Journal of Animal Biology, Autumn 2024; 17(1):29-39

Research Article

Investigating the Epigenetic Role of lncRNAs in Patients with Diffuse B-cell Lymphomas

Milad Shahsavari [1], Sedigheh Arbabian [1], Farzaneh Hosseini [2], Mohamad Reza Razavi [3*]

1- Department of Biology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Department of Microbiology, Islamic Azad University, Tehran North Branch Tehran, Iran
3- Microbiology Research Center, 69 Pasteur Avenue. 1316943551 Tehran, Iran

Received: 27 November 2023 Accepted: 3 December 2023

DOI:

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a type of lymphoma that accounts for approximately 25-35% of all non-Hodgkin's lymphomas. The standard treatment for DLBCL is the R-CHOP regimen, which increases the five-year overall survival of patients, but 30–50% of patients do not respond to this therapy. Recently, a novel combination of lenalidomide plus R-CHOP has been investigated for the treatment of DLBCL. Recent studies have pointed to the potential impact of epigenetic changes in the occurrence and development of most cancers, especially DLBCL. In this study, the expression changes of two lncRNAs in patients with DLBCL were bioinformatically investigated and the relationship between the lncRNAs HOXA Transcript at the Distal Tip and Plasmacytoma Variant Translocation 1 was examined, and their impact on related signaling pathways was carefully evaluated. Finally, we showed the proteins that interact with both lncRNAs using Venn diagrams. In this study, the expression level of lncRNA in patients with DLBCL was bioinformatically analyzed and the results showed that the HOXA Transcript At The Distal Tip and Plasmacytoma Variant Translocation 1 genes were upregulated. These results can be useful in gene expression research and molecular alterations.

Keywords: Lymphoma, DLBCL, Epigenetics, Cancer.

زیست‌شناسی جانوری، سال هفدهم، شماره اول، پاییز ۱۴۰۳، صفحات ۳۹-۲۹

مقاله پژوهشی

بررسی نقش اپی‌ژنتیکی lncRNAدر بیماران مبتلا به لنفوم‌های منتشر سلول‌های B

میلاد شهسواری[۱]، صدیقه اربابیان[۱]، فرزانه حسینی[۲]، محمدرضا رضوی[۳*]

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه میکروبیولوژی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳ - مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: mrrazavi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۱

DOI:

چکیده

لنفوم بزرگ سلول B منتشر (DLBCL) شایع ترین لنفوم است که حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد از کل لنفوم های غیر هوچکین را تشکیل می دهد. درمان استاندارد DLBCL، رژیم R-CHOP است و باعث افزایش بقای پنج ساله کلی بیماران می‌شود، اما ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران به این درمان پاسخ نمی‌دهند. اخیراً ترکیب جدید لنالیدومید به علاوه R-CHOP برای درمان DLBCL مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات اخیر بر تأثیر بالقوه تغییرات اپی‌ژنتیکی در بروز و توسعه اکثر سرطان‌ها و به ویژه DLBCL اشاره دارد. در این مطالعه، تغییرات بیان دو lncRNA در بیماران مبتلا به DLBCL به صورت بیوانفورماتیکی بررسی شد و رابطه بین lncRNAهای HOXA Transcript at the Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 بررسی شده و تأثیر آنها بر مسیرهای سیگنالینگ مرتبط به دقت ارزیابی شده است. ما بیان نسبی دو lncRNA را در سرطان DLBCL با استفاده از داده‌های TCGA و gepia2 بررسی کردیم. سپس، پروتئین‌های هدف این lncRNAها را با استفاده از پایگاه داده rnainter.org شناسایی کردیم. در انتها، پروتئین‌هایی که با هر دو lncRNA میان‌کنش دارند را با استفاده از نمودارهای Venn نشان دادیم. در این مطالعه، میزان بیان LncRNA در بیماران مبتلا به DLBCL به صورت بیوانفورماتیکی بررسی شد و نتایج نشان داد که در ژن‌های HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 افزایش بیان دیده شده است. این نتایج می‌توانند در تحقیقات مرتبط با بیان ژن‌ها و بررسی تغییرات مولکولی مفید باشند.

کلمات کلیدی: لنفوم، DLBCL، اپی‌ژنتیک، سرطان.

