی، ترجمه و پردازش درگیر هستند. LncRNAs ها می توانند به عنوان انکوژن های تومورزا و یا ژن های سرکوب گر تومور عمل کنند. تعدادی از مطالعات نشان می دهد که این مولکول ها می توانند با miRNA ها میانکنش دهند و مانع دسترسی miRNA ها به اهداف mRNA آنها شوند. تحقیقات نشان داده است که این مولکول ها نقش مهمی را در تومورزایی، آنژیوژنز، تکثیر، مهاجرت، آپوپتوز و تمایز ایفا می کنند و می توانند به عنوان بیومارکرهایی نوین برای تشخیص زود هنگام سرطان معده و یا حتی درمان آن مورد استفاده قرار گیرند. در این مطالعه ما به تشریح جدیدترین یافته ها در مورد نقش LncRNAs ها در بروز سرطان معده می پردازیم.

کلید واژه: بیومارکر، سرطان معده، LncRNA، *هلیکوباکترپیلوری*

گوارش/ دوره ۲۲، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۶-۸۸/۷۹

1. Long Non-coding RNAs

زمینه و هدف:

سرطان معده[1] دومین علت مرگ و میرهای ناشی از سرطان را در جهان شامل می شود.(۱) ایجاد سرطان یک فرایند چند مرحله ای است که شامل تغییرات ژنتیکی در ژن های بوجود آورنده سرطان و ژن های سرکوب کننده آن می باشد. شایع ترین تغییراتی که در ارتباط با سرطان مشاهده شده است، مربوط به ژن p53 به ویژه در سرطان معده است.(۲) تنها ۱ تا ۳ درصد کارسینوم های معده بر اثر سندروم های ارثی ایجاد می شوند.(۳) در یک مطالعه میزان جهش p53 در سرطان معده اولیه ۲۵ درصد و در سرطان معده پیشرفته ۴۲ درصد به دست آمد.(۴)

1. Gastric cancer

***نویسنده مسئول:** سعید لطیفی نوید
اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی، گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، کد پستی: ۵۶۱۹۹-۱۱۳۶۷،
صندوق پستی: ۱۷۹
تلفن: ۰۴۵۱-۳۱۵۰۵۱۸۹
نمابر: ۰۴۵۱- ۳۳۵۱۴۷۰۱
پست الکترونیک: s_latifi@uma.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۱/۱۶
تاریخ اصلاح نهایی: ۹۶/۳/۱۸
تاریخ پذیرش: ۹۶/۳/ ۱۹

سرطان معده معمولا از نظر بافت شناسی به دو نوع روده ای[2] و منتشره[3] تقسیم بندی می شود.(۵) بالاترین میزان بروز سرطان معده در ایران، از استان اردبیل گزارش شده است.(۶) *هلیکوباکترپیلوری* منجر به تغییرات آبشاری مخاط معده می گردد که ممکن است از التهاب حاد/مزمن، به آتروفی معده[4]، متاپلازی روده ای[5]، دیسپلازی[6] و در نهایت به سرطان معده منجر شود.(۷) از مهمترین ژن های بیماری زای *هلیکوباکترپیلوری* ژن های vacA[7]، babA2[8] و cagA[9] می‌باشد.(۸) مطالعه اخیر ما، مارکر جدیدی از vacA را در ایزوله های *هلیکوباکترپیلوری* شناسایی کرد. به طوری که فراوانی ژنوتیپ های c1 (با حذف شدگی bp 15) و c2 در بیماران سرطانی به ترتیب ۸۰٪ و ۲۰٪ و در بیماران گاستریتی ۲۰/۹٪ و ۷۹/۱٪ مشاهده شد و نتایج نشان داد که ارتباط c1 با آدنوکارسینومای معده، مستقل و قوی تر از ارتباط s1، m1، i1 و d1 و یا وضعیت cagA با آدنوکارسینومای معده می باشد.(۹) مطالعه متاآنالیزی اخیر عبدی و همکاران نشان داد که ژنوتیپ های s1 و m1 *هلیکوباکترپیلوری* ارتباط معنی داری با خطر ابتلا به ضایعات پیش سرطانی و سرطان معده دارند. در مطالعه‌ی دیگر نشان دادند که babA2 می تواند به عنوان نشانگر زیستی خطر در جمعیت استان اردبیل محسوب گردد.(۱۰و۱۱) میکرو

2. Intestinal type
3. Diffuse type
4. Atrophic gastritis
5. Intestinal metaplasia
6. Dysplasia
7. Vacuolating cytotoxin gene A
8. Blood group antigen binding adhesion
9. Cytotoxin associated gene A

www.SID.ir

Archive of SID

RNA ها (miRNAs) و RNA های طویل غیر کد کننده (LncRNAs [1]) جزء RNA های غیر کد کننده می باشند. نقش این دو مولکول به طور وسیع در سرطان معده گزارش شده است و می توانند به عنوان بیومارکرهایی برای تشخیص زود هنگام سرطان و یا حتی درمان آن مورد استفاده قرار گیرند. (۱۲و۱۳) انواع مختلفی از miRNA ها در مراحل مختلف سرطان درگیر هستند و می توانند عملکرد آنکوژنی یا سرکوبگر تومور داشته باشند که تغییر در بیان آنها می تواند باعث پیشبرد و یا مهارسرطان گردد.(۱۴) عفت پناه و همکاران در سال ۲۰۱۵ با انجام مطالعه ای در ایران پیشنهاد کردند که miR-21 و miR-221 می توانند به عنوان بیومارکرهایی برای تشخیص زود هنگام سرطان معده مورد استفاده قرار گیرند.(۱۵) در این مطالعه ما به تشریح جدیدترین یافته ها در مورد نقش LncRNA ها (بیومارکرهای نوین) در بروز سرطان معده می پردازیم.

