نقش RNA بلند غیرکدکننده در پاتوژنز، پیش‌آگهی و درمان سرطان پوست غیرملانومی

پگاه تمیمی[1*]
پرهام تمیمی[2]
علی‌اصغر قادری[1]

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:
پگاه تمیمی

تهران، خیابان پورسینا، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
پست الکترونیک:
Pegahtamimi.md@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

اختلال در تنظیم RNA بلند غیرکدکننده ممکن است منجر به بیماری‌های مختلفی ازجمله سرطان شود. اخیراً بسیاری از lincRNAها به‌دلیل نقش مهم‌شان در ملانوم، Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC) و Basal Cell Carcinoma (BCC) کشف شده‌اند. این RNA بلند غیرکدکننده در تکثیر سلول‌های سرطانی پوست، رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز نقش دارند.

برخی از RNAهای بلند غیرکدکننده وجود دارند که در Nonmelanoma Skin Cancer (NMSC) تنظیم مثبتی دارند؛ از جمله PICSAR، PRECSIT، LINC01048، MALAT1، LINC00319، AK144841 در SCC و H19، CASC15 و SPRY4-IT در BCC. در مقابل، برخی از RNA بلند غیرکدکننده وجود دارند که در SCC تنظیم منفی می‌کنند؛ ازجمله TINCR، SMRT-2 و LINC00520.

بسیاری از RNA غیرکدکننده‌ها به‌طور خاص در برخی بافت‌ها یا سلول‌ها بیان می‌شوند و برخی دیگر با مرحله‌بندی تومور، مقاومت دارویی و پیش‌آگهی ارتباط دارند ازاین‌رو، RNA غیرکدکننده می‌تواند به‌عنوان ابزارهای تشخیصی و پیش‌آگهی در سرطان‌های پوست استفاده شود.

کلیدواژه‌ها: RNA بلند غیرکدکننده، سرطان پوست غیرملانومی، BCC، SCC

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۴): ۲۴۲-۲۳۱

مقدمه

سرطان پوست غیر ملانومی (NMSC) عمدتاً به تغییر بدخیم در سلول‌های موجود در پوست غیر از ملانوسیت‌ها اشاره دارد. هرچند که این اصطلاح به‌جای کارسینوم کراتینوسیت (KC) نیز استفاده می‌شود؛ اما این اصطلاح گسترده‌تر است و هم‌چنین شامل سرطان‌هایی می‌شود که منشأ آن‌ها در کارسینوم سلول‌های اندوتلیال و مرکل نیز می‌باشند. با این وجود، KCها شامل کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) و کارسینوم سلول بازال (BCC) برجسته‌ترین انواع NMSCها هستند[1].

شیوع و مرگ‌ومیر NMSC

NMSC یک بیماری شایع است و مسئول ۳۰ درصد از کل تشخیص‌های سرطان در سراسر جهان به‌شمار می‌رود[2و3]. شیوع NMSC هر سال در حال افزایش است، به‌طوری که میزان تشخیص در مقیاس جهانی از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۷، ۳۳ درصد و از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۲، ۳۵ درصد تنها در ایالات متحده رشد کرده است[4]. NMSC شایع‌ترین بدخیمی در نژاد کوکازین است و باوجود نرخ مرگ‌ومیر پایین، در میان ۵ سرطان پرهزینه قرار دارد[5و6].

برداشتن به روش جراحی با حاشیه آزاد و جراحی میکروسکوپی Moh در هر زمان که در دسترس باشد، مراقبت استانداردی برای NMSC غیرمتاستاتیک درنظر گرفته می‌شود. روش‌های دیگر نیز بسته به ویژگی‌های

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

تومور مانند کرایوتراپی، درمان فوتودینامیک، کورتاژ، شیمی‌درمانی موضعی و ایمونوتراپی نیز در دسترس هستند[۷-۹]. شیمی‌درمانی و درمان مهارکننده checkpointهای سیستم ایمنی معمولاً برای ضایعات متاستاتیک درنظر گرفته می‌شوند[۳].

پاتوژنز

اشعه فرابنفش (UVR) مسئول تقریباً ۹۰ درصد از موارد NMSCها است[۱۰و۱۱]. آسیب DNA ناشی از UVR باعث ایجاد جهش‌های سومتایک، التهاب، استرس اکسیداتیو و ازدست‌دادن عملکرد سلول‌های ایمنی می‌شود. اشعه UVR به فرابنفش A [UVA (۴۰۰-۳۱۵ نانومتر)]، فرابنفش B [UVB (۳۱۵-۲۸۰ نانومتر)] و فرابنفش C [UVC (۲۸۰-۱۰۰ نانومتر)] تقسیم می‌شود[۱۱]. زیرگروه‌های UVA و UVB اثرات متفاوتی بر آسیب‌های پوستی دارند؛ UVA باعث آسیب‌های عمیق‌تر و تولید رادیکال‌های آزادِ منجر به آسیب غیرمستقیم DNA می‌شود، درحالی که UVB باعث ایجاد اریتم و آسیب مستقیم به DNA می‌شود[۱۲و۱۳].

با این حال مکانیسم جبرانی هنگام آسیب به DNA در کراتینوسیت‌های اپیدرمی وجود دارد که منجر به پاسخ استرسی، فعال‌شدن p53 و ترمیم DNA و به‌ترتیب سرکوب سیستمیک ایمنی می‌شود[۱۴-۱۶]. یکی از مکانیسم‌های دفاعی در کراتینوسیت‌ها مربوط به زمانی است که UVB بیان lincRNA-p21 را ازطریق مسیرهای وابسته به p53 القا می‌کند و با تحریک آپوپتوز ناشی از UVB و توقف چرخه سلولی، نقش سرکوب‌کننده تومور را ایفا می‌کند[۱۷].