مقدمه

لنفوم بزرگ سلول B منتشر (DLBCL)، نئوپلاسم‌های سلول‌های لنفوئید B متوسط یا بزرگ، ۲۵ تا ۳۵ درصد از تمام لنفوم‌های غیر هوچکین را تشکیل می‌دهند. درمان استاندارد برای بیماران DLBCL یک کارآزمایی فاز III با یک رژیم استاندارد شامل ریتوکسیماب، سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین هیدروکلراید، اونکووین و پردنیزون معروف به R-CHOP است (۱). در بیشتر موارد نشان داده شده است که R-CHOP بقای کلی پنج ساله بیماران را افزایش می‌دهد. با این حال، بخش قابل توجهی از

بیماران، تقریباً ۳۰ تا ۵۰ درصد، با این رژیم به درمان دست نمی‌یابند، که بیماران مبتلا به بیماری مقاوم به درمان اولیه و بیماران مبتلا به عود DLBCL را پس از دستیابی به بهبودی کامل به خطر می‌اندازد (۲). اخیراً، درمان جدیدی از جمله Lenalidomide به علاوه R-CHOP (R2CHOP) به عنوان یک ترکیب تنظیم‌کننده ایمنی امیدوارکننده برای افزایش نتایج در بیماران DLBCL تازه تشخیص داده شده معرفی شده است (۳). بنابراین، درک جامع زیست‌شناسی و رفتار DLBCL برای بررسی رویکردهای درمانی جایگزین بسیار مهم است. علاوه بر این، مطالعات اخیر به طور فزاینده‌ای بر کاوش زیربنای مولکولی و مکانیسم‌های DLBCL برای تسهیل مدیریت مؤثرتر متمرکز شده‌اند. علیزاده و همکاران سه زیرگروه مولکولی متمایز از DLBCL، یعنی DLBCL شبه سلول B مرکز ژرمینال DLBCL (GCB)، DLBCL شبه سلول B (ABC) و لنفوم سلول B اولیه مدیاستنال (PMBL) را با استفاده از توالی‌یابی سطح بالا شناسایی کردند (٤). لنفوم‌های سلول B، بدخیمی‌های ناهمگن ژنتیکی هستند که از لنفوسیت‌های B بالغ مشتق شده‌اند و با طیف وسیعی از ویژگی‌های بالینی مشخص می‌شوند. فرآیندهای ژنتیکی که منجر به لنفوموژنز می‌شوند شامل جابه‌جایی‌های بزرگ کروموزومی، جابه‌جایی‌های کروموزومی کلاسیک شامل جایگاه زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین، ناهنجاری‌های عددی کپی و جهش‌های سوماتیک در تنظیم‌کننده‌های کلیدی مسیرهای درون سلولی است (۵). این رویدادهای ژنتیکی منجر به فعالیت هایپرولیفراتیو و ضد آپوپتوز می‌شوند و به عنوان کلیدی برای توسعه بدخیمی شناخته می‌شوند. جابه‌جایی‌های کروموزومی، درحالی‌که اغلب موجودیت را تعریف می‌کنند، به تنهایی برای منجر به لنفوموژنز کافی نیستند و در لنفوسیت‌های افراد سالم دیده می‌شوند. اختلال اپی‌ژنتیکی منجر به تغییر لنفوموژنیک بیان ژن مورد نیاز برای توسعه مرکز ژرمینال و تمایز پس از مرکز ژرمینال می‌شود. شایان ذکر است، شایع‌ترین تغییرات ژنتیکی در DLBCL با کروماتین و اپی‌ژنتیک مرتبط است، و تحقیقات نشان می دهد که RNAهای بلند غیر کدکننده (lncRNAs) اغلب در سرطان، از جمله DLBCL، از تنظیم بیان خارج می‌شوند (٦). RNA بلند غیرکدکننده (lncRNAs) مولکول‌های RNA با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند. اگرچه فاقد چارچوب خواندن باز است و توانایی کدگذاری پروتئین را ندارد یا محدود است، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که lncRNA می‌تواند در رونویسی و ترجمه ژن نقش داشته باشد. این نقش بر بروز و توسعه تومورها تأثیر می‌گذارد (۷). HOXA transcript at the distal tip یک lncRNA با طول ٤٦٦٥ جفت باز است که از بخش انتهایی ژن HOX انسانی رونویسی شده است و نقش انکوژنیک در تومورهای مختلف جامد انسان ایفا می‌کند (۸). همچنین، Plasmacytoma variant translocation 1 ، یک RNA بلند غیرکدکننده که توسط ژن *Plasmacytoma Variant Translocation 1* انسانی کدگذاری شده است، در منطقه شناخته شده مرتبط با سرطان، 8q24 قرار دارد (۹). در این مطالعه ما بر آن شدیم که میزان بیان lncRNAهای HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 در DLBCL را به صورت بیوانفورماتیکی بررسی کنیم. همچنین تاثیر این دو lncRNA در روند سرطان‌زایی از طریق بررسی مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با این دو lncRNA مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

