



Review Article

The Role of Long Non-Coding RNAs in Apoptosis of Acute Myeloblastic Leukemia Cells

Amir Hossein Karam Ashtiani^{1,2} , Mohammad Sayyadi¹ , Saeed Hassani^{*1}

¹ Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² Department of Hematology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Saeed Hassani, PhD, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: saeedhassaniz@yahoo.com

DOI: [10.61882/jams.29.2.182](https://doi.org/10.61882/jams.29.2.182)

How to Cite this Article:

Karam Ashtiani AH, Sayyadi M, Hassani S. The Role of Long Non-Coding RNAs in Apoptosis of Acute Myeloblastic Leukemia Cells. *J Arak Uni Med Sci.* 2026;**29**(2): 182- 93. DOI: [10.61882/jams.29.2.182](https://doi.org/10.61882/jams.29.2.182)

Received: 26.03.2023

Published: 31.05.2026

Keywords:

Acute myeloid leukemia;

Apoptosis;

Long noncoding RNAs

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous hematologic malignancy characterized by poor prognosis and limited overall survival, particularly in older patients. Despite significant progress in chemotherapy, molecular diagnostics, and supportive care, resistance to apoptosis remains a central obstacle in AML treatment.

Article description: Long non-coding RNAs (lncRNAs), a subgroup of non-coding RNAs (ncRNAs), have recently gained attention as critical regulators of gene expression and cellular functions, including proliferation, differentiation, apoptosis, and drug resistance. Through the competing endogenous RNA (ceRNA) mechanism, lncRNAs act as molecular sponges for microRNAs, thereby modulating the expression of apoptosis-related genes. In this review, we comprehensively summarize and analyze current evidence regarding the roles of lncRNAs in regulating apoptosis in AML cells. Recent findings demonstrate that certain lncRNAs, such as HOTAIR, UCA1, TUG1, and H19, promote leukemic progression by suppressing apoptosis, while others, including NEAT1 and DUXAP8, enhance apoptosis and may function as tumor suppressors.

Conclusions: Dysregulation of lncRNAs not only contributes to malignant transformation and therapeutic resistance but also correlates with patient outcomes. By integrating available studies, our review highlights the dual functions of lncRNAs in AML pathogenesis and emphasizes their potential as prognostic biomarkers and therapeutic targets, providing insights that may guide future translational and clinical research.

نقش RNAهای طولی غیرکدکننده در آپوپتوز سلول‌های لوسمی حاد میلو بلاستی

امیرحسین کرم آشتیانی^{۱,۲}، محمد صیادی^۱، سعید حسنی^۱ * ID^۱ گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران^۲ گروه خون‌شناسی آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: سعید حسنی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل:

saeedhassaniz@yahoo.com

DOI: 10.61882/jams.29.2.182

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۰۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۳/۱۰

واژگان کلیدی:

لوسمی میلوئیدی حاد؛

آپوپتوز؛

RNAهای طولی غیرکدکننده

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه

علوم پزشکی اراک محفوظ است.

مقدمه: لوسمی میلوئیدی حاد (AML (Acute myeloid leukemia)، یک بدخیمی خونی ناهمگون با پیش‌آگهی ضعیف و بقای محدود است که این مسأله به‌ویژه در بیماران مسن‌تر بارزتر می‌باشد. باوجود پیشرفت‌های حاصل در شیمی‌درمانی، روش‌های تشخیصی مولکولی و مراقبت‌های حمایتی، مقاومت در برابر آپوپتوز همچنان یکی از موانع اصلی در درمان AML محسوب می‌شود.

شرح مقاله: در سال‌های اخیر، RNAهای طولی غیرکدکننده (lncRNAs) به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های بیان ژن و فرایندهای سلولی از جمله تکثیر، تمایز، آپوپتوز و مقاومت دارویی مورد توجه قرار گرفته‌اند. یکی از مکانیسم‌های مهم اثرگذاری lncRNA، عمل به‌عنوان RNAهای رقیب درون‌زا (ceRNA) است که با جذب miRNA، بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. در این مقاله مروری، شواهد موجود در زمینه نقش lncRNAها در تنظیم آپوپتوز در سلول‌های AML گردآوری و تحلیل شده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که برخی از lncRNAها مانند HOTAIR، UCA1، TUG1 و H19 با مهار آپوپتوز به پیشرفت لوسمی کمک می‌کنند، درحالی‌که برخی دیگر نظیر NEAT1 و DUXAP8 موجب تقویت آپوپتوز شده و می‌توانند نقش سرکوبگر تومور ایفا کنند. اختلال در بیان lncRNAها علاوه بر مشارکت در دگرگونی بدخیمی و ایجاد مقاومت درمانی، با پیامدهای بالینی و پیش‌آگهی بیماران نیز مرتبط است.

نتیجه‌گیری: جمع‌بندی مطالعات نشان داد که lncRNAها علاوه بر نقش دوگانه در پاتوژنز AML، می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی و اهداف درمانی نوین نیز مطرح شوند و مسیرهای تازه‌ای برای تحقیقات ترجمانی و مطالعات بالینی آینده فراهم آورند.

ارجاع: کرم آشتیانی امیرحسین، صیادی محمد، حسنی سعید. نقش RNAهای طولی غیرکدکننده در آپوپتوز سلول‌های لوسمی حاد میلو بلاستی. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۵؛ ۲۹ (۲): ۱۸۲-۱۹۳.

مقدمه

لوسمی میلوئیدی حاد (AML (Acute myeloid leukemia)، شایع‌ترین نوع لوسمی حاد در بزرگسالان است و بروز آن با افزایش سن بیشتر می‌شود. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص حدود ۶۵ سال است. این بیماری تنها ۱۰ تا ۱۵ درصد از موارد لوسمی کودکان را شامل می‌شود (۱). در پاتوژنز AML طیف گسترده‌ای از تغییرات ژنومی و جهش‌های مولکولی نقش دارند که هم بر نتایج بالینی بیمار اثر می‌گذارند و هم اهداف بالقوه‌ای برای توسعه درمان‌های جدید محسوب می‌شوند (۲). اگرچه AML در گذشته غیرقابل درمان بود، اما امروزه حدود ۳۵ تا ۴۰ درصد بیماران زیر ۶۰ سال و ۵ تا ۱۵ درصد بیماران بالای ۶۰ سال بهبود می‌یابند. در بیماران مسن‌تر که توان تحمل شیمی‌درمانی شدید را ندارند، میانگین بقا همچنان محدود و ناامیدکننده و در حدود ۵ تا ۱۰ ماه است (۳). بیشتر موارد AML بر اساس ناهنجاری‌های ژنتیکی طبقه‌بندی می‌شوند؛ از جمله جابه‌جایی

inv(16) و جابه‌جایی t(15;17) که با توقف بلوغ، افزایش تکثیر و مهار آپوپتوز در سلول‌های بدخیم همراه‌اند. همچنین جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌هایی نظیر DNMT3A، NPM1، FLT3، RUNX1، IDH1، WT1، TET2، CEBPA، فاقد ناهنجاری سیتوژنتیک شایع هستند و می‌توانند در طبقه‌بندی و پیش‌آگهی بیماری نقش مهمی داشته باشند. برخی از این ژن‌ها در فرایندهای اپی‌ژنتیک مانند متیلاسیون و استیلاسیون دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA) دخیل‌اند (۱، ۴). پیشرفت‌های علمی اخیر نه تنها شناخت مولکولی ما از AML را ارتقا داده، بلکه زمینه تو سعه درمان‌های هدفمند با اثربخشی بیشتر و سمیت کمتر نسبت به شیمی‌درمانی سنتی را فراهم کرده است (۵). در دهه اخیر، داده‌های حاصل از توالی‌یابی ریبونوکلئیک اسید (RNA-Seq) نشان داده است که RNAهای غیرکدکننده (ncRNA) نیز با AML در ارتباط هستند. از میان آن‌ها، RNAهای طولی غیرکدکننده

نکروز دهنده تومور (TNFR) که از طریق دومین مرگ داخل سلولی پیام مرگ را به داخل سلول منتقل می‌کند و دوم از طریق رها شدن سیتوکروم C از میتوکندری. در مسیر اول، تحریک گیرنده‌ها منجر به فعال‌سازی کاسپازها و در نهایت تجزیه DNA می‌گردد. در مسیر دوم، سیتوکروم C با اتصال به پروتئین سیتوپلاسمی فاکتور فعال کننده پروتئاز آپوپتوزی ۱ (Apaf-1) در سیتوپلاسم، کاسپازها را فعال می‌کند. نسبت پروتئین‌های پرو-آپوپتوزی (مثل Bax, Bak, Bad, Bim) یا ضد-آپوپتوزی (مثل، Bcl-1, Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W)، رها شدن سیتوکروم C از میتوکندری را کنترل می‌کنند. برای مثال، عوامل تحریک‌کننده رشد با افزایش Bcl-2، رها شدن سیتوکروم C را مهار کرده و آپوپتوز را سرکوب می‌کنند، در حالی که آسیب DNA از طریق فعال‌سازی p53 و متعاقباً افزایش Bax، رها شدن سیتوکروم C را تحریک کرده و آپوپتوز را القا می‌کند (۲۴-۲۷).

lncRNAها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های گوناگون و با تأثیرگذاری بر تکثیر و چرخه سلولی و آپوپتوز، در بروز AML و حتی پیش‌آگهی و مقاومت آن‌ها به درمان دخیل باشند. lncRNAهای LINC00899, CASC15, TUG1, H19, HOTAIR, UCA1, NEAT1, DUXAP8, KCNQ1OT1, LINC00265, SNHG5, PANDAR, LBX2-AS1, XIST, SNHG7, BGL3, SNHG14, CRNDE, LINC00987 و SENCRLINC00675 از جمله lncRNAهایی هستند که احتمالاً با تأثیر بر فرایندهای آپوپتوزی در AML نقش دارند.

