

LncRNAs در سرطان لوزالمعده

کمتر از ۲٪ کل توالی ژنوم را به خود اختصاص داده اند (۷) و بخش بزرگ تر باقی مانده از ژنوم های انسان را Junk DNA می نامند ژنوم هایی هستند که هیچ نوع پروتئینی را کد نمی کنند. به علاوه اغلب آنها DNAهای ایترونی در جانداران هستند که به عنوان DNAهای غیرکدکننده نامگذاری می شوند (۸،۹،۱۰). RNAهای غیرکدکننده بر اساس طولشان به دو دسته تقسیم می شوند: RNAهای غیرکدکننده کوچک که کمتر از ۲۰۰ bp طول دارند و RNAهای غیرکدکننده بلند که طولشان به بیش از ۲۰۰ bp می رسد. اگرچه اطلاعات کمی درباره LncRNA ها در حال حاضر در دست داریم با این وجود مفاهیم بالقوه ای در رونویسی ژنها، علاقه و توجهات بسیاری را در سال های اخیر برانگیخته است (۱۱). با وجود اینکه LncRNAs نمی توانند هیچگونه پروتئین عملکردی را کد کنند اما آنها در فرآیندهای پیچیده گوناگونی دخیل هستند. نقش های ضروری را در ادامه رشد سلولی، تمایز و تکثیر سلول ها ایفا می کنند (۱۲-۱۴). به شکل قابل ملاحظه ای داده های روزافزون پیشنهاد می کنند که LncRNA ممکن است یک نقش منحصر به فرد و غیرقابل جایگزینی را در پیشرفت سرطان ها و بیماری های خودایمن ایفا کنند (۱۵،۱۶). برای نمونه PVT۱ به عنوان یک فاکتور راه انداز در ایجاد سرطان معده نقش دارد و ممکن است برای بیومارکر تشخیصی سرطان معده کاندیدا باشد (۱۵) LncRNA PCA۳. اداری می تواند باعث پیشرفت سریع در ردیابی سرطان پروستات در بیوپسی شود (۱۷). MALTA-۱ می تواند برای پیش بینی اینکه آیا بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول های بزرگ در ریسک بالایی از گسترش و توسعه ماستاز هستند به کار رود (۱۸). اگرچه بررسی های ژنومی به تعداد فزاینده ای از Ln-cRNA ها پی برده اند (۱۹) اما فاقد تحقیقات معتبر هستند و مکانیسم های LncRNAs در تومورژنزیز از جمله سرطان لوزالمعده به شکل وسیعی ناشناخته باقی مانده است. پژوهش مروری حاضر بر روی مکانیسم های شناخته

سرطان لوزالمعده یکی از رایج ترین انواع سرطان است. امروزه مکانیسم اصلی سرطان لوزالمعده به طور کامل درک نشده است. پژوهش های سال های گذشته نشان داده است که LncRNAs عملکردهای زیستی متنوعی را در رشد، تمایز و تکثیر سلول ها دارند. به شکل قابل ملاحظه ای بیان بعضی از LncRNAs متحمل تغییرات بسیاری در شروع و پیشرفت سرطان ها می شود. همچنین بر پایه به گزارش ها، LncRNAs در مراحل مختلف گسترش سرطان لوزالمعده دخیل و دارای ارزش بالقوه ای در تشخیص و درمان و پیش بینی سرطان لوزالمعده است. در این بررسی، ما شواهد تازه ای در باره ی مکانیسم مولکولی LncRNAs را در رشد، پایداری، مهاجم، متاستاز، رگزایی و آپوپتوز سلول های لوزالمعده را بیان می کنیم و روی پتانسیل کاربردی LncRNAs در تشخیص، درمان و پیش بینی سرطان لوزالمعده بحث می کنیم.