مشخصه بیولوژیکی LncRNA ها و مکانیسم های عملکردی آنها:

LncRNA ها کلاس کوچک از مولکول های رونویسی شده هستند که بین ۲۰۰ نوکلئوتید تا ۱۰۰kb طول دارند.(۱۶) این مولکول ها همانند mRNA ممکن است دارای کلاهک بوده و پلی آدنیله می شوند و توسط آنزیم RNA پلیمراز II و یا III رونویسی می شوند.(۱۷و۱۸) LncRNA ها حدود ۸۰٪ از RNA های غیر کدکننده را تشکیل می دهند و نقش مهمی را در اندام زایی ایفا می کنند.(۱۹و۲۰) این مولکول ها در بسیاری از فرآیندهای سلولی مثل بازآرایی کروماتین، تغییرات کروماتین، رونویسی، ترجمه و پردازش درگیر هستند.(۲۱و۲۲) LncRNA ها در فرآیندهای پردازش از طریق میانکنش با فاکتور های پردازش کننده نقش ایفا می کنند. از جمله آنها MALAT1 می باشد که میزان آن در تومورهای جامد افزایش می یابد.(۲۳و۲۴) LncRNA ها دارای رفتار تومورزایی بوده و بنابراین می توانند به عنوان بیومارکرهای جدید بیماری در نظر گرفته شوند. (۲۵) این مولکول ها از روی نواحی از ژنوم رونوشت برداری می شوندکه فاقد ORF یا به عبارتی فریم خواندنی باز هستند. بنابراین هیچ پروتیینی را کد نمی کنند.(۲۶) روش های شناسایی و آنالیز LncRNA ها شامل Tilling Array، SAGE، LAGE، RNA-seq و Chip ها می باشد.(۳۱-۲۷) در بافت های سرطانی ارتباط آشکاری بین بیان و وضعیت اپی ژنتیکی این مولکول ها وجود دارد. تحقیقات نشان داده است که این مولکول ها در هسته یا سیتوپلاسم سلول یافت می شوند.(۳۲) LncRNA ها در هر دو فرآیند رشد و تمایز سلولی نقش دارند و با تکامل موجودات تعداد آنها در ژنوم افزایش می یابد. این مولکول ها نقش مهمی را در کنترل بیان ژن در فرآیند های فیزیولوژیکی مختلف بدن از جمله نشانه گذاری ژنومی، غیرفعال شدن کروموزوم X، حفظ حالت پرتوانی و شکل گیری اندام های مختلف نقش ایفا می کنند.(۳۳) LncRNA ها به دو دسته Cis-acting-LncRNA و Trans-acting-LncRNA دسته بندی می شوند. (۲۶و۳۴) این مولکول ها می توانند با آنزیم های تغییر دهنده کروماتین و هیستون ها میانکنش دهند که از جمله آنها DNA متیلترانسفراز۳ و PRC2 می باشد.(۳۵و۳۶) نشانه گذاری ژنومی پدیده اپی ژنتیکی بوده که در آن بیان ژن ها تحت کنترل LncRNA ها، از طریق عملکرد Cis آنها می باشد. Airn و Kcnq1ot1 در این پدیده درگیر هستند که Airn همراه با هیستون متیل ترانسفراز G9a در کروماتین قرار می گیرد و منجر به خاموش شدن آلل Igf2r پدری می شود. Kcnq1ot نیز همراه با هیستون متیل ترانسفراز G9a و DNA متیلترانسفراز۱ در کروماتین مکان یابی می کند. ژن Kcnq1ot1 به عنوان بخشی از یک خوشه ژنی، روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار دارد. فرض بر این است که این ژن همراه با ژن های دیگر در این خوشه به تنظیم رشد کمک کند.(۳۷و۳۸) LncRNA ها نیز می توانند به عنوان انکوژن های تومورزا و یا ژن های سرکوب گر تومور عمل کنند.(۳۹) تحقیقات نشان داده است که این مولکول ها نقش مهمی را در تومورزایی، آنژیوژنز، تکثیر، مهاجرت، آپوپتوز و تمایز دارا می باشند.(۱۲و۴۰) LncRNA ها باعث القاء تبدیل فرم اپی تلیالی به مزانشیمی از طریق مسیر PI3K-AKT و Wnt/β-catenin می شوند و از این طریق می توانند باعث پیشبرد متاستاز شوند.(۴۱و۴۲)

LncRNA های خاصی از نواحی UCR [2] مشتق می شوند و آنها به طور کامل در میان نواحی ژنومی ارتولوگ در انسان و موش حفاظت شده اند. (۴۳) مطالعات مختلف نقش LncRNA ها را در حفظ حالت پرتوانی سلول های بنیادی و همچنین تمایز سلول های بنیادی به سلول های طبیعی نشان داده اند.(۴۴و۴۵) تعدادی از مطالعات نشان داده اند که LncRNA ها می توانند با miRNA ها میانکنش دهند و با اتصال به miRNA ها مانع دسترسی این مولکول ها به اهداف mRNA آنها شوند. lncRNA های ANRIL، MEG3، GACAT3، H19 و TUSC7 نقش های بیولوژیکی خود را از طریق تعامل با miRNA ها ایفا می کنند.(۴۶و۴۷) آنها در مراحل مختلف تمایز، بیان مختلفی دارند و با توجه به بیان اختصاصی آنها در بافت، می توانند به عنوان بیومارکرهای شناسایی کننده بیماری کاربرد داشته باشند.(۴۸)

نقش *هلیکوباکترپیلوری* در تنظیم بیان LncRNA ها:

اگرچه *هلیکوباکترپیلوری* به عنوان فاکتور خطر برای سرطان معده محسوب می شود، اما با این حال مکانیسم های عملکردی آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است.(۷) miR-375 یکی از miRNA های تنظیم کننده التهابات و روند سرطان زایی ایجاد شده به وسیله *هلیکوباکترپیلوری* است که از طریق مکانیسم های اپی ژنتیکی عمل می کند.(۴۹و۵۰) شفیعی و همکاران در سال ۲۰۱۵، اثر miR-375 را به عنوان مهارکننده روند سرطان زایی ایجاد شده به وسیله *هلیکوباکترپیلوری*، بر روی بیان LncRNA -SOX2OT (که به وسیله SOX2 (فاکتور پرتوانی) تنظیم می شود)، مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که miR-375 از طریق میانکنش با SOX2OT منجر به کاهش میزان آن می گردد. آن ها پیشنهاد کردند که بیان بیش از حد miR-375 باعث کاهش هر دو مولکول SOX2 و SOX2OT می گردد.(۵۱) کاهش بیان SOX2OT و در ادامه افزایش بیان miR-375 در راستای تئوری سلول های بنیادی سرطانی در بروز سرطان معده می باشد.(۵۲و۵۳) ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که در بافت های سرطان معده میزان بیان SOX2OT افزایش می یابد، به طوریکه بیمارانی که میزان بیان پایین SOX2OT داشتند، در مقایسه

1. Long non coding RNAs

2. Ultra-concerved genomic region

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: تنظیم بیان LncRNA ها در سرطان معده

