Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Identification of the effect of lncRNA MT1JP on cell proliferation, migration, and apoptosis in lung cancer cells

Nooshin Samimi [1], Abbas Doosti [2*], Abbas Mirzaei [1,3]

[1] Dept of Biology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[2] Biotechnology Research Center, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[3] Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Research Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 02 October 2022
Revised: 28 November 2022
Accepted: 05 December 2022
Published Online:12 September 2023

**** Correspondence to:***
Abbas Doosti
Biotechnology Research Center, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
Email:
bio.gene84@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Cancer is a complex disease in which gene expression changes. This study was conducted with the aim of investigating the effects of MT1JP lncRNA in controlling lung cancer cells.

Material & Methods: TC-1 [JHU-1] cells were transfected with pcDNA3.1(+)-MT1JP, Plko.1-EGFP-PURO-siRNA and empty plasmids, and the expression of MT1JP gene and siRNA fragment was confirmed by RT-PCR reaction. The role of MT1JP in migration was investigated by scratch assay and apoptosis by flow cytometry. The expression change of candidate genes involved in apoptosis and cell proliferation (Bim, AKT, Bax and Bcl-2) was evaluated by q-PCR reaction.

Findings: The results showed that the expression of Bim gene showed a significant increase in the presence of high expression of MT1JP, while the expression of Bim gene decreased significantly with silencing of MT1JP by siRNA. The expression of Bax and Bcl-2 genes showed a significant increase and decrease, respectively, in the presence of high expression of MT1JP. In the cells transfected with pcDNA3.1(+)-MT1JP, the AKT gene showed a decrease in expression, and on the other hand, in the cells transfected with siRNA, the AKT gene had a significant increase in expression ($p < 0.05$). Also, the scratch assay results showed that MT1JP lncRNA has an inhibitory role on cell migration. Flow cytometry data showed that transfection by pCDNA3.1(+)-MT1JP could increase cell apoptosis levels.

Discussion & Conclusion: The present study showed that lncRNA MT1JP inhibits cell proliferation and migration and at the same time increases apoptosis of TC-1 [JHU-1] cells. This study may help improve our understanding of lung cancer; however further studies are needed.

Keywords: lung cancer, MT1JP, TC-1 cell [JHU-1], q-PCR, apoptosis

➢ **How to cite this paper**
Samimi N, Doosti A, Mirzaei A. Identification of the effect of lncRNA MT1JP on cell proliferation, migration, and apoptosis in lung cancer cells. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2023;31(3): 97-109.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

© The Author(s) Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

شناسایی تاثیر lncRNA MT1JP بر تکثیر، مهاجرت و آپوپتوز سلولی در سلول‌های سرطان ریه

نوشین صمیمی [۱]، عباس دوستی [۲*]، سید عباس میرزایی [۱،۳]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
[۲] مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
[۳] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۰
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۱۴
تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۶/۲۱

نویسنده مسئول:
عباس دوستی
مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
Email:
bio.gene84@gmail.com

چکیده

مقدمه: سرطان بیماری پیچیده‌ای است که در آن بیان ژن‌ها تغییر می‌کند. این مطالعه با هدف بررسی تأثیرات MT1JP lncRNA در کنترل سلول‌های سرطان ریه انجام شده است.

مواد و روش‌ها: سلول‌های TC-1[JHU-1] با پلاسمیدهای pcDNA3.1(+)-MT1JP، Plko.1-EGFP-PURO-siRNA و پلاسمید خالی ترنسفکت شدند و بیان ژن MT1JP و قطعه siRNA توسط واکنش RT-PCR تأیید گردید. نقش MT1JP در مهاجرت توسط آزمون سنجش خراش و آپوپتوز توسط فلوسیتومتری بررسی شد. تغییر بیان ژن‌های کاندید دخیل در آپوپتوز و تکثیر سلولی (Bim، AKT، Bax و Bcl-2) توسط واکنش q-PCR ارزیابی شد.

یافته‌های پژوهش: نتایج نشان داد که بیان ژن Bim در حضور بیان بالای MT1JP، افزایش معنی‌داری را نشان داد در صورتیکه با خاموش‌سازی MT1JP توسط siRNA، بیان ژن Bim به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 در حضور بیان بالای MT1JP به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری را نشان دادند. در سلول‌های ترنسفکت شده با pcDNA3.1(+)-MT1JP، ژن AKT کاهش بیان را نشان داد و در مقابل در سلول‌های ترنسفکت شده با siRNA، ژن AKT افزایش بیان معنی‌داری داشت ($p < ۰/۰۵$). همچنین نتایج سنجش خراش نشان داد که MT1JP lncRNA نقش بازدارندگی بر مهاجرت سلولی دارد. داده‌های فلوسایتومتری نشان داد که ترانسفکشن توسط pCDNA3.1 (+) -MT1JP می‌تواند سطوح آپوپتوز سلولی را افزایش دهد.

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که MT1JP lncRNA باعث مهار تکثیر و مهاجرت سلولی و در عین حال سبب افزایش آپوپتوز سلول‌های TC-1[JHU-1] می‌شود. این مطالعه ممکن است به بهبود درک ما از سرطان ریه کمک کند، با این حال نیازمند مطالعات تکمیلی است.

