بیان ژن MALAT1 بعنوان یک نشانگر زیستی جدید در بیولوژی سرطان

رحیم سلیمانی جلودار[۱]، بهاره قاسمی[۲]، جواد احمدی[۱*]، محمد سرمدی[۳]

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

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

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

چکیده

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

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

نتایج: ژن MALAT1 در تنظیم دو فرآیند بیولوژیکی مهم نظیر تنظیم بیان ژن و پیرایش جایگزینی دخالت دارد. ژن MALAT1 در تنظیم چرخه سلولی، در مراحل اولیه متاستاز سرطان، فعال‌سازی P53 و ژن‌های هدف آن، بیان و فعالیت فاکتور رونویسی انکوژنیک B-MYB، در تنظیم فعالیت فاکتور رونویسی E2F1، در مسیر آپوپتوز، تنظیم افزایش قند خون و بسیاری از فرآیندهای دیگر نقش دارد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه با بحث و بررسی چگونگی تاثیر MALAT1 بر تنظیم فرآیندهای حیاتی داخل سلولی، سعی در درک بهتر مکانیسم پیشرفت سرطان توسط این RNA تنظیمی دارد. درک نقش این RNAهای تنظیمی و کشف تاثیر آنها در بیولوژی سرطان‌های مختلف می تواند در پیش‌آگهی، پیشگویی پاسخ به درمان، مرحله‌بندی پاتولوژیک و درمان بیماری مفید باشد و همچنین می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی جدید، مطرح شوند.

کلید واژه‌ها: RNAغیرکدشونده بلند، MALAT1، سرطان، متاستاز

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

آدرس پست الکترونیک: *ahmadij1@thums.ac.ir*

مقدمه

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

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

مولکول های RNA غیرکدشونده به دو گروه اصلی، خانه‌دار و تنظیمی طبقه‌بندی می‌شوند. RNAهای غیرکدشونده خانه‌دار شامل tRNAها، rRNAها و RNAهای اسپلایسوزومال (مجموعه‌ای از RNAها که در فرایند پیرایش وظیفه حذف اینترون ها را برعهده دارند) می‌باشند. این نوع RNA ها معمولا به‌طور مستمر و پیوسته در سلول‌ها بیان‌شده و برای عملکردهای حیاتی سلول لازم و ضروری می‌باشند.

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

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

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

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

روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری است. به منظور دستیابی به منابع مرتبط، مقالات و متون از پایگاههای اطلاعاتی Elsevier، Scopus, Science Direct و PubMed با کلید واژه‌های RNA غیرکدشونده، MALAT1، سرطان و متاستاز طی سالهای ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۶ جستجو گردید. پس از جستجوی اولیه ، تعداد ۲۱۳ مقاله از تمامی انواع مقالات که از لحاظ عنوان مرتبط با موضوع مورد نظر بودند انتخاب گردید، سپس با بررسی چکیده این مقالات تعداد ۱۵۵ مقاله (متن کامل) جهت مطالعه عمیق انتخاب شد و در نهایت تعداد ۶۳ مقاله کامل وارد مطالعه گردید. در این مطالعه ویژگی‌های بیولوژیک MALAT1، نحوه پردازش، تنظیم، عملکردها و اهمیت آن در بیولوژی سرطان تجزیه تحلیل و گزارش گردید.

ویژگی‌های بیولوژیک MALAT1

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

اسپیکل‌های هسته‌ای ساختارهای زیر هسته ای هستند که غنی از فاکتورهای پردازش کننده mRNA، اسپلایسینگ Pre_mRNA، خروج mRNA از هسته می‌باشند و MALAT1 یکی از اجزاء اصلی این ساختارها است (۲۴، ۲۵).

