

Pitkät ei-koodaavat RNA:t ja niiden rooli syövässä

LuK-tutkielma
Turun Yliopisto
Bioteknologian laitos
Biokemia

Iida Hämäläinen

17.04.2025
Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Oppiaine: Biokemia

Tekijä: Iida Hämäläinen

Otsikko: Pitkät ei-koodaavat RNA:t ja niiden rooli syövässä

Ohjaaja: Pekka Rappu

Sivumäärä: 26 sivua

Päivämäärä: 17.04.2025

Pitkät ei-koodaavat RNA:t (engl. long non-coding RNA, lncRNA) ovat RNA-molekyylejä, joissa on yli 200 nukleotidiä. Ne eivät koodaa proteiinia, mutta ne osallistuvat geenien säätelyyn transkriptiossa ja translaatiossa monella tapaa, esimerkiksi epigeneettisillä muokkauksilla tai edistämällä geenien ekspressiota. LncRNA:t luokitellaan usein niiden transkription aloituskohdan ja etenemissuunnan mukaan. Ne muistuttavat ominaisuuksiltaan lähetti-RNA:ta, mutta joillakin lncRNA:illa on rakenteessa tai biogeneesissä spesifisiä ominaisuuksia.

Syöpä on sairaus, joka syntyy, kun solusykliä säätelevät proteiinit mutatoituvat. Tällöin solusyklin toiminta häiriintyy ja solut pääsevät jakautumaan rajattomasti ja muuttuvat lopulta hallitsemattomiksi syöpäsoluiksi. Syöpäsoluissa lncRNA:n toiminta on muuttunut ja usein niiden ekspressio on lisääntynyt. LncRNA:t vaikuttavat lähes jokaiseen syöväälle ominaiseen piirteeseen niiden eri toimintojen kautta. Ne voivat esimerkiksi lisätä solujen jakaantumista ja estää apoptoosia, mikä edistää syövän kehittymistä ja kasvainten muodostumista. Vastaavasti ne voivat myös hidastaa syövän etenemistä hidastamalla solujen jakaantumista ja kasvainten muodostumista sekä leviämistä. Koska lncRNA:illa on monia vaikutusmekanismeja syöpään, niitä pidetään myös potentiaalisena vaihtoehtona syövän diagnosoinnissa ja hoitamisessa.

Avainsanat: pitkä ei-koodaava RNA, lncRNA, syöpä

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Pitkät ei-koodaavat RNA:t	5
2.1	Luokittelu ja rakenne	5
2.2	Biogeneesi	7
2.3	Tehtävät solussa	8
3	Yleisesti syövästä	10
4	LncRNA:n rooli syövässä	13
4.1	Proliferaatio ja solujen kasvu	13
4.2	Onkogeenisuus ja kasvainten muodostuminen	14
4.3	Apoptoosin estäminen	16
4.4	Invasiivisuus ja metastaasi	16
4.5	Angiogeneesi	18
5	LncRNA:t ja kliiniset kohteet	19
5.1	Diagnostiikka	19
5.2	Syöpähoidot	19
6	Yhteenveto	22
	Lähteet	23

1 Johdanto

Pitkät ei-koodaavat RNA:t (lncRNA) ovat yli 200 nukleotidin mittaisia RNA-molekyylejä, jotka eivät koodaa proteiineja. Ne kuitenkin osallistuvat geenien säätelyyn transkriptiossa ja translaatiossa. (Liu ja muut 2021.) lncRNA:t voivat esimerkiksi muokata geenien ekspressiota epigeneettisillä muutoksilla. Ne voivat myös toimia kilpailevana endogeenisenä RNA:na (ceRNA) tai vahvistajana RNA:na (eRNA) ja siten edistää geenin ekspressiota. (Ahmad ja muut 2023.) lncRNA:n muodostuminen muistuttaa tavallista RNA:ta, mutta joidenkin lncRNA:iden transkription jälkeiset muokkaukset tapahtuvat ei-kanonista reittiä pitkin (Liu ja muut 2021). Lisäksi niiden primääri- ja sekundäärirakenteessa voi olla spesifisiä muokkauksia (Nadhan ja muut 2022).

Syöpä on sairaus, jossa solusykliä säätelevät proteiinit mutatoituvat ja solusyklin toiminta häiriintyy. Tämän seurauksena solut pääsevät muuttumaan hallitsemattomasti jakautuviksi syöpäsoluiksi ja välttävät apoptoosin. Mutaatioita voi syntyä DNA:n kahdentumisessa tai aiheutua esimerkiksi UV-säteilyn vaikutuksesta. (Vaghari-Tabari ja muut 2021.)

Syöpäsoluille ominaista on niiden toiminnan muuttuminen ja kasvainten muodostuminen. Lisäksi ne pystyvät muodostamaan uusia verisuonia sekä tunkeutumaan muualle kudoksiin, mikä edistää syövän etenemistä. (Hanahan ja Weinberg 2011.)

Syöpäsoluissa lncRNA:n toiminta on muuttunut ja ne vaikuttavat syövälle ominaisiin piirteisiin niiden monien eri toimintamekanismien kautta. Monet lncRNA:n vaikutuksista syövässä johtuvat lncRNA:n toiminnan häiriöistä, kuten lisääntyneestä ekspressiosta. lncRNA:t vaikuttavat lähes jokaiseen syövän ominaisuuteen ja ne voivat joko hidastaa tai edistää syövän etenemistä. (Ahmad ja muut 2023.) Ne voivat esimerkiksi edistää syövän etenemistä lisäämällä solujen jakaantumista ja kasvainten muodostumista tai estää apoptoosia. Vastaavasti ne voivat hidastaa solujen jakaantumista syövän etenemisen hidastamiseksi. (Bach ja Lee 2018.) lncRNA:n lukuisien vaikutusmekanismien vuoksi niiden käyttöä syöpähoidoissa on alettu tutkia ja niitä pidetään potentiaalisena vaihtoehtona syövän diagnosoinnissa ja hoitamisessa (Qian ja muut 2020).

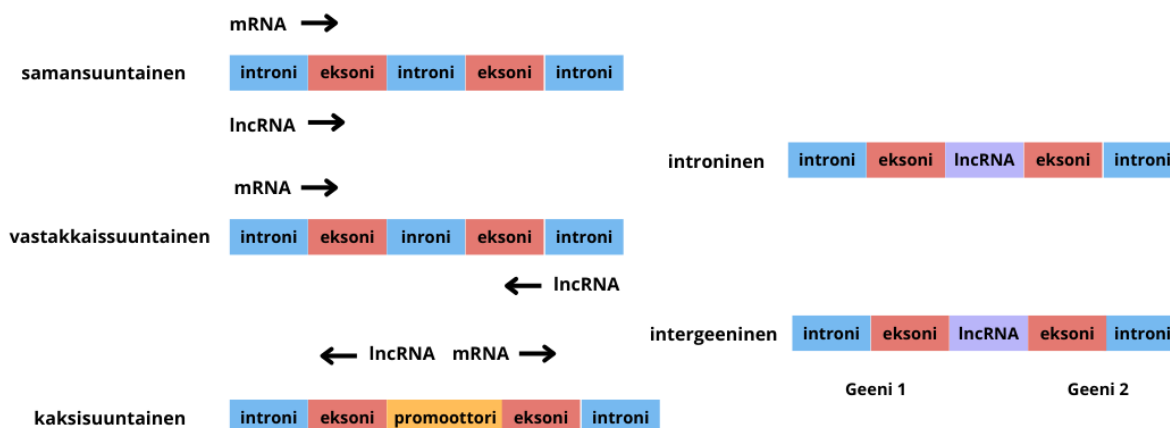
Tutkielman tavoitteena on käsitellä lncRNA:n rakennetta ja toimintaa soluissa sekä perehtyä, miten monella eri tapaa lncRNA vaikuttaa syövän kehittymiseen. Lisäksi lopussa tarkastellaan mahdollisuutta hyödyntää lncRNA:ta syövän diagnosoinnissa ja syöpähoidoissa. On tärkeää ymmärtää lncRNA:n rakennetta ja toimintaa sekä miten ne vaikuttavat syöpään, jotta niiden koko potentiaalia voidaan hyödyntää syövän hoitamisessa tulevaisuudessa.