واژه‌های کلیدی: سرطان ریه، MT1JP، سلول TC-1[JHU-1]، q-PCR، آپوپتوزیز

استناد: صمیمی، نوشین؛ دوستی، عباس؛ میرزایی، سیدعباس. شناسایی تاثیر MT1JP lncRNA بر تکثیر، مهاجرت و آپوپتوز سلولی در سلول‌های سرطان ریه. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شهریور ۱۴۰۲؛۳۱(۳): ۱۰۹-۹۷.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

CC BY NC

مقدمه

سرطان ریه در واقع سرطان انسان مدرن است زیرا تا قبل از قرن بیست و یکم تنها چند مورد ابتلا از آن مشاهده شد، درحالی که در اواسط قرن بیستم احتمالاً با توجه به افزایش مصرف دخانیات، جهان را تحت تأثیر قرار داد (۱). سرطان ریه یک علت اصلی مرگ ناشی از سرطان محسوب می‌شود، زیرا اکثریت سرطان-های ریه غیر قابل جراحی هستند (۲). به دلیل تغییر در سبک زندگی و افزایش آلودگی محیط زیست، سرطان ریه به یکی از تومورهای بدخیم با رشد سریع در سراسر جهان تبدیل شده است و آمارها مرگ و میر فراوانی را نشان داده است. مطالعات نشان می‌دهد که استعمال دخانیات، آلودگی محیط زیست و بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی همگی از عوامل خطر ابتلا به سرطان ریه هستند (۳، ۴). سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) تقریباً ۸۰ درصد کل موارد سرطان ریه را تشکیل می‌دهد (۵). تقریباً در ۷۰ درصد بیماران مبتلا تا زمانی که سرطان به مرحله پیشرفته برسد، تشخیص داده نمی‌شود و با وجود انجام پرتودرمانی، شیمی-درمانی و درمان مولکولی، بقای این بیماران همچنان کم است (۶). همان‌طور که عنوان شد سرطان ریه علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در سراسر جهان است و ۱۵ درصد مبتلایان پس از ۵ سال جان خود را از دست می‌دهند (۷). پیچیدگی مکانیسم‌های بیماری‌زای درگیر به این معنی است که طراحی درمان‌های موثر دشوار است. بنابراین، درک عمیق‌تری از مسیرهای مولکولی زمینه‌ساز چنین بدخیمی‌هایی ضروری است (۸، ۹). سرطان دارای چندین علامت مشخصه بدخیم است که به دلیل بی‌نظمی شبکه‌های سیگنالینگ (حاصل از اختلال در عملکرد ژن‌های حیاتی) در فرآیندهای سلولی ایجاد می‌شود (۱۰). اخیراً بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی RNA های طولانی غیر رمزگذار (lncRNA) در عملکرد سلول‌های سرطانی مطرح است که عمدتاً از طریق تنظیم آنکوژن‌ها یا ژن‌های سرکوب کننده تومور می‌باشد (۱۱-۱۴). علاوه بر این، تعداد بی‌شماری از مطالعات رابطه بین lncRNAها و NSCLC را برجسته کردند و نشان دادند که lncRNA ها می‌توانند نقش مهمی در تعدیل پیشرفت بدخیمی ایفا کنند (۱۵، ۱۶).

MT1JP یک lncRNA است که بر روی کروموزوم شماره ۱۶ واقع شده و به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور معرفی شده است که سطح بیان P53 را تنظیم می‌کند. علاوه بر این لوکوس MT1JP با چند جزیره CPG، SNp ها و همچنین دسته‌ای از جایگاه‌های حساس به آنزیم‌های DNase مرتبط است. مطالعات نشان داده است که MT1JP در بافت توموری نسبت به بافت طبیعی کاهش بیان دارد، اما نقش MT1JP همچنان در سرطان ریه ناشناخته باقی مانده است (۱۷). هدف از این مطالعه شناسایی اثر افزایش بیان MT1JP در مهاجرت، آپوپتوز و تغییر بیان ژن‌های دخیل در مسیر آپوپتوز بود.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر کار با رده سلولی انجام شد و مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری نویسنده اول با کد اخلاق IR.IAU.SHK.REC.1401.038 می‌باشد.

تهیه پلاسمید

در این تحقیق سه پلاسمید مورد استفاده قرار گرفت. پلاسمید نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP حامل ژن MT1JP، پلاسمید نوترکیب Plko.1-EGFP-PURO-siRNA حامل siRNA مناسب جهت خاموش کردن بیان ژن MT1JP و پلاسمید خالی pcDNA3.1(+) به عنوان کنترل. تمام پلاسمیدها از شرکت Generay Biotechnology (شانگهای، چین) تهیه گردید.