MALAT1 دارای دو توالی متفاوت و متمایز است که آن را به داخل ذرات هسته‌ای هدایت می‌کنند، به‌این‌ترتیب که با برهمکنش این توالی‌ها با پروتئین‌های اسپیکلی از قبیل RNPS1، SRm160، IBP160 و همچنین پروتئین‌های

وابسته به ذرات هسته ای مانند PRP6 و SON، MALAT1 وارد این ذرات می‌شود (۲۳، ۲۶). تجمع MALAT1 در این ذرات بستگی به فعال بودن رونویسی دارد. توقف رونویسی به‌وسیله آلفا آمانیتین یا ۵ و۶ دی کلرو-۱- β-D- ریبوبنزایمیدازول منجر به توزیع مجدد MALAT1 از داخل ذرات به خارج از آن‌ها می‌شود (۲۷).

پردازش MALAT1

رونویسی از ژن MALAT1 از چندین پروموتر آغاز می‌شود. پس از رونویسی، انتهای ´۳ رونوشت MALAT1 توسط یک مکانیسم پردازشی دستخوش تغییر می‌شود.

عمل پردازش در انتهای ´۳ رونوشت MALAT1 به‌وسیله دو RNase اندوژنوس به نام‌های RNaseP و RNaseZ انجام می‌شود. در حین پردازش رونوشت اصلی MALAT1 یک ncRNA کوچک ثانویه به نام mascRNA مشتق شده و وارد سیتوپلاسم می‌شود.

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

جدول۱. نقش MALAT1 در سرطان‌های مختلف

نوع سرطان	عملکرد MALAT1	نقش	منبع
سرطان ریه	پارامتر پیش‌آگهی‌دهنده برای بقا	انکوژن	(۲۰، ۲۱)
	مرتبط با متاستاز		(۲۰)
	مرتبط با آدنوکارسینوما و کارسینومای سلول‌بزرگ		(۲۱)
	تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با تحرک سلولی (Motility)		(۲۱، ۳۲، ۳۳)
	تاثیر بر مهاجرت سلولی		(۲۱، ۳۲، ۳۳)
	تاثیر بر گسترش متاستاتیک سلول‌های توموری در in vivo		(۳۲)
سرطان کبد	تنظیم افزایشی در نمونه‌های توموری انسانی و موشی	انکوژن	(۳۴، ۳۵)
	مرتبط با ریسک عود تومور بعد از پیوند کبد		(۳۶)
	تنظیم زنده ماندن، تحرک و تهاجم سلولی		(۳۶)
کارسینومای سلول کلیوی	انتقال ژنومی TFEB	انکوژن	(۳۷)
سرطان سینه	تنظیم افزایشی در مراحل ابتدایی سرطان سینه	انکوژن	(۳۸، ۳۹)
	جهش‌یافته و حذف شده در سرطان مجرای سینه		(۴۰)
سرطان سرویکس	تاثیر بر زنده ماندن، تکثیر، مهاجرت، تشکیل کلنی، سیکل سلولی و رشد تومور	انکوژن	(۴۱-۴۳)
	تنظیم ژن‌های پروآپوپتوتیک و آنتی‌آپوپتوتیک		(۴۱)
سارکومای سلول استرومایی اندومتر رحم	به شدت افزایش بیان یافته	انکوژن	(۴۴)
کارسینومای کلورکتال	MALAT1 جهش یافته در رده‌های سلولی مشتق از CRC و بافت	انکوژن	(۴۵)
	قطعه انتهای ۳ رشد و تهاجم تومور را تحت تاثیر قرار می دهد		(۴۵)
سرطان مثانه	مرتبط با درجه‌بندی تومور و تحت تاثیر قراردادن تکثیر سلولی تومور و آپوپتوز	انکوژن	(۴۶)
	مرتبط با متاستاز		(۴۷)
	تحت تاثیر قراردادن مهاجرت سلولی		(۴۶، ۴۷)
	تنظیم ژن‌های مرتبط با EMT		(۴۷)
	تنظیم EMT از طریق فعالسازی مسیر Wnt		(۴۷)
استئوسارکوما	فاکتور پیش‌آگهی دهنده ضعیف و مرتبط با پاسخ تومور به شیمی‌درمانی	انکوژن	(۴۸)