LncRNAs	Number of samples	Expression	LncRNAs	Number of samples	Expression
SOX2OT (54)	132GC	UP-regulation	HIF1A-AS2 (111)	83GC	UP-regulation
SPRY4-IT1 (67)	175GC	UP-regulation	UBC1 (112)	85GC	UP-regulation
LINC00152 (74)	79GC, 81controls	UP-regulation	TINCR (113)	80GC	UP-regulation
LSINCT-5 (81)	71	UP-regulation	UCA1 (114)	53GC	UP-regulation
KRT7-AS (83)	NA	UP-regulation	FENDRR (65)	158GC	Down-regulation
HOTTIP (85)	NA	UP-regulation	LET (69)	93GC	Down-regulation
H19 (97)	43GC, 34controls	UP-regulation	MEG3 (71)	72GC	Down-regulation
HOTAIR (98)	78GC	UP-regulation	FER1L4 (76)	61GC, 80control	Down-regulation
GAPLINC (99)	90GC	UP-regulation	GAS5 (77)	89GC	Down-regulation
MRUL (100)	40GC	UP-regulation	LOC100130476 (82)	121GC	Down-regulation
ANRIL (101)	120GC	UP-regulation	SNHG5 (84)	87GC, 23control	Down-regulation
GHET1 (102)	42GC	UP-regulation	NC Rupar (115)	138GC	Down-regulation
CCAT1 (103)	20GC	UP-regulation	Uc001lsz (116)	77GC	Down-regulation
HULC (104)	58GC	UP-regulation	BM742401 (117)	113GC	Down-regulation
MALAT1 (105)	150GC	UP-regulation	GACAT1 (118)	78GC	Down-regulation
ABHD11-AS1 (106)	75GC, 81controls	UP-regulation	AA174084 (119)	134GC, 127controls	Down-regulation
AC130710 (GACAT3) (107)	78GC	UP-regulation	GACAT2 (120)	107GC, 37controls	Down-regulation
SUMO1P3 (108)	96GC	UP-regulation	AC138128.1 (121)	94GC	Down-regulation
PVT-1 (109)	31GC	UP-regulation	AK058003 (122)	NA	Down-regulation
CARLo-5 (110)	NA	UP-regulation	LEIGC (123)	NA	Down-regulation

lncRNAs: Long non coding RNAs, GC: Gastric cancer, NA: Not available

با بیماران با میزان بیان بالای این مولکول بقای بهتری را نشان دادند. (۵۴) یانگ و همکاران با انجام مطالعه ای در سال ۲۰۱۵ با استفاده از ۵۷ بیمار گاستریتی آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* و ۲۲ فرد نرمال غیر آلوده نشان دادند که در بافت های آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* میزان بیان XLOC-014388 و XLOC-004122 کاهش می یابد و در مقابل افزایش بیان XLOC-005912، XLOC-004562 و XLOC-000620 را نشان دادند. بیان متفاوت LncRNA ها ممکن است نقش کلیدی در پاسخ ایمنی به *هلیکوباکترپیلوری* ایفا کند.(۵۵) میزرهی و همکاران در سال ۲۰۱۵ هیچ ارتباط معنی داری برای تغییر بیان CCAT1 و آلودگی با *هلیکوباکترپیلوری* مشاهده نکردند.(۴۹) ژیو و همکاران در سال ۲۰۱۵، بیان نابجای هشت LncRNA را در ۱۵۶ نمونه کلینیکی مورد بررسی قرار دادند. میزان بیان LINCOO473، n378726، XLOC-004787 و Ln345630 در ۶۷ بافت آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* در مقایسه با ۸۹ بافت منفی به لحاظ آلودگی با *هلیکوباکترپیلوری* کاهش محسوسی نشان داده بود. آنها هیچ تغییر معنی داری در میزان بیان XLOC-13370 n408024، و XLOC-005517 مشاهده نکردند.(۵۶) اما با این حال مطالعات زیادی در ارتباط با تغییر پروفایل بیانی LncRNA ها در بافت های آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* وجود ندارد. به منظور روشن شدن ارتباط LncRNA ها، *هلیکوباکترپیلوری* و مسیرهایی که منجر به سرطان معده می گردد، بایستی در آینده تحقیقات زیادی صورت گیرد.

LncRNA ها و نقش آنها در پیشرفت سرطان معده:

بیان نابجای LncRNA ها نقش مهمی را در بروز سرطان معده ایفا می کند.(۵۷) در جدول ۱ انواع LncRNA های درگیر در سرطان معده و تنظیم بیان آنها گزارش شده است. H19 به عنوان مهمترین بیومارکر برای تشخیص سرطان معده محسوب می شود. میزان بیان H19 در بیماران سرطان معده در مقایسه با گروه کنترل افزایش می یابد. این مولکول نقش مهمی را در تکثیر، متاستاز و تهاجم سلول های توموری از طریق مکانیسم های مختلفی از جمله پردازش miR-675 ایفا می کند. در واقع تنظیم مثبت H19 با تنظیم منفی p53 همراه است و H19 از این طریق در فرایند تومورزایی نقش دارد. بنابراین H19 دارای عملکرد آنکوژنی هست که افزایش میزان آن در چندین نوع دیگر سرطان مشاهده شده است. نتایج آزمایش های ریزآرایه[1] نشان داده است که بیان H19 در بافت های سرطانی ۸/۹۱ برابر افزایش می یابد.(۴۶) سایر مطالعات نیز به افزایش بیان H19 در سرم بیماران اشاره کرده و عنوان می کنند که این مولکول به عنوان مارکر تشخیصی زود هنگام سرطان معده با اختصاصیت ۷۲/۹٪ و حساسیت ۸۲/۹٪ می باشد.(۵۸) ژن H19 در کنار ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۲ (IGF2) قرار دارد. بیان دوآللی H19 باعث کاهش رشد جنین می شود و بیان دوآللی IGF2 باعث افزایش بیش از اندازه رشد می گردد.(۵۹) نوع دیگر از این مولکولها HOTAIR نامیده شده است

