LncRNA های دخیل در مسیر گذار از اپی‌تلیال به مزانشیم (EMT) به‌عنوان بیومارکرهای جدید در گلیوبلاستوما: *یک مقاله مروری*

سیما روائی[1]، فاطمه رجب‌پور[1]، مینا تبریزی[1*]، علیرضا خوش‌نویسان[2]

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی.
تلفن: ۸۸۹۵۳۳۰۵-۰۲۱
E-mail: tabrizi@tums.ac.ir

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۱۶ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۳ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۷/۰۱

گلیوما یکی از انواع تومورهای مغزی شایع است که در حالت تهاجمی پیش‌آگهی بسیار ضعیفی دارد و نرخ بقای بیماران فقط چند ماه است. با این وجود، هنوز مسیر مولکولی پدیدآورنده تهاجم در تومورهای بدخیم گلیوما به روشنی مشخص نگردیده است. تصور می‌گردد که همچون سرطان‌های دیگر، تومورهای مغزی نیز از راه مسیر گذار از اپی‌تلیال به مزانشیم (EMT) به بافت‌های دیگر مهاجرت و متاستاز نمایند. مطالعات نشان داده‌اند که پدیده EMT و رگ‌زایی می‌تواند در مهاجرت تومورهای مغزی به سایر نقاط مغز و همچنین بافت‌های اطراف کمک‌کننده باشد. EMT توسط سه خانواده ژنی کنترل می‌شود که شامل SNAIL، TWIST و ZEB هستند. طی پدیده EMT، بیان ژن‌های مرتبط با اپی‌تلیال خاموش می‌شود و بیان ژن‌های مرتبط با بافت مزانشیمی افزایش می‌یابد. بدین ترتیب، سلول‌ها خاصیت بافت مزانشیمی را کسب نموده و برای تهاجم و متاستاز آماده می‌گردند. از طرفی، به تازگی به نقش RNA های غیرکدکننده بلند (lncRNA ها) در تنظیم بیان ژن‌های دخیل در مسیرهای مولکولی مهمی همچون آپوپتوز، تکثیر، تهاجم و مهاجرت در پیشرفت و متاستاز سرطان، توجه زیادی معطوف گردیده است. تداخل در تنظیم بیان ژن‌های دخیل در هر یک از این مسیرهای مولکولی، به طرق مختلف، منجر به سرطان می‌گردد. درک و شناسایی lncRNA های دخیل در تومورزایی و تهاجم تومورهای مغزی ضمن کمک به شناسایی بهتر سازوکارهای مولکولی متاستاز در گلیوما، می‌توانند به‌عنوان بیومارکر در تشخیص، پیش‌آگهی، درمان و تعیین مقاومت به دارو در گلیوما نیز موثر باشند. از این‌رو، در این مطالعه مروری مهمترین lncRNA های دخیل در EMT در گلیوما مورد بررسی قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: بیومارکر، گذار از اپیتلیال به مزانشیم، گلیوبلاستوما، آرِاِنایِ بلند غیر کدکننده.

گلیوما (Glioma) شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع تومور مغزی و تومور اولیه دستگاه عصبی مرکزی است. سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۱۶ آن را براساس ویژگی‌های تهاجمی به چهار دسته طبقه‌بندی نموده است. نوع چهارم (IV) تهاجمی‌ترین و کشنده‌ترین نوع گلیوما است و به‌نام گلیوبلاستوما یا GBM شناخته می‌شود و در عین حال ۷۰٪ موارد تشخیص گلیوما را به خود اختصاص می‌دهد.

متوسط نرخ بقا در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما، ۱۵ ماه است.[1] با وجود نرخ کشندگی بالا، هنوز درمان قطعی نداشته و هم‌اکنون درمان استاندارد برای گلیوما شامل درمان ترکیبی برداشت توده با عمل جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی است. افزون بر تکثیر سریع، سطح تهاجم وسیع و ایجاد مقاومت به درمان در تومور گلیوبلاستوما، پیش‌آگهی بیماری نیز بسیار ضعیف است. از طرفی، اطلاعات ما پیرامون بیماری‌زایی و سازوکارهای مولکولی بسیار محدود است و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

از این‌رو امکان راه‌اندازی تست‌های تشخیصی در فواصل زمانی منظم و ارزیابی و نظارت بر وضعیت سلامتی بیماران در طول فرایند درمان وجود ندارد.[۲و۳] برای رسیدن به این اهداف مهم، نیاز به بررسی عملکرد ژن‌های موثر بر تکثیر و تهاجم تومور، ارزیابی آن‌ها با روش‌ها و تکنیک‌های مناسب و در نهایت تایید آن‌ها به‌عنوان بیومارکر داریم.[۱]

یکی از مهمترین مسیرهای مولکولی موثر در ایجاد متاستاز، مسیر گذار از اپی‌تلیال به مزانشیم (EMT) است که طی آن سلول‌های اپی‌تلیال تحت تاثیر برخی تغییرات مولکولی و فنوتیپی قرار می‌گیرد و توانایی متاستاز پیدا می‌کنند.[۴]

طی EMT، تغییراتی در اتصالات و قطبیت سلولی در بافت اپی‌تلیال رخ می‌دهد که این تغییرات برای مهاجرت سلول‌ها طی پدیده تهاجم ضروری هستند.[۵] شایان ذکر است که با وجود مطالعات بسیار، مسیر مولکولی EMT در گلیوبلاستوما تاکنون به روشنی مشخص نگردیده است و دانشمندان همچنان به‌دنبال اهداف مولکولی روشن‌کننده مسیر EMT در گلیوبلاستوما هستند. از این‌رو، جهت یافتن اهداف مولکولی مناسب، ژن‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.[۶]

برخلاف گذشته که عموم دانشمندان بر این باور بودند که بخش غیر کدکننده ژنوم، از نظر عملکردی، نقش مهمی نداشته و از این‌رو آن را DNA بی‌مصرف می‌خواندند، امروزه می‌دانیم که ژن‌های غیر کدکننده نقش‌های بسیار مهمی در تنظیم بیان سایر ژن‌ها در مراحل مختلف ایفا می‌کنند و به این ترتیب، به‌طور وسیعی مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند.

دسته‌ای از ژن‌های غیر کدکننده به lncRNA ها یا RNA های بلند غیر کدکننده معروف هستند و به تازگی به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان بیومارکرهای مولکولی در سرطان‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته و تایید شده‌اند. این ژن‌ها می‌توانند بر رونویسی و تنظیمات اپی‌ژنتیکی و سرطان موثر باشند. همچنین می‌توانند از راه تاثیر بر تکثیر، تهاجم، مهاجرت و آپوپتوز در پیشرفت و متاستاز سرطان ایفای نقش کنند.[۷]

با توجه به توضیحات بالا، می‌توان lncRNA هایی که تا به امروز در گلیوبلاستوما مورد بررسی قرار گرفته‌اند و بر پدیده EMT و ایجاد تهاجم در گلیوبلاستوما نیز موثر هستند را در قالب یک مطالعه مروری جمع‌آوری نمود. از این lncRNA ها می‌توان جهت انجام مطالعات مناسب به‌منظور تایید آن‌ها به‌عنوان بیومارکرهای مناسب تشخیصی، پیش‌آگهی و درمانی در گلیوبلاستوما استفاده نمود.

۱- گلیوما، اهمیت و چالش‌ها: گلیوما شامل ۲۸٪ تمامی تومورهای اولیه و حدود ۸۰٪ تومورهای مغزی بدخیم می‌شود.[۱]

علایم بالینی گلیوما سیستماتیک و مربوط به کل بدن است و شامل استفراغ، از دست دادن بینایی، اسپاسم و سایر تغییرات ذهنی و عاطفی می‌شود. هنوز شواهدی مبنی بر توارثی بودن گلیوما وجود ندارد به همین دلیل غربالگری و تشخیص آن دشوار است.[۸و۹]

سازمان بهداشت جهانی گلیوما را از نظر بافت‌شناسی به درجات I تا VI تقسیم‌بندی کرده که این درجات مربوط به میزان بدخیمی و حالت تهاجمی آن‌ها است. درجه یک گلیوما در کودکان دیده می‌شود و غالبا تهاجمی نیست. درجه دو، از نوع منتشر بوده و می‌تواند به درجات سه و چهار تبدیل شود. در تومور درجه سه، سلول‌ها تمایز خود را از دست می‌دهند و همانند یک سلول غیرمتمایز، تکثیر سریع می‌یابند و در این سطح سلول‌های توموری شروع به نمایش خصوصیات تهاجمی و متاستاز می‌کنند.