پلاسمید pcDNA3.1(+)-MT1JP دارای پروموتر یوکاریوتی است که اجازه بیان ژن را در سلول‌های پستانداران می‌دهد. ژن MT1JP با اندازه ۴۲۰ جفت باز در جایگاه برش دو آنزیم BamHI وXhoI کلون شد. همچنین این پلاسمید حاوی ژن مقاومت به کانامایسین، آمپیسیلین و نئومایسین برای انتخاب سلول‌های E. coli و پستانداران است. پلاسمید Plko.1-EGFP-PURO-siRNA حاوی قطعه siRNA با اندازه ۴۷ جفت باز در جایگاه برش دو آنزیم AgeI و EcoRI کلون شد. صحت ساخت پلاسمیدها با استفاده از توالی‌یابی DNA و هضم آنزیمی توسط شرکت سازنده تأیید شد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

تکثیر پلاسمید

باکتری E. coli سویه TOP10 از انستیتو پاستور ایران (تهران، ایران) خریداری و در محیط کشت Luria-Bertani (LB) (سیگما) کشت داده شد. سپس به مدت یک شب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور شیکردار (۱۸۰ دور در دقیقه) انکوبه گردید. پلاسمیدهای نوترکیب نامبرده و پلاسمید خالی با استفاده از روش کلرید کلسیم و شوک حرارتی (۴۲ درجه سانتی‌گراد برای ۹۰ ثانیه) به درون سلول‌های باکتریایی ترانسفورم شدند. کلنی‌های ترانسفورم شده در محیط کشت LB آگار (سیگما)، حاوی آمپیسیلین (۳۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) رشد کردند و انتخاب شدند. صحت انجام ترانسفورماسیون با استفاده از روش PCR به کمک پرایمرهای اختصاصی تأیید شد. کلنی‌های ترانسفورم شده در ۵ میلی‌لیتر محیط کشت LB Broth حاوی آمپیسیلین در انکوباتور شیکردار (۱۸۰ دور در دقیقه) به مدت یک شب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد کشت شدند (۱۸). DNA پلاسمیدی با استفاده از کیت استخراج پلاسمید (فیورجین، تایوان) طبق دستورالعمل کیت خالص سازی شد. کیفیت پلاسمیدهای استخراج شده توسط نانودراپ (ترموساینتیفیک ۲۰۰۰، آمریکا) در طول موج ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر اندازه گیری شد. صحت پلاسمیدهای استخراج شده توسط واکنش PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (MT1JP و قطعه siRNA) تأیید شدند. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز و جدا شدند. تصویر ژل با استفاده از نور UV پس از رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید (۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) مشخص شد.

تکثیر ژن

پرایمرهای اختصاصی (جدول شماره ۱) توسط نرم افزار Gene Runner نسخه ۳/۰۵ طراحی شده و توالی‌های پرایمرها در پایگاه داده NCBI (National Center for Biotechnology Information)، BLAST (the Basic Local Alignment Search Tool) گردید. واکنش PCR در حجم 25 µL انجام شد که شامل ۵۰ نانوگرم از پلاسمید نوترکیب استخراج شده، بافر PCR (1x)، 1 µl از هر کدام از پرایمرهای(10 µM) F / R، 2/0 mM از dNTP ها، 2 mM از MgCl2 و ۱ واحد از آنزیم DNA Taq polymerase (سیناژن، ایران) برای هر واکنش، انجام شد. برنامه دمایی واکنش به شرح زیر تنظیم شد: یک مرحله دناتوراسیون اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و به دنبال آن ۳۵ چرخه شامل ۱ دقیقه دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۱ دقیقه دمای اتصال پرایمر ۶۰ درجه سانتی‌گراد، مرحله طویل‌سازی به مدت ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و مرحله نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد در کنار DNA مارکر ۱ kb (ترموفیشر، امریکا) الکتروفورز شدند.

جدول شماره ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده

نام ژن	توالی پرایمر
GAPDH	F: 5’- GCCAAAAGGGTCATCATCTCTCTGC -3’ R: 5’- GGTCACGAGTCCTTCCACGATAC -3’
MT1JP	F: 5’-GCAAAGGGACGTCGGAGA-3 R: 5’-TCCAGGTTGTGCAGGTTGTT-3’
Bim	F: 5’-TGCAGTTGCTTCAGTACCCATAAT-3’ R: 5’-ATCCCCGTGTACTTTCCCATCATAAT-3’
AKT	F: 5’-TGGGGAAGATTGGGAAAGGC-3’ R: 5’- TCGCCCATTGGCTACATCTC-3’
Bax	F: 5’- AGGTCTTTTTCCGAGTGGCAGC -3’ R: 5’- GCGTCCCAAAGTAGGAGAGGAG -3’

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

F: 5’- GACGACTTCTCCCGCCGCTAC -3’ R: 5’- CGGTTCAGGTACTCAGTCATCCAC -3’	Bcl-2
F: 5’- TCGACTGGGACTTCAAGTAGACG-3’ R: 5’- CCAAAGTGGATCTCTGCTGTCCC-3’	siRNA