2 Pitkät ei-koodaavat RNA:t

Pitkät ei-koodaavat RNA:t (engl. long non-coding RNA, lncRNA) ovat RNA-molekyylejä, jotka ovat yli 200 nukleotidin mittaisia transkriptejä. Ne eivät koodaa proteiineja, sillä niiltä puuttuu avoin lukukehys (engl. open reading frame). LncRNA:t toimivat kuitenkin osana säätelyprosesseja geenien ekspressiossa ja epigeneettisessä muokkauksessa. (Nadhan ja muut 2022.) Tunnettuja lncRNA:ita ovat esimerkiksi Xist, MALAT1, NEAT1 ja HOTAIR. Näistä esimerkiksi Xist:in on havaittu vaikuttavan kromosomien inaktivoinnissa indusoimalla DNA:n metylaatiota ja histonimodifikaatiota. (Liu ja muut 2021.)

2.1 Luokittelu ja rakenne

LncRNA:t voidaan luokitella niiden ominaisuuksien mukaan eri tavoilla. Yksi tapa luokitella lncRNA:t perustuu niiden sijaintiin solussa. Yleensä lncRNA:t kuitenkin luokitellaan viiteen eri luokkaan sen mukaan, mistä kohtaa geeniä transkriptio alkaa ja mihin suuntaan se etenee. Nämä luokat ovat vastakkaisuuntainen, samansuuntainen, kaksisuuntainen, introninen ja intergeeninen (kuva 1). (Liu ja muut 2021.) Samansuuntaisen lncRNA:n sekvenssi menee päällekkäin proteiinia koodaavan geenin eksonien kanssa saman suuntaisesti, kun taas vastakkaisuuntaisen lncRNA:n sekvenssi menee tämän kanssa päällekkäin vastakkaiseen suuntaan. Kaksisuuntaiset lncRNA:t alkavat samasta promoottorista kuin proteiinia koodaavaa geeniä, mutta niiden transkriptio etenee eri suuntaan. Introninen lncRNA sijaitsee kahden eksonin välissä, jossa on pitkä proteiinia ei-koodaava pätkä eli introni ja intergeeninen lncRNA sijaitsee kahden eri geenin eksonien välissä olevassa intronissa. (Nadhan ja muut 2022.)



Kuva 1. LncRNA:n luokittelu. Pitkät ei-koodaavat RNA:t (engl. long non-coding RNA, lncRNA) luokitellaan usein viiteen eri luokkaan sen mukaan, mistä kohtaa geeniiä niiden transkriptio alkaa ja mihin suuntaan se etenee. Nämä luokat ovat samansuuntainen, vastakkaissuuntainen, kaksisuuntainen, introninen ja intergeeninen.

LncRNA:n rakenne vaikuttaa siihen, millaisia vuorovaikutuksia se pystyy muodostamaan muiden makromolekyyliden, kuten DNA:n ja proteiinien kanssa. LncRNA:n rakenteeseen sekundaari- ja tertiääritasolla vaikuttaa myös, mikä lncRNA:n tehtävä solussa tulee olemaan. (Nadhan ja muut 2022.) Primäärirakenne muodostuu samalla tavalla transkriptiossa lineaarisesta nukleotidisekvenssistä kuten muillakin RNA:illa. Nukleotidisekvenssin muodostamisen jälkeen se käy läpi transkription jälkeisiä muokkauksia, joita ovat esimerkiksi silmukointi ja 3'-poly-A-hännän muodostuminen. (Liu ja muut 2021.)

Joillakin lncRNA:illa nämä muokkaukset ovat erilaisia muihin verrattuna, mikä voi vaikuttaa myös niiden sekundaarirakenteeseen. Näitä muokkauksia ovat polyadenyloidut ydinalueet (engl. poly-adenylated nuclear regions, PAN), guaniini-kvadrupleksi (engl. guanine quadruplex, G4) ja Alu-retrotransposonit. (Nadhan ja muut 2022.) Esimerkiksi MALAT1 ja MEN β sisältävät PAN:eja. PAN on rakenne, jonka keskeinen elementti on geeniekspression ja tumaretention säätelyelementti (engl. expression and nuclear retention element, ENE). Se muodostuu urasiiliä sisältävästä sekvenssistä, joka vuorovaikuttaa lncRNA:n 3'-poly-A-hännän kanssa ja muodostaa kolmoisheliksiä. Kolmoisheliksi sisältää viisi peräkkäistä U-A-U-emäsparia. Toinen näistä on perinteinen Watson-Crick emäspari ja toinen Hoogsteenin

emäspari. Tämä elementti suojaa lncRNA:ta hajoamiselta estäen sen deadenylaation ja se mahdollistaa myös lncRNA:n pysymisen tumassa. (Brown ja muut 2012.) G4 on nelisäikeinen rakenne, jossa guaniinisekvenssit muodostavat terminaalaisia toistosekvenssejä. G4 voi esimerkiksi mahdollistaa lncRNA:n sitoutumisen DNA:n sytosiinin kanssa ja muodostaa siten R-silmukoita, mikä auttaa säätelemään erilaistuneiden solujen telomeerien pituutta. LncRNA sisältää usein kaksi Alu-retrotransposonia, jotka helpottavat RNA:lle ominaisen kierteisen rakenteen muodostumista. (Nadhan ja muut 2022.)

Mahdollisia sekundäärirakenteita ovat erilaiset silmukkarakenteet (engl. hairpin and stem loops), liitokset, heliksit ja pseudoknotit. Nämä määrittävät ensisijaisesti sen, millaisia vuorovaikutuksia ja tehtäviä lncRNA:lla tulee olemaan. Yksi tärkeimmistä sekundäärirakenteista on kolmoisheliksi, joka on apilanlehden mallinen rakenne. (Nadhan ja muut 2022.) Niitä on havaittu esimerkiksi MALAT1:llä sen 3'-päässä transkription jälkeen. Kolmoisheliksin tehtävänä on suojata lncRNA:ta hajoamiselta ja parantaa sen stabiilisuutta. (Sanbonmatsu 2022.) Toinen olennainen rakenne on tupla silmukkarakenne (engl. double stem loop), joka on usein osana lncRNA:ta, kun se toimii kromatiinin muokkauksessa. Myös tertiäärirakenteet vaikuttavat lncRNA:n toimintoihin. Tertiäärirakenteita ovat esimerkiksi T-silmukat, ribosivetoiketjut (engl. ribose zippers) ja kolmoisheliksi muokkaukset (engl. triple helical modifications). LncRNA:n tertiäärirakenteen monimuotoisuutta ja yhteyttä eri tehtäviin ei ole kuitenkaan vielä täysin selvitetty. (Nadhan ja muut 2022.)

2.2 Biogeneesi

LncRNA:n biogeneesi alkaa samalla tavalla kuin lähetti-RNA:n (mRNA). RNA-polymeraasi II transkriptoi uutta lncRNA-molekyyliä mallijuosteen mukaisesti. (Liu ja muut 2021.) Joskus lncRNA:t transkrioidaan RNA-polymeraasi III:n toimesta, mutta se koskee vain tiettyjä lncRNA:ita (Nadhan ja muut 2022). Transkriptio voi tapahtua eri kohdista juostetta ja eri suuntiin proteiinia koodaavan geenin kanssa, mikä vaikuttaa muodostuvan lncRNA:n luokitteluun. Kun uusi transkripti on valmis, se käy läpi transkription jälkeiset muokkaukset. Transkripti silmukoidaan eli siitä poistetaan intronit ja se polyadenyloidaan, jolloin RNA-polymeraasi II kiinnittää transkriptin 3'-päähän poly-A-hännän. Lisäksi RNA-polymeraasi II kiinnittää lncRNA:han 5'-hatun. Tämän jälkeen lncRNA on valmis kulkeutumaan sen lopulliseen toimintapaikkaan solussa. (Liu ja muut 2021.)

Biogeneesi sisältää kuitenkin eroavaisuuksia ja piirteitä, joita ei ole useimmilla RNA:illa. Yleensä lncRNA:n biogeneesissä transkription jälkeiset muokkaukset tapahtuvat kanonisilla

mekanismeilla. Jotkut lncRNA:t voivat käydä muokkaukset ei-kanonista reittiä pitkin. Näitä ovat leikkaus ribonukleaasi P:llä, rengasmainen rakenne tai pienet tumajyväsien RNA:t (engl. small nucleolar RNA, snoRNA). (Liu ja muut 2021.)