اگرچه قرارگرفتن در معرض اشعه فرابنفش در صدر فهرست عوامل خطر قرار دارد؛ اما عوامل خطر مهم دیگری ازجمله سرکوب سیستم ایمنی، عفونت ویروس پاپیلومای انسانی و زخم و بیماری مزمن پوستی بیماری ژنتیکی، اشعه یونیزان و قرارگرفتن در معرض طولانی مدت آرسنیک نیز وجود دارند[۱۸-۲۲].

RNA بلند غیرکدکننده

بخش بزرگی از ژنوم انسان RNAهایی را رمزگذاری می‌کند که برای سنتز پروتئین‌ها استفاده نمی‌شوند. این RNAهای غیرکدکننده (ncRNAها)، به‌جز گروه کوچکی از RNAهای ریبوزومی (rRNA) و RNAهای انتقالی (tRNAs)، سابقاً تنها به‌عنوان محصولات جانبی رونویسی یا نویزهای رونویسی بدون نقش حیاتی در عملکردهای سلولی درنظر گرفته شدند. این چشم‌انداز در سال‌های اخیر تغییر کرده و دانش بیشتری در مورد نقش آن‌ها در همانندسازی DNA، تنظیم رونویسی ژن و پیرایش RNA به‌دست آمده است[۲۳].

این ncRNAها براساس طول و تعداد نوکلئوتیدهای‌شان به‌عنوان کوچک (sncRNAs) با کمتر از ۲۰۰ nts و طولانی (lncRNAs) ncRNA (بیش از ۲۰۰ nts) طبقه‌بندی می‌شوند. MicroRNAs (MiRNAs) زیرگروهی از sncRNAها هستند که ممکن است منجر به سرطان‌های مختلف شوند[۲۴و۲۵].

فیزیو ـ بیولوژیکی ازجمله تمایز سلولی، تنظیم چرخه سلولی و توسعه بافت، تنظیم اپی‌ژنتیکی و بیان نابه‌جای lncRNAها می‌تواند منجر به شرایط پاتولوژیک مختلفی شود[۲۶-۲۹]. جهش‌ها بیان یا ساختار ثانویه lncRNAها را تغییر می‌دهد یا در تعامل lncRNA با سایر عوامل تنظیم‌کننده تداخل می‌کنند[۳۰].

به‌طور کلی، lncRNAها با استفاده از مکمل‌بودن توالی و شناخت ساختاری برای اتصال به مولکول‌های مؤثر خاص برای واسطه بیان ژن، نقش تنظیمی دارند. ساختار تک‌رشته‌ای lncRNAها و تاشدن به ساختارهای ثانویه و سوم منحصربه‌فرد به آن‌ها، توانایی اتصال به RNA، DNA یا پروتئین‌ها را می‌دهد و از این طریق عملکردهای سلولی متنوعی را کنترل می‌کنند[۳۱-۳۳].

اختلال در تنظیم lncRNA ممکن است منجر به

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

بیماری‌های مختلفی ازجمله سرطان شود[۳۴و۳۵]. اخیراً بسیاری از lincRNAها به‌دلیل نقش مهم‌شان در ملانوم، CSCC و BCC کشف شده‌اند. این ncRNAها در تکثیر سلول‌های سرطانی پوست، رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز نقش دارند. بسیاری از ncRNAها به‌طور خاص در برخی بافت‌ها یا سلول‌ها بیان می‌شوند و برخی دیگر با مرحله‌بندی تومور، مقاومت دارویی و پیش‌آگهی ارتباط دارند ازاین‌رو، ncRNAها می‌توانند به‌عنوان ابزارهای تشخیصی و پیش‌آگهی در سرطان‌های پوست استفاده شوند[۲۴].

lncRNAها معمولاً با سایر عوامل مانند شبکه‌های ژنتیکی و محورهایی مانند MiRNAها، ceRNAها، محور PICSAR-miR-125b-YAP1، مسیر سیگنالینگ ERK1/2، مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT کار می‌کنند. شبکه‌های رقیب RNA درون‌زا (ceRNA) در بسیاری از سرطان‌ها نقش دارند، در اینجا lncRNAها می‌توانند به‌عنوان اسفنج‌های MicroRNA (MiRNA) برای تعدیل بیان ژن‌های مرتبط عمل کنند[۳۶و۳۷]. YAP1 یک عامل هسته‌ای است که می‌تواند به‌عنوان یک انکوژن در انواع سرطان‌ها عمل کند و مشخص شد که در CSCC بیش از حد بیان می‌شود[۳۸و۳۹].