کشت سلولی

رده سلولی TC-1[JHU-1](NCBICode: C569) از انستیتو پاستور ایران (تهران، ایران) خریداری شد و در فلاسک کشت بافت T25 حاوی محیط RPMI 1640 (بیوایده، تهران، ایران) غنی شده با ۱۰ درصد سرم گاوی جنین (FBS، بیوایده، تهران، ایران) و ۱۰۰ واحد آنتی‌بیوتیک پنی سیلین /استرپتومایسین در هر ۱ میلی‌لیتر کشت شد. فلاسک در انکوباتور در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۵٪ CO2 تا زمانی که سلول‌ها به تراکم ۷۰–۸۰ درصد برسند، انکوبه شد. در مجموع سه گروه سلولی مورد بررسی قرار گرفتند: TC-1[JHU-1] ترنسفکت شده با پلاسمید pcDNA3.1(+)-MT1JP، سلول TC-1[JHU-1] ترنسفکت شده با پلاسمید Plko.1-EGFP-PURO-siRNA و سلول‌های TC-1[JHU-1] ترنسفکت شده با پلاسمید خالی. سلول‌ها با استفاده از لیپوفکتامین ۲۰۰۰ (اینویتروژن) با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده با پلاسمیدهای نامبرده ترانسفکت شدند. به‌طور خلاصه،۱۰۶ × ۰/۳ سلول در خانه‌های پلیت ۶ خانه کشت شدند. پس از ۲۴ ساعت (هنگامی که سلول‌ها به تراکم۵۰–۷۵ درصد رسیدند) مخلوط حجمی لیپوفتکتامین ۲۰۰۰ (۷/۵ میلی گرم در هر چاهک) و پلاسمید (۲/۵ میلی گرم در هر چاهک) در حجم نهایی 300 µL از محیط کشت RPMI (بدون آنتی‌بیوتیک و FBS) به سلول‌ها افزوده شد. پلیت کشت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با ۵٪ CO2 به مدت ۴ ساعت انکوبه شده، سپس FBS به چاهک‌ها اضافه شد و پلیت کشت مجدد به مدت ۲۴ ساعت در همان شرایط انکوبه شد. محیط کشت حاوی ۴۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر نئومایسین برای غربالگری سلول‌های ترانسفکت شده از غیر ترانسفکت شده اضافه شد و به مدت ۷۲ ساعت سلول‌ها انکوبه شدند. سرانجام، سلول‌های هر گروه با استفاده از ۰/۲۵ درصد آنزیم Trypsin-EDTA (اینویتروژن) جدا شده و در محیط کشت با ۱۰٪ FBS کشت شدند.

تست فلوسایتومتری

برای بررسی اثرات پلاسمیدهای نوترکیب (Plko.1-EGFP-PURO-siRNA و pcDNA3.1(+)-MT1JP) و پلاسمید خالی بر روی آپوپتوز سلول‌های TC-1[JHU-1]، فلوسیتومتری با استفاده از کیت تشخیص آپوپتوز FITC Annexin V (BD Biosciences Cat #556547) انجام شد. به طور خلاصه، تعداد ۱۰۵ × ۳ از هر گروه سلول ترانسفکت شده (با پلاسمیدهای Plko.1-EGFP-PURO-siRNA، pcDNA3.1(+)-MT1JP و پلاسمید خالی) کشت داده شد. سلول‌ها دو مرتبه با PBS سرد (۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن) شستشو داده شدند و مجدداً در معرض بافر اتصال (binding buffer) قرار داده شدند. سپس فلورسئین ایزوتیوسیانات (FITC) و فسفاتیدیل سرین (PI) طبق دستورالعمل کیت اضافه شدند، سلول‌ها به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه شدند و آنالیز سیتومتری آپوپتوز انجام شد.

سنجش خراش

سلول‌ها در پلیت ۶ خانه با تراکم ۱۰۵ × ۸ سلول در هر چاهک کشت داده شدند و میزان ۲ میلی‌لیتر محیط RPMI حاوی ۱۰ درصد FBS به سلول‌ها اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. به کمک یک سرسمپلر یک خط مستقیم در تک لایه سلولی خراشیده شد. سلول‌ها سه بار با PBS شسته شدند و با محیط RPMI بدون سرم کشت شدند. در زمان ایجاد خراش و بعد از ۱۲ و ۲۴ ساعت از انکوبه شدن، سلول‌ها مشاهده و تصویر آن‌ها ثبت گردید.

Reverse transcriptase PCR (RT-PCR)

RNA تام سلولی از سلول‌های ترنسفکت شده توسط کیت استخراج RNA (RNX-plus، سیناکلون، تهران، ایران) طبق دستورالعمل کیت استخراج شد. کیفیت RNA استخراج شده به وسیله نانودراپ (ترموساینتیفیک، امریکا) در طول

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

موج ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. پس از انجام DNase Treatment به منظور غیرفعال شدن آنزیم DNase، نمونه موجود به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۵ درجه‌ی سلسیوس گرمادهی شد. از EDTA (1 µl از 25 mM) جهت محافظت از RNA در دمای بالا استفاده شد. سپس، ۱ میکروگرم از RNA تام سلولی استخراج شده از هر گروه، ۱ میکرولیتر از oligoDt و (50 µM) random hexamer جهت سنتز cDNA طبق دستورالعمل کیت استفاده شد. cDNA سنتز شده جهت واکنش RT-PCR و Real time PCR استفاده شد. واکنش RT-PCR جهت بررسی بیان شدن ژن MT1JP در سلول‌های ترنسفکت شده مورد استفاده قرار گرفت (به عنوان جایگزین اقتصادی روش وسترن بلاتینگ). محصولات نهایی با ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شدند.