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

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

در انواع دیگری از سلول های سرطانی از قبیل سلول‌های سرطانی دهانه رحم MALAT1،caski نه تنها در مهاجرت سلولی بلکه در رشد سلول و پیشرفت چرخه سلولی دخیل است. MALAT1 باعث افزایش تغییر سلول‌های اپیتلیالی به سلول-های مزانشیمی (EMT) می شود که این عمل را از طریق فعال‌سازی مسیر wnt/B-catenine در سلول‌های سرطانی مثانه انجام می دهد. این گزارشات نیز این فرضیه که MALAT1 یک فعال‌کننده متاستاز است و فرآیندهای متاستاتیک را تحت تاثیر خود قرار می‌دهد را تایید می‌کنند. همچنین نشان داده شده است که مهار MALAT1 به وسیله میکروRNAهای سنتزی، باعث مهار فنوتیپ بدخیمی در رده های سلولی سرطان مثانه (T24 و T5637) می شود (۳۰). بعلاوه این LncRNA در چندین تومور جامد افزایش بیان داشته (upreulate) و بیان افتراقی آن با متاستاز و پیشرفت سرطان در ارتباط است. MALAT1 نه تنها در سرطان ریه بلکه در سرطان پستان، پانکراس، روده، پروستات و کبد نیز افزایش بیان دارد. این مطلب دلالت بر نقش کلیدی MALAT1 در پیشرفت سرطان دارد (۱۰). MALAT1 همچنین در بیولوژی کارسینوم سلول کلیوی دخالت دارد به این ترتیب که از طریق به کارگیری فاکتور Ezh2 و برهمکنش با miR-205 باعث تهاجمی شدن این اختلال می‌شود (۳۱).

تنظیم MALAT1

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

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

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

عملکرد های MALAT1

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

جابجایی ژن‌های کنترل‌کننده رشد از اجسام Polycomb به اسپیکل‌های هسته‌ای بستگی به برهمکنش PC2 با MALAT1 و یک ncRNAی دیگر به نام TUG1 دارد. TUG1 در PCG ها تجمع یافته و با فرم متیله شده PC2 برهمکنش دارد، در حالی‌که MALAT1 در اسپیکل‌های هسته‌ای مستقر شده و تنها با فرم دمتیله شده پروتئین PC2 برهمکنش دارد. در پاسخ به سیگنال‌های رشد، MALAT1 به پروتئین PC2 که بروی پروموتر ژن‌های کنترل‌کننده رشد قرار دارد متصل می‌شود. بعد از اتصال MALAT1 به PC2، این پروتئین دمتیله شده و کرومودومن‌های این پروتئین باعث تغییر هیستون‌های مهاری (H3K9 و me3) به هیستون های فعال‌شده (H2AK 13ac و H2AK5ac) می‌شود (۴۳، ۵۵-۵۷). این عمل منجر به تحریک E2F1 و فعال‌سازی رونویسی ژن‌های مرتبط با کنترل رشد می گردد (۱۰). بنابراین خاموش‌سازی MALAT1، حتی در حضور سیگنال‌های رشد با ایجاد شکست در انتقال ژن‌های کنترل‌کننده رشد به اسپیکل-های هسته‌ای همراه است (۲۳). برهمکنش MALAT1 با فاکتورهای مختلف، اتصال آن را به PC2 (CBX4) تسهیل می‌کند، این فاکتورها عبارت‌اند از: LSD1، SETD2، فاکتورهای رونویسی، هیستون متیل ترانسفرازها، هیستون دمتیلازهای مرتبط با فعال‌سازی رونویسی و فاکتورهای اسپلایسینگ pre – mRNA می باشند.

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

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

عملکردهای دیگر MALAT1

علاوه بر نقش MALAT1 در تنظیم بیان ژن و آلترناتیو اسپلایسینگ این lncRNA از طریق تنظیم بیان و یا پردازش pre-mRNA ی فاکتورهای رونویسی تنظیم‌کننده چرخه سلولی، تکثیر سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به‌عبارت‌دیگر موارد افتراقی MALAT1 در طول مراحل خاص چرخه سلولی، بیان ژن‌های دخیل در پیشرفت چرخه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. آنالیزهای ترانسکریپتوم در فیبروبلاست‌های دیپلوئید انسانی نشان داده است که MALAT1 بیان ژن‌های چرخه سلولی را تنظیم می کند و برای عبور از مرحله G1 به S و همچنین پیشرفت میتوتیک (G2/M) نیاز است. کاهش و تخلیه MALAT1 در این سلول‌ها منجر به توقف چرخه سلولی و کاهش تکثیر سلولی به‌طور معنی‌داری می‌شود و به‌طور همزمان باعث فعال‌سازی P53 و ژن‌های هدف آن می‌شود (۱۴).