تهاجمی‌ترین، کشنده‌ترین و شایع‌ترین نوع، درجه چهار یا گلیوبلاستوما بوده که به GBM معروف است و حدود ٤٥٪ از همه انواع گلیوما را شامل می‌شود. نفوذ وسیع سلول‌های توموری گلیوما به بافت سالم مغز، مسئول عمده پیش‌آگهی ضعیف گلیوبلاستوما و دشواری در یافتن درمان است. خط اول درمان استاندارد برای بیماران تازه تشخیص داده شده، روش ترکیبی عمل جراحی، رادیوتراپی به‌همراه تموزولامید (Temozolamide) است، که همیشه نتیجه‌بخش نبوده و حتی با وجود این اقدامات، میانگین بقا در بیماران گلیوبلاستوما کمتر از ۱۵ ماه است.[۱]

در سال‌های اخیر، روش‌های درمانی جدید همچون ایمنی درمانی و مهارگرهای رگ‌زایی نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. اما چون سازوکارهای بیماری‌زایی و توسعه گلیوبلاستوما مشخص نیست، این روش‌ها نمی‌توانند گلیوبلاستوما را درمان کنند.[۲و۳]

افزون بر این، جهت درمان و تایید تشخیص، برداشت تومور با عمل جراحی و متعاقب آن، بررسی آسیب‌شناسی توده سرطانی خارج شده، الزامی است. اما جراحی روشی تهاجمی است. در نتیجه به‌علت فقدان روش تشخیصی و درمانی غیرتهاجمی برای گلیوبلاستوما، نیاز فوری به روشن کردن مسیرهای مولکولی موثر بر توسعه گلیوبلاستوما

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

در جهت تعیین بیومارکرهای جدید تشخیصی و درمانی بالقوه احساس می‌شود.[۱]

در دهه اخیر، پیشرفت‌های حوزه ژنتیک مولکولی امکان افزودن مارکرهای مولکولی به روش تشخیص سنتی تومورهای مغزی را تسهیل نموده است. در سال ۲۰۱۶، سازمان بهداشت جهانی، برای اولین بار، در چهارمین نسخه اصلاح شده طبقه‌بندی تومورهای سیستم عصبی مرکزی، تشخیص مولکولی را در معیارهای تشخیصی تومورهای مغزی اعمال نمود.[۱۰]

در سیستم تشخیصی امروز، وضعیت جهشی ژن ایزوسیترات دهیدروژناز (Isocitrate dehydrogenase) یا IDH1/2 نقش مهمی را در تشخیص گلیومای منتشر (تومور گلیومای درجه دو) بزرگسالان ایفا می‌کند. علاوه بر جهش IDH1/2، حذف هم‌زمان در جایگاه‌های 1p و 19q ژنوم، جهت تشخیص اولیگودندروگلیوما (Oligodendroglioma) (تومور گلیومای درجه دو)، فارغ از وضعیت هیستولوژی تومور، لازم و کافی است. در حقیقت، در بین تومورهایی با جهش در IDH1/2، حذف هم‌زمان 1p/19q مارکر اصلی جهت تشخیص اولیگودندروگلیوما و تمایز آن از آستروسیتوما (Astrocytoma) است.

مرکز اطلاع از رویکردهای مولکولی و عملی جهت طبقه‌بندی تومورهای دستگاه عصبی مرکزی یا cIMPACT-NOW به‌منظور راه‌اندازی سازوکاری جهت ارزیابی و پیشنهاد تغییراتی برای طبقه‌بندی‌های جدید تومورهای مغزی تاسیس شده است.

cIMPACT-NOW از سال ۲۰۱۶ تا سال ۲۰۱۹ چهار مرتبه به‌روزرسانی شده است. این مرکز از تغییرات FGFR1 و نیز تغییرات دیگری در مسیر MAPK، جهش در BRAF، نوآرایی در MYBL1 و جهش ATRX/p53 در تشخیص گلیومای منتشر بهره برده است.[۱۱] علاوه بر موارد گفته شده ژن‌های دیگری نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند، همچون PAK1 که در مرگ و بقای سلولی، تهاجم و مهاجرت سلول‌های توموری گلیوما موثر است.[۱۲و۱۵]

این مطالب بر اهمیت توجه به تغییرات مولکولی در طبقه‌بندی، تشخیص و درمان گلیوبلاستوما بیش از پیش تاکید کرده و قابلیت این ژن‌ها را در استفاده از آن‌ها به‌عنوان بیومارکرهای پیش‌آگهی، تشخیصی و درمانی نمایان می‌سازد. از جمله مسیرهای مولکولی مهم دخیل در تومورزایی مسیر گذار از اپی‌تلیال به مزانشیم است.

۱- مسیر گذار از اپی‌تلیال به مزانشیم: در رخداد سرطان مسیرهای مولکولی زیادی موثر هستند. یکی از مهمترین این مسیرها، EMT است.[۱۶] در سال‌های اخیر مشخص شده است که EMT یکی از مهمترین سازوکارهای مولکولی مرتبط با توسعه گلیوما می‌باشد.[۱۷و۱۸]

طی فرایند EMT، سلول‌های اپی‌تلیال تحت تاثیر برخی تغییرات مولکولی و فنوتیپی قرار گرفته و توانایی متاستاز پیدا می‌کنند.[۴] این تغییرات منجر به مهار فنوتیپ اپی‌تلیال و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با ویژگی‌های بافت مزانشیمی سلول‌ها می‌شود.[۵]

برخلاف سلول‌های بافت اپی‌تلیالی، سلول‌های بافت مزانشیمی، اتصالات بین سلولی ندارند یا بسیار ضعیف است و اسکلت سلولی آن از جنس فیلامنت حد واسط ویمنتین (Vimentin) است.[۱۹] طی مسیر EMT، اتصالات سلولی و قطبیت راسی-قائده‌ای از بین می‌رود ولی قطبیت جلویی-پشتی شکل می‌گیرد که برای مهاجرت سلول‌ها طی پدیده تهاجم ضروری است. همچنین بیان ژن‌های سلول‌های اپی‌تلیال به نفع فنوتیپ سلول‌های مزانشیمی کاهش و سپس ژن‌های اصلی در مسیر EMT افزایش بیان می‌یابند.[۱۶و۱۹]

طبق شکل ۱، تغییرات بیانی مرتبط با مهار بیان فنوتیپ اپی‌تلیالی و فعال کردن فنوتیپ مزانشیمی، نیازمند تنظیم‌کننده‌های اصلی شامل فاکتورهای رونویسی SNAIL، TWIST و ZEB یا zinc-finger E box است.[۱۶و۲۰]

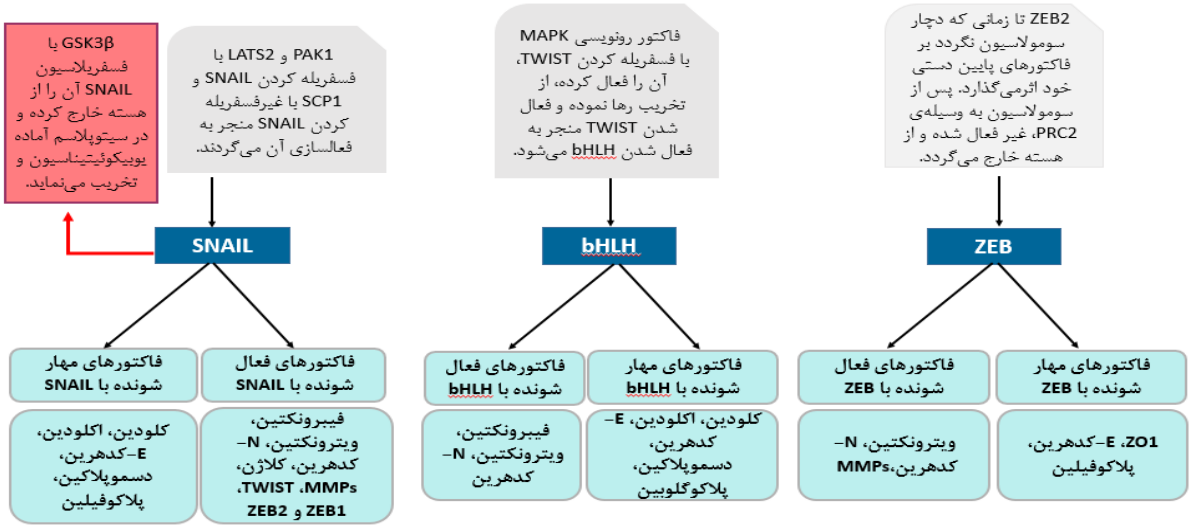
این فاکتورهای رونویسی تحت تاثیر تغییرات پس از ترجمه (PTM) همچون فسفریلاسیون و سومولاسیون (Sumoylation) قرار می‌گیرند. بیان این ژن‌ها در مراحل ابتدایی فرایند EMT رخ داده و نقش مهمی در رشد و تکامل، فیبروز و سرطان ایفا می‌کنند.[۱۶] هر یک می‌توانند در قالب یک مسیر پیام‌رسانی مشخص، منجر به کاهش یا افزایش بیان ژن‌های پایین دست خود گردند و از این طریق، فرایند EMT را تنظیم می‌کنند.[۱۹]

آخرین مرحله در پدیده EMT، کاهش شدید در سطح بیان E-کدهرین است که با افزایش فاکتورهای رونویسی مهم دخیل در مهار بیان E-کدهرین همچون SNAIL، SLUG و ZEB1 به وقوع می‌پیوندد.[۱۶و۱۹و۲۱]