آنالیز بیان نسبی lncRNAهای HOXA Transcript

At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1: از پایگاه داده gepia2، داده‌های بیانی که توسط The Cancer Genome Atlas (TCGA) ارائه شده بود دانلود شدند. این داده‌ها شامل ۳۳۷ نمونه طبیعی و ۴۷ نمونه سرطانی در DLBCL بودند. TCGA یک برنامه مهم ژنوم سرطان است که بیش از ۲۰,۰۰۰ نمونه سرطان اصلی و نمونه‌های طبیعی مطابق را در ۳۳ نوع سرطان مورد بررسی قرار داده است. GEPIA2 طیف وسیعی از توابع قابل تنظیم را ارائه می‌دهد که کاربران را قادر می‌سازد تا تجزیه و تحلیل بیان تومور/عادی، داده‌های پروفایل بر اساس انواع خاص سرطان یا مراحل پاتولوژیک را انجام دهند، تجزیه و تحلیل بقای بیمار را انجام دهند، ژن‌های مشابه را شناسایی کنند، تجزیه و تحلیل همبستگی را انجام دهند و تجزیه و تحلیل کاهش ابعاد را انجام دهند. این ویژگی‌ها برای ارائه ابزاری قدرتمند و انعطاف‌پذیر به محققان برای تجزیه و تحلیل داده‌های بیان ژن و دستیابی به بینش‌هایی در مورد مکانیسم‌های بیولوژیکی زیربنایی سرطان طراحی شده‌اند (۱۰). $|\log_2 FC| > 1$ و P-value کمتر ۰.۰۱ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

ژن‌های هدف lncRNAهای HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1: برای به دست آوردن میان‌کنش بین lncRNAهای مورد مطالعه و پروتئین‌های سلولی، از پایگاه داده http://www.rnainter.org استفاده شد. پلتفرم RNAInter یک راه حل پیشرفته و همه‌جانبه برای تحقیقات عملکردی برهم‌کنش RNA ارائه می‌دهد (۱۱). دارا بودن امتیاز (Score) بالاتر از ۰.٤ معیاری برای انتخاب پروتئین‌های هدف بود. پس از مشخص شدن پروتئین‌های هدف هر lncRNA برای به دست آوردن پروتئین‌هایی که به صورت مشترک دارای میان‌کنش با lncRNAهای HOXA TRANSCRIPT AT THE DISTAL TIP و PLASMACYTOMA VARIANT TRANSLOCATION 1 بودند، نمودار VENN با استفاده از وب سایت https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/ رسم شد. نمودارهای Venn، ابزاری گرافیکی در نظریه مجموعه‌ها هستند. این نمودارها به تصویر کشیدن روابط منطقی یا ریاضی میان دو یا چند مجموعه می‌پردازند.

شبکه ژنی و ژن انتولوژی: پروتئین‌ها به روش‌های پیچیده‌ای با یکدیگر تعامل دارند تا عملکردهای مختلفی را در سلول‌ها انجام دهند. درحالی‌که ما چیزهای زیادی در مورد این تعاملات می‌دانیم، موارد جدید هنوز در حال کشف هستند و اطلاعات در منابع مختلف پراکنده شده است. برای رسیدگی به این موضوع، پایگاه داده STRING (https://string-db.org/) اطلاعاتی را در مورد فعل و انفعالات فیزیکی و ارتباطات عملکردی بین پروتئین‌ها جمع‌آوری و ادغام می‌کند (۱۲). در این مطالعه برای نمایش دادن میان‌کنش‌های احتمالی بین پروتئین‌های هدف lncRNAهای مورد بررسی از دیتابیس STRING استفاده شد. سپس مطالعه ژن انتولوژی (Gene Ontology)، که مجموعه‌ای از مفاهیم را برای توصیف عملکرد محصولات ژنی است، برای پروتئین‌های هدف مشترک بین lncRNAها انجام شد. همچنین از دیتا بیس KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) که یک دیتابیس برای تجزیه و تحلیل سیستماتیک عملکردهای ژنی است که اطلاعات ژنومی را با اطلاعات عملکردی مرتبه بالاتر مرتبط می‌کند، استفاده شده است (۱۳).