Ribonukleaasi P:n tekemä prosessointi transkriptin 3'-päälle vahvistaa transkriptin stabiiliisuutta. Ribonukleaasi P:n tehtävänä solussa on prosessoida esiaste-tRNA valmiiksi tRNA:ksi translaatiota varten. lncRNA:n 3'-päähän voi muodostua pieni tRNA:ta muistuttava silmukkarakenne, jonka ribonukleaasi P leikkaa pois. Tämä tekee lncRNA:sta valmiin. Esimerkiksi MALAT1 ja NEAT1 on havaittu kokevan tämän muokkauksen, sillä ne sisältävät samanlaisia rakenteita 3'-päässä kuin tRNA, jonka ribonukleaasi P tunnistaa. Vaihtoehtoisesti lncRNA:n silmukointi ei-kanonista reittiä pitkin eli back-splicing-mekanismi tuottaa rengasmaisia RNA-molekyylejä. Rengasmainen transkripti syntyy, kun 3'- ja 5'-päät liittyvät yhteen ja muodostuu stabiili ja vaikeasti hajoava rakenne. (Quinn ja Chang 2016.) Kolmas ei-kanoninen muokkaus on sno-lncRNA:t. Ne muodostuvat intronisesta lncRNA:sta, joka sisältää snoRNA:ita. Kun introni silmukoidaan pois, se sisältää molemmissa päissä snoRNA:n. Kun niiden välinen sekvenssi ei hajoa transkription jälkeen, lopputuloksena syntyy sno-lncRNA. Sen molemmissa päissä on snoRNA:t 5'-hatun ja 3'-poly-A-hännän sijaan. (Yin ja muut 2012.)

2.3 Tehtävät solussa

lncRNA:lla on solussa monia tehtäviä, jotka liittyvät geenien säätelyyn transkriptiossa ja sen jälkeen. Tehtävät vaihtelevat sen mukaan sijaitseeko lncRNA tumassa vai sytoplasmassa. Tumassa sijaitsevat lncRNA:t säätelevät geenien ekspressiota epigeneettisillä muokkauksilla. (Nadhan ja muut 2022.) Ne voivat vaikuttaa esimerkiksi kromatiinin muokkaukseen ohjaamalla kromatiinia muokkaavia komplekseja haluttuun kohtaan genomia ja siten käynnistävän tai hiljentävän geenien ilmentymisen. Tällainen kompleksi on esimerkiksi repressiivinen polycomb 2-kompleksi (engl. polycomb repressive complex 2, PCR2), jonka alayksikkö EZH2 aiheuttaa kromatiinin inaktivoitumisen histoni H3:n metyyliomuokkauksen avulla. (Ahmad ja muut 2023.)

Lisäksi tumassa lncRNA voi säädellä geenin transkriptiota ja vaihtoehtoista silmukointia. Transkriptiossa lncRNA edistää transkriptiota vuorovaikuttamalla DNA:n kanssa. Tämä muodostaa rakenteita, jotka ohjaavat transkriptiotekijöitä promoottorialueisiin transkription käynnistämiseksi. Silmukoinnissa lncRNA voi estää sen normaalia toimintaa sitoutumalla silmukointitekijöihin (engl. splicing factor), jolloin ne eivät pääse osallistumaan silmukointiin

tai aiheuttaa vaihtoehtoisen silmukoinnin. Vastaavasti lncRNA:t voivat edistää mRNA:n vaihtoehtoista silmukointia aiheuttamalla silmukointitekijöiden fosforylaatiota. (Ahmad ja muut 2023.)

Solulimassa sijaitsevat lncRNA:t vaikuttavat geenien translaatioon, stabiilisuuteen tai hajoamiseen sitoutumalla mRNA:n päissä sijaitseviin ei-koodaaviin alueisiin (engl. untranslated regions) ja siten lisäävät tai vähentävät geenien ekspressiota. Myös sitoutumalla RNA:ta sitoviin proteiineihin lncRNA:t vaikuttavat mRNA:n stabiilisuuteen ja hajoamiseen. Ne voivat esimerkiksi edesauttaa mRNA:n hajoamista vähentämällä niiden stabiilisuutta välittämällä Staufen1-proteiinin sitoutumista mRNA:han. (Nadhan ja muut 2022.)

LncRNA:t toimivat kilpailevana endogeenisenä RNA:na (engl. competing endogenous RNA, ceRNA). CeRNA kilpailee samoista sitoutumiskohdista mikro-RNA:n kanssa ja estää mikro-RNA:n sitoutumisen kohde-mRNA:n geenin kanssa. Tämä estää mikro-RNA:ta hiljentämästä geenin ekspression tai hajoamisen, mikä mahdollistaa mRNA:n ekspression. (Xu ja muut 2022.)

LncRNA:t voivat toimia vahvistaja RNA:na (engl. enhancer RNA, eRNA), jotka tehostavat transkriptiota. Ne transkriptoituvat tehostajajaksojen alueelta ja edistävät kromatiinisilmukoiden muodostumista sitoutumalla transkriptiotekijöihin. Kromatiinisilmukoiden syntyminen aiheuttaa tehokkaampaa geenien transkriptiota. (Ahmad ja muut 2023.)

3 Yleisesti syövästä

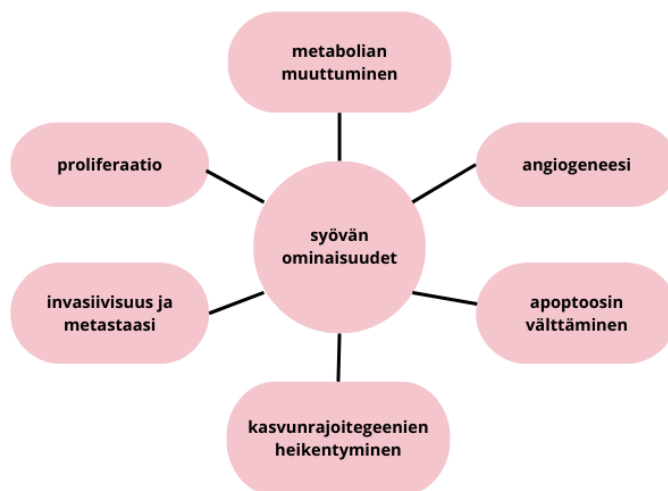
Syöpä on sairaus, joka syntyy, kun yhdessä tai useammassa solusykliä säätelevässä proteiinissa tapahtuu geenivirheitä eli mutaatioita. Sen seurauksena solusyklin normaali toiminta muuttuu ja solut pääsevät jakautumaan hallitsemattomasti. Normaalitilassa soluihin syntyneitä mutaatioita korjataan erilaisilla mekanismeilla jatkuvasti, mutta nämä solujen korjausmekanismit voivat joskus pettää. Tällöin mutatoitunut solu pyritään ohjaamaan apoptoosiin sen poistamiseksi. Jos mutaatiota ei saada poistettua, jatkavat solut hallitsematonta jakautumista. Kun solujen jakautumista ei voida enää kontrolloida, muuttuvat normaalit solut lopulta pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi. (Vaghari-Tabari ja muut 2021.)

Mutaatio voi syntyä esimerkiksi DNA:n kahdentumisessa tai ulkoisten tekijöiden aiheuttamana. Joskus alttius mutaation syntymiselle voi olla myös periytyvää. Syöpä itsessään ei voi periytyä, mutta tietyt periytyvät mutaatiot lisäävät riskiä syöpään sairastumiselle. Ulkoisten tekijöiden aiheuttamana mutaatioita voi syntyä esimerkiksi UV-säteilyn tai oksidatiivisen stressin vaikutuksesta. Syöpä ei kuitenkaan synny vain yhden mutaation vaikutuksesta vaan syövän kehittymisen edellytyksenä on, että mutaatiota kertyy solujen erilaistumista ja jakautumista sääteleviin geeneihin eikä solun korjausmekanismit kykene korjaamaan niitä. Ajan kuluessa mutatoituneet solut lisääntyvät ja voivat muodostaa kasvaimia. (Vaghari-Tabari ja muut 2021.)

