

Atuação dos RNAs não codificantes longos (lncRNAs) no câncer

Role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in cancer

Marcos Vinícius Cosme, Elisângela Cláudia Alves de Oliveira

Ciências Biológicas, Universidade Federal do Piauí (UFPI), Floriano, Piauí, Brasil.

Endereço para correspondência:

Elisângela Cláudia Alves de Oliveira

Universidade Federal do Piauí, Campus Amílcar Ferreira Sobral Rodovia BR-343 – lado ímpar, Bairro Meladão Floriano, PI, Brasil CEP: 64808-605

E-mail: elisangela_c@yahoo.com

Resumo

Os lncRNAs são definidos como uma classe de transcritos com um comprimento maior que 200 nucleotídeos, sem capacidade de codificação de proteínas ou com capacidade limitada. Estudos recentes mostraram que os lncRNAs desempenham papéis essenciais em diferentes estágios de desenvolvimento e progressão do câncer. Este trabalho teve como objetivo realizar uma busca na literatura científica a despeito dos lncRNAs e assim reunir dados sobre seu papel na origem e desenvolvimento de tumores malignos. Para tal, foi realizada uma extensa revisão bibliográfica para avaliar a atuação celular e fisiológica dessas moléculas. Foi possível constatar que, até o momento, os lncRNAs foram descritos agindo em mecanismos transcricionais e pós transcricionais, afetando diretamente a expressão gênica, ou atuando como guias, andaimes e iscas de outras moléculas, regulando assim múltiplos processos biológicos. Vários estudos também relataram que os lncRNAs são desregulados em muitos tipos de cânceres humanos, incluindo câncer de mama, próstata, ovário, cólon, fígado, bexiga pulmão e osteossarcoma, desempenhando um papel vital na tumorigênese, progressão, invasão e metástase. Trabalhos recentes mostraram ainda que alguns lncRNAs possuem o potencial de serem usados como marcadores no prognóstico de muitas doenças, além da possibilidade de serem utilizados como alvo terapêutico no tratamento destas. Conclui-se então, que os lncRNAs podem impactar funções celulares importantes, além de regular processos biológicos de tumores por meio de uma variedade de mecanismos.

Palavras-chave: lncRNA, RNA, tumorigênese.

Abstract

lncRNAs are defined as a class of transcripts with a length of >200 nucleotides, without protein coding capacity or with limited capacity. Recent studies have shown that lncRNAs play essential roles at different stages of cancer development and progression. This work aimed to carry out a literature review regarding lncRNAs and gather data on their role in the origin and development of malignant tumors. To this end, an extensive literature review was carried out to assess the cellular and physiological performance of these molecules. It was possible to observe that, so far, lncRNA transcripts have been described acting in transcriptional and post-transcriptional mechanisms, directly affecting gene expression, or acting as guides, scaffolds and baits for other molecules, thus regulating multiple biological processes. Accumulation of evidence indicates that these transcripts play a critical role in cancerous processes, such as oncogenes or tumor suppressor genes. Several studies have also

reported that lncRNAs are dysregulated in many types of human cancers, including breast, prostate, ovarian, colon, liver, lung bladder and osteosarcoma cancers, playing a vital role in tumorigenesis, progression, invasion and metastasis. Recent work has shown that some lncRNAs have the potential to be used as prognostics and therapeutic targets. It is therefore concluded that lncRNAs can impact important cellular functions, in addition to regulating tumor biological processes through a variety of mechanisms.

Keywords: LncRNA, RNA, tumorigenesis.