1. Micro array analysis

www.SID.ir

Archive of SID

که به تهاجم و متاستاز سلول های توموری کمک می کند .مهار بیان این مولکول می تواند روند تبدیل اپی تلیال به مزانشیم را معکوس کند و موجب سرکوب تهاجم از طریق مهار MMP1 و MMP3 می شود.(۶۰) بسیاری از مطالعات تاکید می کنند که بیان بالای HOTAIR با stage پیشرفته تومور، متاستاز گره لنفاوی و بقای ضعیف مرتبط است.(۶۱و۶۲) نتایج متاآنالیز انجام یافته در سال۲۰۱۴ نشان داد که بیان HOTAIR با متاستاز گره لنفاوی و تهاجم رگی ارتباط معنی داری دارد.(۶۳و۶۴) بیان FENDRR در بافت های سرطانی معده کاهش می یابد. این مولکول مهاجرت و تهاجم را از طریق مهار فیبرونکتین ۱ و MMP2/MMP9 سرکوب می کند.(۶۵) PVT1 باعث مهار بیان ژن های سرکوبگر تومور p15 و p16 می گردد و در نتیجه منجر به پیشرفت چرخه سلولی و تکثیر سلولی می گردد.(۶۶) SPRY4-IT1 باعث افزایش تکثیر سلولی و تشکیل کلنی شده و منجر به تهاجم سلولی از طریق افزایش بیان ژن های مرتبط با MMP و سایکلین D می گردد.(۶۷) در سال ۲۰۱۳ لینگ و همکاران نشان دادند که وجود پلی مورفیسم rs6983267 GG در ژن CCAT2 موجب افزایش بیان این رونوشت نسبت به ژنوتیپ rs6983267 TT می گردد. افزایش بیان CCAT2 باعث افزایش بیـان ژن MYC می گردد که منجر به افزایش بیان miR17HG و miR20a می شـــود و این دو مولکول نقش مهمی در بـروز فنوتیپ متاستازی ایفا می کننـد.(۶۸) LET نقش اصلی در سرکوب متاستاز دارد. بنابراین کاهش بیان آن نقش مهمی در بروز سرطان ایفا می کند.(۶۹) MEG3 جزء LncRNA های سرکوبگر تومور دسته بندی می شود که باعث مهار MDM2 تخریب کننده p53 می شود. بنابراین منجر به افزایش بیان p53 می شود و رونویسی از ژن های هدف p53 را تنظیم می کند.(۷۰) بیان MEG3 به وسیله miR-148a و با استفاده از DNMT1 تنظیم می شود که تکثیر سلول های سرطانی معده را مهار می کند.(۷۱و۷۲) تحقیقات در شـرایط in vitro نشان داده است که MALAT1 منجر به فعال شدن مسیرسیگنالی wnt می گردد و باعث تبدیل فنوتیپ اپیتلیـومی بـه حالت مزانشـیمی مـیگردد.(۷۳) مطالعات مختلف نشان داده است که میزان بیان LINC00152 در بافت سرطان معده در مقایسه با افراد سالم افزایش می یابد که می تواند دارای عملکرد آنکوژنی باشد. بیان بالای LINC00152 با عمق تهاجم ارتباط دارد. بیان این مولکول در مراحل اولیه و پیشرفته سرطان معده افزایش می یابد(۷۴و۷۵)، هر چند که برای روشن شدن عملکرد این مولکول نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده وجود دارد. مطالعه Liu و همکاران در سال ۲۰۱۴، کاهش بیان FER1L4 را در بیماران مبتلا به سرطان معده گزارش کردند. کاهش بیان این مولکول با درجه هیستولوژیکی، stage تومور و متاستاز لنفاوی مرتبط است و بنابراین این مولکول به عنوان سرکوبگر تومورعمل می نماید.(۷۶) نوع دیگر از LncRNA ها که در بافت های سرطانی دچار کاهش بیان می شود، GAS5 نامیده شده است که از طریق تنظیم E2F1 و بیان p21، تکثیر سلول های سرطانی را کاهش می دهد و منجر به آپوپتوز می گردد.(۷۷) تحقیقات نشان داده است که هر سه مولکول PTENP1 ،CUDR ،LSINCT-5، در سرم بیماران سرطانی در مقایسه با افراد سالم کاهش بیان نشان می دهند و به عنوان بیومارکرهای تشخیصی زود هنگام محسوب می شوند. هرچند که CUDR که UCA1 نیز نامیده می شود، در بافت های سرطانی دچار افزایش بیان می گردد و بنابراین به عنوان آنکوژن محسوب می شود.(۷۸و۷۹و۸۰) میزان بیان LSINCT-5 نیز در بافت های سرطانی افزایش می یابد و با داشتن عملکرد آنکوژنی باعث تکثیر سلولی می شود.(۸۱) LncRNA های GAS5، GAPLINC، CCAT1، MEG3، H19 و TUSC7 می توانند عملکرد های آنکوژنی یا سرکوبگر تومور را به ترتیب از طریق تعامل با P53 یا آنکوپروتئین c-Myc داشته باشند.(۴۷) جیو و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که LOC100130476 به عنوان یک LncRNA جدید، دارای عملکرد سرکوبگر تومور در آدنوکارسینوم کاردیای معده می باشد و متیلاسیون نابجای آن در جزایر CPG نزدیک نقطه آغاز رونویسی اگزون ۱، ممکن است نقش مهمی را در خاموش سازی این ژن داشته باشد. متیلاسیون نابجای LOC100130476 در بافت های سرطانی، منجر به کاهش تنظیم بیان این مولکول می گردد و می تواند به عنوان بیومارکری برای تشخیص سرطان معده و به ویژه سرطان کاردیای معده و پیش آگهی آن مورد استفاده قرار گیرد.(۸۲) هانگ و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که LncRNA آنتی سنس RNA KRT7-AS با تشکیل هیبرید RNA-RNA با KRT7 باعث حفاظت mRNA این مولکول در برابر آنزیم های RNase می گردد و با افزایش میزان بیان پروتیین keratin 7 باعث پیشروی سلول های سرطانی می شود. بیان بیشتر RNA KRT7-AS باعث تکثیر سلولی شده و تهاجم را ممکن می سازد. بنابراین این مولکول با افزایش بیان KRT7 باعث پیشروی سرطان می گردد. هانگ و همکاران، افزایش بیان KRT7-AS را در بافت های سرطانی در مقایسه با بافت های نرمال مجاور نشان دادند و گزارش کردند که این مولکول می تواند دارای رفتار آنکوژنی باشد.(۸۳) مطالعه ژائو و همکاران در سال ۲۰۱۶ منجر به شناسایی نقش SNHGs در پیشبرد سرطان معده گردید. بیان SNHG5 به طور قابل توجهی در سرطان معده کاهش می یابد و ارتباط معنی داری با تشکیل تومور، گره و متاستاز نشان می دهد. SNHG5 کلاسی از LncRNA ها است که تکثیر سلولهای سرطانی معده و متاستاز را در شرایط in vitro و in vivo سرکوب می کند. عملکرد SNHG5 از طریق تعامل با MTA2 می باشد که مانع انتقال MTA2 از سیتوپلاسم به هسته می شود. بیان بیشتر این مولکول منجر به افزایش میزان استیلاسیون H3 و P53 می گردد که نشان می دهد که این مولکول ممکن است از طریق به دام انداختن MTA2 در سیتوزول بر میزان استیلاسیون تاثیر گذارد. در نتیجه با شکل گیری مجدد هیستون ها و کمپلکس های داستیله کننده هیستونی (NuRD) تداخل می نماید. بنابراین SNHG5 یک تنظیم کننده مهم در پیشرفت سرطان معده از طریق به دام انداختن MTA2 در سیتوزول می باشد. ژائو و همکاران پیشنهاد کردند که SNHG5 ممکن است یک هدف درمانی جدید برای سرطان معده باشد.(۸۴) چانگ و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که HOTTIP به عنوان یک LncRNA آنکوژن در سرطان معده رفتار می کند. HOTTIP در بروز انواع مختلفی از سرطان ها نیز نقش ایفا می کند. بیان HOTTIP در رده های سلولی سرطان معده افزایش می یابد. کاهش تنظیم بیان HOTTIP در سلول های سرطانی معده باعث مهار تکثیر سلولی، مهاجرت و تهاجم می گردد و همچنین منجر به کاهش HOXA13 در رده های سلول های سرطانی معده می گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