Syövän syntyyn ja kehitykseen liittyvät geenit voidaan jakaa onkogeeneihin eli syöpägeeneihin ja tuumorisuppressoreihin eli kasvunrajoitegeeneihin. Onkogeeneit eli syöpägeeneit aktivoituvat mutaation seurauksena, jolloin niiden tuottamien proteiinien toiminta muuttuu. Ne alkavat tuottaa soluja, jotka voivat jakautua hallitsemattomasti solusykliä ja kasvua rajoittavista tekijöistä huolimatta. Kasvunrajoitegeeneit taas rajoittavat solujen kasvua ja pyrkivät siten estämään solujen hallitsematonta ja liiallista kasvua, jota onkogeeneit aiheuttavat. Syöpäsoluille ominaista on, että kasvunrajoitegeenien toiminta on heikentynyt. Syövän kehityksen kannalta keskeisin kasvunrajoitegeeni on p53-proteiinia koodaava TP53-geeni. Syöpäsoluissa p53 on usein mutatoitunut toimimattomaksi, jolloin se ei enää kontrolloi syöpäsolujen jakautumista ja ohjaa soluja apoptoosiin. (Vaghari-Tabari ja muut 2021.)

Syöpäsoluille ominaisia piirteitä ovat solujen hallitsematon ja rajaton jakautuminen, kasvunrajoitegeenien heikentyminen ja apoptoosin välttäminen. Syövän edetessä ne pystyvät muodostamaan uusia verisuonia, tunkeutumaan kudoksiin ja muodostamaan etäpesäkkeitä.

Syöpäsolujen energiansaannin kannalta myös metabolian muuttuminen on olennaista. (Hanahan ja Weinberg 2011.) Kaikki syövälle ominaiset piirteet ovat esitettynä kuvassa 2.



Kuva 2. Syövälle ominaiset piirteet. Syöpäsolulle ominaista on solujen hallitsematon ja rajaton jakautuminen eli proliferaatio, apoptoosin välttäminen, kasvunrajoitegeenien heikentyminen ja metabolian muuttuminen. Syövän edetessä ominaista on invasiivisuus ja metastaasien eli etäpesäkkeiden muodostuminen sekä angiogeneesi eli uusien verisuonten muodostaminen. Kuva luotu Hanahanin ja Weinbergin artikkelin pohjalta (2011).

Syöpäsolut kykenevät välttämään apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman. Syntyneiden mutaatioiden seurauksena apoptoosin aiheuttamat signaalit eivät käynnisty ja tuhoa viallista solua. Syöpäsoluille ominaista on myös kyky säilyttää solujen kromosomien päissä olevat telomeerit ja siten välttää apoptoosi. Telomeerit ovat konservoituneita nukleiinihapporakenteita, joiden tehtävänä on tuoda genomista tasapainoa ja suojella kromosomien päitä korjausmekanismeilta. DNA-polymeraasin toiminta telomeerien kohdalla ei toimi normaalisti, jolloin se ei pysty kokonaan kopioimaan kromosomien päitä ja telomeerit lyhenevät jokaisessa jakautumisessa. Lopulta solun jakautuminen pysähtyy ohjaten solun apoptoosiin. Syöpäsoluissa telomeerit eivät lyhene vaan telomeraasi-entsyymi kykenee ylläpitämään telomeerien pituutta, jolloin ne voivat välttää apoptoosin. (De Vitis ja muut 2018.)

Lisäksi syöpäsolujen metabolia on muuttunut. Syöpäsolut jakautuvat nopealla tahdilla, jolloin ne tarvitsevat myös enemmän energiaa jakautumiseen kuin normaalit solut. Tärkein

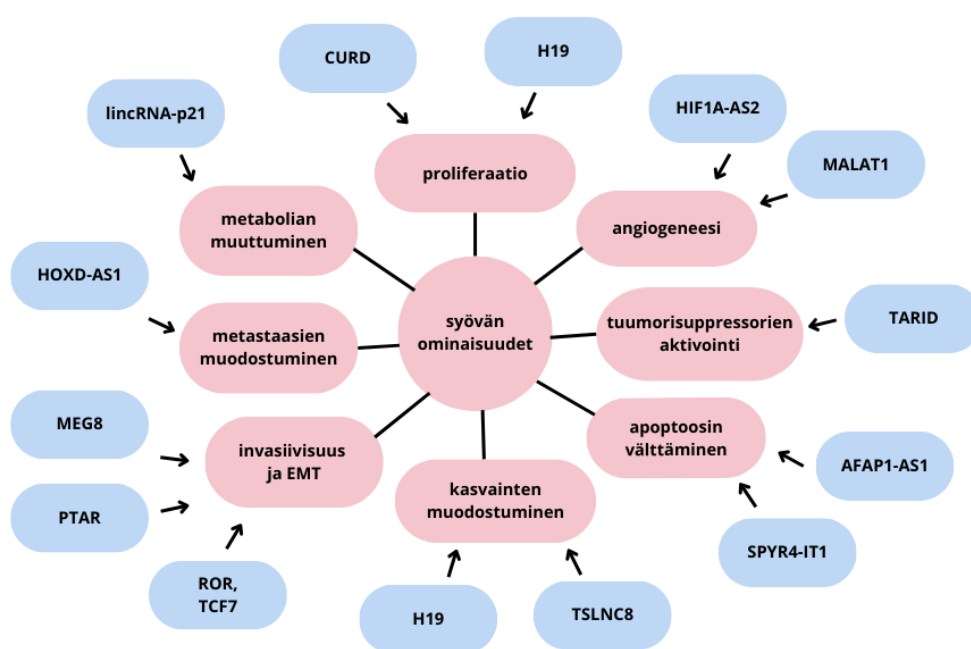
energianlähde, jota solut käyttävät jakautumiseen, on glukoosi. Siitä voidaan tuottaa energiaa sekä aerobisissa, että anaerobisissa olosuhteissa. Myös syöpäsolut käyttävät glukoosia energianlähteenä. Glukoosin sisäänoton on havaittu olevan suurempaa kuin normaaleilla soluilla johtuen niiden muuttuneesta metaboliasta. Syöpäsolut käyttävät anaerobista glykolyysiä, jolloin ne tuottavat energiaa glukoosista sen sijaan, että ohjaisivat pyruvaatteja oksidatiiviseen fosforylaatioon. (Hanahan ja Weinberg 2011.)

Syövän syntymiseen vaikuttaa myös syöpäsolujen ympäristö eli mikroympäristö. Mikroympäristöllä tarkoitetaan kudosta, joka ympäröi syöpäkudosta. Mikroympäristön ominaisuudet voivat joko edistää tai hidastaa syövän syntymistä. Kun mikroympäristö on oikeanlainen voi syntyneisiin mutaatioihin kohdistua tietynlainen paine, mikä edesauttaa mutatoituneen solun muuttumista syöpäsoluksi. (Graham ja Sottoriva 2017.)

Syöpäsoluilla on kyky aktivoida uusien verisuonien muodostaminen ja siten laajentaa omaa kasvuaan. Kun verisuonten uusiomuodostus eli angiogeneesi käynnistyy, solut alkavat tuottaa verisuonikasvutekijöitä. Tämä aktivoi solujen jakautumista ja liikkuvuutta, jotta uusia verisuonia voidaan muodostaa olemassa olevista verisuonista. Uusia verisuonia tarvitaan, jotta kasvaimet saavat ravintoa ja happea sekä poistavat hiilidioksidia. Tämän lisäksi syöpäsoluilla on kyky kasvaa irrallaan ympäristöstään ja tunkeutua kudokseen, mikä on tärkeää niiden levittäytymisen ja etäpesäkkeiden muodostamisen mahdollistamiseksi. (Hanahan ja Weinberg 2011.)

4 LncRNA:n rooli syövässä

Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että lncRNA:n toiminta ja ekspressio syöpäsoluissa on muuttunut verrattuna normaaleihin soluihin. Koska niillä on monia eri toimintamekanismeja, ne osallistuvat mahdollisesti jokaiseen syöväälle ominaiseen piirteeseen. LncRNA:n vaikutukset syövässä voivat olla sitä edistäviä tai hidastavia. Monet lncRNA:n vaikutukset syövässä johtuvat sen normaalin toiminnan häiriöistä. (Ahmad ja muut 2023.) Esimerkkejä lncRNA:ista ja niiden vaikutuskohteista syövässä on esitettyä kuvassa 3. Näitä esimerkkejä käsitellään tarkemmin seuraavissa kappaleissa.



Kuva 3. Syövän ominaisuudet ja pitkien ei-koodaavien RNA:iden (engl. long non-coding RNA, lncRNA) vaikutuskohteet syövän ominaisuuksiin. Kuvassa esitettyjä esimerkkejä lncRNA:ista ja mihin syövän ominaisuuteen ne vaikuttavat. LncRNA:lla on monia eri toimintamekanismeja ja niiden vaikutukset voivat olla joko syöpää edistäviä tai hidastavia. LncRNA:t voivat vaikuttaa myös useaan eri ominaisuuteen.