افزایش RNA طویل غیر کدکننده LINC00899، افزایش YY1 و مهار آپوپتوز در AML

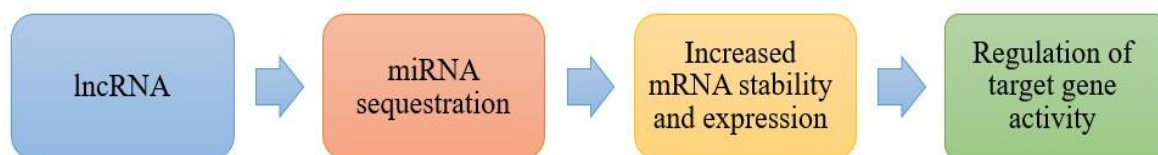
LINC00899 در سلول‌های AML افزایش یافته و این افزایش با پیش‌آگهی ضعیف همراه است. بیان بالای LINC00899 می‌تواند تکثیر سلولی را تقویت و آپوپتوز را مهار کند. این lncRNA همچون اسفنجی برای جذب miR-744-3p عمل می‌کند. همچنین، فاکتور رونویسی Yin Yang 1 (YY1) هدف مستقیم miR-744-3p است و تعامل LINC00899/miR-744-3p موجب افزایش بیان YY1 در سلول‌های AML می‌شود (۲۸). مطالعاتی نشان داده است که YY1 تکثیر و متاستاز سلول‌های سرطانی حنجره را تحریک کرده و با مهار مستقیم MYC Target 1 (MYCT1) آپوپتوز را سرکوب می‌کند. در تنظیم بیان ژن‌های هدف MYC دخیل است و یکی از نقش‌های MYC القای آپوپتوز می‌باشد. YY1 به پروموتور MYCT1 متصل شده و آن را مهار می‌کند (۲۹). بنابراین، نقش LINC00899 در تکثیر و آپوپتوز سلول‌های AML می‌تواند از طریق تأثیر بر بیان YY1 باشد.

(lncRNA)، میکروRNAها (miRNA) و RNAهای حلقوی (circRNA) بیشترین توجه را به خود جلب کرده‌اند. این مولکول‌ها در فرایندهای مختلف سلولی نقش دارند و می‌توانند رونویسی و ترجمه ژن‌ها را تنظیم کنند. شواهد متعدد نشان می‌دهند که ncRNAها در تکثیر، تمایز و آپوپتوز سلول‌های لوسمی نقش اساسی داشته و برخی از آن‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص و پیش‌آگهی لوسمی‌ها مطرح هستند (۶، ۷).

lncRNAها به عنوان مولکول‌های RNA بلندتر از ۲۰۰ نوکلئوتید تعریف می‌شوند که به پروتئین ترجمه نمی‌گردند. تخمین زده می‌شود که کد بیش از ۵۸۰۰۰ عدد از آن‌ها در ژنوم انسان وجود دارد (۸، ۹). این مولکول‌ها بر اساس موقعیت و جهت قرارگیری به انواعی مانند سنس، آنتی-سنس، اینترونی، بین‌ژنی و دوجته تقسیم می‌شوند (۱۰). lncRNAها در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی مرتبط با تومورزایی و پیشرفت سرطان، از جمله تنظیم چرخه سلولی، تکثیر، آپوپتوز، مهاجرت و بی‌ثباتی ژنومی نقش دارند (۸، ۱۱). آن‌ها از طریق سازوکارهای مختلف بیان ژن را کنترل می‌کنند؛ مانند کنترل تراکم کروماتین، تنظیم رونویسی، پیرایش RNA، کنترل پایداری RNA و تعدیل ترجمه mRNAها به پروتئین‌ها (۱۲). بنابراین، lncRNAها قادرند بیان ژن را در سطوح اپی‌ژنتیکی، رونویسی و پسارونویسی تنظیم کنند (۱۳).

یکی از راه‌های تأثیر lncRNAها بر عملکرد سلولی، تعامل با miRNAها است. miRNAها مولکول‌های RNA کوچک غیرکدکننده با طول ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند (۱۴) که با اتصال به توالی‌های هدف در mRNAها، بیان ژن را از طریق مهار ترجمه یا القای تخریب mRNA تنظیم می‌کنند (۱۵). این miRNAها در تنظیم فرایندهای فیزیولوژیک نظیر چرخه سلولی (۱۶)، رشد و تمایز سلولی (۱۷)، آپوپتوز (۱۸) و همچنین فرایندهای پاتولوژیک مرتبط با سرطان‌های مختلف (۱۹) نقش دارند. lncRNAها به عنوان RNAهای درون‌زای رقیب (ceRNA)، با جذب miRNAها مانع اتصال آن‌ها به mRNAهای هدف می‌شوند و بدین ترتیب پایداری و بیان mRNAها را افزایش داده و فعالیت ژن‌های هدف را تنظیم می‌کنند (شکل ۱) (۷، ۲۰، ۲۱).

تکثیر غیرقابل کنترل و مقاومت در برابر آپوپتوز از ویژگی‌های اصلی سلول‌های سرطانی هستند که به ترانسفورم شدن و پیشرفت آن‌ها کمک می‌کند (۲۲). اختلال در اجرای فرایندهای مرگ سلولی موجب بقای سلول‌های سرطانی حتی در شرایط نامطلوب، از جمله تحت درمان‌های ضد سرطان، می‌شود (۲۳-۲۷). درک دقیق مکانیسم‌های فرار از آپوپتوز می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثر منجر شود. به طور کلی، آپوپتوز از دو طریق فعال می‌شود: اول از طریق گیرنده‌های غشایی مانند FAS یا گیرنده فاکتور



شکل ۱. مدل شماییک تنظیم بیان ژن‌ها توسط lncRNAها از طریق جذب miRNAها (مکانیسم ceRNA)

کاهش RNA طولیل غیرکدکننده NEAT1 و مهار آپوپتوز در**لوسمی حاد میلو بلاستی**

اینگونه به نظر می‌رسد که Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1 (NEAT1) از طریق محور NEAT1/miR-23a-3p در سلول‌های AML نقش ایفا می‌کند. در سلول‌های AML اولیه و رده‌های سلولی لوسمی منوسیتی انسانی (THP-1) در مقایسه با سلول‌های طبیعی، بیان NEAT1 و Structural Maintenance of Chromosome 1 Alpha (SMC1A) کاهش و بیان miR-23a-3p افزایش می‌یابد. کاهش بیان NEAT1، منجر به کاهش جذب miR-23a-3p توسط NEAT1 شده و miR-23a-3p با اتصال به SMC1A باعث کاهش بیان آن می‌شود. بیان بیش از حد NEAT1 و SMC1A و یا سرکوب miR-23a-3p موجب مهار چرخه سلولی، جلوگیری از تکثیر و تقویت آپوپتوز می‌شود (۳۰). بنابراین NEAT1 از طریق SMC1A بر تکثیر و آپوپتوز سلول‌های AML تأثیر می‌گذارد. در بیماران AML، افزایش سن با کاهش قابل توجه SMC1A mRNA همراه است و بیماران با مقادیر پایین بیان SMC1A نسبت به افراد با مقادیر طبیعی، بقای کلی کمتر و پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند (۳۱).

افزایش RNA طولیل غیرکدکننده UCA1 و مهار Bad در**لوسمی حاد میلو بلاستی**

Urothelial Carcinoma-Associated 1 (UCA1) در رده‌های سلولی لوسمی میلوئیدی افزایش بیان دارد و این افزایش با کاهش آپوپتوز همراه است. خاموش کردن UCA1 در سلول‌های لوسمی میلوئیدی موجب مهار زنده ماندن سلولی و تهاجم، و تسریع آپوپتوز می‌شود. UCA1 می‌تواند به miR-126 متصل شده و مقدار آن را کاهش دهد. سرکوب همزمان UCA1 و miR-126، اثرات ضد رشد و ضد متاستاز ناشی از خاموشی UCA1 را بی‌اثر می‌کند. Ras-related C3 Botulinum Toxin Substrate1 (RAC1)، یک ژن هدف برای miR-126، نقش ضد-آپوپتوزی دارد و افزایش بیان RAC1 موجب بی‌اثر شدن فعالیت‌های ضد لوسمی miR-126 می‌شود (۳۲). فعال‌سازی RAC1 منجر به فسفوریلاسیون Bad می‌شود. فسفوریلاسیون برگشت‌پذیر Bad در کنترل آپوپتوز نقش حیاتی دارد؛ به نحوی که سیگنال‌های آپوپتوزی منجر به دفسفوریلاسیون و فعال‌سازی این پروتئین و در نهایت القای آپوپتوز می‌گردند. Bad در حالت غیر فسفریله و فعال، با غیرفعال کردن پروتئین‌های ضد-آپوپتوزی مانند Bcl-2، Bcl-XL و Bcl-W موجب آزادسازی سیتوکروم C و فعال‌سازی کاسپازها می‌شود (۳۳). در نهایت، شبکه UCA1/miR-126/RAC1 به عنوان یک شبکه تنظیم‌کننده جدید در سلول‌های لوسمی میلوئیدی شناخته شده و افزایش UCA1 احتمالاً با سرکوب miR-126 و افزایش فعالیت فعالیت RAC1 و مهار Bad، آپوپتوز را کاهش می‌دهد.

افزایش RNA طولیل غیرکدکننده HOTAIR و برداشت مهار**تکثیر و سرکوب آپوپتوز در AML**

Transcript Antisense RNA (HOTAIR) HOX (homeobox) یک lncRNA است که از لوکوس HOXC در کروموزوم ۱۲ بیان می‌شود و معمولاً به عنوان یک سرکوبگر ترانس اثر ژن‌های موجود در لوکوس HOXD عمل می‌کند. این فرایند از طریق هدایت Polycomb

Repressive Complex 2 (PRC2) مجموعه سرکوب‌کننده‌ای می‌باشد که از طریق اتصال به پروموتور ژن هدف، متعاقباً از فعالیت متیل ترانسفراز جلوگیری کرده و باعث خاموشی ژن‌های مورد نظر می‌شود. بیان بیش از حد این lncRNA در تومورهای توپیر انسانی مختلف ثبت شده است (۳۴، ۳۵). علاوه بر این افزایش بیان HOTAIR در رده‌های سلولی مختلف AML نیز گزارش شده است (۳۶، ۳۷). کاهش بیان HOTAIR در شرایط آزمایشگاهی رشد سلولی را مهار کرده، آپوپتوز را القا می‌کند و توانایی کلنی‌زایی را کاهش می‌دهد. در AML، HOTAIR با واسطه PRC2 به صورت ترانس باعث متیلاسیون پروموتور و خاموشی p15 (یک مهارکننده اصلی چرخه سلولی و سرکوب‌کننده تومور) می‌شود که خاموشی آن در AML با پیش‌آگهی ضعیف همراه است (۳۷). علاوه بر این، HOTAIR از طریق DNA متیل ترانسفراز 3B (DNMT3B) موجب متیلاسیون پروموتور HOXA5 و غیرفعال شدن آن می‌گردد. افزایش بیان HOXA5 در نتیجه کاهش HOTAIR، آپوپتوز را تقویت کرده و تکثیر سلولی را کاهش می‌دهد (۳۸). از سوی دیگر، HOXA5 به عنوان سرکوب‌کننده تومور در سرطان سینه نیز شناخته شده و ژن p53 را فعال می‌کند (۳۹). بنابراین، افزایش HOTAIR در AML احتمالاً با واسطه PRC2 و DNMT3B و در نتیجه با سرکوب p15 و مهار فعالیت HOXA5، موجب افزایش تکثیر و کاهش آپوپتوز می‌شود.