طبق مقاله Piipponen و همکاران، برخی از lncRNAها وجود دارند که در NMSC تنظیم مثبتی دارند؛ ازجمله PICSAR، PRECSIT، LINC01048، MALAT1، LINC00319، AK144841 در SCC و H19، CASC15، SPRY4-IT در BCC. در مقابل، برخی از lncRNAها وجود دارند که در SCC تنظیم منفی می‌کنند؛ ازجمله TINCR، SMRT-2 و LINC00520[۱].

lncRNA TINCR تمایز کراتینوسیت‌ها را با مکانیزم پس از رونویسی کنترل می‌کند و در CSCC منهدم می‌شود بنابراین، کاهش TINCR باعث افزایش CSCC می‌شود[۲۳و۴۰]. TINCR یک اثر بر آپوپتوز و اتوفاژی ناشی از ALA-PDT در CSCC ازطریق مسیر Sp3 ERK1/2-SP3 رونویسی TINCR را با اتصال پروموترهای TINCR ترویج کرد. داده‌های ما نشان داد که TINCR در آپوپتوز و اتوفاژی ناشی از ALA-PDT در CSCC دخالت دارد[۴۱]. به‌طور مشابه SMRT-2 (نسخه تنظیم نادرست کارسینوم سلول سنگفرشی) بیان ژن‌های مرتبط با تمایز و توسعه اپیدرمی را مهار می‌کند بنابراین، در SCC تنزل می‌یابد[۴۲].

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا (TGF ـ بتا) در تومورزایی SCC اشغال شده‌اند[۴۳]. هر دو مسیر سیگنالینگ EGFR و PI3K/Akt در CSCC فعال می‌شوند، متعاقباً به‌دلیل افزایش فعالیت Stat3، تکثیر سلولی توسعه می‌یابد[۴۴] و lncRNA LINC00520 از پیشرفت CSCC ازطریق غیرفعال‌کردن PI3K/Akt (مسیر سیگنالینگ فسفوئینوزیتید ۳ ـ کیناز ـ پروتئین کیناز B) با تنظیم پایین EGFR[۴۵].

lncRNA سیتوپلاسمی GAS5 در CSCC کاهش می‌یابد و بیان بیش از حد GAS5 CSCC را مهار می‌کند تا ایجاد شود. miR-455-5p پیام‌رسان RNA وابسته به سیکلین مهارکننده کیناز ۱ (CDKN1B) B را مستقیماً هدف قرار می‌دهد. علاوه‌بر این، GAS5 با miR-455-5p تعامل کرده تا بیان CDKN1B را تنظیم کند. ناک‌داون CDKN1B از GAS5 برای سرکوب CSCC جلوگیری و GAS5 با هدف قراردادن محور miR-455-5p/CDKN1B، CSCC را سرکوب می‌کند[۴۶].

UVB باعث جهش p53 می‌شود که نقشی محوری در آپوپتوز سلولی دارد و p53 جهش یافته به سلول‌های NMSC کمک می‌کند تا از آپوپتوز فرار کنند. به‌عنوان مکانیسم جبرانی، lincRNA-p21 نیز توسط UVB در کراتینوسیت‌ها القا می‌شود و با القای آپوپتوز در سلول‌های آسیب‌دیده ناشی از UVB، نقش سرکوب‌کننده تومور در NMSC را ایفا می‌کند بنابراین، کاهش تنظیم lincRNA-p21 منجر به

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

NMSC می‌شود[۱۷].

lncHCP5 (کمپلکس آنتی‌ژن لکوسیتی سازگار با بافت انسانی P5) به‌طور رقابتی به miR 138 5p (به‌عنوان ceRNA عمل می‌کند) متصل می‌شود تا EZH2 (تقویت‌کننده هومولوگ 2 zeste) را به‌طور مثبت در CSCC تنظیم کند که باعث افزایش اتوفاژی و کاهش آپوپتوز ازطریق STAT2/VEGFR می‌شود. نشان داده شد که EZH2 در سلول‌های CSCC تنظیم می‌شود[۴۱].

LINC00319 با تنظیم مثبت بیان CDK3 (تنظیم کیناز ۳ وابسته به سیکلین) ازطریق نفوذ و اسفنج‌کردن miR-1207-5p در سلول‌های CSCC، در توسعه CSCC نقش دارد. LINC00319 نشان‌دهنده پیش‌آگهی ضعیف برای CSCC است[۴۷].

LncRNA MALAT1 یک lncRNA با ۸۰۰۰ نوکلئوتید است که توسط UVB القا می‌شود[۴۸]. LncRNA MALAT1 با تنظیم مسیر سیگنال KTN1/EGFR CSCC را تقویت می‌کند.

MALAT1 EGFR را با واسطه c-MYC و کینکتین ۱ (KTN1) تنظیم می‌کند. MALAT1 مستقیماً به KTN1 متصل می‌شود تا بیان پروتئین EGFR را افزایش دهد. نابودی MALAT1 بیان پروتئین KTN1 و EGFR را کاهش می‌دهد بنابراین، منجر به مهار تکثیر سلولی، مهاجرت و تهاجم می‌شود[۴۸].

تنظیم مثبت LINC01048 ناشی از USF1 با تعامل با TAF15 برای تنظیم مثبت YAP1 و فعال‌کردن YAP1 در سلول‌های CSCC، CSCC را ارتقا داد بنابراین، LINC01048 منجر به غیرفعال‌شدن مسیر Hippo شد که یک مسیر سرکوبگر تومور است[۳۸].

lncRNA LINC00162 شناخته‌شده به‌عنوان lincRNA مرتبط با SCC پوستی مهارشده با p38 (PICSAR)[۴۹و۵۰] یک lncRNA بین ژنی سیتوپلاسمی است که به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های CSCC اولیه و متاستاتیک در شرایط *In vitro* و *in vivo* تنظیم مثبت می‌شود[۵۱]. PICSAR تکثیر و مهاجرت سلول‌های CSCC را با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ ERK1/2 و کاهش اینتگرین α2β1 و α5β1 توسعه می‌دهد که منجر به کاهش چسبندگی سلولی می‌شود[۴۹و۵۱].