4.1 Proliferaatio ja solujen kasvu

Syöpäsolut kykenevät jakaantumaan loputtomasti. Solujen lukumäärän loputtoman kasvun eli proliferaation mahdollistaa telomeerien säilyminen. Proliferaatio ja kuolemattomuus ovat tärkeitä ominaisuuksia, jotta syövän kehitys voi alkaa. LncRNA:t voivat toiminnallaan ylläpitää proliferaatiota ja siten edesauttaa syöpäsolujen kehittymisessä. Lncrna H19:n lisääntynyt ekspressio lisää käänteiskopioijaentsyymien sitoutumista telomeraasi-entsyymiin. Tämä vähentää vuorovaikutusta käänteiskopioijaentsyymien ja telomeeritoistojaksoja

sisältävän RNA:n välillä, mikä tehostaa solun telomeraasiaktiivisuutta ja pidentää telomeerejä. (Bach ja Lee 2018.) Pu ja muut (2015) osoittivat tutkimuksissaan, että lncRNA CURD:in yliekspressio lisää solujen kasvua erityisesti maksasyövässä. CURD:in vaikutus proliferaatioon johtuu sykliini D1:n yliekspressiosta tai PTEN kasvunrajoitegeenin puutoksesta. Esimerkiksi kun PTEN:in määrä soluissa vähenee, CURD:in sitoutuminen sykliini D1:n lisääntyy. Muodostunut kompleksi sitoutuu lncRNA H19:n promoottorialueelle ja lisää sen ilmentymistä. H19:n yliekspressio vaikuttaa telomeerien säilymiseen ja mahdollistaa siten proliferaation. (Pu ja muut 2015.) LncRNA:t voivat siis edistää syövän kehittymistä lisäämällä itse proliferaatiota tai ne voivat myös vaikuttaa toiseen lncRNA:han ja siten lisätä solujen kasvua, kuten CURD aktivoimalla H19:ta.

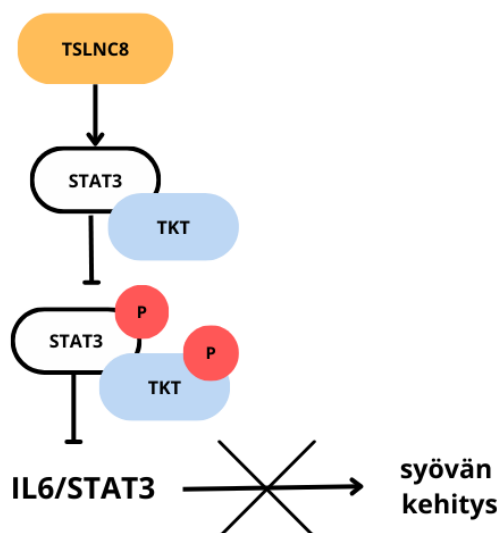
Syöpäsolujen proliferaation ylläpidon kannalta solujen metabolian muuttuminen on tärkeää. LncRNA:illa on olemassa monia vaikutusmekanismeja syöpäsolujen energiansaannin parantamiseen. Esimerkiksi jotkut lncRNA:t pystyvät muokkaamaan metaboliaa ja glukoosin tuotantoa vaikuttamalla glykolyysiä sääteleviin transkriptiotekijöihin, kuten HIF-1. (J. Wang ja muut 2020.) Yang ja muiden (2014) tutkimus viittaa siihen, että intergeeninen lincRNA-p21 on hypoksiaan reagoiva lncRNA ja erityisen tärkeä glykolyysin edistämisessä hapenpuutteen aikana. LincRNA-p21 aktivoituu hypoksiassa ja sitoutuu HIF-1 α ja VHL proteiineihin, mikä häiritsee niiden vuorovaikutusta. Tämän seurauksena HIF-1 α :n ubikitinaatio vähenee ja se kertyy soluihin. HIF-1 α auttaa soluja sopeutumaan hapenpuutteeseen lisäämällä glykolyysia. Kun lincRNA-p21 lisää HIF-1 α :n määrää, se edistää glykolyysiä ja syöpäsolujen energiansaantia hypoksiassa. (Yang ja muut 2014.) LncRNA:t voivat vaikuttaa myös glykolyysin nopeuteen ja siinä esiintyvien entsyymien toimintaan sekä ATP:n tuotantoon syöpäsoluissa (J. Wang ja muut 2020).

4.2 Onkogeenisuus ja kasvainten muodostuminen

H19-geeni koodaa lncRNA:ta H19 ja se luokitellaan onkofetaalisiin geeneihin, jolloin se vaikuttaa kasvainten muodostumiseen (Matouk ja muut 2014). Onkofetaalisia genejä ekspressoidaan normaalisti ainoastaan sikiönkehityksen aikana, mutta niitä voi esiintyä uudelleen aikuisen elimistössä syövän aikana. Ne aktivoituvat uudelleen syövässä esimerkiksi epigeneettisten muokkausten tai geeneissä tapahtuvien mutaatioiden takia. Syövässä nämä geenit voivat saada aikaan muutoksia solujen toiminnassa ja siten vaikuttaa syövän kehitykseen. (Al-mansoori ja muut 2021.) LncRNA H19 toimii soluissa onkogeeninä ja syövässä sitä yliekspressoidaan. H19-geenin toimintaa säätelevät useat eri tekijät. Kun näiden

säätelytekijöiden toiminnassa tapahtuu virheitä, se voi johtaa syöpäkasvainten kasvamiseen. H19-geenin epänormaali säätely on siten osa kasvainten muodostumista. (Matouk ja muut 2014.)

Kaikki lncRNA:t eivät kuitenkaan edistä kasvainten kasvua, vaan on olemassa myös sellaisia, jotka ehkäisevät kasvua. Esimerkiksi tällainen tuumorisupressori lncRNA sijaitsee kromosomissa 8 ja sitä kutsutaan lyhenteellä TSLNC8. Se hidastaa kasvainten muodostumista hepatosellulaarisessa karsinoomassa eli maksasyövässä (engl. hepatocellular carcinoma, HCC) IL6/STAT3-solusignaalintireitin kautta. (Bach ja Lee 2018.) IL6/STAT3 on tärkeä signaalintireitti, joka liittyy solujen jakaantumiseen ja selviytymiseen syövän kehityksessä. TSLNC8 toimii tuumorisupressorina estämällä IL6/STAT3-signalointireitin aktivaatiota ja toimintaa (kuva 4). TSLNC8 sitoutuu transketolaasiin ja STAT3-proteiiniin ja muokkaa niiden fosforylaatiota ja aktiivisuutta. Tämän seurauksena IL6/STAT3-signalointireitin toiminta estyy, koska STAT3 ei voi siirtyä tumaan ja aktivoida syöpää edistäviä genejä. Toiminnan häiriintymien estää geenien ilmentymistä ja siten syöpäsolujen ja kasvaimien muodostuminen estyy. (Zhang ja muut 2018.)



Kuva 4. LncRNA TSLNC8 vaikutus IL6/STAT3-signalointireittiin syövän hidastamiseksi. IL6/STAT3-signalointireitti on tärkeä solujen jakaantumiselle ja selviytymiselle syövässä. TSLNC8 estää signalointireitin toimintaa sitoutumalla STAT3-proteiiniin ja transketolaasiin (TKT) ja estää niiden fosforylaation sekä muokkaa niiden aktiivisuutta. Tämän seurauksena IL6/STAT3-signalointireitin toiminta estyy ja syöpäsolujen ja kasvaimien muodostuminen häiriintyy.

Syövän kehittymisen hidastamiseksi lncRNA:t voivat myös uudelleenaktivoida mutatoituneita tuumorisuppressoreita. Tällainen lncRNA on esimerkiksi TARID. Syövässä tuumorisupressori TCF21 on metyloitunut toimimattomaksi ja TARID voi auttaa TCF21:n promoottorin demetyloitumista ohjaamalla aktivoitumiseen tarvittavat tekijät promoottoriin. Demetylaatio aktivoi TCF21:n ekspresion uudelleen, jolloin sen toiminta tuumorisupressorina voi normalisoitua. (Arab ja muut 2014.)