۲-۱: فاکتورهای رونویسی موثر در مسیر گذار از اپی‌تلیال به مزانشیمی

۲-۱-۱: فاکتورهای رونویسی SNAIL: پروتئین SNAIL در مهره‌داران سه نوع است که دو تا از آن‌ها یعنی SNAIL1 و SNAIL2

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]



شکل ۱: چگونگی تنظیم سه فاکتور SNAIL، ZEB و bHLH که بازیگران اصلی مسیر EMT هستند و نوع اثر آن‌ها بر فاکتورهای پایین دست خود، در شکل به نمایش گذاشته شده است.[۱۶]

که به‌ترتیب به نام‌های SNAIL و SLUG نیز شناخته می‌شوند، در مهار ژن‌های اپی‌تلیالی، فعال شدن ژن‌های مزانشیمی و ایجاد پدیده EMT موثرند. این ژن‌ها از طریق موتیف انگشت روی (zinc finger motif) در انتهای C خود به سکانس E Box پروموتر ژن E–کدهرین متصل می‌شوند و PRC2 به‌کار گرفته می‌شود و با فعال شدن واسطه‌های مختلف، هیستون‌های H3K4، H3K27 و H3K9 متیله و استیله می‌شوند. متیله شدن H3K27 و H3K9 باعث مهار بیان ژن E–کادهرین و متیلاسیون H3K4 و استیلاسیون H3K9 باعث بیان این ژن می‌گردد.

این حالت دوگانه در فعال و مهار شدن ژن، منجر به فعال شدن ژن در زمان‌های مشخص و مهار آن در نبود سیگنال‌های تمایزی می‌شود. همچنین این پدیده به برگشت‌پذیر بودن پدیده EMT دلالت دارد. SNAIL به نوبه خود می‌تواند مسیر MAPK، SMAD3 و SMAD4 را فعال کند که این کمپلکس، بیان E–کدهرین و آکلودین را با کمک مسیر TGFβ مهار می‌کند. به این ترتیب به شکل‌گیری EMT کمک می‌کند.[۱۶]

۲–۱–۲: فاکتورهای رونویسی خانواده ZEB: دو فاکتور رونویسی ZEB1 و ZEB2 در مهره‌داران وجود دارند که به توالی تنظیمی ژن‌ها در E-BOX متصل می‌گردند و می‌توانند رونویسی را فعال یا غیر فعال کنند.

غیر فعال‌سازی رونویسی با یا بدون به‌کارگیری کمک مهارگری به‌نام پروتئین CTEB صورت می‌گیرد. ZEB1 همچنین می‌تواند در قالب یک فاکتور رونویسی فعال‌کننده با اتصال به یک کمک فعال‌گر رونویسی به نام PCAF ایفای نقش کند. همچنین ZEB1 می‌تواند LSD1 را به‌کار بگیرد و در ایجاد پدیده EMT موثر باشد.[۱۶]

ZEB1، در مراحل اولیه متاستاز فعال است و منجر به مهاجرت تومور به نواحی اطراف و پخش شدن آن می‌گردد.[۲۲] بنابراین ZEB نیز همانند SNAIL و TWIST هم در نقش فعال‌کننده رونویسی و هم مهارکننده آن عمل و با مهار برخی اتصالات و قطبیت در سلول‌های اپی‌تلیالی و فعال کردن ژن‌های مزانشیمی، در ایجاد EMT ایفای نقش می‌کند. ZEB منجر به بیان SNAIL و متعاقبا SNAIL نیز منجر به بیان ZEB1 می‌شود. ازطرفی، TWIST1 در برانگیختن ZEB1 به کمک SNAIL می‌آید. مسیرهای سیگنالینگ TGFβ، WNT و RAS-MAPK نیز فعال می‌شوند.[۱۶]

۲–۱–۳: فاکتورهای رونویسی bHLH: این فاکتورهای رونویسی ساختار مارپیچ–لوپ–مارپیچ دارند که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی تمایز

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

شناخته می‌شوند، مانند E12، E47، TWIST1 و TWIST 2 که نقش اصلی در پیشرفت EMT دارند. همانند SNAIL، TWIST نیز باعث کاهش بیان برخی ژن‌های اپی‌تلیالی و افزایش بیان ژن‌های مزانشیمی می‌شود.

در سلول‌های سرطانی، TWIST مستقل از SNAIL، منجر به کاهش بیان E–کدهرین و افزایش بیان N–کدهرین می‌گردد. به این ترتیب که با بهره‌گیری از متیل ترانسفراز SET8 منجر به مونو متیله شدن H4K20 و مهار پروموتر E–کدهرین و فعال شدن پروموتر N–کدهرین می‌گردد. فعالیت TWIST1 و TWIST2 به شدت به‌حالت همودایمر و هترودایمر بودن آن‌ها بستگی دارد. در ضمن، علاوه بر وضعیت همودایمر، می‌توانند با E47 و E12، هترودایمر تشکیل دهند.[۱۶]

علاوه بر موارد گفته شده، فاکتورهای دیگری نیز ممکن است بر EMT موثر باشند. از جمله این فاکتورها می‌توان به HIF1α اشاره نمود. در شرایط هیپوکسی، منجر HIF1α به فعال‌سازی TWIST و Forkhead box و القای EMT می‌شود. همچنین فاکتور رونویسی SOX یا SRY box که با SNAIL یا SNAIL2 هم‌افزایی دارد و می‌تواند منجر به ایجاد EMT و تهاجم شود، مثال دیگری است.[۱۶]

۱– RNA های غیرکدکننده بلند: ژن‌های غیر کدکننده بخش عظیمی از ترنسکریپتوم ژنوم پستانداران را به خود اختصاص می‌دهند زیرا تقریبا ۸۰٪ ژنوم پستانداران به‌طور فعال رونویسی می‌گردد. اما فقط حدود ۱٪ آن، RNA های کدکننده می‌سازد.[۲۳]

RNA های غیرکدکننده براساس طولشان در دو دسته جای می‌گیرند. اگر این رونوشت‌ها، طولی بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید داشته باشند، RNA های بلند غیرکدکننده یا lncRNA نامیده می‌شوند و اگر کوتاه‌تر باشند به آن‌ها RNA های کوچک غیرکدکننده گفته می‌شود.

دسته دوم شامل miRNA ها و برخی دیگر از رونوشت‌ها همچون RNA های تداخل‌کننده کوچک و piwiRNA ها می‌شوند.[۲۴]

با توجه به این تقسیم‌بندی، lncRNA ها، RNA های غیر کدکننده با بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند و به تازگی به‌عنوان اهداف مولکولی جدید به‌طور وسیعی در سرطان‌های مختلف در قالب انکوژن یا مهارگر تومور مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.[۲۵و۲۶]

همچنین در فرایندهای مختلفی مثل تنظیم بیان ژن‌های مختلف در سه سطح نسخه‌برداری، پس از نسخه‌برداری و اپی‌ژنتیک ایفای نقش می‌کنند.[۲۷و۲۹]

LncRNA ها در کنترل اپی‌ژنتیکی کروماتین، تنظیم ژن‌ها از راه پروموتر، پایداری mRNA، غیر فعال‌سازی کروموزوم ایکس و نشانه‌گذاری، نقش‌های مهمی را ایفا می‌کنند.[۲۴]

LncRNA ها اغلب دم پلی A دارند و مانند mRNA می‌توانند ویرایش شوند. در انسان، فراوانی آن‌ها حدودا بین ۵۴۰۰ تا بیش از ۱۰۰۰۰ نسخه تخمین زده شده است.[۳۰و۳۲] این ژن‌ها در بسیاری از بیماری‌ها و انواع مختلفی از سرطان‌ها ایفای نقش می‌کنند.[۳۳و۳۵]

در ابتدا تصور بر این بود که محصولات lncRNA ها توسط rna پلی‌مراز II نسخه‌برداری شده‌اند و فاقد عملکرد بیولوژیک هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که lncRNA ها در تومورهای مختلفی تعادل بیولوژیک خود را از دست می‌دهند و نقش‌های کلیدی را در مسیرهای زیستی مختلفی مثل مهاجرت و تهاجم در تومورها ایفا می‌کنند.[۳۶و۳۸] به همین ترتیب، در تنظیم بیان ژن‌های موثر بر EMT تداخل می‌کنند و از این طریق تاثیر خود را بر ایجاد سرطان اعمال می‌نمایند.[۶]

این ژن‌ها نقش مهمی در تبدیل فنوتیپ طبیعی سلول‌ها به فنوتیپ سرطانی دارند و در نتیجه در گلیوبلاستوما به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی، پیش‌آگهی و مطالعات درمانی شخصی–محور مورد بررسی قرار می‌گیرند. با این حال، عملکرد lncRNA ها نسبت به انواع ژن‌های دیگر تاکنون کمتر مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته و از این‌رو دانش ما نسبت به وظایف مولکولی آن‌ها ضعیف است. در حال حاضر، شیوه‌های تشخیصی و درمانی پیشرفته برای گلیوبلاستوما محدود است و LncRNA ها امید بسیاری را در پیشرفت ابزارهای تشخیصی و درمانی شخصی–محور به خود اختصاص داده‌اند.[۲۵]

بنابراین در این مطالعه مروری، lncRNA های موثر بر پدیده EMT در گلیوبلاستوما را مورد بررسی قرار می‌دهیم. در جدول ۱، نام، سال کشف و نوع فعالیت سرطان‌زایی و بیومارکری موثرترین lncRNA های تاثیرگذار بر EMT در گلیوبلاستوما لیست شده است و در ادامه به توضیح این ژن‌ها می‌پردازیم.