q-PCR

از روش q-PCR برای ارزیابی تغییرات بیان ژن‌های سلول‌های ترنسفورم شده با پلاسمید pcDNA3.1(+)- MT1JP و Plko.1-EGFP-PURO-siRNA در مقایسه با سلول‌های ترنسفورم شده با وکتور خالی استفاده شد. جزئیات پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۱ ذکر شده است. ژن GAPDH به عنوان ژن مرجع داخلی استفاده شد. cDNA هر گروه در رقت سریال‌های ۱:۵، ۱:۲۵، ۱:۱۲۵ و ۱:۳۱۲۵ تهیه گردید. حجم نهایی برای هر واکنش13 µL بود که حاوی1 µL از هرcDNA نمونه (۵۰ نانوگرم)، ۶/۵ میکرولیترSYBR green (یکتا تجهیز آزما ، تهران ، ایران)، ۰/۵ میکرولیتر از هر دو پرایمرهای F/R و ۴/۵ میکرولیتر آب مقطر بود. همه واکنش‌ها به صورت تکرار سه‌تایی انجام شدند. برای هر واکنش q-PCR برنامه دمایی زیر انجام شد: ۳ دقیقه دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۴۰ چرخه شامل ۳۰ ثانیه دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه دمای اتصال پرایمر در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد و ۳۰ ثانیه طویل سازی دردمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد. در نهایت، منحنی ذوب با افزایش دما از ۷۲ درجه سانتی‌گراد به ۹۵ درجه سانتی‌گراد (۱ درجه سانتی‌گراد در ثانیه) رسم شد. جهت محاسبه بیان ژن ، چرخه‌های آستانه (CT) توسط نرم افزار Rotor-Gene Real-time analysis نسخه شماره ۶ رسم شد. تغییرات نسبی بیان mRNA ها توسط روش لیواکDDCt۲ با مقایسه هر ژن هدف و ژن مرجع ارزیابی شد.

با استفاده از نرم افزار GraphPad Prismو آزمون‌های آماری t بیان ژن‌ها بررسی و مقایسه شد. اگر ۰/۰۵ ≥ P- Value باشد، تفاوت داده‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار محسوب می‌شد.

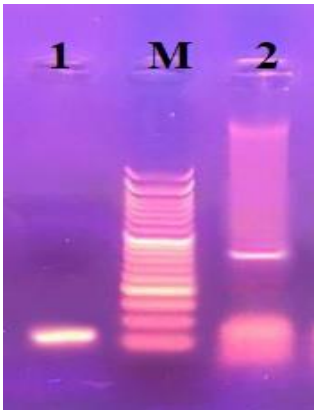
یافته های پژوهش

تایید پلاسمید و ترنسفکشن سلولی

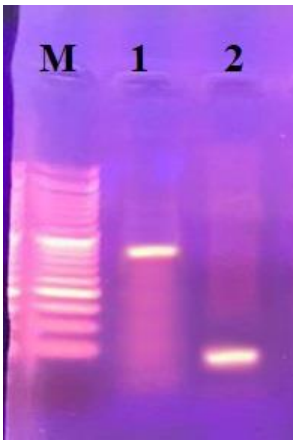
صحت سنتز پلاسمیدها توسط شرکت سازنده با استفاده از توالی‌یابی DNA و هضم آنزیمی تأیید شد. پس از انتقال پلاسمید نوترکیب بهE. coli سویه TOP10، صحت ورود پلاسمید توسط کشت کلنی‌ها بر روی آمپیسیلین و سپس با استفاده از واکنشPCR برای ژن MT1JP و قطعه siRNA ارزیابی شد (شکل شماره ۱) و نتایج نشان داد که پلاسمیدها با موفقیت وارد سلول میزبان شدند.

رده سلولی TC-1[JHU-1]با پلاسمیدهای نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP، Plko.1-EGFP-PURO-siRNA و پلاسمید خالی به طور جداگانه ترانسفکت شدند (هر پلاسمید به طور جداگانه در یک گروه از سلول‌ها ترنسفکت شد). پس از ترنسفکشن، سلول‌هایی که پلاسمید حاوی ژن MT1JP را دریافت کردند در غلظت 600 µg/mL آنتی‌بیوتیک نئومایسین و سلول‌هایی که پلاسمید siRNA را دریافت کردند در غلظت ۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک پرومایسین زنده ماندند. پس از اینکه سلول‌ها در محیط حاوی آنتی‌بیوتیک رشد و تکثیر انجام دادند، RNA تام استخراج گردید و cDNA سنتز شد. سرانجام محصولات RT-PCR (جهت تأیید بیان قطعات ژنی ترنسفکت شده) بر روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شدند و نتیجه قطعات ۴۰۸ جفت بازی برای ژن MT1JP و ۴۷ جفت بازی برای قطعه siRNA را نشان داد (شکل شماره ۲).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]



شکل شماره ۱. تایج واکنش PCR برای ژن MT1JP و قطعه siRNA بر روی پلاسمید استخراج شده از سلول‌های E.coli. چاهک شماره ۱ واکنش PCR بر روی پلاسمید حاوی siRNA با اندازه ۴۷ جفت باز، چاهک شماره ۲ واکنش PCR بر روی پلاسمید حاوی MT1JP با اندازه ۴۰۸ جفت باز و M مارکر ۵۰ جفت بازی.