INTRODUÇÃO

Os projetos de sequenciamento de DNA complementar (cDNA) em larga escala, juntamente com os avanços biotecnológicos que permitiram o sequenciamento de RNAs, forneceram uma visão sem precedentes da complexidade do transcriptoma⁽¹⁾. O transcriptoma compreende não apenas um grande número de RNAs mensageiros codificadores de proteínas (mRNAs), mas também um grande conjunto de transcritos não codificadores de proteínas que possuem funções estruturais ou regulatórias desconhecidas⁽²⁾. Estima-se que a grande maioria do genoma de mamíferos seja transcrito para produzir RNAs, sendo a maioria desses transcritos não codificantes (ncRNAs)⁽³⁾, o que corresponde, em humanos, a cerca de 98% do transcriptoma^(4,5). Durante muitos anos, acreditava-se que as sequências gênicas não codificantes de proteínas eram “DNA lixo” ou não funcional, sendo inicialmente consideradas como ‘ruído’ transcripcional⁽⁶⁾. Entretanto, o acúmulo de evidências obtidas nos últimos tempos sugere que longos RNAs não codificantes (lncRNAs) são moléculas biológicas ativas e importantes⁽⁷⁾. Atualmente, sabe-se que essas porções não codificantes do genoma produzem uma grande variedade de RNAs reguladores que diferem em sua biogênese, propriedades e função⁽⁸⁾.

Os ncRNAs podem ser divididos em dois tipos: pequenos RNAs não codificantes (sncRNAs), que são transcritos de RNA com menos de 200 nucleotídeos⁽⁹⁾, e longos RNAs não codificantes (lncRNAs), que são transcritos de RNA com mais de 200 nucleotídeos⁽¹⁰⁾, podendo ter até vários milhares de pares de bases de comprimento⁽¹¹⁾. O termo “não codificante” tem sido questionado por parte da comunidade científica, pois acredita-se que alguns lncRNAs possam produzir pequenos peptídeos⁽¹²⁾. Por esse motivo, Chen, Chen⁽¹³⁾ define os lncRNAs como uma classe de transcritos com um comprimento de mais de 200 nucleotídeos sem capacidade de codificação de proteínas ou com capacidade limitada. Os lncRNAs são subdivididos em cinco categorias amplas: (1) sense: quando se sobrepõe a um gene na mesma fita, (2) anti-sense: quando se sobrepõe a um gene na fita oposta, (3) bidirecional: quando o lncRNA e o gene são expressos juntos em fitas opostas, (4) intrônico: quando está presente em uma região intrônica ou (5) intergênico: quando está entre dois genes⁽⁶⁾. Estima-se que o transcriptoma humano contenha aproximadamente 20.000 lncRNAs⁽¹⁴⁾ e este número está em crescente aumento⁽¹⁵⁾.

Embora grande parte dos estudos sobre RNAs não codificantes já realizados tenham sido predominantemente sobre os pequenos RNAs, provavelmente devido ao seu tamanho curto e a conservação da sua sequência, o número de publicações esclarecendo sobre a biogênese e as funções dos longos RNAs não codificantes tem crescido consideravelmente ao longo dos últimos anos. Muitos autores relatam a importância e relação dos lncRNAs com processos biológicos vitais, que incluem a angiogênese^(16, 17), sinalização celular⁽¹⁸⁾, regulação do ciclo celular⁽¹⁹⁾, resposta imune⁽²⁰⁾, apoptose⁽²¹⁾, diferenciação⁽²²⁾, entre outros. Estudos recentes também mostraram que a expressão de lncRNAs desempenha papéis essenciais em diferentes estágios de desenvolvimento e progressão do câncer^(23, 15).

Levando em conta a abundância e funcionalidade dos lncRNAs, essa revisão teve como objetivo trazer informações a despeito da biogênese dos longos RNAs não codificantes e reunir dados sobre seu papel na origem e desenvolvimento de tumores malignos, uma vez que o conhecimento a respeito destas moléculas pode ajudar a explorar novas e promissoras estratégias de diagnóstico, prognóstico e tratamento destas patologias. Para esta revisão bibliográfica, foram utilizados periódicos apropriados, usando nas buscas os seguintes descritores: lncRNAs, long non coding RNAs, RNAs.