۳–۱: lncRNAهای موثر بر پدیده گذار از اپی‌تلیال به مزانشیم در گلیوبلاستوما

۳–۱–۱: MEG3: MEG3 روی کروموزوم ۱۴ در موقعیت 14q32.3 درون لوکوس قرار گرفته است. بیان ژن در این لکوس به‌وسیله دو DMR متمایز و چندین جایگاه CpG متیله کنترل می‌گردد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

جدول۱: نام، سال انتشار و نوع فعالیت سرطان‌زایی و بیومارکری lncRNA های تایید شده موثر بر EMT در گلیوبلاستوما

ترتیب	سال انتشار	نام lncRNA	نوع فعالیت تومورزایی	نوع بیومارکر	نوع و تعداد نمونه	وضعیت بیان lncRNA
۱	۲۰۱۲	MEG[۳۹]	مهارگر تومور با راه‌اندازی مسیر اتوفاژی[۳۹و۴۰]	پیش‌آگهی[۴۱]	رده‌های سلولی بدخیم گلیوما شامل U251 و U87 و ۱۷ نمونه تومور گلیوما در مقایسه با بافت طبیعی مجاور تومور در هر یک[۳۹]	کاهش[۳۹]
۲	۲۰۱٤	H19[۴۲]	انکوژنی[۴۳]	تشخیصی و درمانی[٤٤]	رده‌های سلولی بدخیم گلیوما شامل U251، U373، A172، U87،T98G و ۲۸ نمونه تومور[۴۳]	افزایش[۴۳]
۳	۲۰۱۵	GAS5[٤٥]	انکوژنی[٤٨]	تشخیصی، پیش‌آگهی و درمانی[٤٧]	رده‌های سلولی گلیوبلاستوما شامل U251 و U87 و ۲۵ بافت سرطانی گلیوبلاستوما و پنج بافت طبیعی مغز[٤٥]	کاهش[٤٥]
٤	۲۰۱۷	UCA[٤٨]	انکوژنی[٤٨]	پیش‌آگهی و درمانی[٤٨]	رده‌های سلولی بدخیم گلیوما شامل U87, U251, SHG44, U373 و رده سلولی آستروسیت نرمال انسانی 1800HA و ٦٤ نمونه توموری گلیوما و ۱۰ نمونه غیرتوموری مغز[٤٨]	افزایش[٤٨]
۵	۲۰۱۷	ZFAS1[٤٩]	شواهدی برای هر دو نوع فعالیت انکوژنی و مهارگری تومور وجود دارد.[۵۰و۵۱]	درمانی و پیش‌آگهی[۵۱]	رده‌های سلولی گلیوما شامل U251 و U87 و ٤٦ نمونه بافت سرطانی گلیوما و ۱۱ نمونه بافت طبیعی مغز[٤٩]	نوع بسته به فعالیت تومورزایی*[٤٩]
٦	۲۰۱۹	-FOXD2 AS1[۵۲]	انکوژنی[۵۳]	درمانی و پیش‌آگهی[٥٤]	رده‌های سلولی گلیوما شامل U87، A172،U251 و ٤٤ نمونه بافت سرطانی گلیوما و شش نمونه بافت طبیعی مغز[۵۳]	افزایش[۵۳]
۷	۲۰۱۹	DLEU1[۵۵]	مهارگری تومور[۵٦]	درمانی، پیش‌آگهی و تعیین مقاومت به تموزولامید[۵۷]	رده‌های سلولی گلیوما شامل U87, U251, LN229 و A172 و ٤۲ بافت سرطانی گلیوما و بافت طبیعی مجاور تومور در هر یک[۵٦]	کاهش[۵٦]
۸	۲۰۲۰	MALAT1[۵۸]	شواهدی برای هر دو نوع فعالیت انکوژنی و مهارگری تومور وجود دارد.[۵۹]	پیش‌آگهی و تعیین مقاومت به تموزولامید[۵۸]	۷۵ نمونه بافت توموری گلیوبلاستومای اولیه و پنج نمونه بافت طبیعی مغز[۵۸]	بسته به نوع فعالیت تومورزایی*[۵۹]

*درصورتی‌که lncRNA مذکور، نقش انکوژنی داشته باشد، بیانش افزایش می‌یابد و در صورتی‌که نقش مهارگری تومور داشته باشد، بیانش کاهش می‌یابد.

DMR داخل ژنی (IG-MDR) در ۱۳ کیلوبازی بالا دست جایگاه شروع نسخه‌برداری قرار گرفته است و دومین MDR (MEG3-MDR) با پروموتر هم‌پوشانی دارد. ژن MEG3، ۳۵ کیلوباز است و ده اگزون دارد و مولکول RNA غیر کدکننده به طول ۳۵ کیلوباز را نسخه‌برداری می‌کند. این lncRNA در هسته و سیتوپلاسم مکان‌یابی می‌گردد.[٦۰]

به تازگی، مطالعات زیادی نشان داده‌اند که MEG3 نقش‌های مختلفی را در سرطان‌های مختلف بازی می‌کند. مثلا افزایش بیان آن باعث مهار EMT، مهاجرت و تهاجم در سرطان دهانه رحم می‌گردد.

به‌طور مشابه، در سرطان پانکراس و کارسینومای هپاتوسلولار، کاهش بیان آن می‌تواند مهاجرت سلولی و تهاجم را ارتقا و مسیر EMT

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

را راه‌اندازی کند. در گلیوبلاستوما این مسیر با راه‌اندازی مسیر اتوفاژی میسر می‌گردد و افزایش بیان MEG3 باعث القای EMT می‌شود.

MEG3 باعث افزایش بیان ژن‌های مرتبط با EMT مثل ZEB1 و ZEB2 می‌گردد و به این ترتیب در القای EMT در گلیوبلاستوما نقش مهمی را ایفا می‌کند.[۶۱]

۳-۱-۲: H19

H19 یکی از فراوان‌ترین و حفاظت شده‌ترین نسخه‌ها در رشد پستانداران بوده و نقش مهمی در محدود کردن رشد جفت در جنین برعهده دارد.[۶۲] در بسیاری از تومورها نقش انکوژنی دارد و در گلیوبلاستوما افزایش بیان می‌یابد و با اتصال به miR-140 باعث رشد سلولی می‌گردد.[۴۳] این ژن در نسخه‌ی مادری بیان و در نسخه‌ی پدری اصطلاحا نشانه‌گذاری می‌گردد. ۲/۷ کیلوباز است و در نزدیکی منطقه تلومری کروموزوم ۱۱ در موقعیت 11p15.5 قرار گرفته است.[۶۳و۶۴]

خاموش کردن ژن H19 در محیط کشت منجر به تضعیف خاصیت مهاجرت و تهاجم در گلیوما می‌شود و به این ترتیب، H19 در گلیوما می‌تواند منجر به بدخیمی گردد.

بر طبق مطالعه‌ی دیگری، H19 مستقیماً با بیان ژن SOX4 در گلیوبلاستوما مرتبط است و از طرفی SOX4 از طریق مسیر TGF-β/Smad و WNT و همین‌طور اتصال به‌عنوان فاکتور رونویسی تاثیر خود را اعمال می‌کند. افزایش بیان H19 باعث افزایش توانایی سلول‌های توموری گلیوبلاستوما برای تهاجم و باعث افزایش سطح بیان مارکرهای EMT مثل N-کدهرین و ویمنتین می‌گردد.

در حالی‌که کاهش بیان H19 روندی برخلاف این داشته است که ثابت می‌کند H19 می‌تواند یک lncRNA با نقش انکوژنی در گلیوبلاستوما باشد که در پیشرفت EMT نقش دارد.[۶۵]

طبق مطالعات گذشته، EMT نه‌تنها باعث القای مهاجرت سلولی می‌شود، بلکه در ایجاد مقاومت دارویی نیز موثر است.[۶۶] H19 در گلیوبلاستومای مقاوم به تموزولامید، به شدت افزایش بیان دارد و خاموش کردن آن با مهار مسیر EMT منجر به کاهش مقاومت دارویی با میانجی‌گری مسیر Wnt/β-Catenin می‌شود.