مقادیر دقیق MALAT1 در سلول، برای بیان و فعالیت فاکتور رونویسی انکوژنیک B-MYB فوق‌العاده حیاتی و ضروری است. سلول‌های تهی از MALAT1، بیان کاهش‌یافته‌ای از B-MYB که یک فاکتور رونویسی دخیل در پیشرفت چرخه سلولی از مرحله G2 به M است را نشان می‌دهند، علت این است که MALAT1 از طریق تغییر در اتصال فاکتورهای اسپلایسینگ موجود بروی pre-mRNA مربوط به B-MYB، بیان این فاکتور رونویسی را کاهش می‌دهد (۱۴). فاکتور B-MYB برای رونویسی تعداد زیادی از ژن‌هایی که در پیشرفت میتوتیک دخالت دارند موردنیاز است (۵۸، ۵۹). برای تأیید این مطلب که MALAT1 در آلترناتیو اسپلایسینگ pre-mRNAی B-MYB دخالت دارد در یک مطالعه برهمکنش SRSF1 با اگزون B-MYB در حضور یا غیاب MALAT1 بررسی شد. آنالیزها یک ارتباط افزایش‌یافته‌ای بین SRSF1 و اگزون B-MYB در سلول‌های تهی از MALAT1 را نشان دادند که باعث یک آلترناتیو اسپلایسینگ نابجا در سلول‌های تهی از MALAT1 در رونوشت B-MYB می‌شود. این نتایج پیشنهاد کرد که سطوح کاهش‌یافته سلولی MALAT1 میل اتصالی SRSF1 به pre-mRNAی B-MYB را تسریع می‌بخشد و آلترناتیو اسپلایسینگ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین می‌توان گفت MALAT1 میتوز را از طریق کنترل بیان B-MYB تنظیم می‌کند (۱۴، ۲۳، ۶۰). علاوه بر این مشخص شده است که MALAT1 هیپرگلیسمی القا شده از طریق فرآیندهای التهابی در سلول‌های اندوتلیال را تنظیم می‌کند (۶۱).

اهمیت MALAT1 در بیولوژی سرطان

علاوه بر مطالبی که ذکر شد، مطالعات گذشته نشان دادند که افزایش بیان کوتاه‌مدت و زودگذر MALAT1 تکثیر سلولی و تشکیل تومور را به ترتیب در دودمان‌های سلولی (cell lines) و موش تسریع می‌بخشد، درحالی‌که کاهش و تخلیه MALAT1 در سلوی های توموری، تومور زایی را کاهش می‌دهد (۹، ۳۲، ۶۲). MALAT1 در تنظیم فعالیت فاکتور رونویسی E2F1 که یک عامل تعیین‌کننده بسیار مهم در پیشرفت چرخه سلولی و تومور زایی است دخالت دارد (۴۳). این نتایج بیانگر این موضوع است که MALAT1 یک عملکرد تکثیری بالقوه دارد. تخلیه MALAT1 بروی پیشرفت چرخه سلولی سلول‌های HDF یا فیبروبلاست های نرمال انسانی که طول عمر محدودی دارند، اثرگذار است. نتایج به‌دست‌آمده از فلوسیتومتری سلول‌های تهی از MALAT1 نشان داده است که این سلول‌ها دچار کاهش در همانندسازی می‌شوند (فازS). علاوه براین، این سلول‌های تهی از MALAT1 یک افزایش در جمعیت G1 و افزایش جزئی در جمعیت G2 را نشان دادند. همچنین این سلول‌های تهی از MALAT1 بیان افزایش‌یافته‌ای از ژن‌هایی که با توقف چرخه سلولی ارتباط دارند را نشان می‌دهند. P53 (تومور ساپرسور)، P21 (مهارکننده CdK) و P27 به محض تخلیه MALAT1 از تنظیم خارج می‌شوند (۱۴). سلول‌های تهی از MALAT1 نیز سطوح افزایش‌یافته‌ای از γH2Ax را نشان می‌دهند. γH2Ax در زمان آسیب به DNA دو رشته‌ای افزایش می‌یابد. فنوتیپ-های توقف چرخه سلولی که شامل توقف در مرحله G1 و کاهش معنی‌دار در سلول‌های موجود در مرحله S هستند در سلول‌های تهی از MALAT1 مشاهده می‌شود. سلول‌های تهی از MALAT1 نیز رنگ‌آمیزی β- گالاکتوزیداز تسریع شده‌ای را که نشان‌دهنده پیری سلولی است، از خود نشان می‌دهند (۱۴).