Origem e Mecanismos Funcionais de lncRNAs

Os lncRNAs podem ser encontrados no núcleo, citoplasma ou podem estar igualmente presentes em ambos os compartimentos celulares⁽²⁴⁾, interagindo com outras moléculas como DNA⁽²⁵⁾, RNA⁽²⁶⁾ e proteínas⁽²⁷⁾. Além disso, os lncRNAs compartilham muitas características semelhantes aos RNAs mensageiros, os transcritos que codificam proteínas⁽¹⁰⁾. Os lncRNAs são transcritos principalmente pela RNA Polimerase II⁽²⁸⁾, e alguns são transcritos pela RNA Polimerase III⁽²⁹⁾. Semelhante aos RNAs mensageiros, as modificações químicas nas extremidades dos transcritos longos não codificantes recém sintetizados ajudam a aumentar a sua estabilidade e, conseqüentemente, preservar sua funcionalidade. Dessa forma, os lncRNAs podem sofrer poliadenilação na extremidade 3' e capeamento da extremidade 5'⁽¹⁰⁾. Carninci, Kasukawa⁽³⁰⁾ demonstrou que lncRNAs podem sofrer *splicing* alternativo e mesclar éxons de diversos genes codificantes de proteínas. Ademais, da mesma forma que os transcritos de codificação, os lncRNAs possuem marcadores epigenéticos⁽³¹⁾ e podem conter polimorfismos⁽³²⁾.

Em relação aos seus mecanismos funcionais, os longos RNAs não codificantes podem atuar interferindo na regulação de outros genes, próximo ou distante do local onde este está localizado⁽³³⁾. Quando regulam genes ou alvos moleculares distantes, os lncRNAs são ditos funcionais em *trans*, e quando regulam genes próximos de onde esse lncRNA é transcrito, são ditos funcionais em *cis*⁽³⁴⁾. Até o momento os transcritos de lncRNA foram descritos agindo em mecanismos transcricionais e pós transcricionais⁽³⁵⁾, afetando diretamente a expressão gênica, ou guiando complexos modificadores da cromatina em *loci* genômicos específicos⁽³⁶⁾. Além disso, lncRNAs podem servir como *scaffolds*⁽³⁷⁾, juntando várias proteínas para gerar complexos de ribonucleoproteínas (lncRNA-RNPs)⁽³⁴⁾. É importante destacar que um lncRNA pode agir utilizando mais de um mecanismo^(34, 38).

Regulação transcricional

Em nível transcricional, os lncRNAs podem servir como sinais para determinar o tempo e a localização da regulação gênica⁽³⁹⁾, regular e modificar os cromossomos, levando à alteração da expressão de genes⁽³⁵⁾. lncRNAs participando na regulação da transcrição podem ainda ligar-se ao DNA, impedindo a associação de fatores de transcrição e regulando sua expressão⁽¹¹⁾; ou atuando como coativador/repressor⁽⁴⁰⁾. Além disso, lncRNAs interagem ativamente com *loci* de genes transcritos para controlar a expressão desses genes⁽²²⁾, ao se ligar diretamente às sequências promotoras⁽⁴¹⁾. Ainda, vários lncRNAs são conhecidos por estarem associados a algumas vias de sinalização, que são frequentemente críticas para uma cascata complexa de expressão gênica relacionada⁽⁴²⁾.

Regulação epigenética

Modificações nas histonas desempenham um papel central na regulação da transcrição epigenética. A acetilação das histonas estimula a expressão gênica, enquanto a metilação tem dupla função ⁽²²⁾. Epigeneticamente, os lncRNAs estão envolvidos na regulação das modificações das histonas, na remodelação das estruturas da cromatina e na metilação do DNA ⁽⁴²⁾. As funções importantes dos lncRNAs estão ligadas ao controle epigenético de genes-alvo específicos, especialmente suas funções repressivas ⁽⁴²⁾.

No núcleo, os lncRNAs estruturam e recrutam diferentes tipos de proteínas reguladoras da cromatina ⁽³⁵⁾. Os lncRNAs são capazes de controlar a estrutura da cromatina, interagindo diretamente com suas enzimas modificadoras e fatores de remodelação do nucleossomo, além de recrutar complexos de remodelação para *loci* específicos e mediar a modificação epigenética ⁽⁴³⁾. Tais modificações controlam a expressão gênica que contribui para o estabelecimento, manutenção e mudanças dinâmicas nas propriedades celulares ⁽¹¹⁾.