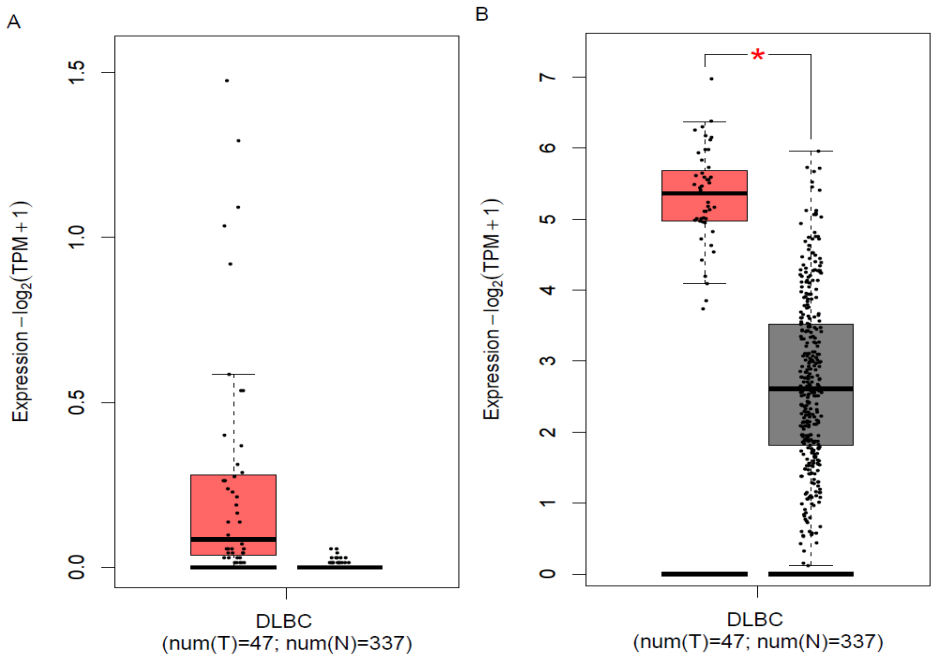
نتایج

بیان نسبی lncRNAهای HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant

Translocation1: نتایج حاصل از آنالیز دیتابیس TCGA افزایش بیان در ژن HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 دیده شد. قابل ذکر است این افزایش بیان در HOXA Transcript At The Distal Tip از لحاظ آماری معنادار نبود، اما Plasmacytoma Variant Translocation 1 از لحاظ آماری دارای افزایش بیان معنادار ($p < 0.001$) بوده است (شکل ۱).

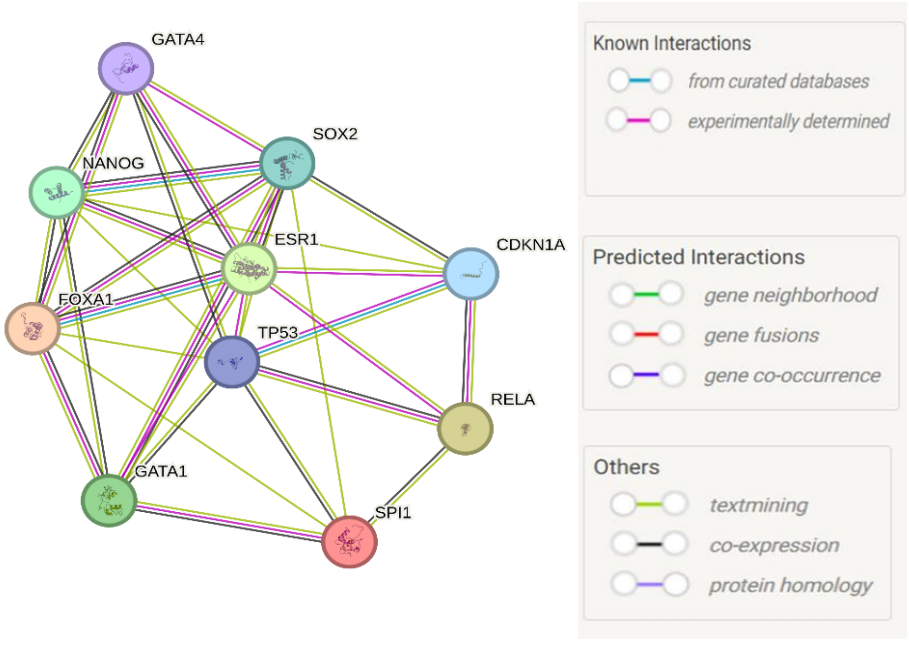
ژن‌های هدف lncRNAهای HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1: مطالعات بیوانفورماتیکی نشان داد که lncRNAهای HOXA TRANSCRIPT AT THE DISTAL TIP و PLASMACYTOMA VARIANT TRANSLOCATION 1 به صورت مشترک با پروتئین‌های SOX2 ,GATA4 ,GATA1 CDKN1A ,RELA ,TP53 ,NANOG ,FOXA1 ESR1 ,SPI1, میان‌کنش می‌دهند (جدول ۱).