علاوه بر نقش‌های ذکرشده برای MALAT1، این lncRNA یکی از تنظیم‌کننده‌های مهم مهار کننده توموری

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

نتیجه‌گیری

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

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

در مطالعه‌ی Lai در سال ۲۰۱۲ نشان داده شد که MALAT1 هم در رده‌های سلولی و هم در نمونه‌های کلینیکی کارسینوم هپاتوسلولار افزایش بیان یافته (Up-regulated)، شده است. در سال ۲۰۱۳ Han و همکاران در بررسی سلول‌های سرطانی مثانه به این نتیجه رسیدند که MALAT1 تکثیر سلولی تومور، مهاجرت سلولی و آپوپتوز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با درجه تومور در ارتباط است.

با توجه به مطالعات انجام شده و مطالب ذکرشده، بین پیشرفت سرطان‌های توپر مورد مطالعه در این پژوهش و از تنظیم خارج شدن MALAT1 ارتباط مؤثری مشاهده شد و در بررسی بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان، بیان این RNA غیرکدشونده دچار اختلال است، لذا توجه به این نشانگرهای نوین که می‌توانند در پیش‌آگهی، پیشگویی پاسخ به درمان، مرحله‌بندی پاتولوژیک و درمان بیماری کمک کننده باشند، حائز اهمیت است.

References

1. Cowin PA, Anglesio M, Etemadmoghadam D, Bowtell DD. Profiling the cancer genome. Annual review of genomics and human genetics. 2010;11:133-59.

2. Calin GA, Croce CM. Chronic lymphocytic leukemia: interplay between noncoding RNAs and protein-coding genes. Blood. 2009;114(23):4761-70.

3. Calin GA, Pekarsky Y, Croce CM. The role of microRNA and other non-coding RNA in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007;20(3):425-37.

4. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. Nature. 2007;449(7163):682-8.

5. Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. Cancer letters. 2009;285(2):116-26.

6. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. Nature. 2007;447(7146):799-816.

7. Li G, Zhang H, Wan X, Yang X, Zhu C, Wang A, et al. Long noncoding RNA plays a key role in metastasis and prognosis of hepatocellular carcinoma. BioMed research international. 2014;2014.

8. Nowak R. Mining treasures from'junk DNA'. Science. 1994;263(5147):608-10.

9. Qiu M-T, Hu J-W, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. Tumor Biology. 2013;34(2):613-20.

10. Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression. Frontiers in genetics. 2012;3 (4): 53-9.

11. Zuckerkandl E, Cavalli G. Combinatorial epigenetics,"junk DNA", and the evolution of complex organisms. Gene. 2007;390(1):232-42.

12. Ahmadi J, Kaviani S, Atashi A. Evaluation of MALAT1 gene expression in AML and ALL cell lines. Koomesh. 2015;17(1):Pe179-Pe86, En19.

13. Ahmadi J, Jahanbazi Jahan Abad A, Barahimi A, Atashi A. Introduction of Long Non-Coding RNAs as Novel Biomarkers in Central Nervous System Disorders. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015;3(3):98-112.

14. Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, Giri S, Freier SM, Wu X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB. PLoS Genet. 2013;9(3):e1003368.

15. Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ, Gardiner BB, et al. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation. Genome research. 2008;18(9):1433-45.

16. Hung T, Wang Y, Lin MF, Koegel AK, Kotake Y, Grant GD, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. Nature genetics. 2011;43(7):621-9.

17. Prasanth KV, Spector DL. Eukaryotic regulatory RNAs: an answer to the 'genome complexity'conundrum. Genes & development. 2007;21(1):11-42.

18. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. Annual review of biochemistry. 2012;81: 102-11.

19. Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-6.

20. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Oncogene. 2003;22(39):8031-41.

21. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, Humberg J, Jungen D, Bulk E, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. Journal of thoracic oncology. 2011;6(12):1984-92.

22. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. RNA biology. 2012;9(6):703-19.

23. Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. Journal of molecular medicine. 2013;91(7):791-801.

24. Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, Lynch CR, Lawrence JB, Chess A. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. BMC genomics. 2007;8(1):39-46.

25. Lamond AI, Spector DL. Nuclear speckles: a model for nuclear organelles. Nature

Reviews Molecular Cell Biology. 2003;4(8):605-12.

26. Miyagawa R, Tano K, Mizuno R, Nakamura Y, Ijiri K, Rakwal R, et al. Identification of cis-and trans-acting factors involved in the localization of MALAT-1 noncoding RNA to nuclear speckles. Rna. 2012;18(4):738-51.

27. Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. The EMBO journal. 2010;29(18):3082-93.

28. Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, Tycowski KT, Steitz JA. Formation of triple-helical structures by the 3′-end sequences of MALAT1 and MENβ noncoding RNAs. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(47):19202-7.

29. Han T, Jiao F, Hu H, Yuan C, Wang L, Jin Z-L, et al. EZH2 promotes cell migration and invasion but not alters cell proliferation by suppressing E-cadherin, partly through association with MALAT-1 in pancreatic cancer. Oncotarget. 2016;7(10):11194.

30. Fu X, Liu Y, Zhuang C, Liu L, Cai Z, Huang W. Synthetic artificial microRNAs targeting UCA1-MALAT1 or c-Myc inhibit malignant phenotypes of bladder cancer cells T24 and 5637. Molecular BioSystems. 2015;11(5):1285-9.

31. Hirata H, Hinoda Y, Shahryari V, Deng G, Nakajima K, Tabatabai ZL, et al. Long Noncoding RNA MALAT1 Promotes Aggressive Renal Cell Carcinoma through Ezh2 and Interacts with miR-205. Cancer research. 2015;75(7):1322-31.

32. Gutschner T, Hämmerle M, Eißmann M, Hsu J, Kim Y, Hung G, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. Cancer research. 2013;73(3):1180-9.

33. Tano K, Mizuno R, Okada T, Rakwal R, Shibato J, Masuo Y, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. FEBS letters. 2010;584(22):4575-80.

34. Lin R, Maeda S, Liu Ca, Karin M, Edgington T. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. Oncogene. 2007;26(6):851-8.

35. Luo JH, Ren B, Keryanov S, Tseng GC, Rao UN, Monga SP, et al. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. Hepatology. 2006;44(4):1012-24.

36. Lai M-c, Yang Z, Zhou L, Zhu Q-q, Xie H-y, Zhang F, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Medical oncology. 2012;29(3):1810-6.

37. Davis IJ, Hsi B-L, Arroyo JD, Vargas SO, Yeh YA, Motyckova G, et al. Cloning of an Alpha-TFEB fusion in renal tumors harboring the t (6; 11)(p21; q13) chromosome translocation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(10):6051-6.

38. Guffanti A, Iacono M, Pelucchi P, Kim N, Soldà G, Croft LJ, et al. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing. BMC genomics. 2009;10(1):163-7.

39. Praz V, Jagannathan V, Bucher P. CleanEx: a database of heterogeneous gene expression data based on a consistent gene nomenclature. Nucleic acids research. 2004;32(suppl 1):D542-D7.

40. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. Nature. 2012;486(7403):353-60.