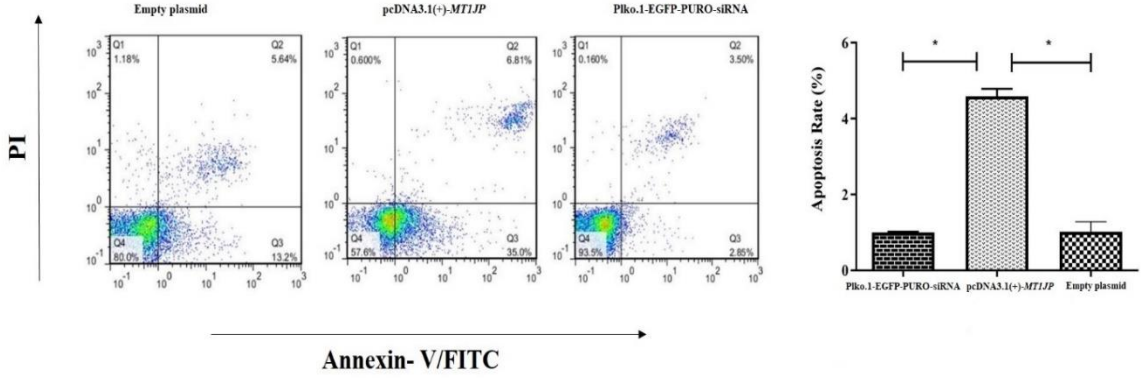


شکل شماره ۲. نتایج واکنش RT-PCR برای ژن MT1JP و قطعه siRNA بر روی cDNA حاصل از سلول‌های [TC-1[JHU-1 ترنسفکت شده. چاهک شماره ۱ باند ۴۰۸ جفت بازی ژن MT1JP بر روی cDNA سلول ترنسفکت شده با پلاسمید نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP، چاهک شماره ۲ باند ۴۷ جفت بازی ژن siRNA بر روی cDNA سلول ترنسفکت شده با پلاسمید Plko.1-EGFP-PURO-siRNA نوترکیب و M مارکر ۵۰ جفت بازی.

نتایج بررسی آپوپتوز

طبق شکل شماره **۳**، نتایج فلوسایتومتری نشان داد که در سلول‌های ترنسفکت شده با وکتورهای نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با سلول‌هایی که با وکتور siRNA ترانسفورم شده‌اند، میزان آپوپتوز به طور معنی‌داری افزایش داشته است ($p < ۰/۰۵$). در سلول‌های TC-1[JHU-1] ترانسفکت شده با وکتور pcDNA3.1(+)-MT1JP، میزان آپوپتوز اولیه **۳۱/۶۵** درصد (در مقابل **۳/۵** ٪ در گروه ترانسفکت شده با وکتور siRNA) و آپوپتوز ثانویه **۱۹/۶۱**درصد (در مقابل **۳/۹۰** ٪ در گروه ترانسفکت شده با وکتور siRNA) مشاهده شد. در صورتی‌که میزان نکروز در هر گروه بسیار ناچیز گزارش شد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

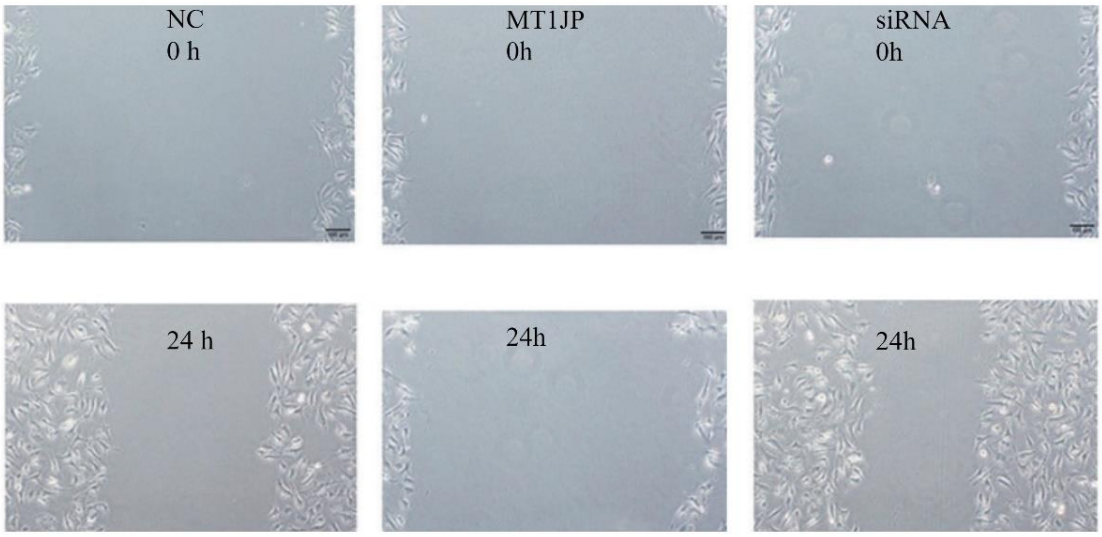


شکل شماره ۳. نتایج آپوپتوز حاصل از pcDNA3.1(+)-MT1JP و Plko.1-EGFP-PURO-siRNA. تشخیص آپوپتوز و نکروز سلولی با استفاده از کیت تشخیص FITC Annexin V apoptosis.