4.3 Apoptoosin estäminen

Syöpäsoluissa apoptoosi on usein estynyt, jonka takia syöpäsoluja ei hajoteta ja syövän kehittyminen pääsee etenemään. lncRNA:t voivat estää apoptoosia toimimalla apoptoosin negatiivisina säätelijöinä, mikä voi edistää kasvainten kasvua. (Bach ja Lee 2018.)

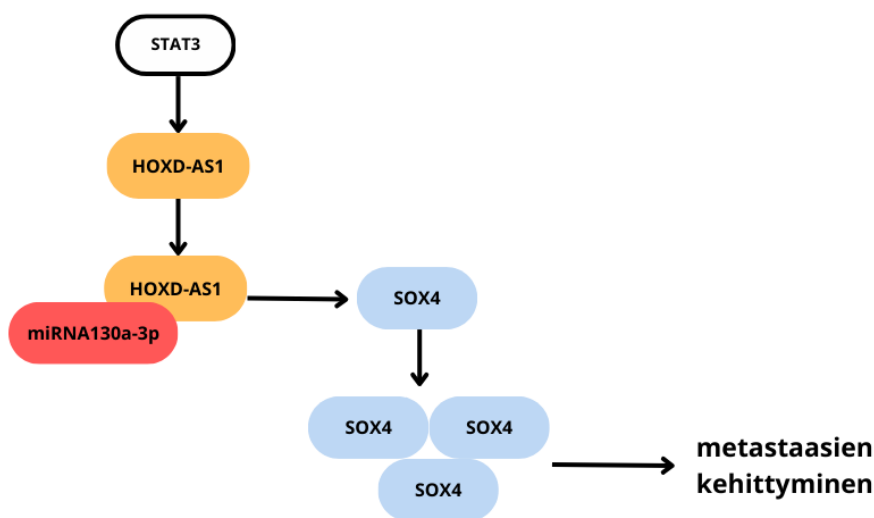
Syöpäsoluissa lncRNA:n tuotanto on usein lisääntynyt, jonka vaikutuksesta ne estävät apoptoosin toimintaa. Eri lncRNA:t vaikuttavat eri syöpätyypeissä apoptoosiin. Esimerkiksi AFAP1-AS1 säätelee ohjelmoitua solukuolemaa ruokatorven syövässä OE-33 solulinjassa ja SPRY4-IT1 melanoomassa. Niiden lisääntyneen määrän vuoksi apoptoosi estyy. lncRNA:n mekanismeja apoptoosin estämiseksi ei ole vielä täysin selvitetty, mutta esimerkiksi SPRY4-IT1:n ajatellaan sen sijainnin perusteella toimivan proteiineja ja RNA:ta sitovana tekijänä ja säätelevän muiden apoptoosiin osallistuvien molekyylien aktiivisuutta. (Rossi ja Antonangeli 2014.)

lncRNA:n ekspresion määrää pyritään kuitenkin normalisoimaan, jotta niiden syöpää edistävät vaikutukset apoptoosissa voidaan kumota. Wu ja muut (2013) huomasivat tutkimuksessaan, että AFAP1-AS1:n määrä oli lisääntynyt syöpäsoluissa ja edistää siten syövän kehittymistä. Kun AFAP1-AS1:n vaimennettiin RNA-interferenssillä pienen häiritsevän RNA:n (engl. small interfering RNA, siRNA) avulla, proliferaatio hidastui ja apoptoosin määrä lisääntyi (Wu ja muut 2013). Myös Khaitan ja muut (2011) huomasivat tutkimuksissaan samanlaisia tuloksia syövän hidastumiseksi, kun SPRY4-IT1 vaimennettiin RNA-interferenssillä. Tutkijat ajattelevatkin apoptoosin määrän lisäämisen lncRNA:n epigeneettisellä muutoksella vaikuttavan hidastavan syövän etenemistä (Wu ja muut 2013).

4.4 Invasiivisuus ja metastaasi

lncRNA:t vaikuttavat kasvainten invaasioon ja metastaasiin eli etäpesäkkeisiin. Niiden vaikutukset voidaan jakaa kolmeen kategoriaan: kasvaimen invaasion ja etäpesäkkeiden stimulointi, etäpesäkkeiden negatiivinen säätely ja näiden kahden säätelymekanismien

yhdistelmä. (Bach ja Lee 2018.) Wang ja muut (2017) osoittivat, että HOXD-AS1:n ekspresion lisääntyminen auttaa maksasyövän metastaasien kehittymistä. STAT3-proteiini lisää HOXD-AS1:n ekspressiota, mikä lisää metastaasia säätelemällä SOX4-proteiinin ekspressiota. HOXD-AS1 toimii ceRNA:na sitoen miRNA130a-3p:n, joka estää SOX4:n ekspressiota. Kun miRNA:t sidotaan, SOX4:n ekspresio lisääntyy. Tämä lncRNA:n toimintamekanismi edistää metastaasien kehittymistä (kuva 5). (H. Wang ja muut 2017.)



Kuva 5. LncRNA HOXD-AS1 toimintamekanismi metastaasien kehittymisen edistämiseksi. HOXD-AS1 lisää metastaasia säätelemällä SOX4-proteiinin ekspressiota. STAT3 proteiini lisää HOXD-AS1 ekspressiota, mikä lisää HOXD-AS1:n sitoutumista miRNA130a-3p:hen. Kun miRNA:t sidotaan, SOX4:n ekspresio lisääntyy ja metastaasien kehittyminen nopeutuu.

LncRNA:t vaikuttavat keskeisesti syövän metastaasiin myös säätelemällä epiteeli-mesenkyymitransitiota (engl. epithelial to mesenchymal transition, EMT). EMT on tärkeä tapahtuma alkion kehityksessä ja kudosten korjauksessa, mutta se on olennainen osa myös metastaasia. EMT:ssä epiteelisolut menettävät niiden muodon ja tarttumiskyvyn ja muuttuvat mesenkymaaliksi soluiksi, joilla on invasiivisiä ominaisuuksia. Tämä mahdollistaa syöpäsolujen irrottautumisen alkuperäisestä kudoksesta ja tunkeutumisen verenkiertoon, mikä edistää invaasiota ja etäpesäkkeiden syntymistä. (Ahmad ja muut 2023.)

LncRNA:t MEG8 ja PTAR edistävät EMT:tä toimimalla ceRNA:na. MEG8 estää miRNA-34a ja miRNA-203 ilmentymisen ohjaamalla PCR2-kompleksin alayksikön EZH2:n

miRNA:iden promoottoreihin. Ekspression estyminen mahdollistaa EMT:n nopeutumisen ja edistää metastaasia. PTAR taas hiljentää miRNA-101-3p:n, mikä johtaa ZEB1 yliekspressioon ja edistää siten EMT:tä. (Ahmad ja muut 2023.) Jotkut lncRNA:t myös rajoittavat syöpäsolujen liikkumista, esimerkiksi ROR ja TCF7. Ne estävät EMT:hen liittyviä signaalintireittejä, kuten TGF- β ja Notch-reitit. Tämä estää EMT:n ja hidastaa metastaasien muodostumista. (J. Wang ja muut 2020.)

4.5 Angiogeneesi

Angiogeneesi eli uusien verisuonten muodostaminen syövässä alkaa, kun solut kärsivät hapen puutteesta eli hypoksiasta. Erityisen tärkeää angiogeneesi on siis solujen hapen ja muiden ravinteiden saannin kannalta. Angiogeneesin käynnistyessä solut alkavat tuottaa verisuonten endoteelin kasvutekijää (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF), jonka tuottamista soluissa monet lncRNA:t säätelevät. Hypoksia aktivoi soluissa HIF-1 α -tekijän, joka lisää verisuonten endoteelin kasvutekijän tuotantoa. HIF1A-AS2 on lncRNA, joka myös edistää HIF-1 α -tekijän ekspressiota ja siten lisää angiogeneesiä syöpäsoluissa. Vastaavasti lncRNA:t voivat hidastaa angiogeneesiä. Jos MALAT1:n aktiivisuus vähenee syöpäsoluissa, miRNA-320a:n määrä lisääntyy ja transkriptiotekijä FOXM1:n määrä kasvaa. Yhdessä näiden vaikutus vähentää solujen muodostumista angiogeneesissä. (Bach ja Lee 2018.)