مشخص گردیده است که خاموش کردن ژن H19 باعث افزایش فاکتورهای اپی‌تلیالی مثل E-کدهرین و کاهش مارکرهای مزانشیمی مثل ویمنتین و ZEB1 می‌شود. در نتیجه H19 بر EMT اثرگذار است و کاهش در سطح بیان H19 باعث مهار EMT می‌گردد.[۶۷]

۳-۱-۳: GAS5

GAS5 در موقعیت 1q25 قرار می‌گیرد و حدود ۶۳۰ اسیدآمینه دارد.[۶۸] در سمت '5 خود اولیگوپریمیدین داشته و از ۱۲ اگزون غیر حفاظت شده تشکیل شده است.[۶۹] اینترون‌های GAS5 به ده عدد snoRNA و دو عدد lncRNA بالغ (GAS5a و GAS5b) رونویسی می‌شوند.[۶۹و۷۰]

GAS5 یک مهارکننده تومور است و به‌طور متمایزی در بسیاری از تومورها بیان می‌گردد. همچنین بر تهاجم، مهاجرت و رشد تومورها می‌تواند اثر بگذارد. GAS5 با miR-106b میان‌کنش دارد و از این طریق تاثیرات سلولی خود را اعمال می‌کند. افزایش بیان در GAS5 با هدف‌گیری مستقیم miR-106b باعث مهار آن و افزایش بیان E-کدهرین و کاهش سطح ویمنتین و SLUG می‌گردد و به این ترتیب بر EMT موثر است. از طرفی miR-106b می‌تواند با اتصال بر PTEN بر بیان آن اثر بگذارد و از آن‌جایی که در گلیوبلاستوما، PTEN به‌طور وسیعی بر EMT اثرگذار است، به این ترتیب، پروتئین‌های مرتبط با EMT بیشتر تحت تاثیر قرار می‌گیرند و با افزایش بیان PTEN، در میزان بیان mRNA و پروتئین E-کدهرین، افزایش شدید و در سطح بیان SLUG و ویمنتین، کاهش شدیدی مشاهده می‌گردد.[۷۱]

۳-۱-۴: UCA1

UCA1 در بسیاری از سرطان‌ها مثل معده، مثانه، کلورکتال، ریه، گلیوما، کلیه، سرطان سینه و سرطان سلول مکعبی دهان گزارش شده است و بیان آن در گلیوما به‌شدت بالا می‌رود و با پیش‌آگهی بد بیماری همراه است.[۷۲و۷۳] UCA1، اولین بار از رده سلولی سرطان مثانه به نام BLZ-211 با کمک تکثیر سریع از قسمت انتهای C، جداسازی شد و در بافت‌های جنینی و سرطانی به‌شدت بیان می‌گردد.[۷۴و۷۵]

این lncRNA در بسیاری از سازوکارهای سلولی همچون تکثیر، آپوپتوز و مقاومت به داروها موثر است و در گلیوما علاوه بر مهاجرت، تهاجم و تکثیر، بر پدیده EMT نیز اثرگذار است. شاهدی برای این موضوع، بالا رفتن فیبرونکتین (که یک مارکر مزانشیمی مرتبط با اتصالات سلولی، تمایز و متاستاز است)، COL5 (که میانجی‌گر متاستاز است) و ZEB1 توسط UCA1 در گلیوما است.

UCA1 در گلیوما به‌طور رقابتی به miR-204-5p متصل می‌گردد و از طرفی ZEB1 مستقیما مورد هدف miR-204-5p قرار می‌گیرد و از این طریق منجر به افزایش ZEB1 و راه‌اندازی EMT در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

گلیوبلاستوما می‌گردد.[۷۲] از طرفی TGF-b نیز یکی از مولکول‌های موثر بر EMT است و UCA1 در ایجاد EMT با کمک TGF-b، یک جزء ضروری است. مشخص شده است که TGF-b بر UCA1 اثر می‌گذارد و UCA1 با ایجاد اثر رقابتی با miR-1 و miR-203a که بر EMT اثرات مهارکنندگی دارند، در سازوکار جداگانه‌ای منجر به تحریک SLUG و رخداد EMT می‌شود.[۷۶]

۳-۱-۵: ZFAS1

LncRNA دیگری به نام ZFAS1 می‌تواند در نقش انکوژن یا مهارکننده تومور باشد و بیان این lncrna در بسیاری از سرطان‌ها مانند کارسینوم هپاتوسلولار، کلورکتال، سرطان پستان و همین‌طور گلیوما به شدت بالا می‌رود و سطح بیان آن به‌شدت با درجه گلیوما مرتبط است. همچنین سطح بالای این lncrna با قدرت بقای کمتر ارتباط دارد.

ZFAS1 می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی مستقل در گلیوما عمل کند. این lncrna در گلیوما نقش انکوژنی دارد زیرا ناک‌داون (knock down) کردن آن منجر به پیشرفت آپوپتوز، مهار قابل توجه رشد، تهاجم و مهاجرت می‌گردد. خاموش کردن این ژن، می‌تواند منجر به توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1 و عدم ورود به فاز S گردد. همچنین این ژن در حالت خاموش، در مهاجرت و تهاجم با مهار EMT اختلال ایجاد می‌کند.

این فرایند با کاهش بیان MMP2، MMP9، N-کدهرین،β1 Integrin، ZEB1، Twist و snail و افزایش سطح E-کدهرین در گلیوما صورت می‌گیرد. ZFAS1 میزبان خانواده snoRNA از نوع C/D BOX است و رونویسی آن از رشته آنتی‌سنس از سمت '5 ژن کدکننده پروتئین Znfx1 شروع می‌شود. این ژن، در ابتدا، به‌عنوان یک مهارگر تومور در سرطان پستان مشخص شد.[۵۱]

۳-۱-۶: FOXD2-AS1

یکی از نسخه‌های FOXD2-AS1 که روی کروموزوم 1p33 قرار گرفته است، ۲۵۲۷ نوکلئوتید طول داشته و اولین بار با بیان بسیار بالا در سرطان معده گزارش شد.[۷۷] در مطالعات بیشتر مشخص گردید که FOXD2-AS1 از راه تنظیم تکثیر، آپوپتوز و مهاجرت با پیش‌آگهی ضعیف در کارسینوم سلول مکعبی مری، کارسینوم نازوفارنکس،کولورکتال، رحم و سرطان مثانه ارتباط دارد.[۷۸و۸۱]

علاوه بر این، FOXD2-AS1 با رشد و تکثیر، متاستاز و EMT در گلیوبلاستوما مرتبط است. این lncRNA، این کار را از طریق اتصال رقابتی با miR-506-5p انجام می‌دهد.[۸۲] تنظیم این miRNA در بسیاری از سرطان‌ها از جمله گلیوبلاستوما دچار اختلال می‌گردد.[۸۳و۸۵]

MiR-506 هم‌چنین در گلیوما به STAT3 متصل می‌شود و به‌عنوان یک مهارگر تومور عمل می‌کند.[۸۶] بیان بیش از حد miR-506-5p باعث مهار تکثیر، مهاجرت، تهاجم و EMT در گلیوبلاستوما می‌شود. در نتیجه، هم FOXD2-AS1 و هم miR-506-5p می‌توانند به‌عنوان یک بیومارکر درمانی امیدبخش برای گلیوبلاستوما مطرح گردند.[۸۲]

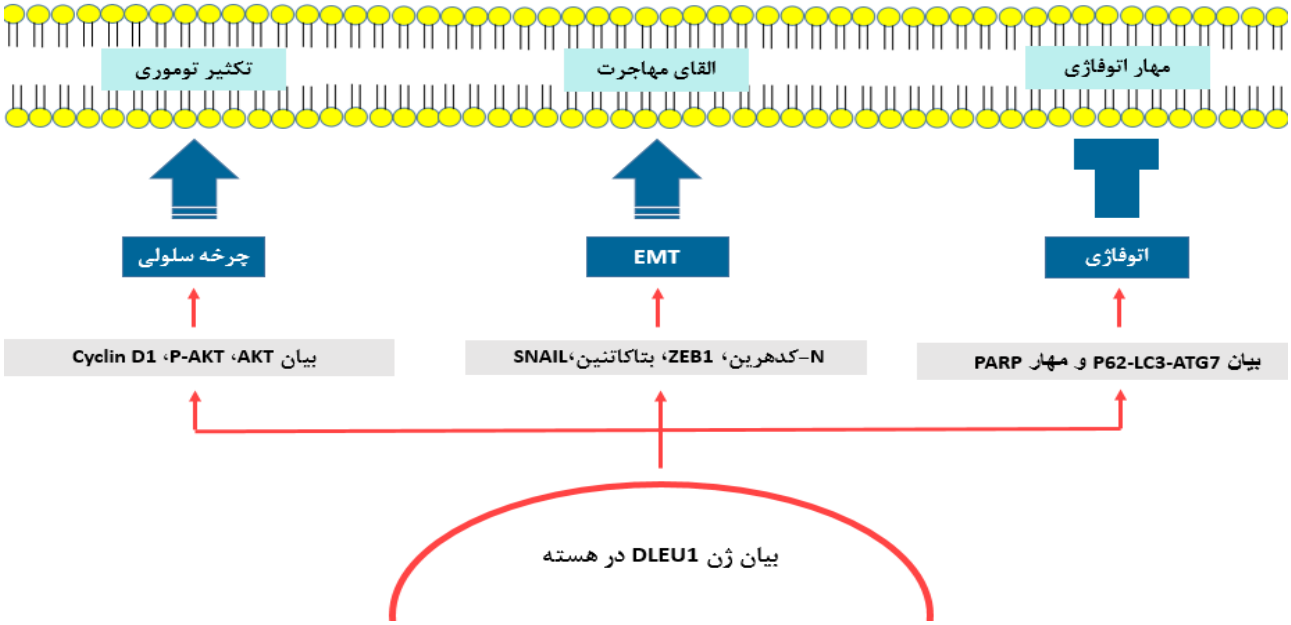
تاثیر FOXD2-AS1 بر EMT از راه ناک‌داون کردن FOXD2-AS1 و مشاهده تاثیر آن بر پروتئین‌های شرکت‌کننده در EMT مشخص گردیده است. در سلول‌های توموری گلیوما، پس از ناک‌داون کردن FOXD2-AS1، سطح پروتئین‌های فعال در EMT، هم چون N-کدهرین، E-کدهرین و ویمنتین کاهش یافت. این مشاهدات، خود، تاییدی بر تاثیر قطعی FOXD2-AS1 بر رشد، تکثیر و EMT در گلیوبلاستوما است. FOXD2-AS1 با افزایش فعالیت CDK2 و کاهش سیکلین E و p21 در تنظیم چرخه سلولی نیز موثر است.[۸۷]