پیش گفتار

سرطان لوزالمعده یک نوع رشد غیرطبیعی بافت به شکلی خطرناک است که درصد مرگ و میر بالایی را به خود اختصاص داده است. میزان بقای ۵ ساله افراد مبتلا به سرطان لوزالمعده با وجود استفاده از درمان های وسیع بسیار پایین بوده است (۱). سرطان لوزالمعده به سختی شناسایی می شود تا وقتی که علائم کلینیکی جدی و نشانه های خودشان را بروز دهند به این خاطر سرطان لوزالمعده هنوز ناشناخته باقی مانده است. شناسایی و تشخیص سریع سرطان لوزالمعده نوعی چالش بالینی بشمار می آید. همچنین با وجود درمان های شدید به کار گرفته شده، درجه تاثیر درمانی سرطان لوزالمعده هنوز رضایت بخش نیست (۲،۳). اگرچه پژوهش های اخیر مکان های مستعد بسیاری را برای سرطان لوزالمعده شناسایی کرده است (۴،۵،۶) اما مکانیسم اصلی تنظیم کل محتوای RNA سلول به خوبی مشخص نشده است. به شکل امیدوارکننده ای پژوهش های اخیر نشان داده است که LncRNAs یک عامل مهم در بیماریزایی سرطان لوزالمعده است. مهم تر از همه این ها این موضوع است که بعضی از LncRNAs پتانسیل هدف دارویی یا بیومارکر شدن را برای سرطان پانکراس دارند. پروژه ژنوم انسان فاش کرد که ژن های کدکننده پروتئین

Table 1: The characteristics and functions of lncRNAs related to PC

LncRNA	Genomic location	RNA description	Expression change in PC cell or patients samples	Relevant targets in PC	Pro-oncogenic functions in cancers
HOTAIR[22, 33, 34, 35, 36]	12q13.13	HOX transcript antisense RNA	↑	PRC2, GDF15	Related to cancer cell invasion, proliferation, progression and invasion.
HOTTIP[38, 95]	7q15.2	HOXA transcript at the distal tip	↑	AURKA, WDR5, HOXA10, HOXB2, HOXA11, HOXA9, HOXA1, HOXA13	Promote cancer cell proliferation; inhibit cell apoptosis; increased migration.
MALAT-1[19, 50, 53]	11q13.1	Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1	↑	Sox2, E-cadherin, N-cadherin, vimentin, VEGF	Regulated cell cycle, growth, migration and invasion
ENST00000480739[43]	12q13.3	lncRNA ENST00000480739	↓	OS-9, HIF-1	Regulate invasion and migration.
AFAP1-AS1[28, 81]	4p16.1	Actin filament associated protein 1 antisense RNA	↑	unknown	Regulate Cell proliferation, migration and invasion.
BC008363[82]	5q21.2	lncRNA BC008363	↓	unknown	-
H19[46, 47, 48, 49, 50, 51]	11q15.5	lncRNA H19	↑	Lct-7, HMGA2	-
PVT1[15, 85]	8q24.21	Plasmacytoma variant translocation 1	↑	unknown	-
GAS5[39]	1q25.1	Growth arrest-specific 5	↓	CDK6	Inhibit cell proliferation.
AF339813[64]	13q32	lncRNA AF339813	↑	NUF2, CDK1, CDK4/CDK6	Apoptosis, regulate cell cycle

میانکش های پروتئین تحت تاثیر قرار می گیرد (۲۲، ۲۳). بعضی از پژوهش های اخیر یافته های خودشان را در مورد مکانیسم LncRNAs در کارسینوز و نیز پیشرفت سرطان در بعضی از انواع سرطان ها از جمله سرطان لوزالمعده بیان کردند. Li و همکارانش گزارش دادند که LncRNA NUTF۲۳-۰۰۱ با کاهش اکسیژن رسانی به سلول های پیشرفته در حال تکثیر در سلول های لاین PANC-۱ و BXPC-۳ تحریک می شود که همراه با افزایش بیان KRAS است (۲۴). Gao و همکارانش یافتند که RoR LncRNA به عنوان یک RNA آندوژنی رقابتی برای کاهش بیان ژن نانوگ به کار می رود تا بیان ژن نانوگ بوسیله miR۱۴۵ اسفنجی کاهش پیدا کند تا تکثیر سلولی و کارسینوز افزایش پیدا کند. این اتفاق در هر دو سلول های لاین BXPC-۳ و CAPAN-۱ رخ می دهد (۲۵).