5 LncRNA:t ja kliiniset kohteet

LncRNA:t vaikuttavat syövässä monella eri tavalla ja niiden eri vaikutusmekanismien takia niiden on todettu olevan lupaava vaihtoehto myös syövän diagnosoinnissa biomarkkereina ja hoitamisessa terapeuttisina kohteina. Niiden käyttäminen voi tulevaisuudessa parantaa syövän hallintaa merkittävästi, mutta kliininen käyttäminen vaatii vielä lisää tutkimusta niiden toiminnasta ja rakenteesta, jotta tiedetään tarkemmin, kuinka ne käyttäytyvät ja miten niiden koko potentiaalia diagnosoinnissa ja syövän hoitamisessa voidaan hyödyntää. (Qian ja muut 2020.)

5.1 Diagnostiikka

Tällä hetkellä biomarkkereina on käytössä muutamia lncRNA:ita. LncRNA:t ilmentyvät syöpäsoluissa usein eri tavalla kuin normaaleissa soluissa, minkä takia niitä voidaan käyttää diagnosoinnin apuna. Ne soveltuvat hyvin biomarkkereiksi syövän tunnistamisessa niiden korkean spesifisyyden ja hyvän tarkkuuden ansiosta. Lisäksi ne voidaan kerätä noninvasiivisesti verenkierrosta, mikä tekee niistä helposti käytettäviä. LncRNA:t ovat hyviä itsenäisiä biomarkkereita, mutta ne voivat toimia myös apuna muiden merkkiaineiden kanssa ja parantaa diagnoosin tarkkuutta. (Qian ja muut 2020.)

Yksi parhaiten tunnettu biomarkkeri lncRNA on PCA3, joka on hyväksytty käytettäväksi biomarkkerina eturauhasen syövän diagnosoinnissa. PCA3:sta on esimerkiksi valmistettu virtsatesti, joka on todettu hyvin kliinisesti herkäksi ja spesifiseksi ja toimivan pienillä syöpäsolumäärillä. Tämä tekee PCA3:sta hyvin hyödyllisen syövän diagnosoinnissa. PCA3 vaikuttaa myös syöpään liittyviin proteiinimuutoksiin, kuten E-kadheriinin ja vimentinin määrään. Tämä yhteys perinteisiin syövän proteiinibiomarkkereihin lisää sen soveltuvuutta biomarkkerina. PCA3 on tällä hetkellä ainut lncRNA, joka on hyväksytty biomarkkeriksi kliiniseen käyttöön, mutta seuraavia yritetään tutkia ja hyväksyä koko ajan. Esimerkiksi H19 on todettu hyvin tarkaksi ja spesifiseksi biomarkkeriksi ja se voitaisiin mahdollisesti hyväksyä tulevaisuudessa kliiniseen käyttöön. (Qian ja muut 2020.)

5.2 Syöpähoidot

LncRNA:t voivat joko edistää tai estää syövän kehittymistä. Syöpähoitojen kehittämisessä pyritäänkin joko inhiboimaan tai aktivoimaan lncRNA:ita sen mukaan, mikä niiden toimintamekanismi syövässä on. RNA-interferenssi (RNAi), antisense oligonukleotidit (ASO)

ja CRISPR-Cas9 ovat tekniikoita, joita voidaan käyttää lncRNA:iden toiminnan säätelyä syöpähoitoissa ja parantamaan kliinisiä tuloksia. (Jiang ja muut 2019.)

RNAi:ssä kaksijuosteinen RNA hajottaa tiettyjä mRNA:ita ja siten hiljentää geenin ekspresion. Mekanismi käyttää geenien vaimentamiseen siRNA:ta tai lyhyttä hiuspinni RNA:ta (engl. short hairpin RNA, shRNA). siRNA on erittäin spesifinen mutta epävaka, jolloin sen vaikutus on hyvin lyhytaikainen, kun taas shRNA:n vaikutus voi olla pidempiaikainen. siRNA:n lyhytaikainen vaikutus voi tuoda haasteita sen käyttämisessä syöpähoitoissa. RNAi voidaan kohdistaa syöpähoitoissa niihin lncRNA:ihin, jotka edistävän syövän etenemistä, ja siten hiljentää niiden ekspresio. Tällä tavalla voidaan hidastaa syövän etenemistä. RNAi:n käyttöä syövän hidastamiseksi on tutkittu viime aikoina paljon. Eri tutkimuksissa shRNA:ta käyttämällä on saatu hiljennettyä lncRNA:t BCAR4 ja HOTAIR, jotka edistävät metastaasia. Tutkimuksissa RNAi käyttö on tuottanut hyviä terapeuttisia tuloksia, mutta sen käyttö vaatii vielä lisää tutkimusta ennen kuin sitä voidaan turvallisesti hyödyntää kliinisessä käytössä. (Jiang ja muut 2019.)

Antisense oligonukleotidit (ASO) ovat lyhyitä synteettisiä molekyyliä, jotka voivat paritua kohde RNA:n kanssa ja estää sen ekspresioitumisen tai laukaista RNA:n ribonukleaasi H välitteisen hajoamisen (Jiang ja muut 2019). Esimerkiksi Arun ja muut (2016) osoittivat tutkimuksessaan, että MALAT1:n hiljentäminen ASO:lla on laskenut merkittävästi kasvainten muodostamista rintasyövässä. Tämän takia ASO:lla kohdentaminen lncRNA:han voi olla lupaava menetelmä syöpähoitoissa (Arun ja muut 2016). Ongelmana tämän tekniikan käytössä on ASO:n sijainti solulimassa, jolloin niiden on vaikeaa vaikuttaa tuman sisäisiin lncRNA:ihin ja niiden ekspresioon. Tämä vaikeuttaa spesifisten terapeuttisten vaikutusten saamista, mutta esimerkiksi RNAi:n yhdistäminen ASO:n kanssa voi olla tulevaisuudessa ratkaisu tähän. (Jiang ja muut 2019.)

CRISPR/Cas9 on spesifinen geenimuokkaustekniikka, joka voidaan kohdistaa lncRNA:ta koodaavan geenin promoottoriin ja siten estää lncRNA:n ekspresio (Jiang ja muut 2019). Zhen ja muut (2017) tutkivat CRISPR/Cas9-systeemin käyttöä esimerkiksi UCA1:n hiljentämiseksi syöpäsoluissa. Tutkimuksen mukaan lncRNA:n hiljentäminen systeemillä esti merkittävästi syöpäsolujen proliferaatiota ja invaasiota virtsarakon syövässä (Zhen ja muut 2017). CRISPR/Cas9 tarkasta kohdennuksesta huolimatta se voi tehdä virheitä geenin muokkauksessa, minkä takia systeemin käyttö lncRNA:iden kohdentamiseen syövän

hoitamisessa on vielä hieman epäselvää. Siksi tarkempia geenimuokkaustyökaluja syöpähoitoja varten tulisi kehittää lisää. (Jiang ja muut 2019.)

H19 käyttö terapeuttisena kohteena syöpähoidoissa on ollut lupaavaa sen monien vaikutusten vuoksi. Tutkimuksissa on saatu estettyä kasvainten muodostumista, invaasiota ja metastaasia eri tekniikoilla, mikä on herättänyt paljon mielenkiintoa. Lisäksi vaihtoehtona H19:ta kohdistetuissa syöpähoidoissa on tutkittu plasmidi H19-DTA:ta, joka sisältää H19-promoottorin ja ekspressoii difteriatoksiinia (DT-A) tuhotakseen syöpäsoluja. Difteriatoksiini tuotanto käynnistyy spesifisesti vain syöpäsoluissa, jotka ekspressoivat H19:ta. H19-DTA:lla on todettu olevan siten hyvä tarkkuus ja se estää kasvainten muodostumista sekä pidentää syövän mahdollista uusiutumisaikaa, mikä tekee sitä hyvän mahdollisen syöpähoitojen lääkkeen. (Xia ja muut 2024.)

6 Yhteenveto

LncRNA vaikuttaa hyvin laajasti geenien säätelyyn ja syövän kehitykseen. Monet lncRNA:t ovat edelleen huonosti tunnettuja eikä niiden vaikutusmekanismeja syövän kehitykseen vielä tiedetä. LncRNA:t vaikuttavat syövän kehitykseen aina solujen jakautumisesta ja kasvainten muodostumisesta etäpesäkkeiden muodostumiseen asti joko edistäen tai hidastaen niitä. LncRNA:n syövän vaikutusmekanismien ymmärtämiseksi on tärkeää ymmärtää ja tutkia, miten lncRNA vaikuttavat geenien säätelyyn ja muokkaukseen. Koska myös lncRNA:n rakenteella on vaikutusta sen toimintaan, tulisi lncRNA:n eri rakenteita ja rakenteen yhteyttä toimintamekanismeihin selvittää.