۳-۱-۷: DLEU1

DLEU1 نوعی lncRNA است که در بسیاری از سرطان‌ها مطالعه و مشخص گردیده است که در گلیوبلاستوما با پیش‌آگهی بد بیماری مرتبط است. در شکل ۲ نقش‌های این lncRNA در گلیوما نشان داده شده است. هرچه میزان DLEU1 در گلیوبلاستوما بیشتر باشد، نرخ بقای کلی کمتر است. این lncRNA دارای وظایف مهمی در ایجاد و توسعه بسیاری از تومورها مانند معده، استئوسارکوما، پانکراس، آدنوکارسینوما، سلول غیرکوچک ریه و سرطان پستان دارد. همچنین در ایجاد مقاومت نسبت به دارو موثر است. با خاموش کردن ژن DLEU1 سطح پروتئینی ZEB1، N-کدهرین، بتاکاتنین، و snail به‌طور قابل توجهی کاهش یافت در نتیجه DLEU1 می‌تواند با القای EMT در فرایند مهاجرت و تهاجم موثر باشد.[۸۸]

افزون بر این، جهش حذفی در DLEU1 منجر به توقف چرخه سلولی در مرحله G0/G1 و عدم ورود به فاز S و در نهایت تنظیم چرخه سلولی از راه مهار p-AKT و سیکلین D1 می‌شود.[۸۹]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]



شکل۲: نقش‌های DLEU1 در گلیوما[۹۵]

۳-۱-۸: MALAT1

MALAT1 اولین بار در سرطان سلول غیرکوچک ریه مورد بررسی قرار گرفت. با مطالعات بیشتر، مشخص شد که MALAT1 در بسیاری از سرطان‌ها همچون سرطان سیستم گوارشی، تناسلی و ادراری ایفای نقش می‌کند.[۹۰و۹۲] MALAT1 همچنین با نتایج بالینی بیماران گلیوبلاستوما در ارتباط است.[۹۳]

خاموش کردن MALAT1 منجر به تسریع آپوپتوز در سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما می‌گردد. این‌طور به‌نظر می‌رسد که MALAT1 به‌علت نقشی که در ایجاد EMT دارد به‌عنوان انکوژن ایفای نقش می‌کند.[۹۴] بیان این مطلب نیز حائز اهمیت است که کاهش بیان ژن MALAT1 با مهار ZEB1 منجر به کاهش مقاومت دارویی به تموزولامید می‌گردد. همچنین MALAT1 منجر به افزایش مارکرهای اپی‌تلیالی مثل E-کدهرین و ZO-1 و کاهش مارکرهای مزانشیمی مانند α-SMA و فیبرونکتین می‌گردد. در نتیجه، ایجاد سیر کاهشی در بیان ژن MALAT1 می‌تواند با مهار بیان ژن ZEB1 و در نتیجه، با مهار پدیده EMT، منجر به کاهش مقاومت دارویی در گلیوبلاستوما گردد.

مشخص گردیده است که در سلول‌های مقاوم به درمان با تموزولامید، سطح بیان ZEB1 افزایش می‌یابد به طوری‌که می‌توان وقوع EMT را به کاهش حساسیت سلول‌ها و ایجاد مقاومت به تموزولامید از راه MDR مرتبط دانست. در حقیقت در گلیوبلاستوما، MALAT1 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده برای MDR از راه محور HIF-2α-MALAT1-miR-216b و با مکانسیم اتوفاژی عمل می‌کند.[۲۱]

نتیجه‌گیری: سلول‌های تومور گلیوما در شدیدترین حالت خود، خاصیت تهاجم و مهاجرت به بافت‌های اطراف و متاستاز می‌یابند. لازمه مهاجرت این سلول‌ها به بافت‌های اطراف، پیداکردن توانایی تبدیل فنوتیپ اپی‌تلیال به فنوتیپ مزانشیمی و ایجاد تغییراتی در اتصالات و قطبیت سلولی است. با کسب این مهارت‌ها و تضعیف اتصالات سلولی، سلول توموری می‌تواند به بافت‌های اطراف نفوذ کند.

از آن‌جایی که گلیوبلاستوما نیازمند یافتن اهداف مولکولی در جهت بهبود تشخیص و درمان است، مطالعات بسیاری در این حوزه انجام یافته است. مقالات متعددی مشخص نموده‌اند که بیان نامناسب lncRNA ها در تنظیم شکل‌گیری و توسعه تومور و ایجاد مقاومت دارویی در انواع مختلف تومورها موثرند. بر این اساس، بررسی lncRNA های اثرگذار بر پروتئین‌های پیش‌برنده EMT می‌تواند گام

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

موثری در یافتن روش‌های مولکولی جدید در تشخیص و درمان گلیوبلاستوما به حساب آید. LncRNA های بسیاری همچون MALAT1، DLEU1، H19، GAS5، MEG3، UCA1، ZFAS1 در مطالعات بررسی گردیده و بسته به مورد، اثرات آن‌ها به‌عنوان بیومارکرهای پیش‌آگهی، تشخیصی یا اهداف مولکولی مناسب درمانی و تعیین موارد مقاوم به دارو در گلیوبلاستوما نشان داده شده است.