شبکه ژنی و ژن انتولوژی: پروتئین‌هایی که به صورت مشترک با lncRNAهای HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 دارای میانکش بودند را به صورت یک لیست ژنی وارد پایگاه داده STRING شد تا میان‌کنش بین این پروتئین‌ها نمایان گردد. شکل ۲ نمایانگر شبکه PPI (میان‌کنش پروتئین - پروتئین) است. پس این پروتئین‌ها طی مطالعه ژن انتولوژی قرار گرفتند، تا با مقایسه بررسی انتولوژی آنها با لیست ژن‌های طبقه‌بندی شده درون این پایگاه‌داده بتوان یک دید کامل‌تر از فرایند عملکردی آنها به دست آورد. فرایند ژن انتولوژی مسیرهای زیستی نشان داد که در تنظیم مثبت کمپلکس پیش آغاز رونویسی RNA پلیمراز II، تنظیم مثبت رونویسی miRNA، تعهد به سرنوشت سلولی نقش مستقیم دارند. همچنین فرایند ژن انتولوژی اجزا سلولی نشان داد که اکثر این پروتئین عضو کمپلکس NF-kappaB، مجموعه پیش آغاز رونویسی، مجموعه سرکوبگر رونویسی هستند. در انتها فرایند ژن انتولوژی عملکرد مولکولی نشان داد که این پروتئین‌ها در فعالیت جداسازی پروتئین، اتصال فعال‌کننده رونویسی، و اتصال فاکتور شروع رونویسی عمومی ایفای نقش می‌کنند. همچنین طی آنالیز مسیرهای KEGG نشان داده شد که این پروتئین‌ها در انواع سرطان‌ها از جمله سرطان مثانه، پانکراس، و میلیوم نقش به سزایی دارند (جدول ۲).



شکل ۱- بیان lncRNAهای مورد مطالعه در دیتابیس TCGA (نمودار قرمز رنگ) در مقابل گروه نرمال (نمودارهای خاکستری رنگ) (A): بیان نسبی lncRNA HOXA Transcript At The Distal Tip، (B): بیان نسبی lncRNA Plasmacytoma Variant Translocation 1.

Fig 1. The expression of the studied lncRNAs in the TCGA database (Red chart) versus the normal group (gray chart) (A): Relative expression of lncRNA HOXA Transcript At The Distal Tip, (B): Relative expression of lncRNA Plasmacytoma Variant Translocation 1



شکل ۲- شبکه PPI برای پروتئین‌های هدف مشترک بین دو lncRNA

Fig 2. PPI network for common target proteins between two lncRNAs

جدول ۱- میان‌کنش مشترک بین lncRNAهای HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 و پروتئین‌های هدف

Table 1. Common interaction between lncRNAs HOXA Transcript At The Distal Tip and Plasmacytoma Variant Translocation 1 and target proteins

lncRNA	total	elements
HOXA Transcript at The Distal Tip and Plasmacytoma Variant Translocation 1	10	SOX2, GATA4, GATA1, CDKN1A, RELA, TP53, NANOG, FOXA1, ESR1, SPI1
Plasmacytoma Variant Translocation 1	19	PTBP1, FUS, CSTF2, TP63, NKX2-1, CDKN2A, HSF1, TGFB1, ABCC1, CASP9, H3Ac, ABCB1, CASP3, FOXM1, KLF4, ANGPTL4, SRSF1, CDKN2B, MOV10
HOXA Transcript at The Distal Tip	20	FOXA2, KLF5, STAG1, SMARCA4, STAT3, MYC, CTCF, WDR5, TAL1, UBTF, POLR2A, SGK1, KDM5B, EZH2, PHF8, NR3C1, EP300, AR, RUNX1, POU5F1

جدول ۲- ژن انتولوژی، شامل Bp، مسیرهای زیستی. CC، اجزا سلولی. MF، عملکرد مولکولی. KEGG، Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

Table 2. Gene ontology, including Bp, biological pathways. CC, cellular components. MF, molecular function. KEGG, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

Gene ontology	Enrichment FDR	Number of Genes	Pathway Genes	Fold Enrichment	Pathways
BP	8.5E-05	2	5	1016.9	Positive regulation of RNA polymerase II transcription preinitiation complex
	6.3E-05	3	52	146.7	Positive regulation of miRNA transcription
	4.3E-06	5	306	41.5	Cell fate commitment
CC	1.1E-02	1	4	635.6	NF-kappaB complex
	2.1E-02	1	11	231.1	Transcription preinitiation complex
	4.7E-03	2	79	64.4	Transcription repressor complex
MF	2.9E-05	2	9	565	Protein sequestering activity
	3.4E-06	3	42	181.6	Transcription coactivator binding
	7.6E-06	3	57	133.8	General transcription initiation factor binding
KEGG	6.8E-04	2	41	124	Bladder cancer
	5.3E-05	3	76	100.4	Pancreatic cancer
	5.3E-05	3	76	100.4	Chronic myeloid leukaemia