Regulação pós-transcricional

Em nível pós-transcricional, os lncRNAs regulam genes vizinhos, principalmente por meio do *splicing* alternativo ⁽⁴⁴⁾. Os lncRNAs também podem emparelhar-se, de modo *antisense*, com regiões intrônicas dos pré-mRNAs bloqueando o *splicing* ⁽³⁵⁾. Os lncRNAs também regulam a estabilidade do mRNA, a tradução da proteína e a estabilidade da proteína ⁽⁴²⁾.

Em relação à capacidade dos lncRNAs de regular pós-transcionalmente os mRNAs, esse processo resulta parcialmente de sua capacidade de hibridização com sequências complementares ⁽¹¹⁾. lncRNAs podem conter elementos de reconhecimento de microRNA (miRNA) e sequestrá-los devido à complementaridade de bases ⁽⁴⁵⁾. Além disso, os lncRNAs podem interagir com proteínas de sinalização para regular a transdução de sinal no nível pós-tradução ⁽⁴⁶⁾.

A atuação dos lncRNAs no câncer

Os lncRNAs foram inicialmente observados na carcinogênese devido à sua expressão diferencial em relação aos tecidos normais ⁽⁴⁷⁾. Nos últimos anos, descobriu-se que os lncRNAs regulam os processos biológicos de tumores por meio de uma variedade de mecanismos ⁽²⁾. Evidências crescentes sugerem que lncRNAs desempenham um papel vital na tumorigênese, regulando a expressão de genes relacionados à progressão do tumor ⁽⁴²⁾, invasão e metástase ⁽⁴⁸⁾. Em humanos e em outras espécies, a desregulação de lncRNA impacta funções celulares importantes ⁽¹¹⁾. Vários estudos relataram que os lncRNAs são desregulados em muitos tipos de cânceres humanos ⁽¹⁵⁾, incluindo câncer de mama ^(40, 6), câncer de próstata ⁽⁵⁰⁾, câncer de ovário ⁽⁵⁰⁾, câncer de cólon, câncer de fígado, câncer de bexiga, câncer de pulmão ⁽⁶⁾, e osteossarcoma ⁽²¹⁾.

Alguns lncRNAs atuam como oncogenes, promovendo a proliferação de células tumorais, que é causada por processos celulares desregulados, como progressão do ciclo celular, apoptose e angiogênese ⁽²²⁾. Além disso, vários lncRNAs aumentam a capacidade de invasão das células cancerosas e facilitam a metástase ⁽⁴⁷⁾. O lncRNA-ZNF1-AS1, por exemplo, promove a proliferação e o crescimento do tumor, a migração, invasão e metástase de células de câncer colorretal (CRC) ⁽⁵¹⁾. lncRNA-TTN-AS1 induz a proliferação de células do melanoma cutâneo da pele (SKCM, do inglês, *Skin Cutaneous Melanoma*), promove a migração celular *in vitro* e crescimento tumoral SKCM e metástase *in vivo* ⁽⁵²⁾. lncRNA-

KCNQ1OT1 regulado positivamente promove a proliferação de células de leucemia promielocítica aguda (LPA), regulando MAP3K1, um membro crucial da cascata de sinalização MAPK⁽⁵³⁾. LncRNA-PRLB promove proliferação de células de câncer de mama, metástase e quimiorresistência por meio da regulação mediada por miR-4766-5p da sinalização de SIRT1⁽⁵⁴⁾. O lncRNA-PLANE também atua promovendo a proliferação de células cancerosas e tumorigênese⁽⁵⁵⁾.

Cada vez mais evidências têm demonstrado um papel potencial dos lncRNAs na metástase tumoral por meio da influência no processo de transição epitélio–mesenquimal (EMT, do inglês, *Epithelial-mesenchymal transition*)⁽¹⁸⁾. Por exemplo, o lncRNA-SOX2OT é regulado positivamente e promove a metástase de carcinoma hepatocelular (CHC) por meio da regulação positiva de PKM2, que aumenta a via glicolítica em células de HCC e, portanto, aumenta a EMT⁽²⁾. Hu, Bi⁽⁵⁶⁾ demonstraram que a lncRNA RP11-465B22.8 promove tumorigênese e desencadeia metástase de câncer esofágico.