HOXA13 در فنوتیپ های بدخیمی القا شده به وسیله HOTTIP نقش دارد. بیان HOTTIP و HOXA13 در بافت های سرطانی معده در مقایسه با بافت های غیر توموری افزایش می یابند.(۸۵) با توجه به اینکه هردو مولکول نقش مهمی را در پیشروی سرطان معده ایفا می کنند، بنابراین می توانند بینش جدیدی را برای درمان این بیماری ارایه دهند.

تنظیم پروفایل بیانی LncRNA ها با استفاده از روش های نوین ویرایش ژنوم:

سیستم های مبتنی بر نوکلئاز (که DNA ژنومی را مورد هدف قرار می دهند)، ابزار قدرتمندی برای شفاف سازی عملکرد LncRNA در هر دو شرایط in vitro و in vivo می باشند.(۸۶و۸۷) از خصوصیات فرایند ویرایش ژنومی از طریق سیستم CRISPR-CAS9 می توان به تولید آسان، کارآیی بالای هدف گیری و نیز امکان هدف گیری همزمان چندین ژن اشاره کرد.(۹۱-۸۸) این سیستم امروزه به طور سریع و کارآمدی جهت تولید حذف های نسبی یا کامل در LncRNA به کار گرفته می شود. (۹۲و۹۳) از طرف دیگر مهار بیان LncRNA از طریق واردسازی پیام های پلی آدنیلاسیون بین پروموتر و توالی LncRNA نیز صورت گرفته است. (۹۴) همچنین این سیستم توانایی بیان بیش از حد LncRNA از لوکوس اندوژنوس را بواسطه ورود یک پروموتر قوی به بالادست ژن و یا از طریق هدف گیری کمپلکس فعال کننده رونویسی دارا می باشد.(۹۵و۹۶) به نظر می رسد سیستم‌های مبتنی بر CRISPR-Cas9، نقش قابل ملاحظه ای در افزایش یا کاهش میزان بیان LncRNA دخیل در بیماری سرطان ایفا نموده و منجر به ایجاد روش های درمانی جدیدی شوند. لذا افزایش دانش پیرامون در زمنیه طراحی این نوع سیستم ها امری اجتناب ناپذیر می باشد.

نتیجه گیری:

سرطان معده جزء بیماری های چند عاملی محسوب می شود و می تواند در اثر وجود عوامل عفونی، محیطی و ژنتیکی ایجاد گردد. LncRNA ها، نقش مهمی را در تنظیم کارکردهای سلولی ایفا می کنند. این مولکول ها به شکل طبیعی در انواع سلول بیان می شوند و می توانند به عنوان انکوژن های تومورزا و یا ژن های سرکوب گر تومور عمل کنند و از طریق تنظیم چرخه سلولی و آپوپتوز، نقش مهمی در کنترل رشد سلول ها ایفا می کنند. افزایش یا کاهش بیان آنها می تواند منجر به ایجاد انواعی از بیماری ها، از جمله سرطان گردد. این مولکول ها می توانند به عنوان بیومارکرهای نوین در تشخیص یا به عنوان یک عامل پیش آگهی دهنده برای انواع مختلف سرطان ازجمله سرطان معده به کار برده شوند، بدون اینکه نیازی به استفاده از روش های تهاجمی باشد. با این حال برای شفاف سازی نقش تنظیمی این مولکول ها نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده می باشد. بنابراین استفاده از روش های نوین ویرایش ژنوم از جمله سیستم‌های مبتنی بر CRISPR-Cas9، می تواند در افزایش یا کاهش میزان بیان LncRNA های دخیل در بیماری سرطان نقش به سزایی ایفا کند. امید است با انجام تحقیقات گسترده در آینده بتوان گام بزرگی را با استفاده از این روش های نوین ویرایش ژنوم در درمان بیماری برداشت.

REFERENCES:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Chen K, Yang D, Li X, Sun B, Song F, Cao W, et al. Mutational landscape of gastric adenocarcinoma in Chinese: implications for prognosis and therapy. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:1107-12.
3. Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, Canedo P, Kaurah P, Mateus R, et al. Genetic screening for familial gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2004;2:51-64.
4. Uchino S, Noguchi M, Ochiai A, Saito T, Kobayashi M, Hirohashi S. p53 mutation in gastric cancer: a genetic model for carcinogenesis is common to gastric and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1993;54:759-64.
5. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
6. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003;107:113-8.
7. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-86.
8. Wroblewski LE, Peek RM, Jr., Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:713-39.
9. Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Mohammadi S, Zahri S, Bakhti FS, Feizi F et al. Relevance of *Helicobacter pylori* vacA 3'-end Region Polymorphism to Gastric Cancer. *Helicobacter* 2016;21:305-16.
10. Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi?Navid H, Safarnejad B. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin genotypes and preneoplastic lesions or gastric cancer risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;31:734-44.
11. Abdi E, Latifi-Navid S, Yazdanbod A, Zahri S. *Helicobacter pylori* babA2 Positivity Predicts Risk of Gastric Cancer in Ardabil, a Very High-Risk Area in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;17:733-8.
12. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12:861-74.
13. Jiang C, Chen X, Alattar M, Wei J, Liu H. MicroRNAs in tumorigenesis, metastasis, diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Cancer Gene Therapy* 2015;22:291-301.

www.SID.ir

Archive of SID

14. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med* 2012;4:143-59.