بحث

لنفوم سلول B منتشر بزرگ (DLBCL) یک لنفوم غیر هوچکین سلول B تهاجمی است که در تمام سنین با طیف وسیعی از تظاهرات بالینی نمود پیدا می‌کند. اگرچه DLBCL حتی در مراحل پیشرفته قابل درمان است، تا یک سوم بیماران به درمان‌های رایج پاسخ نمی‌دهند. رویکرد مسیرهای مولکولی پیچیده در DLBCL طیف متنوعی از جهش‌های سوماتیک و مسیرهای سیگنالی نابجای درون سلولی را نشان می‌دهد که زیر مجموعه‌های مولکولی متمایز این بیماری را مشخص می‌کند (۱۴). پیشرفت در درمان DLBCL در طول این «دوران مولکولی» تعریف بیماری، شناسایی ترکیبی از عوامل جدید است که محرک‌های انکوژنیک این زیر مجموعه‌ها را هدف قرار می‌دهند. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، با تحقیقات مولکولی انتقالی (translational)، برای دستیابی به هدف پزشکی دقیق و افزایش تعداد بیماران مبتلا به DLBCL که به درمان دست می‌یابند، ضروری خواهد بود (۱۵). اگرچه در سال‌های اخیر پیشرفت قابل‌توجهی برای درمان بیماران DLBCL صورت‌گرفته است، اما ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران در نهایت عود می‌کنند یا نسبت به درمان خط اول مقاوم هستند، که نیازمند استراتژی‌های درمانی بهتر برای DLBCL است (۱۶). از این رو مطالعات بر روی روندهای بیولوژیکی دخیل در شکل‌گیری DLBCL بسیار حائز اهمیت است. در سال‌های اخیر، درک مکانیسمی ما از پاتوژنز DLBCL با مکانیسم‌های

اپی‌ژنتیکی که به عنوان یک نیروی محرک در این تومورها مورد توجه قرار گرفته است، گسترش چشم‌گیری یافته است. جهش‌های سوماتیک در اصلاح‌کننده‌های اپی‌ژنتیک به وضوح آغازگر رویدادها هستند و در اوایل بیماری رخ می‌دهند. در بسیاری از موارد چندین مکانیسم اپی‌ژنتیکی ممکن است به طور همزمان در حال بازی باشند، از جمله مکانیسم‌های سوئیچینگ که کنترل‌کننده پروموتر و تقویت‌کننده است. ناهمگونی و کلونی اپی‌ژنتیکی بعد جدیدی را نشان می‌دهد که به تناسب تکاملی DLBCLهای مقاوم‌تر در برابر شیمی‌درمانی اشاره دارد (۱۷). مجموعه فعلی درمان‌های هدفمند اپی‌ژنتیک جدید فرصتی را برای برنامه‌ریزی مجدد درمانی اپی‌ژنوم ارائه می‌دهد، اما به دانش مکانیکی عمیق‌تر و نشانگرهای زیستی بهبود یافته برای هدایت استقرار آنها نیاز دارد. مطالعات آینده ترکیبی از داروهایی که اجزای مختلف کد اپی‌ژنتیک را به شیوه‌ای دقیق و منطقی هدف قرار می‌دهند، ممکن است عمیقاً بر نحوه درمان بیماران مبتلا به DLBCL تأثیر بگذارد و آن‌ها را تغییر دهد. در سال‌های اخیر، پیشرفت قابل‌توجهی در درک ما از پاتوژنز DLBCL، با مطالعات اپی‌ژنتیک صورت گرفته است. مکانیسم‌هایی که به عنوان یک نیروی محرکه کلیدی در ایجاد این تومورها ظاهر می‌شوند. جهش‌های سوماتیک در اصلاح‌کننده‌های اپی‌ژنتیک به‌عنوان رویدادهای اولیه در پیشرفت بیماری شناسایی شده است (۱۸). علاوه بر این، مشاهده شده است که چندین مکانیسم اپی‌ژنتیکی می توانند به طور همزمان در حال بازی باشند، از جمله مکانیسم‌های سوئیچینگ که کنترل پروموتر و تقویت‌کننده را کنترل می‌کنند. ناهمگونی و کلونی اپی‌ژنتیکی نیز به عنوان ابعاد جدیدی شناسایی شده‌اند که به تناسب تکاملی DLBCL های مقاوم‌تر به شیمی‌درمانی اشاره می‌کنند (۱۹). آرایه فعلی درمان‌های هدفمند اپی‌ژنتیک جدید فرصتی را برای برنامه‌ریزی مجدد درمانی اپی‌ژنوم ارائه می‌دهد. با این حال، این نیاز به دانش مکانیکی عمیق‌تر و نشانگرهای زیستی بهبود یافته برای هدایت استقرار آنها دارد. در این راستا، مطالعات آینده ترکیبی از داروهایی که اجزای مختلف کد اپی‌ژنتیک را به شیوه‌ای دقیق و منطقی هدف قرار می‌دهند، ممکن است عمیقاً روش درمان بیماران مبتلا به DLBCL را تحت تأثیر قرار دهد و تغییر دهد. بر اساس مطالعات اخیر، lncRNAها بازیگران مهمی در تنظیم ژن‌های انکوژنیک متعدد یا مسیرهای سیگنال‌دهی در سراسر DLBCL از طریق جنبه‌های متعدد تنظیم اپی‌ژنتیک هستند. الگوهای بیانی خاص lncRNAها در DLBCL همچنین آنها را به عنوان بیومارکرهای تشخیصی یا اهداف درمانی کاندیدهای خوبی می‌کند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که lncRNAهای HOTAIRو MALAT-1 که به خوبی مطالعه شده‌اند، نقش‌های پیش‌آگهی مهمی دارند و ممکن است به عنوان اهداف بالقوه برای مداخله درمانی در DLBCL عمل کنند. تحقیقات نشان داده است که lncRNAها تنظیم‌کننده‌های مهم ژن‌های انکوژنیک و مسیرهای سیگنال‌دهی در DLBCL از طریق مکانیسم‌های مختلف اپی‌ژنتیکی هستند. الگوهای بیان منحصربه‌فرد lncRNAها در DLBCL آنها را به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و اهداف درمانی به عنوان نامزدهای امیدوارکننده‌ای تبدیل می‌کند. به عنوان مثال، HOTAIR و MALAT-1، lncRNAهایی هستند که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که نقش‌های پیش‌آگهی قابل‌توجهی بازی می‌کنند و به طور بالقوه می‌توانند برای مداخله درمانی در DLBCL مورد هدف قرار گیرند (۲۰). در این مطالعه، میزان بیان دو lncRNA در بیماران مبتلا به DLBCL به صورت بیوانفورماتیکی بررسی گردید. نتایج حاصل از آنالیز