PICSAR نقش اساسی در توسعه CSCC و پیشرفت تومور ازطریق فعال‌کردن مسیر سیگنالینگ ERK1/2 توسط کاهش DUSP6 (فسفاتاز اختصاصی دوگانه ۶) دارد[۴۹]. PICSAR با مهار پروتئین کینازهای فعال‌شده با میتوژن p38a و (MAPKs) p38d تنظیم مثبت می‌شود. نابودی PICSAR فعالیت ERK1/2 و تکثیر و مهاجرت سلول‌های CSCC را مهار کرد. مسیر p38MAPK بیان PICSAR را کاهش می‌دهد[۴۹]. مطالعه شده است که UVA مسیر سیگنالینگ ERK1/2 و تکثیر در کراتینوسیت‌ها را فعال می‌کند و می‌تواند سرطان‌زایی پوستی ایجاد کند[۵۲].

علاوه‌براین فعال‌شدن مسیر MAPK p38، به‌ویژه p38a و p38d، در تهاجم سلول‌های CSCC و رشد CSCC در داخل بدن نقش دارد[۴۹و۵۳و۵۴].

PICSAR CSCC را ازطریق عمل به‌عنوان ceRNA MiR-125b و اسفنج‌کردن آن برای تنظیم مثبت بیان YAP1 بهبود می‌بخشد. به‌عبارت دیگر PICSAR ازطریق تنظیم‌کردن MiR-125b و تنظیم مثبت YAP1 عمل می‌کند[۳۹]. YAP1 هدفی برای PICSAR و MiR-125b است و بیان بیش از حد آن نقش ضدسرطانی MiR-125b را در سلول‌های CSCC کاهش داد. MiR-125b با مهار اتصال مستقیم YAP1 به PICSAR، نقش ضدتوموری در سلول CSCC دارد. علاوه‌براین، فعالیت اصلی کاسپاز ـ ۳ آپوپتوز سلول‌های آسیب‌دیده است[۵۵]. مشخص شده است که شکستن PICSAR فعالیت کاسپاز ـ ۳ را در سلول‌های CSCC افزایش می‌دهد و این مؤید دیگری برای عمل PICSAR به‌عنوان یک پروموتر تومور در CSCC است[۳۹]. درمجموع، PICSAR پیشرفت کارسینوم سلول

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

سنگفرشی پوست را با تنظیم محور MiR-125b/YAP1 توسعه می‌دهد[۳۹].

به‌طور خلاصه PICSAR پیشرفت تومور CSCC را به چهار روش مطالعه‌شده ارتقا می‌دهد؛ با تنظیم فعالیت مسیر سیگنالینگ ERK1/2[۴۹]، با تنظیم محور سیگنالینگ MiR-125b/YAP1[۳۹]، کاهش اینتگرین α2β1 و α5β1[۴۹و۵۱] و کاهش MicroRNA-573. یک MicroRNA که از تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند، مهاجرت و تهاجم به CSCC.PICSAR مستقیماً به MicroRNA-573 متصل می‌شود و اثرات ضدتومورزایی را مهار می‌کند.

بیان بالای PICSAR مستقیماً به نتایج ضعیف بقا در بیماران CSCC مربوط می‌شود؛ مانند تمایز ضعیف تومور و مراحل TNM بالا. هم‌چنین گزارش شده است که بیان بیش از حد PICSAR در انواع دیگر بیماری‌های انسانی، مانند آرتریت روماتوئید (RA)[۵۶] و کارسینوم سلول‌های کبدی (HCC)[۵۷] دیده می‌شود بنابراین، PICSAR سرم می‌تواند برای غربالگری CSCC و تشخیص استفاده شود و ممکن است به‌عنوان درمان هدف برای CSCC درنظر گرفته شود[۳۹].

lncRNA EZR AS1 تکثیر، مهاجرت و تهاجم به سلول‌های CSCC(A431) را ازطریق مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT توسعه می‌دهد و در بافت‌های CSCC تنظیم می‌شود. به‌علاوه EZR-AS1 چسبندگی کانونی کیناز (FAK) و ناک‌داون EZR AS1 را هدف قرار می‌دهد که باعث کاهش FAK در CSCC و کاهش سطح بیان پروتئین فسفریله PI3K/PI3K (p) و p AKT/AKT در سلول‌های CSCC می‌شود. آگونیست PI3K 740Y P که اثرات تومورزایی در CSCC دارد[۲۹]. PI3K/AKT یک مسیر سیگنالینگ کلاسیک است که اغلب در سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان می‌شود[۵۸].

بیان SCARNA2 در رده‌های سلولی CSCC تنظیم می‌شود و رشد سلولی، چرخه سلولی و تهاجم به سلول‌های SCC13 را توسعه می‌دهد. علاوه‌براین، بیان MiR-342-3p در رده‌های سلولی CSCC کاهش می‌یابد. بیان بیش از حد SCARNA2 هم به‌طور منفی MiR-342-3p را در CSCC تنظیم می‌کند و هم اسفنج MiR-342-3p را در CSCC[۵۹].