RNA طولیل غیرکدکننده H19 و جلوگیری از آپوپتوز**میلو بلاست‌های بدخیم**

نقش lncRNA-H19 به عنوان یک تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیک شناخته شده است و می‌تواند به عنوان یک جاذب برای miR-19a-3p و miR-29a-3p نیز عمل کند. افزایش H19 می‌تواند از این طریق در خون‌سازی و همچنین ایجاد AML موثر باشد (۴۰، ۴۱). جذب miR-19a-3p موجب افزایش بیان مهارکننده اتصال DNA ۲ (ID2) (۴۱) و مهار miR-29a-3p سبب فعال‌سازی واسطه‌های مسیر Wnt/β-catenin می‌گردد (۴۰). در نتیجه، تکثیر سلول‌های لوسمی حفظ شده و آپوپتوز کاهش می‌یابد. ID2 یک تنظیم‌کننده مهم تکثیر و تمایز سلولی است که به عنوان انکوژن در ایجاد و توسعه سرطان‌ها نقش دارد. میزان بیان آن در گرانولوسیت‌های نابالغ بالا است، اما در سلول‌های بلاست AML به طور قابل توجهی بالاتر است (۴۱). مسیر Wnt/β-catenin نیز یک مسیر حیاتی در تنظیم تکثیر و متاستاز سلولی است که در بسیاری از سرطان‌ها به صورت غیرطبیعی فعال می‌شود (۴۲). بنابراین، H19 با مهار miR-19a-3p و miR-29a-3p و در نتیجه افزایش ID2 و فعال‌سازی مسیر Wnt/β-catenin، می‌تواند با تقویت تکثیر و مهار آپوپتوز در پیشرفت AML نقش داشته باشد.

افزایش RNA طولیل غیرکدکننده TUG1 و مهار آپوپتوز در**لوسمی حاد میلو بلاستی**

TUG1 در رده‌های سلولی AML به طور قابل توجهی افزایش یافته و بیان بیش از حد آن در شرایط آزمایشگاهی موجب تقویت تکثیر سلولی و کاهش آپوپتوز می‌شود که نشان‌دهنده نقش انکوژنیک آن در AML است (۴۳). در بیماران مبتلا به AML سطوح بالای TUG1 با بقای کلی کوتاه‌تر، نرخ بهبودی کامل کمتر و پاسخ درمانی ضعیف‌تر همراه است (۴۴). علاوه بر این، میزان TUG1 در سلول‌های لوسمی مقاوم به

افزایش SNHG5 کاهش miR-489-3p / افزایش SOX4 و تومورزایی

Small Nucleolar RNA Host Gene 5 (SNHG5) در سلول‌های مغز استخوان بیماران AML و رده‌های سلولی مختلف آن افزایش بیان دارد. خاموشی SNHG5 موجب مهار تکثیر سلول‌های AML و تقویت آپوپتوز می‌شود. این lncRNA می‌تواند به miR-489-3p متصل شود و رابطه معکوسی با آن دارد. از سوی دیگر، SOX4 به عنوان یکی از ژن‌های هدف miR-489-3p شناسایی شده و پروتئین آن در تومورزایی نقش دارد. خاموشی SNHG5 در مدل‌های درون تنی منجر به کاهش حجم تومور و کاهش بیان SOX4 شده است (۵۹). بنابراین، به نظر می‌رسد افزایش SNHG5 احتمالاً از طریق مهار miR-489-3p و متعاقباً افزایش SOX4، در بروز و پیشرفت بدخیمی‌های میلو بلاستی نقش آفرین باشد.

RNA طولیل غیرکدکننده LINC00265، افزایش بیان IRF2 و مهار آپوپتوز در AML

LINC00265 در سرم بیماران و رده‌های سلولی AML به طور قابل توجهی افزایش یافته است، در حالی که miR-485-5p کاهش می‌یابد. LINC00265 با عمل به عنوان یک ceRNA برای miR-485-5p موجب افزایش بیان فاکتور ۲ تنظیم کننده اینترفرون (IRF2) و در نتیجه تقویت اتوفژی می‌شود، در حالی که miR-485-5p به طور طبیعی از اتوفژی جلوگیری می‌کند. در نتیجه، LINC00265 با ایجاد اتوفژی از طریق محور miR-485-5p/IRF2 آپوپتوز سلول‌های AML را مهار می‌نماید. این اثر در آزمایش‌ها نیز تأیید شده است؛ به گونه‌ای که اثرات مهارکننده تکثیر و پرو-آپوپتوزی ناشی از ۳-متیل آدنین (3-MA: یک مهارکننده اتوفژی) با بیان بیش از حد LINC00265 و یا مهار miR-485-5p معکوس می‌شود. برعکس، تحریک اتوفژی با راپامایسین (فعال کننده اتوفژی) موجب افزایش تکثیر و مهار آپوپتوز می‌شود، اما این اثرات با خاموشی LINC00265 یا افزایش miR-485-5p خنثی می‌گردد (۶۰). کاهش IRF2 نیز با سرکوب رشد و کلنی‌زایی، کاهش سطح فاکتور ضد-آپوپتوز Bcl-2 و افزایش سطح پروتئین‌های آپوپتوزی Bax و کاسپاز ۳ فعال همراه است. علاوه بر این، IRF2 بیان اینوزیتول پلی فسفات ۴-فسفاتاز تیپ ۲ (INPP4B)، را افزایش می‌دهد که خود موجب مهار آپوپتوز در سلول‌های AML می‌گردد (۶۱). شواهد جدید نشان می‌دهند INPP4B با افزایش تکثیر، تشکیل کلونی و مقاومت شیمی‌درمانی در بیماران AML مرتبط است و می‌تواند به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی مستقل عمل کند (۶۲-۶۴).

افزایش RNA طولیل غیر کدکننده KCNQ10T1، افزایش بیان c-Myc و مهار آپوپتوز در AML

بیان RNA طولیل غیر کدکننده KCNQ10T1 در نمونه‌های بیماران AML نسبت به افراد سالم افزایش یافته است. خاموش‌سازی این lncRNA موجب مهار تکثیر و در مقابل، تقویت آپوپتوز و تمایز سلولی می‌شود. KCNQ10T1 به عنوان یک ceRNA با جذب miR-326 موجب افزایش بیان c-Myc می‌گردد و از این طریق بر تکثیر، تمایز و آپوپتوز سلول‌های AML اثر می‌گذارد. افزایش miR-326 می‌تواند با هدف قرار دادن c-Myc تکثیر را سرکوب کرده و آپوپتوز و تمایز ناشی از

دوکسوروبیسین نیز بالا بوده و مقاومت دارویی را از طریق خاموش‌سازی اپی ژنتیک miR-34a به وسیله PRC2 ایجاد می‌کند (۴۵). در همین راستا، miR-34a نشان داده است که می‌تواند حساسیت سلول‌های سرطان سینه به دوکسوروبیسین را تا حدی با کاهش بیان پروتئین Neurogenic Locus Notch Homolog Protein 1 (Notch1) افزایش دهد (۴۶). از آنجا که Notch1 در تنظیم تکثیر و آپوپتوز نقش دارد، به نظر می‌رسد افزایش TUG1 در AML با مهار miR-34a و در نتیجه افزایش بیان Notch1، به تقویت تکثیر و سرکوب آپوپتوز منجر می‌شود.

RNA طولیل غیرکدکننده CASC15، مهارکننده یا القاکننده لوسمی حاد میلو بلاستی؟

Cancer Susceptibility Candidate 15 (CASC15) در کودکان مبتلا به AML مرتبط با فاکتور رونویسی ۱ مربوط به RUNX1 (RUNX1) افزایش بیان دارد. RUNX1 یکی از فاکتورهای اصلی خون‌سازی است که عملکرد آن در AML اغلب بر اثر جهش یا جابه جایی‌های کروموزومی مختل می‌شود. جابه جایی (8;21)t از شایع‌ترین تغییرات مرتبط با RUNX1 بوده و در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد AML گزارش شده است (۴۷). بالاترین سطح بیان CASC15 در AML همراه با (8;21)t مشاهده می‌شود و این وضعیت با پیش‌آگهی بهتر همراه است؛ هرچند ارتباط دقیق این افزایش بیان با تغییرات RUNX1 هنوز به طور کامل روشن نشده و برای درک بهتر آن به مطالعات بیشتری نیاز است. افزایش CASC15 می‌تواند موجب القای تمایز میلوئیدی، کاهش تکثیر سلولی و تقویت آپوپتوز گردد که بیانگر نقش ضدلوسمی آن است. با این حال، شواهدی وجود دارد که CASC15 بیان ژن Sex-determining Region Y-related High-mobility Group Box 4 (SOX4) را که در مجاورت آن قرار دارد، به طور مثبت و عمدتاً از طریق تعدیل فعالیت فاکتور رونویسی YY1 در پروموتور SOX4 کنترل می‌کند (۴۹). تصور می‌شود که SOX4 به عنوان یک انکوژن در لوسمی حاد، به ویژه در رده میلوئیدی عمل کرده (۵۳-۵۰) و در بروز و پیشرفت بدخیمی‌های این سلول‌ها نقش کلیدی ایفا می‌کند. جالب است که SOX4 ابتدا به عنوان یک فعال کننده رونویسی در لنفوسیت‌ها شناسایی شد و بعدها نقش آن در لوسمی‌ها روشن گردید (۴۹). این دوگانگی نشان می‌دهد که CASC15 بسته به زمینه مولکولی می‌تواند نقش‌های متفاوتی در AML ایفا کند.

افزایش RNA طولیل غیرکدکننده PANDAR، کاهش آپوپتوز و پیش‌آگهی بد در AML

Promoter of CDKN1A Antisense DNA Damage Activated RNA (PANDAR) که در ناحیه بالادست پروموتور CDKN1A قرار دارد، در فرایندهایی مانند تکثیر، تهاجم و آپوپتوز سلول‌های سرطانی نقش ایفا می‌کند و در بسیاری از تومورهای توپر بیش از حد طبیعی بیان می‌شود (۵۶-۵۴). به همین دلیل، اختلال در بیان آن می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی در سرطان مطرح باشد (۵۷). در زیرگروه‌های مختلف AML نیز افزایش بیان PANDAR گزارش شده است. این افزایش بیشتر در بیماران مسن‌تر، افراد با بلاست‌های بالاتر و کاریوتیپ‌های ضعیف‌تر مشاهده می‌شود، هرچند با جهش‌های ژنی رایج ارتباط مشخصی ندارد. بیماران با سطوح بالای PANDAR معمولاً پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند و نرخ بهبودی کامل و بقای کلی آن‌ها کمتر است (۵۸).