LncRNAs como biomarcadores no diagnóstico, prognóstico e alvos terapêuticos no câncer

Esforços crescentes vêm sendo dedicados à descoberta de novos biomarcadores, que podem ser usados para prever, como para medir o potencial metastático de tumores⁽⁵⁷⁾. Recentemente, foi demonstrado que os ácidos nucleicos são detectáveis no plasma de pacientes com câncer e, portanto, podem ser utilizados como ferramenta para o diagnóstico⁽⁵⁸⁾ e prognóstico⁽¹⁸⁾ dessas neoplasias malignas.

Xu, Zhou⁽⁵⁹⁾ relataram que concentrações elevadas de lncRNAs podem ser encontradas no sangue periférico em uma forma altamente estável e livre de células. Assim, nos últimos anos, vários pesquisadores se concentraram em explorar a expressão característica de lncRNAs séricos ou plasmáticos em pacientes com tumores malignos, que mostraram perfis únicos de lncRNA, tornando o tema promissor na pesquisa de novos alvos moleculares^(58, 60, 61). Além disso, Bartonicek, Maag⁽⁴⁷⁾ relatam que alguns lncRNAs já foram associados ao mau prognóstico em vários tipos de tumor e têm relevância clínica como biomarcadores, sendo assim, são moléculas atraentes para aplicações terapêuticas⁽⁶²⁾.

Em um estudo de Li, Zhang⁽⁶³⁾ o lncRNA TUC338 plasmático foi regulado positivamente em pacientes com câncer de bexiga e, de acordo com os resultados obtidos, pode servir como um biomarcador promissor de diagnóstico precoce. Ainda, Zhang, Chi⁽⁶⁴⁾ afirmam que o lncRNA PTCSC3 também pode servir como biomarcador para o tratamento e prognóstico do câncer gástrico. O lncRNA PCAT6 também foi altamente expresso em tecidos e células de câncer de bexiga (CB) e soro de pacientes com CB, indicando que este lncRNA pode ser um potencial marcador biológico para o diagnóstico e prognóstico clínico do câncer de bexiga⁽⁶¹⁾. O lncRNA SNHG12 pode servir tanto como um biomarcador quanto um alvo terapêutico farmacológico com potencial clínico promissor, devido ao seu envolvimento em respostas de proteínas desdobradas⁽⁶⁵⁾.

Atualmente, terapias anticâncer baseadas em lncRNAs têm despertado o interesse da comunidade científica. Tamang, Acharya⁽⁶⁵⁾ ressaltam que lncRNAs podem ser usados como alvos farmacológicos no tratamento de vários tipos de câncer. As propostas incluem o uso de pequenas moléculas que se ligam a sítios internos dos lncRNAs, competindo com fatores proteicos endógenos ou pequenos ligantes intracelulares. A ligação dessas pequenas moléculas sítio-específicas aos seus lncRNAs alvos, induzem mudanças conformacionais, causando seu silenciamento e assim impedindo ação desses lncRNAs na regulação da transição epitélio-mesenquimal (EMT), progressão do tumor e metástase.

Considerações Finais

Como resultado da pesquisa foi possível constatar que, até o momento, os transcritos de lncRNA foram descritos agindo em mecanismos transcricionais e pós transcricionais, afetando diretamente a expressão gênica, ou atuando como *scaffolds* e guias de outras moléculas, regulando assim múltiplos processos biológicos. Em nível epigenético, os lncRNAs estão envolvidos na regulação das modificações das histonas, na remodelação da estrutura da cromatina e na metilação do DNA. O acúmulo de evidências científicas indica que esses transcritos desempenham um papel crítico em processos cancerígenos, atuando como oncogenes ou genes supressores de tumor. Vários estudos também relataram que os lncRNAs são desregulados em muitos tipos de cânceres humanos, incluindo câncer de mama, próstata, ovário, cólon, fígado, bexiga e pulmão, desempenhando um papel vital na tumorigênese, progressão, invasão e metástase.