Erityisesti olisi ymmärrettävä kuitenkin, miten eri lncRNA:t vaikuttavat syöpään, jotta niiden toimintaa voidaan muokata syövän hidastamiseksi mahdollisissa hoidoissa. Koska monet lncRNA:t edistävät syövän kehittymistä, olisi tärkeä selvittää, millä tavoin näiden lncRNA:iden toimintaa voidaan estää syövän hidastamiseksi. LncRNA:n monien vaikutusmekanismien parempi ymmärtäminen voi tulevaisuudessa tuoda lisää mahdollisuuksia hyödyntää niitä laajemmin syöpähoidoissa.

LncRNA:n käyttöä kliinisenä kohteena on tutkittu viime aikoina paljon ja sitä pidetään potentiaalisena vaihtoehtona diagnosoinnissa ja syöpähoidoissa sen spesifisyyden ja monien vaikutusmekanismien ansiosta. Tällä hetkellä kliiniseen käyttöön on hyväksytty vain yksi biomarkkeri, mutta useampi lncRNA on kliinisissä kokeissa testattavana. Lisäksi kehitteillä olevat lncRNA:han kohdistuvat syöpähoitot vaikuttavat lupaavilta syövän estämiseksi.

Vaikka lncRNA on potentiaalinen terapeuttinen kohde syöpähoidoissa, on syöpähoitojen kehittämisessä monia ongelmia eivätkä kehitetyt mekanismit ole täysin luotettavia. Tämän takia lncRNA:n toimintamekanismeja tulisi tutkia lisää, jotta sen toimintaan osataan tulevaisuudessa kohdentaa oikeanlaisia hoitomahdollisuuksia ja voidaan kehittää tarkempia sekä turvallisempia hoitomahdollisuuksia syövän parantamiseksi.

Lähteet

- Ahmad, M., Weiswald, L.-B., Poulain, L., Denoyelle, C. & Meryet-Figuere, M. (2023) Involvement of lncRNAs in cancer cells migration, invasion and metastasis: Cytoskeleton and ECM crosstalk. *J Exp Clin Cancer Res* **42**:173.
- Al-mansoori, L., Elsinga, P. & Goda, S. K. (2021) Bio-vehicles of cytotoxic drugs for delivery to tumor specific targets for cancer precision therapy. *Biomed Pharmacother* **144**:112260.
- Arab, K., Park, Y. J., Lindroth, A. M., Schäfer, A., Oakes, C., Weichenhan, D., ... Plass, C. (2014) Long Noncoding RNA TARID Directs Demethylation and Activation of the Tumor Suppressor TCF21 via GADD45A. *Mol Cell* **55**:604–614.
- Arun, G., Diermeier, S., Akerman, M., Chang, K.-C., Wilkinson, J. E., Hearn, S., ... Spector, D. L. (2016) Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon *Malat1* lncRNA loss. *Genes Dev* **30**:34–51.
- Bach, D.-H. & Lee, S. K. (2018) Long noncoding RNAs in cancer cells. *Cancer Lett* **419**:152–166.
- Brown, J. A., Valenstein, M. L., Yario, T. A., Tycowski, K. T. & Steitz, J. A. (2012) Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of MALAT1 and MEN β noncoding RNAs. *Proc Natl Acad Sci* **109**:19202–19207.
- De Vitis, M., Berardinelli, F. & Sgura, A. (2018) Telomere Length Maintenance in Cancer: At the Crossroad between Telomerase and Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). *Int J Mol Sci* **19**:606.
- Graham, T. A. & Sottoriva, A. (2017) Measuring cancer evolution from the genome. *J Pathol* **241**:183–191.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **144**:646–674.

- Jiang, M.-C., Ni, J.-J., Cui, W.-Y., Wang, B.-Y. & Zhuo, W. (2019) Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities. *Am J Cancer Res* **9**:1354–1366.
- Khaitan, D., Dinger, M. E., Mazar, J., Crawford, J., Smith, M. A., Mattick, J. S. & Perera, R. J. (2011) The Melanoma-Upregulated Long Noncoding RNA *SPRY4-IT1* Modulates Apoptosis and Invasion. *Cancer Res* **71**:3852–3862.
- Liu, Y., Ding, W., Yu, W., Zhang, Y., Ao, X. & Wang, J. (2021) Long non-coding RNAs: Biogenesis, functions, and clinical significance in gastric cancer. *Mol Ther - Oncolytics* **23**:458–476.
- Matouk, I. J., Raveh, E., Abu-lail, R., Mezan, S., Gilon, M., Gershtain, E., ... Czerniak, A. (2014) Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res* **1843**:1414–1426.
- Nadhan, R., Isidoro, C., Song, Y. S. & Dhanasekaran, D. N. (2022) Signaling by LncRNAs: Structure, Cellular Homeostasis, and Disease Pathology. *Cells* **11**:2517.
- Pu, H., Zheng, Q., Li, H., Wu, M., An, J., Gui, X., ... Lu, D. (2015) CUDR promotes liver cancer stem cell growth through upregulating TERT and C-Myc. *Oncotarget* **6**:40775–40798.
- Qian, Y., Shi, L. & Luo, Z. (2020) Long Non-coding RNAs in Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Front Med* **7**:612393.
- Quinn, J. J. & Chang, H. Y. (2016) Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* **17**:47–62.
- Rossi, M. N. & Antonangeli, F. (2014) LncRNAs: New Players in Apoptosis Control. *Int J Cell Biol* **2014**:1–7.
- Sanbonmatsu, K. (2022) Getting to the bottom of lncRNA mechanism: Structure–function relationships. *Mamm Genome* **33**:343–353.

- Vaghari-Tabari, M., Ferns, G. A., Qujeq, D., Andevvari, A. N., Sabahi, Z. & Moein, S. (2021) Signaling, metabolism, and cancer: An important relationship for therapeutic intervention. *J Cell Physiol* **236**:5512–5532.
- Wang, H., Huo, X., Yang, X.-R., He, J., Cheng, L., Wang, N., ... Qin, W. (2017) STAT3-mediated upregulation of lncRNA HOXD-AS1 as a ceRNA facilitates liver cancer metastasis by regulating SOX4. *Mol Cancer* **16**:136.
- Wang, J., Zhang, X., Chen, W., Hu, X., Li, J. & Liu, C. (2020) Regulatory roles of long noncoding RNAs implicated in cancer hallmarks. *Int J Cancer* **146**:906–916.
- Wu, W., Bhagat, T. D., Yang, X., Song, J. H., Cheng, Y., Agarwal, R., ... Meltzer, S. J. (2013) Hypomethylation of Noncoding DNA Regions and Overexpression of the Long Noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* **144**:956-966.e4.
- Xia, Y., Pei, T., Zhao, J., Wang, Z., Shen, Y., Yang, Y. & Liang, J. (2024) Long noncoding RNA H19: Functions and mechanisms in regulating programmed cell death in cancer. *Cell Death Discov* **10**:76.
- Xu, J., Xu, J., Liu, X. & Jiang, J. (2022) The role of lncRNA-mediated ceRNA regulatory networks in pancreatic cancer. *Cell Death Discov* **8**:287.
- Yang, F., Zhang, H., Mei, Y. & Wu, M. (2014) Reciprocal Regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 Modulates the Warburg Effect. *Mol Cell* **53**:88–100.
- Yin, Q.-F., Yang, L., Zhang, Y., Xiang, J.-F., Wu, Y.-W., Carmichael, G. G. & Chen, L.-L. (2012) Long Noncoding RNAs with snoRNA Ends. *Mol Cell* **48**:219–230.
- Zhang, J., Li, Z., Liu, L., Wang, Q., Li, S., Chen, D., ... He, X. (2018) Long noncoding RNA TSLNC8 is a tumor suppressor that inactivates the interleukin-6/STAT3 signaling pathway. *Hepatology* **67**:171–187.

Zhen, S., Hua, L., Liu, Y.-H., Sun, X.-M., Jiang, M.-M., Chen, W., ... Li, X. (2017)

Inhibition of long non-coding RNA UCA1 by CRISPR/Cas9 attenuated malignant phenotypes of bladder cancer. *Oncotarget* **8**:9634–9646.