15. Effatpanah H, Yadegarazari R, Karami M, Majlesi A, Shabab N, Saidijam M. Expression Analysis of mir-21 and mir-221 in Cancerous Tissues from Iranian Patients with Gastric Cancer. *Iran Biomed J* 2015;19:188-93.

16. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009;10:155-9.

17. Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Duttagupta R, Willingham AT, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science* 2007;316:1484-8.

18. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012;489:101-8.

19. Willingham A, Orth A, Batalov S, Peters E, Wen B, Aza-Blanc P, et al. A strategy for probing the function of noncoding RNAs finds a repressor of NFAT. *Science* 2005;309:1570-3.

20. Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011;21:354-61.

21. Moran VA, Perera RJ, Khalil AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res* 2012;40:6391-400.

22. Bergmann JH, Spector DL. Long non-coding RNAs: modulators of nuclear structure and function. *Curr Opinion Cell Biol* 2014;26:10-8.

23. Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1-a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med* 2013;91:791-801.

24. 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. *Mol Cell* 2010;39:925-38.

25. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012;9:703-19.

26. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012;81:145-66.

27. Rinn JL, Euskirchen G, Bertone P, Martone R, Luscombe NM, Hartman S, et al. The transcriptional activity of human Chromosome 22. *Genes Dev* 2003; 15;17:529-40.

28. Shiraki T, Kondo S, Katayama S, Waki K, Kasukawa T, Kawaji H, et al. Cap analysis gene expression for high-throughput analysis of transcriptional starting point and identification of promoter usage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:15776-81.

29. Mortazavi A, Williams BA, McCue K, Schaeffer L, Wold B. Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq. *Nat Methods* 2008;5:621-8.

30. Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature* 2009;458:223-7.

31. Wei CL, Ng P, Chiu KP, Wong CH, Ang CC, Lipovich L, et al. 5' Long serial analysis of gene expression (LongSAGE) and 3' LongSAGE for transcriptome characterization and genome annotation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11701-06.

32. Dinger ME, Pang KC, Mercer TR, Mattick JS. Differentiating protein-coding and noncoding RNA: challenges and ambiguities. *PLoS Comput Biol* 2008;4:e1000176.

33. Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet* 2014;15:7-21.

34. Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell* 2013;152:1298-307.

35. Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA, Pauler FM, Ferguson-Smith AC, Feil R, et al. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science* 2008;322:1717-20.

36. Pandey RR, Mondal T, Mohammad F, Enroth S, Redrup L, Komorowski J, et al. Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation. *Mol Cell* 2008;32:232-46.

37. Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA, Pauler FM, Ferguson-Smith AC, Feil R, et al. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science* 2008;322:1717-20.

38. Mohammad F, Mondal T, Guseva N, Pandey GK, Kanduri C. Kcnq1ot1 noncoding RNA mediates transcriptional gene silencing by interacting with Dnmt1. *Development* 2010;137:2493-99.

39. Rossi S, Sevignani C, Nnadi SC, Siracusa LD, Calin GA. Cancer-associated genomic regions (CAGRs) and noncoding RNAs: bioinformatics and therapeutic implications. *Mamm Genome* 2008;19:526-40.

40. Di Gesualdo F, Capaccioli S, Lulli M. A pathophysiological view of the long non-coding RNA world. *Oncotarget* 2014;5:10976-96.

41. Xu S, Sui S, Zhang J, et al. Downregulation of long noncoding RNA MALAT1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K-AKT pathway in breast cancer. *Int jof Clin Exp Pathol* 2015;8:4881-91.

42. Ji Q, Liu X, Fu X, Zhang L, Sui H, Zhou L, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/?-catenin signal pathway. *PloS One* 2013;8:e78700.

43. Bejerano G, Pheasant M, Makunin I, Stephen S, Kent WJ,

www.SID.ir

Archive of SID

Mattick JS, et al. Ultraconserved elements in the human genome. *Science* 2004;304:1321-5.

44. 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. *Dev Cell* 2013;25:69-80.

45. Mohamed JS, Gaughwin PM, Lim B, Robson P, Lipovich L. Conserved long noncoding RNAs transcriptionally regulated by Oct4 and Nanog modulate pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Rna* 2010;16:324-37.

46. Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature* 2010;465:1033-8.

47. Li T, Mo X, Fu L, Xiao B, Guo J. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget* 2016;7:8601-12.

48. Yarmishyn AA, Kurochkin IV. Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers. *Front Genet* 2015;6:145.

49. Mizrahi I, Mazeh H, Grinbaum R, Beglaibter N, Wilschanski M, Pavlov V, et al. Colon Cancer Associated Transcript-1 (CCAT1) Expression in Adenocarcinoma of the Stomach. *J Cancer* 2015;6:105-10.

50. Ding L, Xu Y, Zhang W, Deng Y, Si M, Du Y, et al. MiR-375 frequently downregulated in gastric cancer inhibits cell proliferation by targeting JAK2. *Cell Res* 2010;20:784-93

51. Shafiee M, Aleyasin SA, Mowla SJ, Vasei M, Yazdanparast SA. The Effect of MicroRNA-375 Overexpression, an Inhibitor of Helicobacter pylori-Induced Carcinogenesis, on lncRNA SOX2OT. *Jundishapur JMicrob* 2016(In Press).

52. Belair C, Baud J, Chabas S, Sharma CM, Vogel J, Staedel C, et al. Helicobacter pylori interferes with an embryonic stem cell micro RNA cluster to block cell cycle progression. *Silence* 2011;2:2-7.

53. Kountouras J, Kapetanakis N, Zavos C, Polyzos SA, Romiopoulos I, Tsiaousi E, et al. Helicobacter pylori might contribute to cancer and/or bone marrow-derived stem cell-related gastrointestinal oncogenesis. *Oncogene* 2015;670:602.

54. Zhang Y, Yang R, Lian J, Xu H: LncRNA Sox2ot overexpression serves as a poor prognostic biomarker in gastric cancer. *Am J Translat Res* 2016; 8:5035-43.

55. Yang L, Long Y, Li C, Cao L, Gan H, Huang K, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA profile in human gastric epithelial cell response to *Helicobacter pylori*. *Jpn J Infect Dis* 2014;68:63-6.

56. Zhu H, Wang Q, Yao Y, Fang J, Sun F, Ni Y, et al. Microarray analysis of Long non-coding RNA expression profiles in human gastric cells and tissues with *Helicobacter pylori* Infection. *BMC Med Genomics* 2015;8:84.