بیان بیش از حد LINC00346 در بافت‌های CSCC[۶۰] دیده می‌شود و توسط p53 که CSCC را ازطریق مسیر سیگنال STAT-3 ترویج می‌کند کاهش می‌یابد. این lncRNA به‌عنوان PRECSIT شناخته می‌شود (رونوشت کدگذاری غیرپروتئینی طولانی بین ژنتیکی فعال‌کننده STAT3 مرتبط با سرطان با p53). LINC00346 تهاجم سلول‌های CSCC را در کشت و رشد بیگانه‌گرافت‌های CSCC انسانی در داخل بدن با تولید بیش از حد متالوپروتئیناز ترویج می‌کند. LINC00346 بیان STAT3 فعال‌شده را ترویج می‌کند و بیان ماتریکس متالوپروتئیناز 1-(MMP)، 3-MMP، MMP-10 و MMP-13 را افزایش می‌دهد[۶۰].

NEAT1 یک ceRNA است که با ژن سرکوب‌کننده تومور MiR-361-5p وارد می‌شود تا MMP1 را برای توسعه CSCC ازطریق فعال‌سازی مسیر Wnt تنظیم کند[۶۱].

lncRNA HOTAIR (RNA intergenic Antisense HOX)، Sp1 را تنظیم می‌کند، سپس Sp1 MiR-199a را هدف قرار می‌دهد و این امر ساقه و پیشرفت CSCC را تقویت می‌کند. Sp1 پس از بیان بیش از حد توسط HOTAIR، باعث متیلاسیون پروموتر با واسطه DNMT1 و سرکوب رونویسی مستقیم MiR-199a-5p می‌شود. این منجر به تولید چندین فنوتیپ سلول‌های بنیادی (CSCC) توسط HOTAIR می‌شود. HOTAIR هم‌چنین در سرطان‌های متعدد نقش دارد[۶۲].

lncRNAH19 و MicroRNA 675 در تومورزایی نقش دارند و هر دو در CSCC بیش از حد بیان می‌شوند. گفته می‌شود که H19 پیش‌ساز

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

MicroRNA-675 است و محور H19/mir-675 در تکثیر و انتقال مزانشیمی اپیتلیال CSCC (EMT) عمل می‌کند[۶۲].

AK144841 یک lncRNA جدید است که در CSCC القا شده با DMBA/TPA موش تنظیم شده است و چندین ژن ضدسرطان و تمایز سلولی را در مدل موش تنظیم می‌کند[۶۳].

تعدادی از lncRNAها در CSCC اولیه و متاستاتیک دخیل هستند و در CSCC در مقایسه با کراتینوسیت‌های پیش‌ساز مانند PVT1، SNHG12، ZFAS1 و TUG1 تنظیم مثبت می‌شوند[۶۴].

به گفته داس ماهاپاترا و همکاران[۵۱] lncRNA تنظیم‌شده (مانند PVT1، HIF1A-AS2، HOXD-AS2 و CYTOR) و ۷۳ lncRNA تنظیم شده (مانند SNRK-AS1، BDNF-AS و GUSBP11) در CSCC نقش دارند. circRNAهایی که در تمایز غیراپیدرمی نقش دارند (circ-MBOAT2، circ-PTPN13 و circ-ACVR2A) در CSCC تنظیم شده‌اند[۶۴]. شش lncRNA وجود دارد، GXYLT1P3، LINC00348، LOC101928131، A-33-p3340852، A-21-p0003442 و LOC644838 که به‌خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند و ممکن است در SCC دخیل باشند[۶۵].

سایر عوامل دخیل

MRNAها مکان‌های اتصال جزئی دارند که عناصر پاسخ میکرو (MRE) نامیده می‌شوند که توسط MicroRNAها (MiRNAs) شناسایی و هدف قرار می‌گیرند[۶۶]. lncRNAها هم‌چنین دارای MRE جزئی هستند که به‌صورت رقابتی به MiRNA خاص (اسپمینگ) متصل می‌شود. شبکه‌های تنظیم‌کننده RNA درون‌زا (ceRNA)، با ایجاد ارتباط بین lncRNA، MiRNA و MRNA کار می‌کنند و نشان می‌دهند که lncRNAها می‌توانند MicroRNA (MiRNA) را برای تعدیل بیان ژن‌ها و پاتوژنز بیماری تحت تأثیر قرار دهند[۳۶،۳۷،۶۱،۶۷]. به‌عنوان مثال MiR-125b، یکی از اعضای خانواده MiR-125 است که به‌عنوان سرکوب‌کننده تومور در سرطان‌های متعدد ازجمله CSCC شناخته می‌شود[۳۹،۶۸-۷۰].

مسیر Hippo به‌عنوان یک مسیر سرکوب‌کننده تومور شناخته می‌شود که توسط YAP (YAP مرتبط با پروتئین ۱) و TAZ فعال می‌شود[۷۱و۷۲]. مسیر Hippo تکثیر و تمایز سلولی را تنظیم می‌کند[۷۱و۷۳]. YAP1 یک عامل مهم هسته‌ای در مسیر Hippo است و نقش‌های محوری در فرآیندهای سلولی مختلف مانند رشد، آپوپتوز، گذار اپیتلیال ـ مزانشیمی (EMT) و تمایز دارد[۷۴و۷۵]. YAP1 به‌دلیل ویژگی انکوژنیک در انواع سرطان‌ها؛ مانند بیان بیش از حد YAP1 در CSCC شناخته شده است[۳۸و۳۹].

خرابی PICSAR می‌تواند با عملکرد به‌عنوان ceRNA MiR-125b برای تعدیل بیان YAP1، توسعه CSCC را سرکوب کند[۳۹].