Q1: درصد سلول‌های نکروز، Q2: درصد سلول‌ها در آپوپتوز ثانویه، Q3: درصد سلول‌ها در آپوپتوز اولیه، Q4: درصد سلول‌های زنده.

نتایج مربوط به مهاجرت

تست ترمیم خراش و میزان بسته شدن شکاف رایج‌ترین معیاری است که برای اندازه‌گیری مهاجرت سلولی استفاده می‌شود. تصاویر در لحظه ایجاد خراش ثبت شد، سپس ۲۴ ساعت سلول‌ها درون انکوباتور قرار داده شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت مجدد از سلول‌ها تصویر برداری صورت گرفت. مقایسه تصاویر نشان دهنده تغییر در ناحیه شکاف بود که این تغییر می‌تواند هم تحت تأثیر مهاجرت سلولی و هم تکثیر سلولی باشد. در این آزمایش سلول‌های تیمار شده با وکتور حاوی Plko.1-EGFP-PURO-siRNA پس از گذشت ۲۴ ساعت، سرعت تکثیر و مهاجرت سلولی بالاتری را نشان دادند. در مقابل سلول‌های ترنسفکت شده با وکتور حاوی MT1JP، نرخ مهاجرت و تکثیر سلولی اندکی را نشان دادند (شکل شماره ۴).



شکل شماره ٤. نتایج تست ترمیم خراش. بیان بیش از حد lncRNA MT1JP مهاجرت سلول‌های [TC-1[JHU-1 را مهار می‌کند.

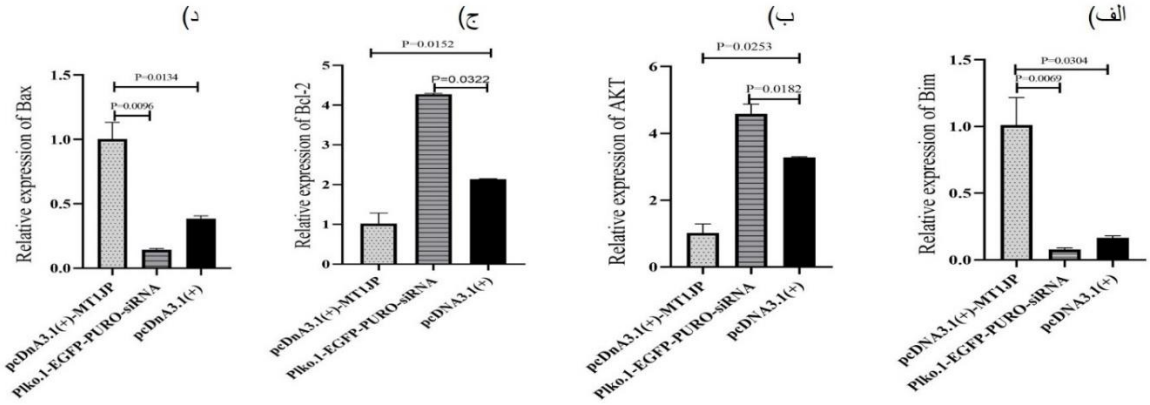
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

نتایج واکنش q-PCR

بیان mRNA ژن‌های Bim، AKT، Bax و Bcl-2 توسط ژنGAPDH (به عنوان ژن خانه‌دار) نرمال شد و در سلول‌های [TC-1[JHU-1 ترنسفکت شده با پلاسمیدهای نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP، siRNA و پلاسمید خالی بررسی شد. ژن Bim در سلول‌های [TC-1[JHU-1 ترنسفکت شده با پلاسمید نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید خالی افزایش بیان معنی‌داری را نشان داد(p =۰/۰۳۰۴). در صورتی‌که همین ژن در سلول‌های [TC-1[JHU-1 ترنسفکت شده با پلاسمید Plko.1-EGFP-PURO-siRNA در مقایسه با سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید خالی کاهش بیان معنی‌داری را نشان داد (p =۰/۰۰۶۹) (شکل شماره ۵- الف).

یافته‌ها نشان داد که ژن AKT در سلول‌های TC-1[JHU-1] ترنسفکت شده با پلاسمید نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید خالی کاهش بیان معنی‌داری را داشته است (p =۰/۰۱۰۹). در صورتی‌که ژن AKT در سلول‌های TC-1[JHU-1] ترنسفکت شده با پلاسمید Plko.1-EGFP-PURO-siRNA در مقایسه با سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید خالی افزایش بیان معنی‌داری را نشان داده است (p =۰/۰۱۸۲) (شکل شماره ۵- ب).