HOTAIR به عنوان یک RNA داخل ژنی آنتی سنس HOX به شکل فیزیکی می توند با PRC۲ ترکیب شود که نتیجه متیلاسیون هیستون و خاموشی رونویسی جایگاه HOXD است (۲۶). در سرطان لوزالمعده میزان HOTAIR افزایش می یابد و از لحاظ عملکردی به عنوان یک "Onco LncRNA" برای افزایش تکثیر سلول، تنظیم پیشرفت چرخه سلول و جلوگیری از آپوپتوز سلول سرطانی به کار می رود (۲۷). آزمایش های داخل محیط آزمایشگاهی پیشنهاد داده اند که HOTAIR هم به شکل وابسته و هم به شکل مستقل پیشرفت چرخه سلولی، تکثیر و آپوپتوز را بواسطه PRC-۲ در سلول های لاین PANC-۱ و L۳.۶PI تنظیم می کند. به علاوه وقتی که EZH۲ به عنوان زیر واحد عملکردی PRC۲ جدا شود به خاطر حضور فاکتور تمایز رشد ۱۵، تکثیر سلولی کاهش و آپوپتوز افزایش پیدا می کند. در سایر انواع سرطان ها از جمله سرطان کلیه، سرطان کولورکتال، سرطان پروستات HOTAIR توسط miR-۱۴۱ کاهش مقدار پیدا می کند (۲۸) اما مکانیسم تنظیم HOTAIR موجود در سرطان لوزالمعده هنوز ناشناخته است. مجموعاً در این مورد به همراه بقیه

شده LncRNAs در سرطان لوزالمعده تمرکز دارد و بر روی استفاده های کلینیکی بالقوه در سرطان لوزالمعده بحث می کند.

نقش های LncRNAs در بیماریزایی سرطان لوزالمعده شواهد فاش کرده است که LncRNAs نقش های مهمی را در بیماریزایی سرطان های مختلف از جمله سرطان لوزالمعده ایفا می کنند (۲۰). عملکردهای متنوعی به LncRNAs نسبت داده شده که ممکن است به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای تشخیص های بالینی زودرس، درمان و پیش بینی سرطان ها مورد استفاده قرار بگیرد (۲۱). با وجود پژوهش های بسیاری که تمرکزشان بر روی LncRNAs و سرطان است، مکانیسم های پایه ای LncRNA در سرطان و بقیه بیماری ها به شکل وسیعی ناشناخته مانده است. اگرچه برخی سرنخ های مفید اثر و عملکردهای زیستی مختلف LncRNA در سرطان ها پیشنهاد کرده است. در این باره ما مکانیسم های فعال LncRNAs در سرطان لوزالمعده و ارزش های بالینی بالقوه اش را خلاصه می کنیم. عملکردهای بیشتر گونه های مهم LncRNAs و کاربردهای کلینیکی بالقوه شان در جدول شماره یک نمایش داده شده است.

LncRNAs در رشد سلول سرطانی و بقا

به طور کلی بیان LncRNAs دستخوش تغییراتی در سلول های سرطانی میشود. بدین گونه LncRNA-miRNA و

سرطان ها (۲۹، ۳۰)، HOTAIR، به واسطه PRC2 و GDF-mRNA HOTAIR ۱۵ تکثیر سلولی را تسهیل، چرخه سلولی را تنظیم و مانع آپوپتوز سلولی می شود.

LncRNA دیگر در ارتباط با ژن LncRNA.HOX یی است به نام HOTTIP که می تواند با اتصال به WDR5 می تواند چهار مرتبه تری متیله کردن لیزین هیستون ۳ را افزایش بدهد (۳۱). مشابه HOTAIR، HOTTIP در سلول های لاین سرطان پانکراس زیاد بیان می شود. زمانی که HOTTIP فاقد عملکرد می شود سطح بیان ژن های ۷۵۷ کاهش و سطح بیان ژن های ۵۱۴ افزایش پیدا می کند. در میان ژن هایی که مقدارشان کم است به عنوان تنظیم کننده رشد سلول عمل می کند که می تواند رشد سلول PANC1 را افزایش دهد. مانع آپوپتوز و باعث افزایش مهاجرت می شود و این تاثیرات تنظیمی مستقل از WRD5 است. اگرچه HOTTIP سهم سلول ها را در فاز S کاهش و در فاز G2 و M افزایش می دهد در صورتی که AURKA درصد سلول ها را در فاز S/G2 کاهش می دهد. این تفاوت نشان می دهد که مکانیسم HOTTIP در ارتقا تکثیر سلولی PANC1 سرطان لوزالمعده و بقای AURKA پیچیده تر از آن چیزی است که ما تصور می کنیم. در HCC بیان جایگاه ژنی HOXA بوسیله HOTTIP و کمپلکس MLL1 تنظیم شده است (۳۲). برخلاف سلول های سرطان کبد، HOXA13 هدف HOTTIP نیست. اما بقیه ژن های HOXA10، HOXB2 و HOXA9 و HOXA1 با HOTTIP افزایش پیدا می کند.