دیتابیس TCGA برای DLBCL نشان می‌دهد که در ژن‌های HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 افزایش بیان دیده شده است. این افزایش بیان در HOXA Transcript At The Distal Tip از لحاظ آماری معنادار نبود، اما در مورد Plasmacytoma Variant Translocation 1 افزایش بیان آماری دارای معنی بود ($p< 0.001$). این نتایج می‌توانند در تحقیقات مرتبط با بیان ژن‌ها و بررسی تغییرات مولکولی مفید باشند.

مطالعات اخیر نشان داده است که lncRNAهای HOXA Transcript At The Distal Tip و HOTAIR در DLBCL به صورت معناداری دارای افزایش بیان هستند (۲۱). نشان داده شده است که اختلال در بیان Plasmacytoma Variant Translocation 1 در DLBCL، و دارای ارزش پیش‌آگهی Plasmacytoma Variant Translocation 1 را برای بیماران DLBCL است. خاموش کردن بیان Plasmacytoma Variant Translocation 1 به طور قابل توجهی تکثیر سلولی DLBCL را هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن مهار می‌کند (۲۲). پیشنهاد شده است که Plasmacytoma Variant Translocation 1 عملکرد ژن‌های کدکننده پروتئین (مانند EZH2 و CCND1) و microRNAها را در توسعه لنفوم سلول B تعدیل می‌کند (۲۳). از این رو، می‌توان نتیجه گرفت که تغییر بیان در ژن‌های HOXA Transcript At The Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 تاثیر به سزایی در بروز DLBCL داشته باشد. رونویسی از تنظیم خارج شده یکی از مشخصه‌های شناخته شده سلول‌های سرطانی است، با ژن‌هایی که به طور متفاوت بیان می‌شوند ویژگی مشترک چندین سرطان است. اغلب، رونویسی تنظیم‌نشده نتیجه تغییرات در فاکتورهای رونویسی (TFs) است که نقش مهمی در بیان ژن ایفا می‌کنند و می‌توانند به عنوان سرکوب‌کننده‌های تومور یا پروتوآنکوژن عمل کنند (۲۴). در حالی که تحقیقات قابل توجهی در مورد تأثیر فاکتورهای رونویسی تنظیم‌نشده خاص در توسعه سرطان وجود دارد، کمبود مطالعات بر روی نقص‌های کمپلکس‌های RNA پلیمراز و زیرواحدهای آن‌ها وجود ندارد. عدم تنظیم کمپلکس RNA Pol II فاکتورهای رونویسی نشانگرهای ثابت شده سرطان هستند (۲۵). مطالعات اخیر نشان داده است که داروی Enitociclib به طور مستقیم CDK9 را در رده‌های سلوی DLBCL مهار می‌کند، و متعاقبا کمپلکس RNA پلیمراز II و مسیرهای رونویسی تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۶).

نتیجه‌گیری

نتایج ما نشان می‌دهد که HOXA Transcript at the Distal Tip و Plasmacytoma Variant Translocation 1 افزایش بیان را در بیماران DLBCL نشان می‌دهند و بینش‌های ارزشمندی را برای تحقیقات آینده در مورد بیان ژن و تغییرات مولکولی ارائه می‌دهند.