خاموشی این lncRNA تکثیر سلولی را مهار کرده و آپوپتوز را تقویت می‌نماید. SNHG14 به‌عنوان یک جاذب برای miR-193b-3p عمل می‌کند؛ در حالی که miR-193b-3p با کاهش زنده‌مانی سلول‌ها و افزایش آپوپتوز در AML نقش ضد لوسمی دارد. از آنجا که Myeloid Cell Leukemia-1 (MCL1) هدف مستقیم miR-193b-3p شناخته شده است، اثرات این miRNA احتمالاً از طریق کاهش MCL1 اعمال می‌شوند (۷۵). MCL1 یکی از اعضای ضد-آپوپتوزی خانواده Bcl-2 است که نخستین بار در سال ۱۹۹۳ در فرایند تمایز سلول‌های میلوئیدی شناسایی شد (۷۶). در مجموع، خاموشی SNHG14 از طریق محور miR-193b-3p/MCL1 منجر به کاهش بقا و افزایش آپوپتوز سلول‌های AML می‌گردد.

محور PI3K/Akt/PEN و واسطه نقش lncRNA های BGL3 و SNHG7 در مهار آپوپتوز AML

مطالعات نشان داده‌اند که بیان lncRNA های BGL3 و SNHG7 در بیماران مبتلا به AML نسبت به افراد سالم تغییرات معناداری دارد؛ به‌طوری که بیان SNHG7 به طور قابل توجهی افزایش یافته و بیان BGL3 کاهش یافته است. علاوه بر این، همبستگی قوی بین BGL3 و PTEN و همچنین بین SNHG7 و Akt گزارش شده است. به همین ترتیب، سطح PTEN در بیماران AML نسبت به افراد سالم کاهش و سطح Akt افزایش یافته است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که lncRNA های BGL3 و SNHG7 احتمالاً از طریق محور PI3K/Akt/PEN در پاتوژن AML، مقاومت در برابر آپوپتوز و بروز مقاومت دارویی نقش دارند (۷۷). PTEN یک فسفاتاز لیپیدی است که PIP3 (محصول PI3K) را دفسفریله می‌کند و مانع از انتقال Akt به غشای سلول و فعال‌سازی آن می‌شود. از آنجا که Akt یک فاکتور کلیدی بقا و ضد-آپوپتوز است، مهار آن توسط PTEN مسیرهای بقا را خاموش کرده و سلول را مستعد مرگ آپوپتوزی می‌سازد. آپوپتوز ناشی از PTEN وابسته به مسیر PI3K/AKT است؛ به‌گونه‌ای که مهار Akt به‌وسیله PTEN باعث فعال شدن کاسپازها، به‌ویژه کاسپاز ۹ و در نهایت القای مرگ سلولی می‌شود. استفاده از مهارکننده کاسپاز ۹ (ZVAD) توانست آپوپتوز القا شده توسط PTEN را متوقف کند، اما تأثیری بر توقف چرخه سلولی نداشت. علاوه بر اثر بر Akt، PTEN قادر است چرخه سلولی را در مرحله G1 متوقف کند. این فرآیند از دو مسیر صورت می‌گیرد: افزایش p27 (مهارکننده CDKها) که وابسته به مهار مسیر PI3K/AKT است، و کاهش سطح cyclin-D1 که احتمالاً از طریق مهار مسیر MAPK توسط فعالیت فسفاتازی پروتئینی PTEN انجام می‌شود و مستقل از مسیر PI3K/AKT است (۷۸).

افزایش RNA طول غیرکدکننده XIST، افزایش تکثیر و مهار آپوپتوز در AML

به نظر می‌رسد lncRNA XIST از طریق محور XIST/miR-142-5p/PFKP در ایجاد و پیشرفت AML نقش داشته باشد. در سلول‌های مغز استخوان بیماران AML، افزایش بیان XIST و PFKP همراه با کاهش سطح miR-142-5p مشاهده شده است. بررسی‌ها نشان داده‌اند که XIST با جذب miR-142-5p موجب کاهش دسترسی آن به ژن هدفش یعنی PFKP می‌شود. سرکوب XIST در رده‌های سلولی AML به

فوربول میریستات استات را تقویت نماید. به‌علاوه، تداخل در KCNQ10T1 باعث کاهش سطح پروتئین c-Myc و سرکوب miR-326 منجر به افزایش آن می‌شود. c-Myc به‌عنوان یک فاکتور کلیدی در شروع تومورها شناخته شده است (۶۵)، به‌طوری که کاهش آن در شرایط آزمایشگاهی موجب مهار تکثیر و در برخی موارد القای آپوپتوز در رده‌های سلولی سرطانی می‌گردد (۶۶-۷۱). بنابراین، محور KCNQ10T1/miR-326/c-Myc می‌تواند به‌عنوان یک مسیر درمانی بالقوه در AML مطرح باشد.

کاهش RNA طول غیرکدکننده DUXAP8، تقویت مسیر پیام‌دهی Wnt/β-catenin و مهار آپوپتوز در AML

DUXAP8 (Double Homeobox A Pseudogene 8) در مغز استخوان و رده‌های سلولی AML کاهش می‌یابد. این lncRNA با مهار گلیکولیز موجب القای آپوپتوز می‌شود. در سلول‌های AML (رده THP-1)، مهار DUXAP8 به افزایش تکثیر و گلیکولیز و کاهش آپوپتوز منجر می‌شود، در حالی که بیان بیش از حد آن نتایج معکوس ایجاد می‌کند. بررسی‌ها نشان داده‌اند که مهار DUXAP8 بیان پروتئین‌های c-Myc، β-catenin، Wnt5a و cyclin-D1 را در مسیر Wnt/β-catenin افزایش داده و برعکس افزایش بیان DUXAP8 بیان پروتئین‌های مسیر Wnt/β-catenin را مهار می‌کند. مسیر پیام‌دهی Wnt/β-catenin همان‌طور که قبلاً ذکر گردیده است، در بسیاری از سرطان‌ها به طور غیرطبیعی فعال شده و ضمن تقویت تکثیر و متاستاز، می‌تواند گلیکولیز را نیز تسریع کند. بنابراین، DUXAP8 با تنظیم این مسیر در مهار گلیکولیز و القای آپوپتوز در AML نقش دارد (۴۲).

افزایش RNA طول غیرکدکننده CRNDE، افزایش MCM5 و مهار آپوپتوز در AML

CRNDE (Colorectal Neoplasia Differentially Expressed) در مغز استخوان بیماران AML و رده‌های سلولی آن به طور قابل توجهی افزایش یافته است. در رده سلولی U937 (یک نوع رده سلولی حاصل از AML انسانی)، تخریب CRNDE منجر به افزایش miR-136-5p می‌شود. این افزایش با مهار بیان mRNA و پروتئین Minichromosome Maintenance 5 (MCM5)، توقف چرخه سلولی در فاز G1، کاهش تکثیر و تقویت آپوپتوز همراه است. MCM5 به‌عنوان هدف مستقیم miR-136-5p شناخته شده است؛ به‌طوری که بیان بیش از حد miR-136-5p سطح MCM5 را در هر دو سطح mRNA و پروتئین مهار می‌کند، در حالی که سرکوب miR-136-5p اثر معکوس دارد (۷۲). از سوی دیگر، افزایش بیان MCM5 باعث کاهش فعالیت p53 می‌شود؛ پروتئینی که به‌عنوان یک سرکوب‌کننده اصلی تومور شناخته شده و در بسیاری از بدخیمی‌ها غیرفعال می‌گردد (۷۳، ۷۴). بنابراین، CRNDE با اعمال به‌عنوان یک RNA درون‌زای رقیب برای miR-136-5p، از طریق افزایش MCM5 موجب تقویت تکثیر و مهار آپوپتوز در سلول‌های AML می‌شود.

افزایش RNA طول غیرکدکننده SNHG14، افزایش پروتئین MCL1 و مهار آپوپتوز در سلول‌های AML

Small Nucleolar RNA Host Gene 14 (SNHG14) در بافت مغز استخوان بیماران مبتلا به AML با مقداری بیش از حد طبیعی بیان می‌شود.

دارو بوده و باعث مقاومت سلولی در برابر آپوپتوز القا شده توسط آدرامایسین می‌شود. کاهش بیان LINC00987 می‌تواند این مقاومت دارویی را معکوس کند. همچنین، گزارش‌ها نشان داده‌اند که سرکوب LINC00987 با مهار تکثیر و القای آپوپتوز، پیشرفت AML را مهار می‌کند که بیانگر نقش سرطان‌زای این lncRNA است. از نظر مکانیکی، LINC00987 به‌عنوان یک ceRNA برای miR-4458 عمل کرده و آن را جذب می‌کند. miR-4458 در بافت‌های AML در سطح پایینی بیان می‌شود و کاهش آن با تکثیر و تهاجم سلولی همراه است. ژن HMGA2 به‌عنوان هدف مستقیم miR-4458 شناخته شده است و کاهش miR-4458 موجب افزایش بیان HMGA2 می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که HMGA2 در بافت‌های AML به طور غالب بیش‌از حد بیان می‌شود و به‌عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل برای پیش‌آگهی ضعیف عمل می‌کند. بیان بیش‌از حد HMGA2 با تقویت تکثیر سلولی، پیشرفت AML و کاهش حساسیت دارویی همراه است و مقاومت سلول‌های AML به آدرامایسین را افزایش می‌دهد (۸۴). HMGA2 عضوی از خانواده پروتئین‌های با تحرک بالا (HMG) است که به طور گسترده در بافت‌های مزانشیمی تمایز نیافته بیان می‌شود. این پروتئین می‌تواند به‌عنوان یک تنظیم‌کننده تکثیر سلولی عمل کند و در بسیاری از انواع تومورها بیش‌از حد بیان می‌شود. در سلول‌های سرطانی ریه نیز افزایش HMGA2 با افزایش بیان Bcl-2 و کاهش فعالیت کاسپازهای ۳ و ۹ موجب مهار آپوپتوز و ارتقای بقای سلولی می‌شود (۸۵).