بر خلاف HOTAIR، HOTTIP، LncRNA GAS5 فعالیت ضد تکثیر را در سلول های سرطان لوزالمعده نشان می دهد. سطح بیان GAS5 به شکل چشم گیری در سرطان لوزالمعده کاهش پیدا کرده و این نشان داد که می تواند باعث افزایش تکثیر سلولی بوسیله CDK6 شود (۳۳). با این وجود چگونه LncRNAs در سلول های باقی مانده از هجوم سرطان لوزالمعده، حضور دارند هنوز تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است.

LncRNAs در تهاجم و متاستاز

تهاجم و متاستاز از جمله مهم ترین رفتارهای زیستی در میان تمام مضرات بیماری سرطان است، انجام اعمال جراحی و درمان های شدید در سرطان لوزالمعده ناممکن است. در سرطان لوزالمعده تهاجم به سلول های عصبی نشان دهنده رفتار پرخاشگرانه و در ارتباط با پیش بینی ضعیف در این بیماران از جمله بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده

است (۳۴). از طرفی مهاجرت در سرطان لوزالمعده اغلب در کبد و ریه و سایر اندام ها رخ می دهد (۳۵، ۳۶). به خاطر کمبود روش های موثر برای شناسایی سریع و تشخیص سرطان لوزالمعده اغلب این بیماران بهترین لحظات درمانی در تشخیص را به خاطر تهاجم و متاستاز از دست می دهند. شواهد بسیار نشان داده است که LncRNAs تهاجم و متاستاز سرطان را تنظیم می کنند و بنابراین مکانیسم اصلی نقش LncRNA ها در سرطان لوزالمعده باید شناسایی شود. یافته اند که بعضی از LncRNAs ممکن است به عنوان شاخص هایی بالقوه برای متاستاز و تهاجم سرطان لوزالمعده به کار روند.

LncRNAs در رگزایی

عروق برای تامین مواد غذایی و اکسیژن و خارج کردن مواد زائد متابولیکی تومورها ضروری می باشد. بنابراین، آنژیوژنز از اهمیت والایی در بیماریزایی سرطان برای حفظ توسعه تومور در مدت زمان کوتاه ضروری است، به ویژه در مراحل پیشرفته سرطان. در طول پیشرفت تومور آنژیوژنز با مسیرهای پیام رسانی سلولی خالص فعال می شود، که تغییرات چشمگیری از جمله بیان ژن در کارسینوژنز متحمل می شود. به بیان دیگر "سویچ رگ زایی" شامل فاکتورهای پیش رگزایی است در طول پیشرفت تومور روشن می شود. VEGFD یک فاکتور پیش رگزایی است به شکل وسیعی مورد قبول است. این به شکل نامناسبی از ابتدا تا مراحل پیشرفته در کارسینوژنز فعال شده است (۳۷). از طرفی ژن VEGF وقتی که به وسیله هیپوکسی یا پیام رسانی های انکوژنی تحریک شود زیاد تولید می شود (۳۸). به شکل مشابهی بقیه ی ژن های پیش رگزایی مثل FGF و MMP-9 همچنین در تومورزایی زیاد می شوند (۳۹). در سرطان لوزالمعده TSP-1 با SST2 برای مهار نئوآنژیوژنز با مهار VEGF به شکل مستقیم میانکنش دارد (۴۰).