Trabalhos recentes mostraram que alguns lncRNAs possuem o potencial de serem utilizados no prognóstico de câncer e também de se tornar alvo terapêutico. Diante de tudo que foi exposto, conclui-se então que os lncRNAs podem impactar funções celulares importantes, além de regular processos biológicos de tumores por meio de uma variedade de mecanismos. Esses esclarecimentos são de fundamental importância para a comunidade científica, uma vez que o conhecimento sobre os lncRNAs pode ajudar a explorar novas e promissoras estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clark MB, Amaral PP, Schlesinger FJ, Dinger ME, Taft RJ, Rinn JL, et al. (2011) The Reality of Pervasive Transcription. *PLoS Biol* 9(7): e1000625.
 2. Liang Y, Zhang D, Zheng T. *et al.* lncRNA-SOX2OT promotes hepatocellular carcinoma invasion and metastasis through miR-122-5p-mediated activation of PKM2. *Oncogenesis* 9, 54 (2020).
 3. Eddy SR. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nat. Rev. Genet.* 2, 919–929 (2001).
 4. Liu L, Zhang Y. & Lu J. The roles of long noncoding RNAs in breast cancer metastasis. *Cell Death Dis* 11, 749 (2020).
 5. Kung JT, Colognori D; Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics.* v. 193, p. 3, p. 651–69, 2013.
 6. Xu, Q., Deng, F., Qin, Y. *et al.* Long non-coding RNA regulation of epithelial–mesenchymal transition in cancer metastasis. *Cell Death Dis* 7, e2254 (2016).
 7. Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: Genomics, Evolution, and Mechanisms. *Cell*, v. 154, n. 1, p. 26–46, 2013.
 8. Guttman M, Amit I, Garber M. *et al.* Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature* 458, 223–227 (2009).
- Biosaúde, Londrina, v. 23, n. 2, 2021

9. Zhao J, Pu J, Hao B. *et al.* LncRNA RP11-86H7.1 promotes airway inflammation induced by TRAPM2.5 by acting as a ceRNA of miRNA-9-5p to regulate NFKB1 in HBECS. *Sci Rep* 10, 11587 (2020).
10. Lim LJ, Jin Y, Yang H. *et al.* Network of clinically-relevant lncRNAs-mRNAs associated with prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Sci Rep* 10, 11124 (2020).
11. Silva AM, Moura SR, Teixeira JH. *et al.* Long noncoding RNAs: a missing link in osteoporosis. *Bone Res* 7, 10 (2019).
12. Ingolia NT, Lareau LF, & Weissman, JS. Ribosome profiling of mouse embryonic stem cells reveals the complexity and dynamics of mammalian proteomes. *Cell*, 147 (4), 789–802 (2011).
13. Chen DL, Chen LZ, Lu Yx. *et al.* Long noncoding RNA XIST expedites metastasis and modulates epithelial–mesenchymal transition in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 8, e3011 (2017).
14. Zhang LM, Su LX, Hu JZ. *et al.* Epigenetic regulation of VENTXP1 suppresses tumor proliferation via miR-205-5p/ANKRD2/NF-κB signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis* 11, 838 (2020).
15. Gandhi M, Groß M, Holler JM. *et al.* The lncRNA *lincNMR* regulates nucleotide metabolism via a YBX1 - RRM2 axis in cancer. *Nat Commun* 11, 3214 (2020).
16. Lu YX, Ju HQ, Wang F, et al. Inhibition of the NF-κB pathway by nafamostat mesilate suppresses colorectal cancer growth and metastasis [published correction appears in *Cancer Lett.* 2020 Jan 28; 469:526]. *Cancer Lett.* 2016;380(1):87-97.
17. Zheng J, Hu L, Cheng J, et al. lncRNA PVT1 promotes the angiogenesis of vascular endothelial cell by targeting miR 26b to activate CTGF/ANGPT2. *Int J Mol Med.* 2018;42(1):489-496.
18. Malek E, Jagannathan S, Driscoll JJ. Correlation of long non-coding RNA expression with metastasis, drug resistance and clinical outcome in cancer. *Oncotarget.* 2014;5(18):8027-8038.
19. Yang MH, Zhao L, Wang L, et al. Nuclear lncRNA HOXD-AS1 suppresses colorectal carcinoma growth and metastasis via inhibiting HOXD3-induced integrin β3 transcriptional activating and MAPK/AKT signalling. *Mol Cancer.* 2019;18(1):31.
20. Atianand MK, Caffrey DR, Fitzgerald KA. Immunobiology of Long Noncoding RNAs. *Annu Rev Immunol.* 2017; 35: 177-198.
21. Jiang N, Zhang X, Gu X, Li X, Shang L. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):30.
22. Chen, J., Liu, S. & Hu, X. Long non-coding RNAs: crucial regulators of gastrointestinal cancer cell proliferation. *Cell Death Discovery* 4, 50 (2018).
23. Ding, L., Wang, R., Shen, D. *et al.* Role of noncoding RNA in drug resistance of prostate cancer. *Cell Death Dis* 12, 590 (2021).

24. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res.* 2012;22(9):1775-1789.
25. Villegas VE, Zaphiropoulos PG. Neighboring gene regulation by antisense long non-coding RNAs. *Int J Mol Sci.* 2015;16(2):3251-3266.
26. Hu S, Wang X, Shan G. Insertion of an Alu element in a lncRNA leads to primate-specific modulation of alternative splicing. *Nat Struct Mol Biol.* 2016;23(11):1011-1019.
27. Warburton AJ, Boone DN. Insights from Global Analyses of Long Noncoding RNAs in Breast Cancer. *Curr Pathobiol Rep.* 2017;5(1):23-34.
28. Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research?. *Oncogene.* 2012;31(43):4577-4587.
29. Du Toit A. Non-coding RNA: RNA stability control by Pol II. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(3):128.
30. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome [published correction appears in *Science.* 2006 Mar 24;311(5768):1713]. *Science.* 2005;309(5740):1559-1563.
31. Sati S, Ghosh S, Jain V, Scaria V, Sengupta S. Genome-wide analysis reveals distinct patterns of epigenetic features in long non-coding RNA loci. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(20):10018-10031.
32. Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, et al. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res.* 2013;23(9):1446-1461.
33. Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics.* 2013;193(3):651-669.
34. Ponting CP, Belgard TG. Transcribed dark matter: meaning or myth?. *Hum Mol Genet.* 2010;19(R2):R162-R168.
35. Bao MH, Szeto V, Yang BB, Zhu SZ, Sun HS, Feng ZP. Long non-coding RNAs in ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2018;9(3):281.
36. Ghosal S, Das S, Chakrabarti J. Long noncoding RNAs: new players in the molecular mechanism for maintenance and differentiation of pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev.* 2013;22(16):2240-2253.
37. Tian H, Lian R, Li Y. et al. AKT-induced lncRNA VAL promotes EMT-independent metastasis through diminishing Trim16-dependent Vimentin degradation. *Nat Commun* 11, 5127 (2020).
38. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904–914.
39. Wang K., Yang Y, Liu B. *et al.* A long noncoding RNA maintains active chromatin to *Biosaúde, Londrina, v. 23, n. 2, 2021*

coordinate homeotic gene expression. *Nature* 472, 120–124 (2011).

40. Mariner PD, Walters RD, Espinoza CA, et al. Human Alu RNA is a modular transacting repressor of mRNA transcription during heat shock. *Mol Cell*. 2008;29(4):499-509.

41. Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways. *Cancer Cell*. 2016;29(4):452-463.

42. Liu, L., Wang, Q., Qiu, Z. *et al.* Noncoding RNAs: the shot callers in tumor immune escape. *Sig Transduct Target Ther* 5, 102 (2020).

43. Han W, Fu X, Xie J, et al. MiR-26a enhances autophagy to protect against ethanol-induced acute liver injury. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(9):1045-1055.

44. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*. 2018;172(3):393-407.

45. Dykes IM, Emanuelli C. Transcriptional and Post-transcriptional Gene Regulation by Long Non-coding RNA. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2017;15(3):177-186.