نقش SENCR در پاتوژنز AML از طریق محور SENCR/miR-4731-5p/IRF2

lncRNA SENCR یک RNA طویل غیرکدکننده است که به طور عمده در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود و در کروموزوم 11q24.3 انسان با سه اگزون قرار دارد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که SENCR در بیماران AML نسبت به نمونه‌های طبیعی بیش‌از حد بیان می‌شود و افزایش بیان آن با پیش‌آگهی نامطلوب همراه است. بیان بالای SENCR موجب کاهش miR-4731-5p می‌شود، در حالی که مهار SENCR سطح miR-4731-5p را در سلول‌های AML افزایش می‌دهد. تحلیل‌های بیوانفورماتیکی و مطالعات عملکردی تأیید کرده‌اند که IRF2 یک ژن هدف مستقیم برای miR-4731-5p است. همچنین، مهار SENCR در سلول‌های AML باعث کاهش قابل توجه بیان IRF2 شده است. بنابراین، SENCR از طریق محور SENCR/miR-4731-5p/IRF2 در پاتوژنز AML و مقاومت سلول‌ها در برابر آپوپتوز نقش ایفا می‌کند (۸۶). همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، افزایش سطح IRF2 با کاهش پروتئین‌های پرو-آپوپتوزی Bax و کاسپاز ۳ فعال و در مقابل افزایش بیان فاکتور ضد-آپوپتوزی Bcl-2 همراه است. علاوه بر این، IRF2 با افزایش بیان INPP4B نیز به مهار آپوپتوز در سلول‌های AML کمک می‌کند، به‌طوری‌که مجموعه این تغییرات موجب تقویت بقا و مقاومت سلول‌های AML در برابر مرگ برنامه‌ریزی شده می‌گردد (۶۱).

افزایش LINC00675 و مقاومت سلول‌های AML در برابر آپوپتوز

بررسی‌ها نشان داده‌اند که بیان LINC00675 در بیماران مبتلا به AML به طور قابل توجهی افزایش یافته است. سطح بالای این lncRNA

طور قابل توجهی سطح miR-142-5p را افزایش داده و در نتیجه بیان PFKP کاهش یافته است. این تغییرات منجر به کاهش تکثیر و بقای سلولی و افزایش آپوپتوز می‌شوند (۷۹). فسفوفروکتوکیناز-۱ (PFK-1) یک آنزیم کلیدی و محدودکننده سرعت در مسیر گلیکولیز است که واکنش فسفریلاسیون فروکتوز ۶-فسفات به فروکتوز ۱،۶-بیس فسفات را کاتالیز می‌کند. این آنزیم دارای سه ایزوفرم شامل PFKM (نوع ماهیچه‌ای)، PFKL (نوع کبدی) و PFKP (نوع پلاکتی) است که در توالی پروتئینی در دمین‌های N و C-ترمینال شباهت بالایی دارند (۸۰). شواهد مطالعاتی نشان داده‌اند که افزایش بیان PFKP با تقویت تکثیر، مهاجرت، تهاجم و گلیکولیز در سلول‌های سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC) همراه است. مهم‌تر از همه، افزایش PFKP نقش بارزی در مهار آپوپتوز ایفا می‌کند؛ به‌طوری‌که در شرایط بیان بالای این آنزیم، سطح پروتئین کاسپاز ۳ به طور قابل توجهی کاهش یافته و در مقابل بیان پروتئین ضد-آپوپتوزی Bcl-2 افزایش می‌یابد. در مقابل، خاموش سازی PFKP اثر معکوس داشته و با افزایش کاسپاز ۳ و کاهش Bcl-2 موجب فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوزی می‌شود (۸۱).

کاهش LBX2-AS1 و MYLIP: مکانیسمی برای فرار سلول‌های AML از آپوپتوز

نشان داده شده است که بیان LBX2-AS1 در سلول‌های AML به طور قابل توجهی کاهش دارد و آزمایش‌های عملکردی این lncRNA به‌عنوان یک سرکوبگر توموری در AML معرفی کرده‌اند. کاهش بیان LBX2-AS1 با افزایش تکثیر و مهار آپوپتوز همراه است، در حالی که افزایش بیان آن اثر معکوس ایجاد می‌کند. از نظر مکانیکی، LBX2-AS1 به‌عنوان یک ceRNA برای miR-455-5p عمل می‌کند. در نتیجه، کاهش بیان LBX2-AS1 موجب افزایش سطح miR-455-5p می‌شود. miR-455-5p در سلول‌های AML نقش تومورزایی ایفا کرده و با کاهش بیان پروتئین Myosin-regulated Light Chain Interacting Protein (MYLIP) مسیرهای ضدتکثیری و پرو-آپوپتوزی را مهار می‌کند. MYLIP یک پروتئین اسکلت سلولی است که در تنظیم مهاجرت و حرکت سلول نقش دارد و به طور مستقیم با miR-455-5p برهم‌کنش می‌کند. خاموشی MYLIP می‌تواند اثرات ضدتوموری حاصل از افزایش بیان LBX2-AS1 را به طور مؤثری معکوس کند (۸۲). علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که در بافت‌های سرطانی بیماران مبتلا به سرطان ریه نیز سطح MYLIP به طور چشمگیری کاهش یافته و میزان بیان آن با پیش‌آگهی بیماری همبستگی مثبت دارد. عملکرد MYLIP به‌عنوان یک ژن سرکوب‌کننده تومور با مهار تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی ریه تأیید شده است (۸۳). در مجموع، محور LBX2-AS1/miR-455-5p/MYLIP با افزایش تکثیر و سرکوب آپوپتوز در سلول‌های AML نقش ایفا می‌کند.

LINC00987: یک lncRNA مرتبط با پیش‌آگهی ضعیف و مهار آپوپتوز در AML

نشان داده شده است که افزایش بیان LINC00987 در بیماران مبتلا به AML با پیش‌آگهی ضعیف همراه است. بیان این lncRNA در سلول‌های AML مقاوم به آدرامایسین بیشتر از سلول‌های حساس به این

جدول ۱. lncRNAهای کلیدی در AML: نقش در آپوپتوز و ارتباط با پیش‌آگهی

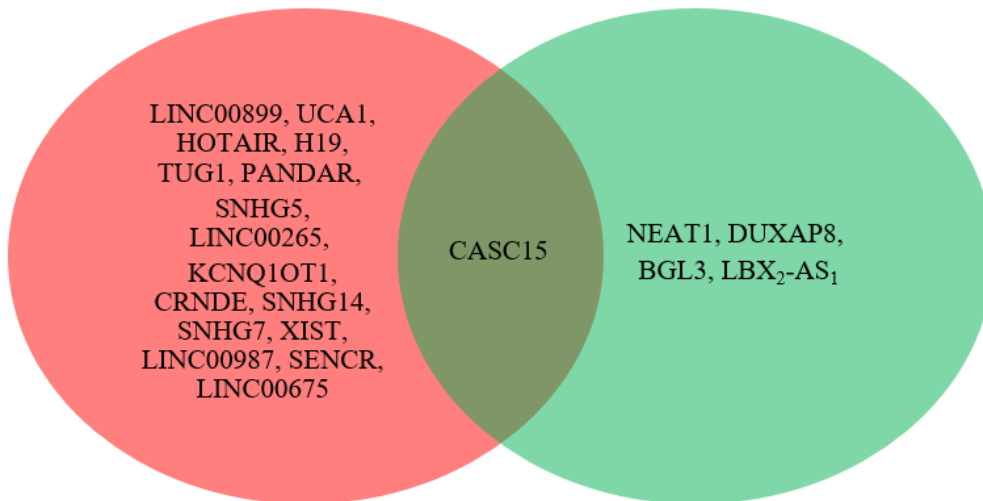
lncRNA	نقش (سرطان‌زا/سرکوب‌گر تومور)	miRNA هدف	ژن / مسیر نهایی	اثر افزایش بیان بر آپوپتوز در سلول‌های AML	تأثیر افزایش بیان بر پیش‌آگهی (بقای کلی / نرخ بهبودی کامل / پاسخ درمانی)	منبع
LINC00899	سرطان‌زا	miR-744-3p	YY1	مهار آپوپتوز	ضعیف	(۲۸)
NEAT1	سرکوب‌گر تومور	miR-23a-3p	SMC1A	القای آپوپتوز	نامشخص	(۳۰)
UCA1	سرطان‌زا	miR-126	RAC1	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۳۲)
HOTAIR	سرطان‌زا	-	HOXA5 / p15	مهار آپوپتوز	ضعیف	(۳۸-۳۶)
H19	سرطان‌زا	miR-19a-3p / miR-29a-3p	ID2 / Wnt/β-catenin	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۴۱، ۴۰)
TUG1	سرطان‌زا	miR-34a	Notch1	مهار آپوپتوز	ضعیف	(۴۶-۴۳)
CASC15	اثر دوگانه	-	YY1 / SOX4	القا یا مهار آپوپتوز	در اکثر موارد خوب	(۴۹، ۷)
PANDAR	سرطان‌زا	-	-	مهار آپوپتوز	ضعیف	(۵۸-۵۴)
SNHG5	سرطان‌زا	miR-489-3p	SOX4	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۵۹)
LINC00265	سرطان‌زا	miR-485-5p	IRF2	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۶۰)
KCNQ1OT1	سرطان‌زا	miR-326	c-Myc	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۶۵)
DUXAP8	سرکوب‌گر تومور	-	Wnt5a / β-catenin / c-Myc / Wnt/β-catenin / cyclin-D1	القای آپوپتوز	نامشخص	(۴۲)
CRNDE	سرطان‌زا	miR-136-5p	MCM5	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۷۲)
SNHG14	سرطان‌زا	miR-193b-3p	MCL1	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۷۵)
BGL3	سرکوب‌گر تومور	-	PTEN	القای آپوپتوز	نامشخص	(۷۷)
SNHG7	سرطان‌زا	-	Akt	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۷۷)
XIST	سرطان‌زا	miR-142-5p	PFKP	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۷۹)
LBX ² -AS ¹	سرکوب‌گر تومور	miR-455-5p	MYLIP	القای آپوپتوز	نامشخص	(۸۲)
LINC00987	سرطان‌زا	miR-4458	HMGA2	مهار آپوپتوز	ضعیف	(۸۴)
SENCR	سرطان‌زا	miR-4731-5p	IRF2	مهار آپوپتوز	ضعیف	(۸۶)
LINC00675	سرطان‌زا	miR-6809	CDK6	مهار آپوپتوز	نامشخص	(۸۷)

نتیجه‌گیری

بررسی حاضر نشان داد که lncRNAهای متعددی در پاتوژنز AML دخیل‌اند و به طور عمده با تغییر در فرایند آپوپتوز، بقای سلول‌های لوسمی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این مولکول‌ها را می‌توان به سه گروه عملکردی تقسیم کرد (شکل ۲):

- lncRNAهای سرطان‌زا مانند LINC00899، UCA1، LINC00265، SNHG5، PANDAR، TUG1، H19، HOTAIR، KCNQ1OT1، CRNDE، SNHG7، SNHG14، XIST، LINC00987 و SENCR که با مهار آپوپتوز و تقویت تکثیر و بقا موجب پیشرفت بیماری و پیش‌آگهی نامطلوب می‌شوند.
- lncRNAهای سرکوب‌کننده تومور مانند NEAT1، DUXAP8، BGL3 و LBX²-AS¹ که با تقویت آپوپتوز و یا القای تمایز نقش محافظتی ایفا می‌کنند و کاهش بیان آن‌ها می‌تواند به گریز سلول‌های لوسمی از مرگ برنامه‌ریزی‌شده منجر شود.
- برخی lncRNAها مانند CASC15 بسته به زمینه مولکولی می‌توانند نقش دوگانه ایفا کنند: این lncRNA در برخی زیرگروه‌های AML به عنوان یک عامل سرکوبگر لوسمی عمل کرده و تمایز را القا می‌کند، درحالی‌که در شرایط دیگر با تنظیم مثبت SOX4 عملکرد سرطان‌زایی دارد. این نکته نشان می‌دهد که شاید lncRNAهای دیگری نیز بسته به نوع جهش‌ها، ریز محیط تومور یا مسیرهای پیام‌رسان درگیر، دارای عملکرد دوگانه باشند.