LncRNAs در آپوپتوز سلولی

در شروع و پیشرفت سرطان، سلول های سرطانی می توانند آپوپتوز را تضعیف کنند و بنابراین به دارو مقاوم شوند که برای درمان سرطان موثر مانع بزرگی است (۴۱). برخی از پژوهش های اخیر گزارش داده اند که LncRNA ها نقش مهمی را در آپوپتوز سلولی

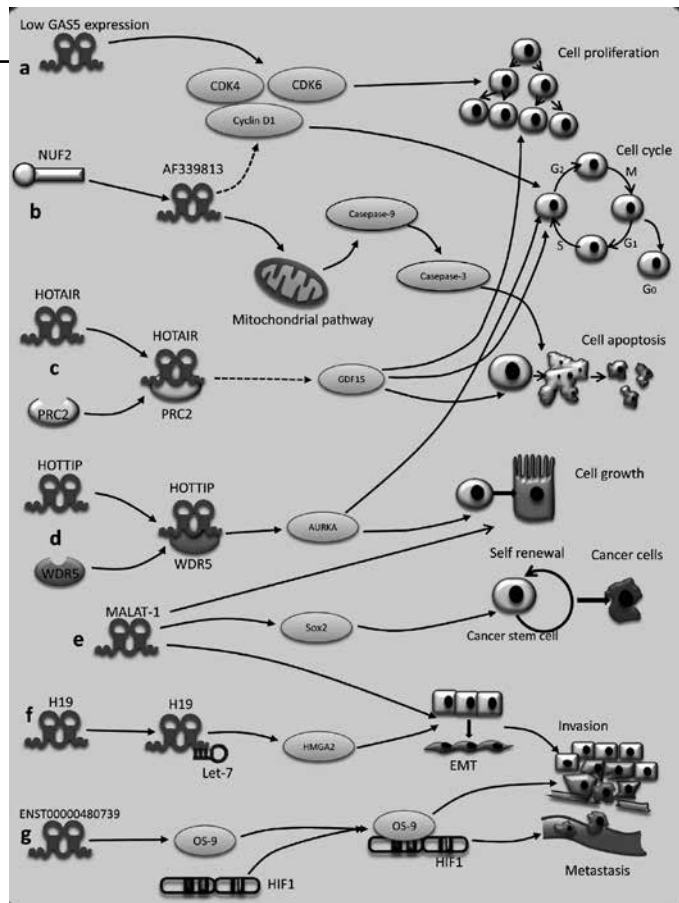
LncRNAs در بیماریزایی و پیش بینی سرطان لوزالمعده

سرطان لوزالمعده چهارمین دلیل عمده مرگ های مرتبط با سرطان در آمریکا است که با بقای پنج سال نرخی برابر ۵٪ دارد (۴۵). اگرچه درمان های وسیع برای درمان سرطان لوزالمعده مورد استفاده قرار گرفته است. نتیجه درمانی بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده نامطلوب باقی مانده است. بنابراین شناسایی به هنگام بیومارکرهای تشخیصی و فاکتورهای پیش آگاهی مرتبط با نتیجه بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده به منظور استراتژی های درمانی فردی منتخب برای این بیماران ضروری است (۴۶).

تشخیص سریع و درمان مناسب می تواند مرگ و میر مرتبط با سرطان لوزالمعده را به شکل موثری کاهش دهد. امروزه به گونه ی فراوان از بیومارکرهای سرمی برای تشخیص سرطان لوزالمعده به کار گرفته می شود. مانند CA1۹.۹، CA۲۴۲ و CEA (۴۷). اگرچه حساسیت و اختصاصی بودن کمی از CA۱۹-۹ در مراحل ابتدایی سرطان لوزالمعده نشان داده شده اما جستجوی بیومارکرهای تومور جدید برای تمییز دادن بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده از افراد سالم ضروری است.

LncRNAs در درمان سرطان لوزالمعده

کاربردهای بالینی بعضی از داروهایی که هدفشان سرطان لوزالمعده است مثل جمسی تابین به نظر نمی رسد که بتواند باعث بهتر شدن OS بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده شود، و اثر این درمان همچنان بحث برانگیز باقی مانده است. تا به امروز، بعضی از lncRNA در ارتباط با درمان سرطان لوزالمعده پیدا شده اند. و همکارانش استفاده از حداکثر ظرفیت میکرواری را برای شناسایی اشکال بیان lncRNA در بافت های سرطان لوزالمعده فراهم کردند و به وسیله RT-PCR یافتند که بیان HOTTIP در سرطان لوزالمعده افزایش پیدا کرد (۴۸). به شکل مهمی آنها همچنین گزارش دادند که HOTTIP مقاومت جمسی تابین را در HOXA۱۳ افزایش می دهد. اشاره کردند که HOTTIP و HOXA۱۳ ممکن است اهداف درمانی جدیدی برای سرطان لوزالمعده باشد. متأسفانه آنها در شناسایی مسیر پیام رسانی پایین دست تنظیم شده با HOTTIP شکست خوردند. lncRNA دیگری مرتبط با