منابع

۱. Wang X., Hong Y., Meng S., Gong W., Ren T., Zhang T. 2022. A novel immune-related epigenetic signature based on the transcriptome for predicting the prognosis and therapeutic response of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical Immunology*, 243:105-109.

۲. Coiffier B., Sarkozy C. 2016. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*,2016(1):366-378.

۳. Desai S.H., LaPlant B., Macon W.R., King R.L., Wang Y., Inwards D.J. 2021. Lenalidomide in combination with R-CHOP produces high response rates and progression-free survival in new, untreated

accessibility. *Nucleic Acids Research*, 50(D1):D326-d332.

12. Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M., Nastou K., Mehryary F., Hachilif R. 2023. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*, 51(D1):D638-d46.

13. Kanehisa M., Goto S. 2000. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research*, 28(1):27-30.

14. Roschewski M., Staudt L.M., Wilson W.H. 2014. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol*., 11(1):12-23.

15. Shimkus G., Nonaka T. 2023. Molecular classification and therapeutics in diffuse large B-cell lymphoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10.

16. Lu T., Zhang J., Xu-Monette Z.Y., Young K.H. 2023. The progress of novel strategies on immune-based therapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Experimental Hematology and Oncology*, 12(1):72-83.

17. Jiang Y., Melnick A. 2015. The epigenetic basis of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*., 52(2):86-96.

18. Baylin S.B., Jones P.A. 2016. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*., 8(9):

19. Pasqualucci L., Dalla-Favera R. 2018. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*.131(21):2307-19.

20. Huang X., Qian W., Ye X. 2020. Long Noncoding RNAs in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Current Advances and Perspectives. *Onco Targets Ther*, 13:4295-303.

21. Habieb M.S.E., Goher S.F., El-Torgman diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: results from the Phase 2 MC078E study. *Blood Cancer Journal*, 11(9):160-171.

٤. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E., Ma C., Lossos I.S., Rosenwald A. 2000. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403(6769):503-511.

٥. Panda D., Das N., Thakral D., Gupta R. 2022. Genomic landscape of mature B-cell non-Hodgkin lymphomas — an appraisal from lymphomagenesis to drug resistance. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 34(1):52.

٦. Bakhshi T.J., Georgel P.T. 2020. Genetic and epigenetic determinants of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer Journal*, 10(12):123-137.

٧. Lu S., Zeng L., Mo G., Lei D., Li Y., Ou G. 2023. Long non-coding RNA SNHG17 may function as a competitive endogenous RNA in diffuse large B-cell lymphoma progression by sponging miR-34a-5p. *PLoS One*, 18(11):e0294729.

8. Ghafouri-Fard S., Dashti S., Taheri M. 2020. The HOTTIP (HOXA transcript at the distal tip) lncRNA: Review of oncogenic roles in human. *Biomedical Pharmacotherapy*, 127:110158.

9. Onagoruwa O.T., Pal G., Ochu C., Ogunwobi O.O. 2020. Oncogenic Role of PVT1 and Therapeutic Implications. *Front Oncology*, 10:1-7.

10. Tang Z., Kang B., Li C., Chen T., Zhang Z. 2019. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis. *Nucleic Acids Research*, 47(W1):W556-W60.

11. Kang J., Tang Q., He J., Li L., Yang N., Yu S. 2022. RNAInter v ٤.٠RNA interactome repository with redefined confidence scoring system and improved

23. Duns G., Winkle M., Chong L., Ennishi D., Morin R.D., Diepstra A. 2023. Long non-coding RNAs associated with transcriptomic signatures and treatment outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 202(2):440-444.

24. Vishnoi K., Viswakarma N., Rana A., Rana B. 2020. Transcription Factors in Cancer Development and Therapy. *Cancers (Basel)*, 12(8):

25. Muste S.M., Saponaro M. 2023. Deregulations of RNA Pol II Subunits in Cancer. Applied Biosciences, 2(3):459-476.

26. Frigault M.M., Mithal A., Wong H., Stelte-Ludwig B., Mandava V., Huang X. 2023. Enitociclib, a Selective CDK9 Inhibitor, Induces Complete Regression of MYC+ Lymphoma by Downregulation of RNA Polymerase II Mediated Transcription. *Cancer Res Commun*, 3(11):2268-2279.

A.E.A.E., El Sayed I.E.T., Abd-Elfattah N.Z.A. 2022. Biomedical impact of the expression of HOX locus-associated LncRNAs HOTAIR and HOTTIP in diffuse large B cell lymphoma. *Human Gene*, 34:201112.

22. Yang R., Shao T., Long M., Shi Y., Liu Q., Yang L., Zhan M. 2020. Long noncoding RNA PVT1 promotes tumor growth and predicts poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Commun (Lond)*, 40(10):551-555.