RNAهای پیام‌رسان (mRNAها) قادر به رمزگذاری پروتئین‌هایی هستند که نقش حیاتی در فعالیت‌های بیولوژیکی دارند. در سال‌های اخیر، به‌خوبی ثابت شده است که پایداری mRNA و سطح بیان را می‌توان توسط RNAهای طولانی غیرپروتئینی کدکننده (lncRNAs) تنظیم کرد[۶۱و۷۶].

تشخیص

مطالعه‌ای که رابطه بین lncRNA ازرین آنتی‌سنس 1 RNA و CSCC را بررسی می‌کند، بینش جدیدی را در مورد تشخیص CSCC ارائه کرده است[۲۹].

ابزارهای ارزیابی

محققان از ریزآرایه و توالی‌یابی عمیق با توان عملیاتی بالا برای بررسی بیشتر اثرات تنظیمی lncRNAها استفاده کرده‌اند.

برای تعیین اثرات lncRNA بر تمایز کراتینوسیت، بیان lncRNA را توسط ریزآرایه بررسی کرد و نتایج را

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

با استفاده از QRT-PCR در کراتینوسیت‌های متمایزکننده انسانی با استفاده از معادل اپیدرمی سه‌بعدی تأیید کرد[۲۳]. H19، Hottip، Nespas، mHOTAIR، MALAT1، SRA گروهی از lncRNAS هستند که در کراتینوسیت‌ها و اپیدرم موش حذف شده از گیرنده ویتامین D (VDR) تنظیم می‌شوند. این گروه نقش انکوژنی در سرطان‌های پوست دارند. در مقابل، گروه دیگر، Kcnq1ot1، lincRNA-p21، Foxn2-as، Gtl2-as، H19-as است که در کراتینوسیت‌های موش حذف‌شده با گیرنده ویتامین D (VDR) کاهش یافته و نقش سرکوب‌کننده تومور در سرطان‌های پوست دارند[۷۷و۱].

References

1. Piipponen M, Nissinen L, Kähäri VM. Long non-coding RNAs in cutaneous biology and keratinocyte carcinomas. Cell Mole Life Scie 2020;77: 4601-614.
2. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA oncol 2019;5: 1749-768.
3. Stonesifer CJ, Djavid AR, Grimes JM, et al. Immune checkpoint inhibition in non-melanoma skin cancer: A review of current evidence. Front Oncol 2021;11: 734354.
4. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the u.s. population, 2012. JAMA Dermatol 2015;151: 1081-086.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin 2021;71: 209-49.
6. Cakir B, Adamson P, Cingi C. Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer. Facial Plast Surg Clin North Am 2012; 20: 419-22.
7. Yu L, Oh C, Shea CR. The Treatment of non-melanoma skin cancer with image-guided superficial radiation therapy: An analysis of 2917 invasive and in situ keratinocytic carcinoma lesions. Oncol Ther 2021; 9: 153-66.
8. Cohen DK, Lee PK. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers. Cancers 2016; 8.
9. Ascierto PA, Schadendorf D. Immunotherapy in non-melanoma skin cancer: updates and new perspectives. Drugs Context 2019;8: 212583.
10. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. Nature 14 2010; 463: 191-96.
11. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. Int J Dermatol 2010;49: 978-86.
12. Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, et al. Non-melanoma skin cancers: Biological and clinical features. Int J Mole Scie 29 2020; 21.
13. Garssen J, van Steeg H, de Gruijl F, et al. Transcription-coupled and global genome repair differentially influence UV-B-induced acute skin effects and systemic immunosuppression. J Immunol 2000;164: 6199-205.
14. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathways within the skin. J Invest Dermatol 2014; 134: 2080-085.

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

15. Kripke ML, Cox PA, Alas LG, et al. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. Nation Acad Scie Unit Stat America 1992;89: 7516-20.
16. Vink AA, Moodycliffe AM, Shreedhar V, et al. The inhibition of antigen-presenting activity of dendritic cells resulting from UV irradiation of murine skin is restored by in vitro photorepair of cyclobutane pyrimidine dimers. Nation Acad Scie Unit Stat America 1997;94: 5255-260.
17. Hall JR, Messenger ZJ, Tam HW, et al. Long noncoding RNA lincRNA-p21 is the major mediator of UVB-induced and p53-dependent apoptosis in keratinocytes. Cell Death Dis 2015;6: e1700.
18. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on keratinocyte carcinomas. New Eng J Med 26 2018;379: 363-74.
19. Nagarajan P, Asgari MM, Green AC, et al. Keratinocyte Carcinomas: Current Concepts And Future Research Priorities. Clinl Cancer Res 2019;25: 2379-391.
20. Riihilä P, Nissinen L, Knuutila J, et al. Complement system in cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Mol Sci 2019;20: 3550.
21. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous squamous cell carcinoma. Clin Lab Med 2017;37: 503-25.
22. Zou S, Gao Y, Zhang S. lncRNA HCP5 acts as a ceRNA to regulate EZH2 by sponging miR-138-5p in cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Oncol 2021;59: 1-3.
23. Tang L, Liang Y, Xie H, et al. Long non-coding RNAs in cutaneous biology and proliferative skin diseases: Advances and perspectives. Cell Prolif 2020;53: e12698.
24. Durante G, Comito F, Lambertini M, et al. Non-coding RNA dysregulation in skin cancers. Essays Biochem 2021;65: 641-55.
25. Morris KV, Mattick JS. The rise of regulatory RNA. Nat Rev Genet 2014;15: 423-37.
26. Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways. Cancer Cell 2016; 29: 452-63.
27. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 2014;20: 6582-592.
28. Inman GJ, Wang J, Nagano A, et al. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature. Natu Commun 2018;9: 3667.
29. Lu D, Sun L, Li Z, et al. LncRNA EZR-AS1 knockdown represses proliferation, migration and invasion of cSCC via the PI3K/AKT signaling pathway. Mol Med Rep 2021; 23:1.
30. Gao P, Wei GH. Genomic insight into the role of lncrna in cancer susceptibility. Int J Mol Sci 2017;18: 1239.
31. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. Nat Rev Gene 2016;17: 47-62.
32. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Mol Cell 2011;43: 904-14.
33. Blythe AJ, Fox AH, Bond CS. The ins and outs of lncRNA structure: How, why and what comes next? Biochim Biophys Acta 2016;1859: 46-58.
34. Chi Y, Wang D, Wang J, et al. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers. Cells 2019; 8:1015.