ایفا می کنند که شامل سلول های لاین سرطان لوزالمعده می شود. کیم و همکارانش (۳۳) نشان دادند که پایین دست HOTTAIR می تواند موجب آپوپتوز در سلول های PANC1 و همچنین پایین دست HOTTIP به وسیله تداخل RNA در سلول های لاین PANC1 منجر به آپوپتوز سلولی می شود (۳۷). تحلیل های بیوانفورماتیکی به وسیله Hu و همکارانش (۴۲-۴۴) فاش کردند که lncRNA AF۳۳۹۸۱۳ به وسیله NUF2 افزایش مقدار پیدا می کند CDCA. شناخته شده که جزیی از NDC۸۰ است همچنین باعث افزایش مقدار سرطان لوزالمعده انسان و سلول های لاین سرطان لوزالمعده می شود. آزمایش های siRNA بعدی نشان داد در سلول های PANC-1 پذیرفته شد که lncRNA AF۳۳۹۸۱۳ به شکل مثبتی توسط NUF2 تنظیم می شود. پژوهش های siRNA ثانویه نشان دادند که lncRNA AF۳۳۹۸۱۳ موجب آپوپتوز و مسیرهای وابسته کاسپاز و میتوکندریایی می شود. از طرفی lncRNA AF۳۳۹۸۱۳ چرخه سلولی را به وسیله سیکلین D1 و کمپلکس CDK4/CDK6 تنظیم می کند. این برای مشخص کردن مکانیسم دقیق آپوپتوز مرتبط با lncRNA در سرطان لوزالمعده بسیار ضروری است. دانستن این می تواند به درک تهاجم، متاستاز، مقاومت دارویی یا بازگشت سرطان کمک کند.

4. B.M. Wolpin, C. Rizzato, P. Kraft, C. Kooperberg, G.M. Petersen, Z. Wang, A.A. Arslan, L. Beane-Freeman, P.M. Bracci, J. Buring, F. Canzian, E.J. Duell, S. Gallinger, et al. Amundadottir, Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pancreatic cancer. *Nature genetics*. 2014; 46:994-1000.

5. M. He, C. Wu, J. Xu, H. Guo, H. Yang, X. Zhang, J. Sun, D. Yu, L. Zhou, T. Peng, Y. He, Y. Gao, J. Yuan, et al. A genome wide association study of genetic loci that influence tumour biomarkers cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein and their associations with cancer risk. *Gut*. 2014; 63:143-151.

6. Z. Wang, B. Zhu, M. Zhang, H. Parikh, J. Jia, C.C. Chung, J.N. Sampson, J.W. Hoskins, A. Hutchinson, L. Burdette, A. Ibrahim, C. Hautman, P.S. Raj, et al. Imputation and subset-based association analysis across different cancer types identifies multiple independent risk loci in the TERT-CLPTM1L region on chromosome 5p15.33. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23:6616-6633.

7. E.S. Lander, L.M. Linton, B. Birren, C. Nusbaum, M.C. Zody, J. Baldwin, K. Devon, K. Dewar, M. Doyle, W. FitzHugh, R. Funke, D. Gage, K. Harris, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409:860-921.

8. R. Nowak. Mining treasures from 'junk DNA'. *Science*. 1994; 263:608-610.

9. G.K. Wong, D.A. Passey, Y. Huang, Z. Yang, J. Yu. Is "junk" DNA mostly intron DNA? *Genome Research*. 2000; 10:1672-1678.