با بدخیمی AML ارتباط مستقیم دارد، زیرا تکثیر سلول‌های لوسمی را تقویت کرده و آپوپتوز آن‌ها را مهار می‌کند. LINC00675 به عنوان یک ceRNA برای miR-6809 عمل کرده و از مهار CDK6 توسط این miRNA جلوگیری می‌کند؛ در نتیجه، بیان CDK6 افزایش می‌یابد. CDK6 یک پروتئین کلیدی در تنظیم چرخه سلولی است و افزایش آن موجب تکثیر بی‌رویه سلول‌های سرطانی می‌شود. این مکانیسم ceRNA هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط درون‌تنی تأیید شده است (۸۷). CDK6 نه تنها یک کیناز وابسته به سیکلین معمولی در تنظیم چرخه سلولی است، بلکه به عنوان یک تنظیم‌کننده رونویسی نیز شناخته می‌شود. این پروتئین قادر است رونویسی ژن‌های متعددی را کنترل کند و اثرات آن می‌تواند وابسته به فعالیت کینازی این پروتئین یا مستقل از آن باشد. شواهد نشان داده‌اند که CDK6 در برابر پاسخ‌های القا شده توسط p53 نقش مقابله‌ای دارد. به بیان دیگر، CDK6 با سرکوب پاسخ‌های p53 در شرایط استرس انکوژنیک، به بقای سلول‌های سرطانی کمک می‌کند. مکانیسم این سرکوب به طور عمده از طریق القای رونویسی ژن‌هایی مانند PRMT5، PPM1D و MDM4 صورت می‌گیرد؛ ژن‌هایی که همگی تنظیم‌کننده‌های منفی p53 محسوب می‌شوند. از آنجا که سلول‌ها در هنگام تکثیر معمولاً نسبت به مرگ سلولی آسیب‌پذیرتر هستند، این ویژگی اهمیت بیشتری می‌یابد. در چنین شرایطی، CDK6 نه تنها فرایند تکثیر را تسریع می‌کند، بلکه با سرکوب p53 و تقویت ژن‌های مهارکننده آن، سلول‌های در حال تکثیر را در برابر مرگ سلولی محافظت کرده و بقای آن‌ها را تضمین می‌کند (۸۸).



■ lncRNAهای سرطانزا (مهارکننده آپوپتوز)

■ lncRNAهای سرکوب‌کننده تومور (القا کننده آپوپتوز)

شکل ۲. نقش‌های متمایز و دوگانه lncRNAها در تنظیم آپوپتوز و تکثیر سلول‌های AML

به‌طور کلی، lncRNAها نه تنها به روشن‌تر شدن درک ما از زیست‌شناسی AML کمک کرده‌اند، بلکه افق‌های جدیدی را برای تشخیص، پیش‌آگهی و درمان فردمحور این بیماری گشوده‌اند.

تشکر و قدردانی

در فرایند آماده سازی این مقاله، نویسندگان از ChatGPT به منظور بهبود وضوح، خوانایی و کیفیت نگارشی متن استفاده کردند. محتوای نهایی مقاله به دقت توسط نویسندگان بررسی و ویرایش شده است و نویسندگان مسئولیت کامل صحت، تفسیر و محتوای مقاله را بر عهده دارند.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهاد‌های کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند. سعید حسنی در طراحی مطالعه مروری، غربالگری مطالعات اولیه، ارزیابی کیفیت آن‌ها و همچنین در نگارش و ویرایش مقاله مشارکت داشت. امیرحسین کرم آشتیانی در جستجوی مطالعات اولیه و نیز در نگارش و ویرایش مقاله نقش داشت. محمد صیادی ارزیابی کیفیت مطالعات اولیه را بر عهده داشت و در مطالعه و ویرایش مقاله مشارکت نمود. کلیه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه کرده و تأیید کردند.

تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

این مولکول‌ها با عملکرد دوگانه به‌عنوان عوامل سرطانزا یا سرکوب‌کننده تومور، مسیرهای متعددی نظیر محورهای miRNA-amRNA، مسیرهای پیام‌رسانی PI3K/Akt، Wnt/ β -catenin و شبکه‌های اپی‌ژنتیک را تحت تأثیر قرار داده و تعادل میان تکثیر و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی را تغییر می‌دهند. در نتیجه، اختلال در بیان lncRNAها می‌تواند زمینه‌ساز فرار سلول‌های لوسمی از آپوپتوز و پیشرفت بیماری باشد.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که lncRNAها نه تنها عناصر کلیدی در شبکه‌های تنظیمی آپوپتوز هستند، بلکه می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و پیش‌آگهی یا اهداف درمانی جدید در AML مطرح شوند. افزایش یا کاهش بیان این مولکول‌ها با وضعیت بالینی بیماران، پاسخ به درمان و بقای کلی ارتباط مستقیم دارد و می‌تواند ابزار ارزشمندی برای فردمحور کردن درمان بیماران باشد.

با این حال، همچنان چالش‌های مهمی باقی است. ناهمگونی الگوهای بیان lncRNAها در بیماران مختلف، پیچیدگی شبکه‌های تنظیمی و محدودیت مطالعات درون تنی و بالینی، مانع از ترجمه سریع این یافته‌ها به کاربردهای بالینی می‌شود. همچنین، بسیاری از نتایج موجود مبتنی بر رده‌های سلولی و مدل‌های آزمایشگاهی بوده و نیازمند تأیید در جمعیت‌های بزرگ انسانی هستند.

چشم‌انداز آینده این حوزه بسیار امیدوارکننده است. توسعه فناوری‌های پیشرفته مانند single-cell RNA-seq، multi-omics integration و نانوذرات هدفمند برای انتقال RNA می‌تواند امکان بررسی دقیق‌تر عملکرد lncRNAها و طراحی مداخلات درمانی نوین را فراهم سازد. ترکیب این رویکردها با درمان‌های استاندارد AML نظیر شیمی‌درمانی و درمان‌های هدفمند، می‌تواند راه را برای افزایش اثربخشی درمان و کاهش مقاومت دارویی هموار کند.