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

35. Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. Cancer Sci 2018;109: 2093-100.

36. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: The rosetta stone of a hidden RNA language? Cell 2011;146: 353-58.

37. Sanchez-Mejias A, Tay Y. Competing endogenous RNA networks: Tying the essential knots for cancer biology and therapeutics. J Hematol Oncol 2015;8: 30.

38. Chen L, Chen Q, Kuang S, et al. USF1-induced upregulation of LINC01048 promotes cell proliferation and apoptosis in cutaneous squamous cell carcinoma by binding to TAF15 to transcriptionally activate YAP1. Cell Death Dis 2019;10: 296.

39. Lu X, Gan Q, Gan C, et al. Long non-coding RNA PICSAR knockdown inhibits the progression of cutaneous squamous cell carcinoma by regulating miR-125b/YAP1 axis. Life Sci 2021; 274: 118303.

40. Kretz M, Siprashvili Z, Chu C, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. Nat 2013;493: 231-35.

41. Zhou W, Zhang S, Li J, et al. lncRNA TINCR participates in ALA-PDT-induced apoptosis and autophagy in cutaneous squamous cell carcinoma. J Cellular Biochem 2019;120:13893-902.

42. Lee CS, Mah A, Aros CJ, et al. Cancer-associated long noncoding rna smrt-2 controls epidermal differentiation. J Invest Dermatol 2018;138: 1445-449.

43. Berger F, Geddert H, Faller G, et al. Pattern of TGFbeta receptor 1 expression differs between kras-mutated keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin. Pathol Res Pract 2014;210: 596-602.

44. Bito T, Sumita N, Ashida M, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor and PI3K/Akt signaling suppresses cell proliferation and survival through regulation of stat3 activation in human cutaneous squamous cell carcinoma. J Skin Cancer 2011;2011: 874571.

45. Mei XL, Zhong S. Long noncoding RNA LINC00520 prevents the progression of cutaneous squamous cell carcinoma through the inactivation of the PI3K/Akt signaling pathway by downregulating EGFR. Chin Med J 2019;132: 454-65.

46. Wei J, Zeng Y, Yang Q, et al. GAS5 suppresses cell proliferation, migration, and invasion via the miR-455-5p/CDKN1B axis in cutaneous squamous cell carcinoma. Crit Rev Eukaryotic Gene Expres 2022;32: 63-76.

47. Li F, Liao J, Duan X, et al. Upregulation of LINC00319 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation and invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. J Cell Biochem 2018;119: 10393-405.

48. Zhang Y, Gao L, Ma S, et al. MALAT1-KTN1-EGFR regulatory axis promotes the development of cutaneous squamous cell carcinoma. Cell death differ 2019;26: 2061-73.

49. Piipponen M, Nissinen L, Farshchian M, et al. Long noncoding RNA picsar promotes growth of cutaneous squamous cell carcinoma by regulating ERK1/2 activity. J Invest Dermatol 2016;136: 1701-10.

50. Luo Y, Morgan SL, Wang KC. PICSAR: Long noncoding RNA in cutaneous squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol 2016;136: 1541-542.