57. Gu J, Li Y, Fan L, Zhao Q, Tan B, Hua K, Wu G: Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in stomach adenocarcinoma. *Oncotarget* 2017.

58. Zhou X, Yin C, Dang Y, Ye F, Zhang G. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer. *Scientific reports*. 2015;5:11516.

59. Frevel MA, Sowerby SJ, Petersen GB, Reeve AE. Methylation Sequencing Analysis Refines the Region of H19 Epimutation in Wilms Tumor. *J Biol Chem* 1999; 8:29331-40.

60. Wang C, Liu X, Chen Z, Huang H, Jin Y, Kolokythas A, et al. Polycomb group protein EZH2-mediated E-cadherin repression promotes metastasis of oral tongue squamous cell carcinoma. *Mol Carcinog* 2013;52:229-36.

61. Endo H, Shiroki T, Nakagawa T, Yokoyama M, Tamai K, Yamanami H, et al. Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer. *PloS One* 2013;8:e77070.

62. Hajjari M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M, Zeinoddini M. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues. *Med Oncol* 2013;30:1-4.

63. Zhang S, Chen S, Yang G, Gu F, Li M, Zhong B, et al. Long noncoding RNA HOTAIR as an independent prognostic marker in cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e105538.

64. Xu ZY, Yu QM, Du YA, Yang LT, Dong RZ, Huang L, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2013;9:587-97.

65. Xu Tp, Xia R, Liu Xx, Liu XX, Sun M, Yin L,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. *J Hematol Oncol* 2014;7:1-7.

66. Kong R, Zhang Eb, Yin Dd, You LH, Xu TP, Chen WM, et al. Long noncoding RNA PVT1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16. *Mol Cancer*. 2015;14:2-14.

67. Peng W, Wu G, Fan H, Wu J, Feng J. Long noncoding RNA SPRY4-IT1 predicts poor patient prognosis and promotes tumorigenesis in gastric cancer. *Tumor Biol* 2015;36:6751-8.

68. Ling H, Spizzo R, Atlasi Y. CCAT2, a novel non-coding RNA mapping to 8q24, underlies. *Genoe Res* 2013; 23:1446-61.

69. Yang F, Huo X-s, Yuan S-x, Zhang L, Zhou W-p, Wang F, et al. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis. *Mol Cell* 2013;49:1083-96.

70. Zhou Y, Zhong Y, Wang Y, Zhang X, Batista DL, Gejman

www.SID.ir

Archive of SID

R, et al. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *J Biol Chemist* 2007;282:24731-42.

71. Sun M, Xia R, Jin F, Xu T, Liu Z, De W, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *Tumor Biol* 2014;35:1065-73.

72. Yan J, Guo X, Xia J, Shan T, Gu C, Liang Z, et al. MiR-148a regulates MEG3 in gastric cancer by targeting DNA methyltransferase 1. *Med Oncol* 2014;31:1-7.

73. Wang J, Su L, Chen X, Li P, Cai Q, Yu B, et al. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2014;68:557-64.

74. Pang Q, Ge J, Shao Y, Sun W, Song H, Xia T, et al. Increased expression of long intergenic non-coding RNA LINC00152 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumor Biol* 2014;35:5441-7.

75. Li Q, Shao Y, Zhang X, Zheng T, Miao M, Qin L, et al. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer. *Tumor Biol* 2015;36:2007-12.

76. Liu Z, Shao Y, Tan L, Shi H, Chen S, Guo J. Clinical significance of the low expression of FER1L4 in gastric cancer patients. *Tumor Biol* 2014;35:9613-7.

77. Sun M, Jin Fy, Xia R, Kong R, Li J, Xu T, et al. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer* 2014;14:319.

78. Zheng Q, Wu F, Dai WY, Dai WY, Zheng DC, Zheng C, et al. Aberrant expression of UCA1 in gastric cancer and its clinical significance. *Clin Transl Oncol* 2015;17:640-6.

79. Lin XC, Zhu Y, Chen WB, Lin LW, Chen DH, Huang JR, et al. Integrated analysis of long non-coding RNAs and mRNA expression profiles reveals the potential role of lncRNAs in gastric cancer pathogenesis. *Int J oncol* 2014;45:619-28.

80. Dong L, Qi P, Xu MD, Ni SJ, Huang D, Xu QH D, et al. Circulating CUDR, LSINCT?5 and PTENP1 long noncoding RNAs in sera distinguish patients with gastric cancer from healthy controls. *Int J Cancer* 2015; 137:1128-35.

81. Xu MD, Qi P, Weng WW, Shen XH, Ni SJ, Dong L, et al. Long non-coding RNA LSINCT5 predicts negative prognosis and exhibits oncogenic activity in gastric cancer. *Medicine* 2014;93:e303.

82. Guo W, Dong Z, Shi Y, Liu S, Liang J, Guo Y, et al. Methylation-mediated downregulation of long noncoding RNA LOC100130476 in gastric cardia adenocarcinoma. *Clin Exp metastasis* 2016; 33:497-508.

83. Huang B, Song JH, Cheng Y, Abraham JM, Ibrahim S, Sun Z, et al. Long non-coding antisense RNA KRT7-AS is activated in gastric cancers and supports cancer cell progression by increasing KRT7 expression. *Oncogene* 2016;35:4927-36.

84. Zhao L, Guo H, Zhou B, Feng J, Li Y, Han T, et al. Long noncoding RNA SNHG5 suppresses gastric cancer progression by trapping MTA2 in the cytosol. *Oncogene* 2016;35:5770-80.

85. Chang S, Liu J, Guo S, He S, Qiu G, Lu J, et al. HOTTIP and HOXA13 are oncogenes associated with gastric cancer progression. *Oncol Rep* 2016;35:3577-85.

86. Miller JC, Holmes MC, Wang J, Guschin DY, Lee YL, Rupniewski I, et al. An improved zinc-finger nuclease architecture for highly specific genome editing. *Nat Biotechnol* 2007;25:778-85.

87. Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature* 2012;482:331-8.

88. Ding Q, Regan SN, Xia Y, Oostrom LA, Cowan CA, Musunuru K. Enhanced efficiency of human pluripotent stem cell genome editing through replacing TALENs with CRISPRs. *Cell Stem Cell* 2013;12:393-4.

89. Hwang WY, Fu Y, Reyon D, Maeder ML, Tsai SQ, Sander JD, et al. Efficient genome editing in zebrafish using a CRISPR-Cas system. *Nat Biotechnol* 2013;31:227-9.

90. Chang N, Sun C, Gao L, Zhu D, Xu X, Zhu X, et al. Genome editing with RNA-guided Cas9 nuclease in zebrafish embryos. *Cell Res* 2013;23:465-72.