References

- Hoffbrand AV, Steensma DP. Hoffbrand's essential haematology. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2019.
- Liu H. Emerging agents and regimens for AML. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):49. **pmid:** 33757574 **doi:** 10.1186/s13045-021-01062-w
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-52. **pmid:** 26376137 **doi:** 10.1056/NEJMra1406184.
- Sayyadi M, Safaroghli-Azar A, Rabiemajd S, Didehdar M, Abolghasemi H, Anoushirvani AA, et al. Contribution value of akt, c-myc, cip2a, and pp2a genes expression in leukemogenesis: A bright perspective on the molecular pattern of patients with acute myeloid leukemia (aml). *Int J Cancer Manag.* 2020;13(3): e100223. **doi:**10.5812/ijcm.100223
- Swaminathan M, Wang ES. Novel therapies for AML: a round-up for clinicians. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(12):1389-400. **pmid:** 33412978 **doi:** 10.1080/17512433.2020.1850255
- Liu Y, Cheng Z, Pang Y, Cui L, Qian T, Quan L, et al. Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):51. **pmid:** 31126316 **doi:** 10.1186/s13045-019-0734-5
- Gourvest M, Brousset P, Bousquet M. Long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia: functional characterization and clinical relevance. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1638. **pmid:** 31653018 **doi:** 10.3390/cancers11111638
- Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1253-61. **pmid:** 26540387 **doi:** 10.1038/nm.3981
- Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, Singhal U, Sahu A, Hosono Y, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet.* 2015;47(3):199-208. **pmid:** 25599403 **doi:** 10.1038/ng.3192
- Ma H, Hao Y, Dong X, Gong Q, Chen J, Zhang J, et al. Molecular mechanisms and function prediction of long noncoding RNA. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:541786. **pmid:** 23319885 **doi:** 10.1100/2012/541786
- Garzon R, Volinia S, Papaioannou D, Nicolet D, Kohlschmidt J, Yan PS, et al. Expression and prognostic impact of lncRNAs in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(52):18679-84. **pmid:** 25512507 **doi:** 10.1073/pnas.1422050112
- Silva A, Bullock M, Calin G. The clinical relevance of long non-coding RNAs in cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(4):2169-82. **pmid:** 26516918 **doi:** 10.3390/cancers7040884
- Gao J, Wang F, Wu P, Chen Y, Jia Y. Aberrant lncRNA Expression in Leukemia. *J Cancer.* 2020;11(14):4284-96. **pmid:** 32368311 **doi:** 10.7150/jca.42093
- Wang X, Chen X, Meng Q, Jing H, Lu H, Yang Y, et al. MiR-1^{Δb} regulates cisplatin chemosensitivity and metastasis by targeting TGFβR1/Smad signaling pathway in NSCLC. *Sci Rep.* 2015;5:17618. **pmid:** 26620926 **doi:** 10.1038/srep17618
- Engels BM, Hutvagner G. Principles and effects of microRNA-mediated post-transcriptional gene regulation. *Oncogene.* 2006;25(46):6163-9. **pmid:** 17028595 **doi:** 10.1038/sj.onc.1209909
- Carleton M, Cleary MA, Linsley PS. MicroRNAs and cell cycle regulation. *Cell Cycle.* 2007;6(17):2127-32. **pmid:** 17786041 **doi:** 10.4161/cc.6.17.4641
- Harfe BD. MicroRNAs in vertebrate development. *Current opinion in genetics & development.* 2005;15(4):410-5. **doi:** 10.1016/j.gde.2005.06.012
- Reynolds L-LNMS. JV The roles of microRNA in cancer and apoptosis. *Biol Rev Cambridge Philos Soc.* 2009;84(1):55-71. **pmid:** 19046400 **doi:** 10.1111/j.1469-185X.2008.00061.x.
- Soifer HS, Rossi JJ, Sætrom P. MicroRNAs in disease and potential therapeutic applications. *Mol Ther.* 2007;15(12):2070-9. **pmid:** 17878899 **doi:** 10.1038/sj.mt.6300311
- Zhang Y, Xu Y, Feng L, Li F, Sun Z, Wu T, et al. Comprehensive characterization of lncRNA-mRNA related ceRNA network across 12 major cancers. *Oncotarget.* 2016;7(39):64148. **pmid:** 27580177 **doi:** 10.18632/oncotarget.11637
- Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell.* 2011;146(3):353-8. **doi:**10.1016/j.cell.2011.07.014
- D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582-92. **pmid:** 30958602 **doi:** 10.1002/cbin.11137
- Hartman ML. Non-Apoptotic Cell Death Signaling Pathways in Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2980. **pmid:** 32340261 **doi:** 10.3390/ijms21082980
- Hassani S, Ghaffari SH, Zaker F, Mirzaee R, Mardani H, Bashash D, et al. Azidothymidine hinders arsenic trioxide-induced apoptosis in acute promyelocytic leukemia cells by induction of p21 and attenuation of G2/M arrest. *Ann Hematol.* 2013;92(9):1207-20. **pmid:** 23645216 **doi:** 10.1007/s00277-013-1763-8
- Hassani S, Ghaffari P, Chahardouli B, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Alizadeh S, et al. Disulfiram/copper causes ROS levels alteration, cell cycle inhibition, and apoptosis in acute myeloid leukaemia cell lines with modulation in the expression of related genes. *Biomed Pharmacother.* 2018;99:561-9. **pmid:** 29902866 **doi:** 10.1016/j.biopha.2018.01.109
- Yousefi M, Ghaffari SH, Zekri A, Ghanizadeh-Vesali S, Hosseini E, Rostami M, et al. Differential sensitivity of p44/p42-MAPK- and PI3K/Akt-targeted neuroblastoma subtypes to arsenic trioxide. *Neurochem Int.* 2013;63(8):809-17. **pmid:** 24161621 **doi:** 10.1016/j.neuint.2013.10.005.
- Nasrollahzadeh A, Momeny M, Fasehee H, Yaghmaie M, Bashash D, Hassani S, et al. Anti-proliferative activity of disulfiram through regulation of the AKT-FOXO axis :a proteomic study of molecular targets. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(10):119087. **pmid:** 34182011 **doi:** 10.1016/j.bbamcr.2021.119087
- Dong X, Xu X, Guan Y. LncRNA LINC00899 promotes progression of acute myeloid leukaemia by modulating miR-744-3p/YY1 signalling. *Cell Biochem Funct.* 2020;38(7):955-64. **pmid:** 32157707 **doi:** 10.1002/cbf.3521
- Khachigian LM. The Yin and Yang of YY1 in tumor growth and suppression. *Int J Cancer.* 2018;143(3):460-5. **pmid:** 29322514 **doi:** 10.1002/ijc.31255
- Zhao C, Wang S, Zhao Y, Du F, Wang W, Lv P, et al. Long noncoding RNA NEAT1 modulates cell proliferation and apoptosis by regulating miR-23a-3p/SMC1A in acute myeloid leukemia. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):6161-72. **pmid:** 30246348 **doi:** 10.1002/jcp.27393
- Hömme C, Krug U, Tidow N, Schulte B, Kühler G, Serve H, et al. Low SMC1A protein expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia. *Oncol Rep.* 2010;24(1):47-56. **pmid:** 20514443 **doi:** 10.3892/or.00000827
- Sun MD, Zheng YQ, Wang LP, Zhao HT, Yang S. Long noncoding RNA UCA1 promotes cell proliferation, migration and invasion of human leukemia cells via sponging miR-126. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(18):2233-45. **pmid:** 29762824 **doi:** 10.26355/eurev_201804_14809
- Zhang B, Zhang Y, Shacter E. Rac1 Inhibits Apoptosis in Human Lymphoma Cells by Stimulating Bad Phosphorylation on Ser-75. *Mol Cell Biol.* 2004;24(14):6205-14. **pmid:** 15226424 **doi:** 10.1128/MCB.24.14.6205-6214.2004

34. 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. **pmid:** 20393566 **doi:** 10.1038/nature08975
35. Bhan A, Mandal SS. LncRNA HOTAIR: A master regulator of chromatin dynamics and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856(1):151-64. **pmid:** 26208723 **doi:** 10.1016/j.bbcan.2015.07.001
36. Xing C-y, Hu X-q, Xie F-y, Yu Z-j, Li H-y, Wu J-b, et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates c-KIT expression through sponging miR-193a in acute myeloid leukemia. *FEBS Lett*. 2015;589(15):1981-7. **pmid:** 25979172 **doi:** 10.1016/j.febslet.2015.04.061
37. Gao S, Zhou B, Li H, Huang X, Wu Y, Xing C, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes the self-renewal of leukemia stem cells through epigenetic silencing of p15. *Exp Hematol*. 2018;67:32-40. **pmid:** 30172749 **doi:** 10.1016/j.exphem.2018.08.005
38. Wang S-L, Huang Y, Su R, Yu Y-Y. Silencing long non-coding RNA HOTAIR exerts anti-oncogenic effect on human acute myeloid leukemia via demethylation of HOXA5 by inhibiting Dnmt3b. *Cancer Cell Int*. 2019;19(1):114. **pmid:** 31168296 **doi:** 10.1186/s12935-019-0808-z
39. Strathdee G, Sim A, Soutar R, Holyoake TL, Brown R. HOXA5 is targeted by cell-type-specific CpG island methylation in normal cells and during the development of acute myeloid leukaemia. *Carcinogenesis*. 2007;28(2):299-309. **pmid:** 16861263 **doi:** 10.1093/carcin/bgl133
40. Zhao TT, Liu X. LncRNA-H19 inhibits apoptosis of acute myeloid leukemia cells via targeting miR-29a-3p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(3 Suppl):224-31. **pmid:** 31389605 **doi:** 10.26355/eurrev_201908_18651
41. Zhao TF, Jia HZ, Zhang ZZ, Zhao XS, Zou YF, Zhang W, et al. LncRNA H19 regulates ID2 expression through competitive binding to hsa-miR-19a/b in acute myelocytic leukemia. *Mol Med Rep*. 2017;16(3):3687-93. **pmid:** 28765931 **doi:** 10.3892/mmr.2017.7029
42. Zhai H, Zhao J, Pu J, Zhao P, Wei J. LncRNA-DUXAP8 Regulation of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway to Inhibit Glycolysis and Induced Apoptosis in Acute Myeloid Leukemia. *Turk J Haematol*. 2021;38(4):264-72. **pmid:** 34431643 **doi:** 10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0769
43. Wang X, Zhang L, Zhao F, Xu R, Jiang J, Zhang C, et al. Long non-coding RNA taurine-upregulated gene 1 correlates with poor prognosis, induces cell proliferation, and represses cell apoptosis via targeting aurora kinase A in adult acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1375-89. **pmid:** 29654398 **doi:** 10.1007/s00277-018-3315-8
44. Luo W, Yu H, Zou X, Ni X, Wei J. Long non-coding RNA taurine-upregulated gene 1 correlates with unfavorable prognosis in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia treated by purine analogue based chemotherapy regimens. *Cancer Biomark*. 2018;23(4):485-94. **pmid:** 30347595 **doi:** 10.3233/CBM-181405
45. Li Q, Song W, Wang J. TUG1 confers Adriamycin resistance in acute myeloid leukemia by epigenetically suppressing miR-34a expression via EZH2. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:1793-801. **pmid:** 30551433 **doi:** 10.1016/j.biopha.2018.11.003
46. Li X-j, Ji M-h, Zhong S-l, Zha Q-b, Xu J-j, Zhao J-h, et al. MicroRNA-34a modulates chemosensitivity of breast cancer cells to adriamycin by targeting Notch1. *Arch Med Res*. 2012;43(7):514-21. **pmid:** 23085450 **doi:** 10.1016/j.arcmed.2012.09.007
47. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, Morel F, Le Bris M-J, Férec C, De Braekeleer M. RUNX1 translocations and fusion genes in malignant hemopathies. *Future Oncol*. 2011;7(1):77-91. **pmid:** 21174539 **doi:** 10.2217/fon.10.158
48. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-65. **pmid:** 20385793 **doi:** 10.1182/blood-2009-11-254441
49. Fernando TR, Contreras JR, Zampini M, Rodriguez-Malave NI, Alberti MO, Anguiano J, et al. The lncRNA CASC15 regulates SOX4 expression in RUNX1-rearranged acute leukemia. *Mol Cancer*. 2017;16(1):126. **pmid:** 28724437 **doi:** 10.1186/s12943-017-0692-x
50. Sandoval S, Kraus C, Cho E-C, Cho M, Bies J, Manara E, et al. Sox4 cooperates with CREB in myeloid transformation. *Blood*. 2012;120(1):155-65. **pmid:** 22627767 **doi:** 10.1182/blood-2011-05-357418
51. Ramezani-Rad P, Geng H, Hurtz C, Chan LN, Chen Z, Jumaa H, et al. SOX4 enables oncogenic survival signals in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121(1):148-55. **pmid:** 23152540 **doi:** 10.1182/blood-2012-05-428938
52. Aue G, Du Y, Cleveland SM, Smith SB, Davé UP, Liu D, et al. Sox4 cooperates with PU. 1 haploinsufficiency in murine myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(17):4674-81. **pmid:** 21878674 **doi:** 10.1182/blood-2011-04-351528
53. Zhang H, Alberich-Jorda M, Amabile G, Yang H, Staber PB, Di Ruscio A, et al. Sox4 is a key oncogenic target in C/EBP α mutant acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2013;24(5):575-88. **pmid:** 24183681 **doi:** 10.1016/j.ccr.2013.09.018
54. Peng W, Fan H. Long non-coding RNA PANDAR correlates with poor prognosis and promotes tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2015;72:113-8. **pmid:** 26054684 **doi:** 10.1016/j.biopha.2015.04.014
55. Lu M, Liu Z, Li B, Wang G, Li D, Zhu Y. The high expression of long non-coding RNA PANDAR indicates a poor prognosis for colorectal cancer and promotes metastasis by EMT pathway. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(1):71-81. **pmid:** 27629879 **doi:** 10.1007/s00432-016-2252-y
56. Zhan Y, Lin J, Liu Y, Chen M, Chen X, Zhuang C, et al. Up-regulation of long non-coding RNA PANDAR is associated with poor prognosis and promotes tumorigenesis in bladder cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35(1):83. **pmid:** 27206339 **doi:** 10.1186/s13046-016-0354-7
57. Zou Y, Zhong Y, Wu J, Xiao H, Zhang X, Liao X, et al. Long non-coding PANDAR as a novel biomarker in human cancer: a systematic review. *Cell Prolif*. 2018;51(1):e12422. **pmid:** 29226461 **doi:** 10.1111/cpr.12422
58. Yang L, Zhou J-D, Zhang T-J, Ma J-C, Xiao G-F, Chen Q, et al. Overexpression of lncRNA PANDAR predicts adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4999-5007. **pmid:** 30464600 **doi:** 10.2147/CMAR.S180150
59. Ying X, Zhang W, Fang M, Wang C, Han L, Yang C. LncRNA SNHG5 regulates SOX4 expression through competitive binding to miR-489-3p in acute myeloid leukemia. *Inflamm Res*. 2020;69(6):607-18. **pmid:** 32266420 **doi:** 10.1007/s00011-020-01345-x
60. Zhang F, Li Q, Zhu K, Zhu J, Li J, Yuan Y, et al. LncRNA LINC00265/miR-485-5p/IRF2-mediated autophagy suppresses apoptosis in acute myeloid leukemia cells. *Am J Transl Res*. 2020;12(6):2451-62. **pmid:** 32655783
61. Zhang F, Zhu J, Li J, Zhu F, Zhang P. IRF2-INPP4B axis participates in the development of acute myeloid leukemia by regulating cell growth and survival. *Gene*. 2017;627:9-14. **pmid:** 28579269 **doi:** 10.1016/j.gene.2017.06.001
62. Dzeladz I, He R, Woolley JF, Son MH, Sharobim MH, Greenberg SA, et al. INPP4B overexpression is associated with poor clinical outcome and therapy resistance in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(7):1485-95. **pmid:** 25736236 **doi:** 10.1038/leu.2015.51