References

1. Chen YN, Hou SQ, Jiang R, Sun JL, Cheng CD, Qian ZR. EZH2 is a potential prognostic predictor of glioma. *J Cell Mol Med* 2020;25(2):925-36.
2. Parney IF. Basic concepts in glioma immunology. *Adv Exp Med Biol* 2012;746:42-52.
3. Parney IF, Hao C, Petruk KC. Glioma immunology and immunotherapy. *Neurosurgery* 2000;46(4):778-91; discussion 791-2.
4. Smith A, Teknos TN, Pan Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49(4):287-92.
5. Vand-Rajabpour F, Noormohammadpour P, Ahmadifard MR, Panjeh-Shahi S, Ahmadi-Beni R, Rahmati J, et al. Upregulation of SNAI2 and SOX9 mRNA versus downregulation of eight other EMT/stemness related genes in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2019;181(5):1065-6.
6. Xin S, Huang K, Zhu XG. Non-coding RNAs: Regulators of glioma cell epithelial-mesenchymal transformation. *Pathol Res Pract* 2019;215(9):152539.
7. Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, Tuschl T .MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013;774:1-20.
8. Navis AC, van den Eijnden M, Schepens JT, Hooft van Huijsduijnen R, Wesseling P, Hendriks WJ. Protein tyrosine phosphatases in glioma biology. *Acta Neuropathol* 2010;119(2):157-75.
9. Yang L ,Wang Y, Guo H, Guo M. Synergistic Anti-Cancer Effects of Icariin and Temozolomide in Glioblastoma. *Cell Biochem Biophys* 2015;71(3):1379-85.
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 201 ٦World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
11. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, et al. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol* 2019;29(4):469-72.
12. Dammann K, Khare V, Coleman C, Berdel H, Gasche C. p-21 Activated Kinase as a Molecular Target for Chemoprevention in Diabetes. *Geriatrics (Basel)* 2018;3(4):73.
13. Wang G, Zhang Q, Song Y, Wang X, Guo Q, Zhang J, et al. PAK1 regulates RUFY3-mediated gastric cancer cell migration and invasion. *Cell Death Dis* 2015;6(3):e1682-e.
14. Ong CC, Jubb AM, Haverty PM, Zhou W, Tran V, Truong T, et al. Targeting p21-activated kinase 1 (PAK1) to induce apoptosis of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(17):7177-82.
15. Yuan Z-Q, Kim D, Kaneko S, Sussman M, Bokoch GM, Kruh GD, et al. ArgBP2γ interacts with Akt and p21-activated kinase-1 and promotes cell survival .*J Biol Chem* 2016;291(43):22845.
16. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(3):178-96.
17. Wang Q, Li X, Zhu Y, Yang P. MicroRNA-16 suppresses epithelial-mesenchymal transition-related gene expression in human glioma. *Mol Med Rep* 2014;10(6):3310-4.
18. Zhang L, Zhang W, Li Y, Alvarez A, Li Z, Wang Y, et al. SHP-2-upregulated ZEB1 is important for PDGFRα-driven glioma epithelial-mesenchymal transition and invasion in mice and humans. *Oncogene* 2016;35(43):5641-52.
19. Noori Daloii M, Bahrami T, Tabrizi M. Epithelial To Mesenchymal Transition Concept in Cancer: Review Article. 2014;18(2):e87830.
20. Vand-Rajabpour F, Sadeghipour N, Saee-Rad S ,Fathi H, Noormohammadpour P, Yaseri M, et al. Differential BMI1, TWIST1, SNAI2 mRNA expression pattern correlation with malignancy type in a spectrum of common cutaneous malignancies: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma. *Clin Transl Oncol* 2017;19(4):489-97.
21. Li H, Yuan X, Yan D, Li D, Guan F, Dong Y, et al. Long Non-Coding RNA MALAT1 Decreases the Sensitivity of Resistant Glioblastoma Cell Lines to Temozolomide. *Cell Physiol Biochem* 2017;42(3):1192-201.
22. Ahmadi-Beni R, Vand-Rajabpour F, Ahmadifard M, Daneshpazhooh M, Noormohammadpour P, Rahmati J, et al. Decreased Sox2 Messenger RNA Expression in Basal Cell Carcinoma. *Indian J Dermatol* 2020;65(3):178-82.
23. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489(7414):57-74.
24. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv Exp Med Biol* 2016;937:3-17.
25. Latowska J, Grabowska A, Zarębska Ż, Kuczyński K, Kuczyńska B, Rolle K. Non-coding RNAs in Brain Tumors, the Contribution of lncRNAs, circRNAs, and snoRNAs to Cancer Development-Their Diagnostic and Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci* 2020;21.(١٩)
26. Yang Y, Zhao L, Lei L, Lau WB, Lau B, Yang Q, et al. LncRNAs: the bridge linking RNA and colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8(7):12517-32.
27. Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell* 2013;152(6):1298-307.
28. Bonasio R, Shiekhattar R. Regulation of transcription by long noncoding RNAs. *Annu Rev Genet* 2014;48:433-55.
29. Geisler S, Coller J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(11):699-712.
30. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012;489(7414):101-8.
31. Jia H, Osak M, Bogu GK, Stanton LW, Johnson R, Lipovich L. Genome-wide computational identification and manual annotation of human long noncoding RNA genes. *RNA* 2010;16(8):1478-87.
32. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev* 2011;25(18):1915-27.
33. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010;11(9):597-610.
34. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12(12):861-74.
35. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012;9(6):703-19.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

36. Wang R, Li Y, Zhu G, Tian B, Zeng W, Yang Y, et al. Long noncoding RNA CASC2 predicts the prognosis of glioma patients and functions as a suppressor for gliomas by suppressing Wnt/β-catenin signaling pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1805-13.
37. Alvarez-Dominguez JR, Lodish HF. Emerging mechanisms of long noncoding RNA function during normal and malignant hematopoiesis. *Blood* 2017;130(18):1965-75.
38. Kiang KM, Zhang XQ, Leung GK. Long Non-Coding RNAs: The Key Players in Glioma Pathogenesis. *Cancers* 2015;7(3):1406-24.
39. Wang P, Ren Z, Sun P. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs in vitro glioma cell proliferation. *J Cell Biochem* 2012;113(6):1868-74.
40. Yang Z, Bian E, Xu Y, Ji X, Tang F, Ma C, et al. Meg3 Induces EMT and Invasion of Glioma Cells via Autophagy. *Onco Targets Ther* 2020;13:989-1000.
41. Zhao H, Wang X, Feng X, Li X, Pan L, Liu J, et al. Long non-coding RNA MEG3 regulates proliferation, apoptosis, and autophagy and is associated with prognosis in glioma. *J Neurooncol* 2018;140(2):281-8.
42. Shi Y, Wang Y, Luan W, Wang P, Tao T, Zhang J, et al. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675. *PLoS One* 2014;9(1):e86295.
43. Zhao H, Peng R, Liu Q, Liu D, Du P, Yuan J, et al. The lncRNA H19 interacts with miR-140 to modulate glioma growth by targeting iASPP. *Arch Biochem Biophys* 2016;610:1-7.
44. Pan JX, Chen TN, Ma K, Wang S, Yang CY ,Cui GY. A negative feedback loop of H19/miR-675/VDR mediates therapeutic effect of cucurmin in the treatment of glioma. *J Cell Physiol* 2020;235(3):2171-82.
45. 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. *Mol Ther* 2015;23(12):1899-911.
46. Yang X, Xie Z, Lei X, Gan R. Long non-coding RNA GAS5 in human cancer. *Oncol lett* 2020;20(3):2587-94.
47. Tan X, Jiang H, Fang Y, Han D, Guo Y, Wang X ,et al. The essential role of long non-coding RNA GAS5 in glioma: interaction with microRNAs, chemosensitivity and potential as a biomarker. *J Cancer* 2021;12(1):224-31.
48. Zhao W, Sun C, Cui Z. A long noncoding RNA UCA1 promotes proliferation and predicts poor prognosis in glioma. *Clin Transl Oncol* 2017;19(6):735-41.
49. Gao K, Ji Z, She K, Yang Q, Shao L. Long non-coding RNA ZFAS1 is an unfavourable prognostic factor and promotes glioma cell progression by activation of the Notch signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2017;87:555-60.
50. Yang G, Han B, Feng T. ZFAS1 knockdown inhibits viability and enhances cisplatin cytotoxicity by up-regulating miR-432-5p in glioma cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;125(6):518-26.
51. Lv QL, Chen SH, Zhang X, Sun B, Hu L, Qu Q, et al. Upregulation of long noncoding RNA zinc finger antisense 1 enhances epithelial-mesenchymal transition in vitro and predicts poor prognosis in glioma. *Tumour Biol* 2017;39(3):1010428317695022.
52. Shen F, Chang H, Gao G, Zhang B, Li X, Jin B. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes glioma malignancy and tumorigenesis via targeting miR-185-5p/CCND2 axis. *J Cell Biochem* 2019;120(6)9324-36.
53. Chen ZH, Hu HK, Zhang CR, Lu CY, Bao Y, Cai Z, et al. Down-regulation of long non-coding RNA FOXD3 antisense RNA 1 (FOXD3-AS1) inhibits cell proliferation, migration, and invasion in malignant glioma cells. *Am J Transl Res* 2016;8(10):4106-19.
54. Dong H, Cao W, Xue J. Long noncoding FOXD2-AS1 is activated by CREB1 and promotes cell proliferation and metastasis in glioma by sponging miR-185 through targeting AKT1. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;508(4):1074-81.
55. Wang J, Quan X, Peng D, Hu G. Long non-coding RNA DLEU1 promotes cell proliferation of glioblastoma multiforme. *Mol Med Rep* 2019;20(2):1873-82.
56. Feng L, He M, Rao M, Diao J, Zhu Y. Long noncoding RNA DLEU1 aggravates glioma progression via the miR-421/MEF2D axis. *OncoTargets Ther* 2019;12:5405-14.
57. Song C, Zhang J, Zhao Z, Yang Y, Meng D, Wang J, et al. DLEU1: A Functional Long Noncoding RNA in Tumorigenesis. *Curr Pharm Des* 2020;26(15):1742-8.
58. Argadal OG, Mutlu M, Ak Aksoy S, Kocaeli H, Tunca B, Civan MN, et al. Long noncoding RNA MALAT1 may be a prognostic biomarker in IDH1/2 wild-type primary glioblastomas. *Bosn J Basic Med Sci* 2020;20(1):63-9.
59. Chen Q, Zhu C ,Jin Y. The Oncogenic and Tumor Suppressive Functions of the Long Noncoding RNA MALAT1: An Emerging Controversy. *Front Genet* 2020;11:93.
60. Al-Rugeebah A, Alanazi M, Parine NR. MEG3: an Oncogenic Long Non-coding RNA in Different Cancers. *Pathol Oncol Res* 2019;25(3):859-74.
61. Yang Z, Bian E, Xu Y, Ji X, Tang F, Ma C, et al. Meg3 Induces EMT and Invasion of Glioma Cells via Autophagy. *Onco Targets Ther* 2020;13:989-1000.
62. Keniry A, Oxley D, Monnier P, Kyba M, Dandolo L, Smits G, et al. The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r. *Nat Cell Biol* 2012;14(7):659-65.
63. Raveh E, Matouk IJ, Gilon M, Hochberg A. The H19 Long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis - a proposed unifying theory. *Mol Cancer* 2015;14:184.
64. Gabory A, Ripoche MA, Yoshimizu T, Dandolo L. The H19 gene: regulation and function of a non-coding RNA. *Cytogenet Genome Res* 2006;113(1-4):188-93.
65. Hu Q, Yin J, Zeng A, Jin X, Zhang Z, Yan W, et al. H19 Functions as a Competing Endogenous RNA to Regulate EMT by Sponging miR-130a-3p in Glioma. *Cell Physiol Biochem* 2018;50(1):233-45.
66. Wen Q, Chen Z, Chen Z, Chen J, Wang R, Huang C, et al. EphA2 affects the sensitivity of oxaliplatin by inducing EMT in oxaliplatin-resistant gastric cancer cells. *Oncotarget* 2017;8(29):47998-8011.
67. Jia L, Tian Y, Chen Y, Zhang G. The silencing of LncRNA-H19 decreases chemoresistance of human glioma cells to temozolomide by suppressing epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/β-Catenin pathway. *OncoTargets Ther* 2018;11:313-21.
68. Fleming JV, Fontanier N ,Harries DN, Rees WD. The growth arrest genes gas5, gas6, and CHOP-10 (gadd153) are expressed in the mouse preimplantation embryo. *Mol Reprod Dev* 1997;48(3):310-6.
69. Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell* 1988;54(6):787-93.
70. 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. *Mol Cell Biol* 1998;18(12):6897-909.
71. Zhu XP, Pan SA, Chu Z, Zhou YX, Huang YK, Han DQ. LncRNA GAS5 regulates epithelial-mesenchymal transition and viability of glioma cells by targeting microRNA-106b and regulating PTEN expression. *Neurosci Res* 2021;170:32-40.
72. Vu T, Datta PK. Regulation of EMT in Colorectal Cancer: A Culprit in Metastasis. *Cancers* 2017;9(12):171.
73. Li ZG, Xiang WC, Shui SF, Han XW, Guo D, Yan L. 11 Long noncoding RNA UCA1 functions as miR-135a sponge to promote the epithelial to mesenchymal transition in glioma. *J Cell Biochem* 2020;121(3):2447-57.
74. Tuo YL, Li XM, Luo J. Long noncoding RNA UCA1 modulates breast cancer cell growth and apoptosis through decreasing tumor