41. GuoFJ LY, Liu Y. Inhibition of metas tasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki h uman cervical cancer cells su ppresses cell proliferat ion and invasion. Acta Biochim Biophys Sin. 2010;42(3):224-9.

42. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates

51. Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, Huelga SC, Moran J, Liang TY, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. Nature neuroscience. 2011;14(4):459-68.

52. Tollervey JR, Curk T, Rogelj B, Briese M, Cereda M, Kayikci M, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. Nature neuroscience. 2011;14(4):452-8.

53. Macias S, Plass M, Stajuda A, Michlewski G, Eyras E, Cáceres JF. DGCR8 HITS-CLIP reveals novel functions for the Microprocessor. Nature structural & molecular biology. 2012;19(8):760-6.

54. Weinmann L, Höck J, Ivacevic T, Ohrt T, Mütze J, Schwille P, et al. Importin 8 is a gene silencing factor that targets argonaute proteins to distinct mRNAs. Cell. 2009;136(3):496-507.

55. Bernstein E, Duncan EM, Masui O, Gil J, Heard E, Allis CD. Mouse polycomb proteins bind differentially to methylated histone H3 and RNA and are enriched in facultative heterochromatin. Molecular and cellular biology. 2006;26(7):2560-9.

56. Hu Q, Kwon Y-S, Nunez E, Cardamone MD, Hutt KR, Ohgi KA, et al. Enhancing nuclear receptor-induced transcription requires nuclear motor and LSD1-dependent gene networking in interchromatin granules. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(49):19199-204.

57. Wagner EJ, Carpenter PB. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2012;13(2):115-26.

58. Joaquin á, Watson R. Cell cycle regulation by the B-Myb transcription factor. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2003;60(11):2389-401.

59. Lam E, Robinson C, Watson R. Characterization and cell cycle-regulated expression of mouse B-myb. Oncogene. 1992;7(9):1885-90.

alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. Molecular cell. 2010;39(6):925-38.

43. Yang L, Lin C, Liu W, Zhang J, Ohgi KA, Grinstein JD, et al. ncRNA-and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs. Cell. 2011;147(4):773-88.

44. Yamada K, Kano J, Tsunoda H, Yoshikawa H, Okubo C, Ishiyama T, et al. Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus. Cancer science. 2006;97(2):106-12.

45. Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3'end functional motif in colorectal cancer metastasis. International journal of oncology. 2011;39(1):169.

46. Han Y, Liu Y, Nie L, Gui Y, Cai Z. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder. Urology. 2013;81(1):209. e1-. e7.

47. Ying L, Chen Q, Wang Y, Zhou Z, Huang Y, Qiu F. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition. Molecular biosystems. 2012;8(9):2289-94.

48. Fellenberg J, Bernd L, Delling G, Witte D, Zahlten-Hinguranage A. Prognostic significance of drug-regulated genes in high-grade osteosarcoma. Modern Pathology. 2007;20(10):1085-94.

49. Koshimizu T-a, Fujiwara Y, Sakai N, Shibata K, Tsuchiya H. Oxytocin stimulates expression of a noncoding RNA tumor marker in a human neuroblastoma cell line. Life sciences. 2010;86(11):455-60.

50. Buratti E, Baralle FE. Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease. Front Biosci. 2008;13:867-78.

60. Zong X, Tripathi V, Prasanth KV. RNA splicing control: yet another gene regulatory role for long nuclear noncoding RNAs. RNA biology. 2011;8(6):968-77.

61. Puthanveetil P, Chen S, Feng B, Gautam A, Chakrabarti S. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells. Journal of cellular and molecular medicine. 2015.

62. Li L, Feng T, Lian Y, Zhang G, Garen A, Song X. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009;106(31):12956-61.

63. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. Developmental biology. 2007;302(1):1-12.

MALAT1 as a new biomarker in cancer biology

Rahim Soleimani-Jelodar[1], Ghasemi Bahareh[2], Ahmadi Javad[1*], Mohammad Sarmadi[3]

1- Department of Laboratory Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
2- Department of Hematology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Department of Environmental Health, School of Public Health, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

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

Email address: ***ahmadij1@thums.ac.ir***

Abstract

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

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

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

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

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