63. Rijal S, Fleming S, Cummings N, Rynkiewicz NK, Ooms LM, Nguyen NY, et al. Inositol polyphosphate 4-phosphatase II (INPP4B) is associated with chemoresistance and poor outcome in AML. *Blood*. 2015;125(18):2815-24. **pmid:** 25736313 **doi:** 10.1182/blood-2014-09-603555
64. Wang P, Ma D, Wang J, Fang Q, Gao R, Wu W, et al. INPP4B-mediated DNA repair pathway confers resistance to chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Tumour Biol*. 2016;37(9):12513-23. **pmid:** 27342972 **doi:** 10.1007/s13277-016-5111-1
65. Cheng P, Lu P, Guan J, Zhou Y, Zou L, Yi X, et al. LncRNA KCNQ1OT1 controls cell proliferation, differentiation and apoptosis by sponging miR-326 to regulate c-Myc expression in acute myeloid leukemia. *Neoplasma*. 2020;67(2):238-48. **doi:** 10.4149/neo_2018_181215n972
66. Cappellen D, Schlange T, Bauer M, Maurer F, Hynes NE. Novel c-MYC target genes mediate differential effects on cell proliferation and migration. *EMBO Rep*. 2007;8(1):70-6. **pmid:** 17159920 **doi:** 10.1038/sj.embor.7400849
67. Koh CM, Gurel B, Sutcliffe S, Aryee MJ, Schultz D, Iwata T, et al. Alterations in nucleolar structure and gene expression programs in prostatic neoplasia are driven by the MYC oncogene. *Am J Pathol*. 2011;178(4):1824-34. **pmid:** 21435462 **doi:** 10.1016/j.ajpath.2010.12.040
68. Wang H, Mannava S, Grachtchouk V, Zhuang D, Soengas MS, Gudkov AV, et al. c-Myc depletion inhibits proliferation of human tumor cells at various stages of the cell cycle. *Oncogene*. 2008;27(13):1905-15. **pmid:** 17906696 **doi:** 10.1038/sj.onc.1210823
69. Bashash D, Sayyadi M, Safaroghli-Azar A, Sheikh-Zeineddini N, Riyahi N, Momeny M. Small molecule inhibitor of c-Myc 10058-F4 inhibits proliferation and induces apoptosis in acute leukemia cells, irrespective of PTEN status. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;108:7-16. **pmid:** 30639430 **doi:** 10.1016/j.biocel.2019.01.005.
70. Riyahi N, Safaroghli-Azar A, Sheikh-Zeineddini N, Sayyadi M, Bashash D. Synergistic effects of PI3K and c-Myc co-targeting in acute leukemia: shedding new light on resistance to selective PI3K- δ inhibitor CAL-101. *Cancer Investigation*. 2019;37(7):311-24.
71. Sayyadi M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Abolghasemi H, Anoushirvani AA, Bashash D. c-Myc inhibition using 10058-F4 increased the sensitivity of acute promyelocytic leukemia cells to arsenic trioxide via blunting PI3K/NF- κ B axis. *Archives of medical research*. 2020;51(7):636-44. **pmid:** 32553459 **doi:** 10.1016/j.arcmed.2020.06.002
72. Liu C, Liu B, Shen C, Chu X, Luo X, Yu L, et al. [lncRNA CRNDE promotes proliferation and inhibits apoptosis of U937 cells by downregulating miR-136-5p and upregulating MCM5]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2021;37(11):987-95.
73. Agarwal MK, Amin AR, Agarwal ML. DNA replication licensing factor minichromosome maintenance deficient 5 rescues p53-mediated growth arrest. *Cancer Res*. 2007;67(1):116-21. **pmid:** 17210690 **doi:** 10.1158/0008-5472.CAN-06-2835
74. Sayyadi M, Safaroghli-Azar A, Safa M, Abolghasemi H, Momeny M, Bashash D. NF- κ B-dependent mechanism of action of c-Myc inhibitor 10058-F4: highlighting a promising effect of c-Myc inhibition in leukemia cells, irrespective of p53 status. *Iran J Pharm Res*. 2020;19(1):153-65. **pmid:** 32922477 **doi:** 10.22037/ijpr.2020.112926.14018
75. Wang X, Li W, Chen Y, Zhou L. Long non-coding RNA SNHG14 affects the proliferation and apoptosis of childhood acute myeloid leukaemia cells by modulating the miR-193b-3p/MCL1 axis. *Mol Med Rep*. 2021;23(2):90. **pmid:** 33300066 **doi:** 10.3892/mmr.2020.11729
76. Michels J, Johnson PWM, Packham G. Mcl-1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005;37(2):267-71. **doi:** 10.1016/j.biocel.2004.04.007
77. Hassani S, Rostami P, Pourtavakol M, Karamashtiani A, Sayyadi M. Correlation of SNHG7 and BGL3 expression in patients with de novo acute myeloid leukemia; novel insights into lncRNA effect in PI3K signaling context in AML pathogenesis. *Biochem Biophys Res*. 2024;40:101850. **pmid:** 39469045 **doi:** 10.1016/j.bbrep.2024.101850
78. Weng L, Brown J, Eng C. PTEN induces apoptosis and cell cycle arrest through phosphoinositol-3-kinase/Akt-dependent and -independent pathways. *Hum Mol Genet*. 2001;10(3):237-42. **pmid:** 11159942 **doi:** 10.1093/hmg/10.3.237
79. Jiang Z, Liu T, Wang Y, Li J, Guo L. Effect of lncRNA XIST on acute myeloid leukemia cells via miR-142-5p-PFKP axis. *Hematology*. 2024;29(1):2306444. **pmid:** 38305210 **doi:** 10.1080/16078454.2024.2306444
80. Vora S, Halper JP, Knowles DM. Alterations in the activity and isozymic profile of human phosphofructokinase during malignant transformation in vivo and in vitro: transformation- and progression-linked discriminants of malignancy. *Cancer Res*. 1985;45(7):2993-3001. **pmid:** 3159473
81. Wang F, Li L, Zhang Z. Platelet isoform of phosphofructokinase promotes aerobic glycolysis and the progression of non-small cell lung cancer. *Mol Med Rep*. 2021;23(1):74. **pmid:** 33236133 **doi:** 10.3892/mmr.2020.11712
82. Fu G, Wu H, Wu X, Yang Y, Fan C. LncRNA LBX2-AS1 inhibits acute myeloid leukemia progression through miR-455-5p/MYLIIP axis. *Heliyon*. 2024;10(2):e24812. **pmid:** 38312562 **doi:** 10.1016/j.heliyon.2024.e24812
83. Wang W, Li F, Gan P, Su D, Li G, Dang L, et al. The expression of myosin-regulated light chain interacting protein (MYLIIP) in lung cancer and its inhibitory effects on lung carcinomas. *Transl Cancer Res*. 2021;10(5):2389-98. **pmid:** 35116554 **doi:** 10.21037/tcr-21-606.
84. Liu Y, Zhu XY, Liao LL, Zhang ZH, Huang TS, Zhang L, et al. Silencing LINC00987 ameliorates adriamycin resistance of acute myeloid leukemia via miR-4458/HMGA2 axis. *Biol Direct*. 2024;19(1):49. **pmid:** 38910243 **doi:** 10.1186/s13062-024-00490-1
85. Gao X, Dai M, Li Q, Wang Z, Lu Y, Song Z. HMGA2 regulates lung cancer proliferation and metastasis. *Thorac Cancer*. 2017;8(5):501-10. **pmid:** 28752530 **doi:** 10.1111/1759-7714.12476
86. Han C, Qi Y, She Y, Zhang M, Xie H, Zhang J, et al. Long noncoding RNA SENCN facilitates the progression of acute myeloid leukemia through the miR-4731-5p/IRF2 pathway. *Pathol Res Pract*. 2023;245:154483. **doi:** 10.1016/j.prp.2023.154483
87. Long X, Jiang H, Liu Z, Liu J, Hu R. Long noncoding RNA LINC00675 drives malignancy in acute myeloid leukemia via the miR-6809 -CDK6 axis. *Pathol Res Pract*. 2024;255:155221. **pmid:** 38422911 **doi:** 10.1016/j.prp.2024.155221.
88. Bellutti F, Tigan AS, Nebenfuhr S, Dolezal M, Zojer M, Grausenburger R, et al. CDK6 Antagonizes p53-Induced Responses during Tumorigenesis. *Cancer Discov*. 2018;8(7):884-97. **pmid:** 29899063 **doi:** 10.1158/2159-8290.CD-17-0912