46. Liu Y, Zhao J, Zhang W, et al. lncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate p21 expression in stomach cancer. *Sci Rep*. 2015; 5:10159.

47. Bartonicek N, Maag JLV, Dinger ME. Long noncoding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements. *Molecular Cancer* (2016) 15:43.

48. Ding Q, Mo F, Cai X, et al. LncRNA CRNDE is activated by SP1 and promotes osteosarcoma proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2020;121(5-6):3358-3371.

49. Li H, Jiang X, Niu X. Long Non-Coding RNA Reprogramming (ROR) Promotes Cell Proliferation in Colorectal Cancer via Affecting P53. *Med Sci Monit*. 2017;23:919-928.

50. Gu P, Chen X, Xie R, et al. lncRNA HOXD-AS1 Regulates Proliferation and Chemo-Resistance of Castration-Resistant Prostate Cancer via Recruiting WDR5. *Mol Ther*. 2017;25(8):1959-1973.

51. Shi L, Hong X, Ba L, et al. Long non-coding RNA ZNFX1-AS1 promotes the tumor progression and metastasis of colorectal cancer by acting as a competing endogenous RNA of miR-144 to regulate EZH2 expression. *Cell Death Dis*. 2019;10(3):150.

52. Wang Y, Li D, Lu J. *et al.* Long noncoding RNA TTN-AS1 facilitates tumorigenesis and metastasis by maintaining TTN expression in skin cutaneous melanoma. *Cell Death Dis* 11, 664 (2020).

53. Tang, D., Luo, Y., Jiang, Y. *et al.* LncRNA KCNQ1OT1 activated by c-Myc promotes cell proliferation via interacting with FUS to stabilize MAP3K1 in acute promyelocytic leukemia. *Cell Death Dis* 12, 795 (2021).

54. Liang Y, Song X, Li Y, et al. A novel long non-coding RNA-PRLB acts as a tumor promoter through regulating miR-4766-5p/SIRT1 axis in breast cancer. *Cell Death Dis*. 2018;9(5):563.

55. Teng L, Feng YC, Guo ST, et al. The pan-cancer lncRNA PLANE regulates an alternative splicing program to promote cancer pathogenesis. *Nat Commun.* 2021;12(1):3734.
56. Hu R, Bi R, Jiang L, et al. LncRNA RP11-465B22.8 triggers esophageal cancer progression by targeting miR-765/KLK4 axis. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):262.
57. Sage AP, Ng KW, Marshall EA. *et al.* Assessment of long non-coding RNA expression reveals novel mediators of the lung tumour immune response. *Sci Rep* 10, 16945 (2020).
58. Wang J, Zhang KY, Liu SM, Sen S. Tumor-associated circulating microRNAs as biomarkers of cancer. *Molecules.* 2014;19(2):1912-1938.
59. Xu W, Zhou G, Wang H, et al. Circulating lncRNA SNHG11 as a novel biomarker for early diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2020;146(10):2901- 2912.
60. Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res.* 2017;77(15):3965-3981.
61. Zhang, Dairong & Du, Dan & Yi, Sisi & Li, Xiaofeng. (2020). LncRNA PCAT6: A potential biomarker for diagnosis and prognosis of bladder cancer. *Annals of Diagnostic Pathology.* 49. 151642.
62. Arun G, Diermeier SD, Spector DL. Therapeutic Targeting of Long Non-Coding RNAs in Cancer. *Trends Mol Med.* 2018;24(3):257-277.
63. Li G, Zhang Y, Mao J, et al. lncRNA TUC338 is a potential diagnostic biomarker for bladder cancer. *J Cell Biochem.* 2019;120(10):18014-18019.
64. Zhang G, Chi N, Lu Q, Zhu D, Zhuang Y. LncRNA PTCSC3 Is a Biomarker for the Treatment and Prognosis of Gastric Cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2020;35(1):77- 81.
65. Tamang S, Acharya V, Roy D, et al. SNHG12: An LncRNA as a Potential Therapeutic Target and Biomarker for Human Cancer. *Front Oncol.* 2019; 9:901.