91. Wang H, Yang H, Shivalila CS, Dawlaty MM, Cheng AW, Zhang F, et al. One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell* 2013;153:910-8.

92. Ho TT, Zhou N, Huang J, Koirala P, Xu M, Fung R, et al. Targeting non-coding RNAs with the CRISPR/Cas9 system in human cell lines. *Nucleic Acids Res* 2014; 43:e17.

93. Han J, Zhang J, Chen L, Shen B, Zhou J, Hu B, et al. Efficient in vivo deletion of a large imprinted lncRNA by CRISPR/Cas9. *RNA Biol* 2014;11:829-35.

94. Eiβmann M, Gutschner T, H?mmerle M, Günther S, Caudron-Herger M, Groβ M, et al. Loss of the abundant nuclear non-coding RNA MALAT1 is compatible with life and development. *RNA Biol* 2012;9:1076-87.

95. Xiang J-F, Yin Q-F, Chen T, Zhang Y, Zhang X-O, Wu Z, Zhang S, et al. Human colorectal cancer-specific CCAT1-L lncRNA regulates long-range chromatin interactions at the MYC locus. *Cell research* 2014;24:513-31.

96. Konermann S, Brigham MD, Trevino AE, Joung J, Abudayyeh OO, Barcena C, et al. Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex. *Nature* 2014.

97. Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Shoda K, et al. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2013;33:3185-93

www.SID.ir

Archive of SID

98. Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer* 2014;13:92.

99. Hu Y, Wang J, Qian J, Kong X, Tang J, Wang Y, et al. Long noncoding RNA GAPLINC regulates CD44-dependent cell invasiveness and associates with poor prognosis of gastric cancer. *Cancer Res* 2014;74:6890-902.

100. Wang Y, Zhang D, Wu K, Zhao Q, Nie Y, Fan D. Long noncoding RNA MRUL promotes ABCB1 expression in multidrug-resistant gastric cancer cell sublines. *Mol Cell Biol* 2014;34:3182-93.

101. Lin XC, Zhu Y, Chen WB, Lin LW, Chen DH, Huang JR, et al. Integrated analysis of long non-coding RNAs and mRNA expression profiles reveals the potential role of lncRNAs in gastric cancer pathogenesis. *Int J Oncol* 2014;45:619-28.

102. Yang F, Xue X, Zheng L, Bi J, Zhou Y, Zhi K, et al. Long non?coding RNA GHET1 promotes gastric carcinoma cell proliferation by increasing c-Myc mRNA stability. *FEBS J* 2014;281:802-813.

103. Yang F, Xue X, Bi J, Zheng L, Zhi K, Gu Y, et al. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:437-45.

104. Zhao Y, Guo Q, Chen J, Hu J, Wang S, Sun Y. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation. *Oncol Rep* 2014;31:358-64.

105. Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K, Toden S, Saigusa S, Tanaka K, et al. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis. *Carcinogenesis* 2014;35:2731-9.

106. Lin X, Yang M, Xia T, Guo J. Increased expression of long noncoding RNA ABHD11-AS1 in gastric cancer and its clinical significance. *Med Oncol* 2014;31:42.

107. Xu C, Shao Y, Xia T, Yang Y, Dai J, Luo L, et al. lncRNA-AC130710 targeting by miR-129-5p is upregulated in gastric cancer and associates with poor prognosis. *Tumor Biol* 2014;35:9701-6.

108. Mei D, Song H, Wang K, Lou Y, Sun W, Liu Z, et al. Upregulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association. *Med Oncol* 2013;30:709.

109. Ding J, Li D, Gong M, Wang J, Huang X, Wu T, et al. Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2014;7:1625-30.

110. Zhang Y, Ma M, Liu W, Ding W, Yu H. Enhanced expression of long noncoding RNA CARLo-5 is associated with the development of gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:8471-79.

111. Chen Wm, Kong R, Xu Tp, Zhang Eb, Xia R, Sun M, et al. Antisense long noncoding RNA HIF1A-AS2 is upregulated in gastric cancer and associated with poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1655-62.

112. Hu Y, Pan J, Wang Y, Li L, Huang Y. Long noncoding RNA linc-UBC1 is negative prognostic factor and exhibits tumor pro-oncogenic activity in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8:594-600.

113. Xu T, Liu X, Xia R, Yin L, Kong R, Chen W, et al. SP1-induced upregulation of the long noncoding RNA TINCR regulates cell proliferation and apoptosis by affecting KLF2 mRNA stability in gastric cancer. *Oncogene* 2015;34:5648-61.

114. Qian Y, Liu D, Cao S, Tao Y, Wei D, Li W, Li G, Pan X, Lei D, et al. Upregulation of the long noncoding RNA UCA1 affects the proliferation, invasion, and survival of hypopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer* 2017;16:68.

115. Liu L, Yan B, Yang Z, Zhang X, Gu Q, Yue X. ncRuPAR inhibits gastric cancer progression by down-regulating protease-activated receptor-1. *Tumour Biol* 2014;35:7821-9.

116. Song H, Sun W, Ye G, Ding X, Liu Z, Zhang S, et al. Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances. *J Transl Med* 2013;11:225.

117. Park SM, Park SJ, Kim HJ, Kwon OH, Kang TW, Sohn HA, et al. A known expressed sequence tag, BM742401, is a potent lincRNA inhibiting cancer metastasis. *Exp Mol Med* 2013;45:e31.

118. Xiao B, Guo J. Long noncoding RNA AC096655.1-002 has been officially named as gastric cancer-associated transcript 1, GACAT1. *Tumour Biol* 2013;34:3271.

119. Shao Y, Ye M, Jiang X, Sun W, Ding X, Liu Z, et al. Gastric juice long noncoding RNA used as a tumor marker for screening gastric cancer. *Cancer* 2014;120:3320-8.

120. Shao Y, Chen H, Jiang X, Chen S, Li P, Ye M, et al. Low expression of lncRNA-HMlincRNA717 in human gastric cancer and its clinical significances. *Tumour Biol* 2014;35:9591-5.

121. Chen X, Sun J, Song Y, Gao P, Zhao J, Huang X, et al. The novel long noncoding RNA AC138128.1 may be a predictive biomarker in gastric cancer. *Med Oncol* 2014;31:262.

122. Stein LD. Human genome: end of the beginning. *Nature* 2004;431:915-916.

123. Han Y, Ye J, Wu D, et al. LEIGC long non-coding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer* 2014;14:932.

www.SID.ir