10. F. Flam. Hints of a language in junk DNA. *Science*. 1994; 266:1320.

11. D. Wang, I. Garcia-Bassets, C. Benner, W. Li, X. Su, Y. Zhou, J. Qiu, W. Liu, M.U. Kaikkonen, K.A. Ohgi, C.K. Glass, M.G. Rosenfeld, X.D. Fu. Reprogramming transcription by distinct classes of enhancers functionally defined by eRNA. *Nature*. 2011; 474:390-394.

12. T. Hirano, R. Yoshikawa, H. Harada, Y. Harada, A. Ishida, T. Yamazaki. Long noncoding RNA, CCDC26, controls myeloid leukemia cell growth through regulation of KIT expression. *Molecular Cancer*. 2015; 14:90.

13. Y. Yin, P. Yan, J. Lu, G. Song, Y. Zhu, Z. Li, Y. Zhao, B. Shen, X. Huang, H. Zhu, S.H. Orkin, X. Shen. Opposing Roles for the lncRNA Haunt and Its Genomic Locus in Regulating HOXA Gene Activation during Embryonic Stem Cell Differentiation. *Cell Stem Cell*. 2015; 16:504-516.

14. R. Kong, E.B. Zhang, D.D. Yin, L.H. You, T.P. Xu, W.M. Chen, R. Xia, L. Wan, M. Sun, Z.X. Wang, W. De, Z.H. Zhang. Long noncoding RNA PVT1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16. *Molecular Cancer*. 2015; 14:82.

جمسی تابین PVT1 بود. You و همکارانش یافتند که (۴۹) ژن PVT1 می تواند حساسیت جمسی تابین را در سلول های لاین ۱-ASPC سرطان لوزالمعده تنظیم کند. آنها نشان دادند که حساسیت جمسی تابین وقتی که کل طول Cdna pvt1 در جهت گیری آنتی سنس بیش از حد بیان شد افزایش پیدا کرد. مکانیسم جمسی تابین تنظیمی PVT1 مرتبط با تومورزایی سرطان لوزالمعده ناشناخته باقی مانده است. از طرفی liao و همکارانش (۵۰) افشا کردند که MALAT-1 امی تواند حساسیت شیمیایی جمسی تابین را در سلول های لاین ۱-ASPC و ۱-CFPAC کاهش دهد.

اخیرا از مطالعه بر روی BC-۸۱۹ در بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده که توانایی جراحی را نداشتند منجر به چند مرکزی شد و این یک استراتژی درمانی جدید بود که تمرکزش بر روی lncRNAs H19 است (۵۱). BC-۸۱۹ یک DNA دورشته ای پلاسמידی است که بیان ژن سم دیفتری را بوسیله توالی های تنظیمی H19 کنترل می کند (۵۲). این مطالعه نشان داد که CT- یا تزریق هدایت شده فراصوت اندوسکوپي BC-۸۱۹ در مقدارهای قابل اجرا بی خطر است، پیشنهاد داد که تزریق BC-۸۱۹ ممکن است که یک استراتژی درمانی جدیدی برای درمان کلینیکی باشد.

به شکل خلاصه، این تحقیق و کاربردهای lncRNA ها به عنوان یک هدف مولکولی برای درمان سرطان لوزالمعده هنوز در مرحله ابتدایی اش است، و عملکرد خیلی از lncRNA ها مرتبط با سرطان لوزالمعده به شکل کامل مشخص نشده است.

منابع:

1. T. Mocan, C.T. Matea, I. Cojocaru, I. Ilie, F.A. Tabaran, F. Zaharie, C. Iancu, D. Bartos, L. Mocan and Photothermal. Treatment of Human Pancreatic Cancer Using PEGylated Multi-Walled Carbon Nanotubes Induces Apoptosis by Triggering Mitochondrial Membrane Depolarization Mechanism. *Journal of Cancer*. 2014; 5:679-688.
2. S. Mayor. Immunotherapy improves overall survival in pancreatic cancer. *The Lancet Oncology*. 2015; 16:e58.
3. L. Bergmann, L. Maute, G. Heil, J. Russel, E. Weidmann, D. Koberle, S. Fuxius, K. Weigang-Kohler, W.E. Aulitzky, B. Wormann, G. Hartung, B. Moritz, L. Edler, et al. A prospective randomised phase-II trial with gemcitabine versus gemcitabine plus sunitinib in advanced pancreatic cancer: a study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. *European Journal of Cancer*. 2015; 51:27-36.