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

51. Piipponen M, Heino J, Kähäri VM, et al. Long non-coding RNA PICSAR decreases adhesion and promotes migration of squamous carcinoma cells by downregulating α2β1 and α5β1 integrin expression. Biolo Open 2018;7: 037044.
52. Bachelor MA, Bowden GT. UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression. Semin Cancer Biol 2004;14: 131-38.
53. Junttila MR, Ala-Aho R, Jokilehto T, et al. P38alpha and p38delta mitogen-activated protein kinase isoforms regulate invasion and growth of head and neck squamous carcinoma cells. Oncogene 2007;26: 5267-279.
54. Schindler EM, Hindes A, Gribben EL, et al. P38delta Mitogen-activated protein kinase is essential for skin tumor development in mice. Cancer Res 2009;69: 4648-55.
55. Zhou M, Liu X, Li Z, et al. Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells. Int J Cancer2018;143: 921-30.
56. Bi X, Guo XH, Mo BY, et al. LncRNA PICSAR promotes cell proliferation, migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by sponging MiRNA-4701-5p in rheumatoid arthritis. EBio Med 2019;50: 408-20.
57. Liu Z, Mo H, Sun L, et al. Long noncoding RNA PICSAR/miR-588/EIF6 axis regulates tumorigenesis of hepatocellular carcinoma by activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. Cancer Sci 2020;111: 4118-128.
58. Sathe A, Nawroth R. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in bladder cancer. Methods Mol Biol 2018;1655: 335-50.
59. Zhang W, Zhou K, Zhang X, et al. Roles of the H19/microRNA-675 axis in the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of human cutaneous squamous cell carcinoma cells. Oncol Rep 2021;45: 1-3.
60. Piipponen M, Nissinen L, Riihilä P, et al. P53-regulated long noncoding rna precsit promotes progression of cutaneous squamous cell carcinoma via stat3 signaling. Am J Pathol 2020;190: 503-17.
61. Jiang S, Liu H, Zhang J, et al. MMP1 regulated by NEAT1/miR-361-5p axis facilitates the proliferation and migration of cutaneous squamous cell carcinoma via the activation of Wnt pathway. Cancer Biol Ther 2021;22: 381-91.
62. Chen J, Hou SF, Tang FJ, et al. HOTAIR/Sp1/miR-199a critically regulates cancer stemness and malignant progression of cutaneous squamous cell carcinoma. Oncogene. 2022;41: 99-111.
63. Ponzio G, Rezzonico R, Bourget I, et al. A new long noncoding RNA (lncRNA) is induced in cutaneous squamous cell carcinoma and down-regulates several anticancer and cell differentiation genes in mouse. J Biol Chem 2017;292: 12483-495.
64. Das Mahapatra K, Pasquali L, Søndergaard JN, et al. A comprehensive analysis of coding and non-coding transcriptomic changes in cutaneous squamous cell carcinoma. Sci Rep 2020;10: 3637.
65. Hu Y, Li R, Chen H, et al. Comprehensive analysis of lncRNA-mRNAs co-expression network identifies potential lncRNA biomarkers in cutaneous squamous cell carcinoma. BMC genom 2022; 23: 274.
66. Bagga S, Bracht J, Hunter S, et al. Regulation by let-7 and lin-4 MiRNAs results in target mRNA degradation. Cell 2005;122: 553-63.
67. Karreth FA, Pandolfi PP. ceRNA cross-talk in cancer: when ce-bling rivalries go awry. Cancer Dis 2013;3: 1113-21.

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

68. Zhang Y, Yan LX, Wu QN, et al. MiR-125b is methylated and functions as a tumor suppressor by regulating the ETS1 proto-oncogene in human invasive breast cancer. Cancer Res 2011;71: 3552-62.

69. Guan Y, Yao H, Zheng Z, et al. MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation. Int J Cancer 2011;128: 2274-283.

70. Henson BJ, Bhattacharjee S, O'Dee DM, et al. Decreased expression of miR-125b and miR-100 in oral cancer cells contributes to malignancy. Gene Chromos Canc 2009; 48: 569-82.

71. Al-Busani H, Al-Sobaihi S, Nojima K, et al. NUAK2 localization in normal skin and its expression in a variety of skin tumors with YAP. J Dermatol Sci 2020;97: 143-51.

72. Li Y, Kong F, Jin C, et al. The expression of S100A8/S100A9 is inducible and regulated by the Hippo/YAP pathway in squamous cell carcinomas. BMC Cancer 2019;19: 597.

73. Debaugnies M, Sánchez-Danés A, Rorive S, et al. YAP and TAZ are essential for basal and squamous cell carcinoma initiation. EMBO Rep 2018;19: e45809.

74. Liu K, Du S, Gao P, et al. Verteporfin suppresses the proliferation, epithelial-mesenchymal transition and stemness of head and neck squamous carcinoma cells via inhibiting YAP1. J Cancer 2019;10: 4196-207.

75. Cottini F, Hideshima T, Xu C, et al. Rescue of hippo coactivator YAP1 triggers DNA damage-induced apoptosis in hematological cancers. Nat Med 2014;20: 599-606.

76. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, biology and functioning. Adv Exp Med Biol 2016;937: 3-17.

77. Jiang YJ, Bikle DD. LncRNA: A new player in 1α, 25(OH)(2) vitamin D(3) /VDR protection against skin cancer formation. Exp Dermatol 2014;23: 147-50.

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]

The role of incRNAs in pathogenesis, prognosis and treatment of non-melanoma skin cancer

Pegah Tamimi, MD[1*]
Parham Tamimi, MD[2]
Aliasghar Ghaderi, MD[1]

1. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Nov 26, 2023
Accepted: Feb 17, 2024
Pages: 231-242

Corresponding Author:
Pegah Tamimi, MD

Poursina Ave., School of Medicene, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: Pegahtamimi.md@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Dysregulation of long non-coding RNA may lead to various diseases including cancer. Recently, many lincRNAs have been discovered for their important roles in melanoma, cutaneous squamous cell carcinoma (SCC), and basal cell carcinoma (BCC). These long non-coding RNAs are involved in skin cancer cell proliferation, angiogenesis, invasion, and metastasis.

Some long non-coding RNAs are upregulated in Non-melanoma Skin Cancer (NMSC), including PICSAR, PRECSIT, LINC01048, MALAT1, LINC00319, AK144841 in SCC and H19, CASC15, SPRY4-IT in BCC. In contrast, some long non-coding RNAs are down-regulated in SCC, including TINCR, SMRT-2, and LINC00520.

Many non-coding RNAs are specifically expressed in certain tissues or cells, and others are associated with tumor staging, drug resistance, and prognosis. Hence, non-coding RNAs can be used as diagnostic and prognostic tools in skin cancers.

Keywords: non-coding rnas, non-melanoma skin cancer, BCC, SCC

Copyright © 2024 Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2026-06-10]