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

suppressive miR-143. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(18):3403-11.
75. Na XY, Liu ZY, Ren PP, Yu R, Shang XS. Long non-coding RNA UCA1 contributes to the progression of prostate cancer and regulates proliferation through KLF4-KRT6/13 signaling pathway. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):12609-16.
76. Li Z, Liu H, Zhong Q, Wu J, Tang Z. LncRNA UCA1 is necessary for TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition and stemness via acting as a ceRNA for Slug in glioma cells. *FEBS Open Bio* 2018;8(11):1855-65.
77. Xu TP, Wang WY, Ma P, Shuai Y, Zhao K, Wang YF, et al. Upregulation of the long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes carcinogenesis by epigenetically silencing EphB3 through EZH2 and LSD1, and predicts poor prognosis in gastric cancer. *Oncogene* 2018;37(36):5020-36.
78. Rong L, Zhao R, Lu J. Highly expressed long non-coding RNA FOXD2-AS1 promotes non-small cell lung cancer progression via Wnt/β-catenin signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;484(3):586-91.
79. An Q, Zhou L, Xu N. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 accelerates the gemcitabine-resistance of bladder cancer by sponging miR-143. *Biomed Pharmacother* 2018;103:415-20.
80. Yang X, Duan B, Zhou X. Long non-coding RNA FOXD2-AS1 functions as a tumor promoter in colorectal cancer by regulating EMT and Notch signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(16):3586-91.
81. Wen SY, Lin Y, Yu YQ, Cao SJ, Zhang R, Yang XM, et al. miR-506 acts as a tumor suppressor by directly targeting the hedgehog pathway transcription factor Gli3 in human cervical cancer. *Oncogene* 2015;34(6):717-25.
82. Zhao J, Zeng XB, Zhang HY, Xiang JW, Liu YS. Long non-coding RNA FOXD2-AS1 promotes cell proliferation, metastasis and EMT in glioma by sponging miR-506-5p. *Open Med* 2020;15(1):921-31.
83. Li D, Cao Y, Li J, Xu J, Liu Q, Sun X. miR-506 suppresses neuroblastoma metastasis by targeting ROCK1. *Oncology Lett* 2017;13(1):417-22.
84. Chen L, Wang X, Ji C, Hu J, Fang L. MiR-506-3p suppresses papillary thyroid cancer cells tumorigenesis by targeting YAP1. *Pathol Res Pract* 2020;216(12):153231.
85. Xu G, Li JY. Differential expression of PDGFRB and EGFR in microvascular proliferation in glioblastoma. *Tumour Biol* 2016;37(8):10577-86.
86. Peng T, Zhou L, Zuo L, Luan Y. MiR-506 functions as a tumor suppressor in glioma by targeting STAT۳ .*Oncol Rep* 2016;35(2):1057-64.
87. Kashiwagi M, Ohba M, Watanabe H, Ishino K, Kasahara K, Sanai Y, et al. PKCeta associates with cyclin E/cdk2/p21 complex, phosphorylates p21 and inhibits cdk2 kinase in keratinocytes. *Oncogene* 2000;19(54):6334-41.
88. Ling H, Guo Z, Tan L, Cao Q, Song C. Stem cell-derived exosomes: Role in the pathogenesis and treatment of atherosclerosis.Int J Biochem Cell Biol 2021;130:105884.
89. Yue G, Chen C, Bai L, Wang G, Huang Y, Wang Y, et al. Knockdown of long noncoding RNA DLEU1 suppresses the progression of renal cell carcinoma by downregulating the Akt pathway. *Mol Med Rep* 2019;20(5):4551-7.
90. 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(12):2731-9.
91. Jiang Y, Li Y, Fang S, Jiang B, Qin C, Xie P, et al. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer. *Oncol Lett* 2014;7(6):2135-41.
92. 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 Res* 2015;75(7):1322-31.
93. Ma KX, Wang HJ, Li XR, Li T, Su G, Yang P, et al. Long noncoding RNA MALAT1 associates with the malignant status and poor prognosis in glioma. Tumour Biol 2015;36(5):3355-9.
94. Xiang J, Guo S, Jiang S, Xu Y, Li J, Li L, et al. Silencing of Long Non-Coding RNA MALAT1 Promotes Apoptosis of Glioma Cells. *J Korean Med Sci* 2016;31(5):688-94.
95. Lv QL, Wang LC, Li DC, Lin QX, Shen XL, Liu HY, et al. Knockdown lncRNA DLEU1 Inhibits Gliomas Progression and Promotes Temozolomide Chemosensitivity by Regulating Autophagy. *Front Pharmacol* 2020;11:560543.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

TUMJ Tehran University Medical Journal, October 2021; Vol. 79, No. 7: 486-498 Review Article

EMT related lncrnas' as novel biomarkers in glioblastoma: *a review article*

Sima Ravaei M.Sc.[1]
Fatemeh Rajabpour Ph.D.[1]
Mina Tabrizi Ph.D.[1*]
Alireza Khoshnevisan Ph.D.[2]

1- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Neurosurgery, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88953305
E-mail: tabrizi@tums.ac.ir

Abstract

Received: 06 May. 2021 Reised: 13 May. 2021 Accepted: 16 Sep. 2021 Available online: 23 Sep. 2021

Glioma is the most common type of brain tumor and according to the 2016 WHO classification, based on invasion level, it is divided into four categories. The most severe and invasive type is grade IV glioma or glioblastoma (GBM), which has a very poor prognosis and a survival rate of only 15 months. However, the molecular pathway of invasion in malignant glioma tumors has not yet been clearly elucidated. Like other cancers, brain tumors are thought to migrate and metastasize to other tissues via epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). EMT is a process by which epithelial cells lose their cell polarity and cell-cell adhesion, and gain migratory and invasive properties to become mesenchymal stem cells. Studies have shown that EMT and angiogenesis can help brain tumors to migrate to other parts of the brain as well as surrounding tissues. Thus they can induce metastasis. EMT is controlled by three gene families, including SNAIL, TWIST, and ZEB. During EMT, the expression of epithelial-related genes is silenced, and, conversely, the expression of mesenchymal-related genes is increased. In this way, the cells acquire the mesenchymal tissue's features and can be prepared for invasion and metastasis. On the other hand, only about 1% of the genome can take its role in the translation of functional proteins, and the large remaining part of the genome is made up of non-coding sequences. Therefore, much attention has recently been paid to the role of such noncoding transcripts, at the top of them, long non-coding RNAs (lncRNAs), in regulating the expression of genes involved in important molecular pathways such as apoptosis, proliferation, invasion, and migration in cancer progression and metastasis. Any interference in regulating the expression of genes involved in each of these molecular pathways leads to cancer in different ways. Understanding and identifying lncRNAs involved in tumorigenesis and invasion of brain tumors, while helping to better identify the molecular mechanisms of metastasis in glioma, can also be effective as biomarkers in the diagnosis, prognosis, treatment, and drug resistance of glioma. Therefore, in this review study, the most important lncRNAs involved in EMT in glioma have been investigated.

Keywords: biomarker, epithelial-mesenchymal transition, glioblastoma, lncrna.

Copyright © 2021 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]