در این مطالعه بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 به عنوان ژن‌های دخیل در فرآیند آپوپتوز نیز بررسی شد. نتایج نشان داد که ژن Bax به عنوان یک ژن پروآپوپتوتیک در سلول‌های [TC-1[JHU-1 ترنسفکت شده با پلاسمید نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید حاوی siRNA افزایش بیان معنی‌داری داشته است (p =۰/۰۰۶۹)(شکل شماره ۵- ج). در صورتی‌که ژن Bcl-2 به عنوان یک آنکوژن، در سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید Plko.1-EGFP-PURO-siRNA کاهش بیان معنی‌داری (p۰/۰۱۰۹ =) را نشان داد (شکل شماره ۵- د).



شکل شماره ۵. الف) تغییر بیان ژن Bim. بیان ژن Bim در سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با پلاسمید خالیافزایش بیان و در سلول‌های ترنسفکت شده با siRNA در مقایسه با پلاسمید خالی کاهش بیان معنی‌داری را نشان داد (p < ۰/۰۵). ب) تغییر بیان ژن AKT.. بیان ژن AKT در سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با پلاسمید خالیکاهش بیان و در سلول‌های ترنسفکت شده با siRNA در مقایسه با پلاسمید خالی افزایش بیان معنی‌داری را نشان داد (p < ۰/۰۵). ج) تغییر بیان ژن‌های Bcl-2. بیان ژن Bcl-2 در سلول-های ترنسفکت شده با پلاسمید pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با پلاسمید خالیکاهش بیان و در سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید حاوی siRNA در مقایسه با پلاسمید خالی افزایش بیان معنی‌داری را نشان داد (p < ۰/۰۵). د) تغییر بیان ژن Bax. بیان ژن Bax در سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با پلاسمید خالی افزایش بیان و در سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید حاوی siRNA در مقایسه با پلاسمید خالی کاهش بیان معنی‌داری را نشان داد(p < ۰/۰۵).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه سرطان یکی از علل عمده مرگ و میر در جوامع بشری است (۱۹). سرطان، بیماری پیچیده‌ای است که بیان ژن در آن به صورت نامتعادل انجام می‌پذیرد. شواهد نشان داده‌اند که بخش چشم‌گیری از عامل‌های مستعد کننده به سرطان را نمی‌توان به تغییر در توالی‌های کدکننده پروتئین نسبت داد. شناسایی شمار زیادی ازlncRNAها در انسان، به پرده برداری از جایگاه این مولکول‌ها در آسیب‌شناسی سرطان و نقش آن‌ها به عنوان اجزای مهم در توموزایی کمک شایانی نموده است (۲۰). در حال حاضر در درمان سرطان، شیمی درمانی به دلیل اثر بخشی آن در کشتن سلول‌های بدخیم مورد استفاده قرار می‌گیرد اما از سویی عوارض جانبی آن از جمله اثر بر روی سلول‌های طبیعی، شروع مقاومت دارویی و عود مجدد بدخیمی از محدودیت‌های شیمی درمانی است. برای غلبه بر این محدودیت‌ها روش‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است (۲۱).

lncRNA ها در سال‌های اخیر توجهات زیادی را به خود جلب کرده‌اند. به نظر می‌رسد برخی از–lncRNAها به عنوان اونکوژن عمل می‌کنند. به عنوان مثال، یانگ و همکاران دریافتند که lncRNA GHET باعث پایداری mRNA Myc می‌شود، بدین ترتیب بیان پروتئینc-Myc را بالا می‌برد و تکثیر سلول‌های سرطانی معده را تقویت می‌کند (۲۲). همچنین مطالعه وانگ و همکاران نشان داد که lncRNA MALATI از طریق SF2 / ASF به طور قابل توجهی تکثیر سلول‌های سرطانی معده را تحریک می‌کند (۲۳). محققان دیگر گزارش کردند کهlncRNA ها به عنوان ژن‌های سرکوب کننده تومور عمل می‌کنند. هان و همکاران در مطالعه‌ای درباره سرطان معده دریافتند که lncRNA LEIGC از انتقال اپیتلیال – مزانشیمیال سلول‌ها جلوگیری می‌کند و در مهار تکثیر سلول‌های توموری نقش دارد (۲۴). در یک مطالعه نشان داده شد که بیان بیش از حد GAS5 در رده سلول A498 RCC ، سبب مهار تکثیر سلولی، آپوپتوز سلولی و همچنین توقف چرخه سلولی می‌شود (۲۵). علاوه بر این، در مطالعه دیگری که توسط پیکارد در سال ۲۰۱۳ انجام شد، رده–های سلولی سرطان پروستات PC-3 و RV۱۲۲ با پلاسمید pcDNA3 حامل ژنGAS5 ترانسفکت شد و سپس سلول‌ها مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که آپوپتوز در هر دو رده سلولی تحت تاثیر بیان بیش از حد GAS5 افزایش یافته است (۲۶).

LncRNA ها در ایجاد سرطان ریه نیز نقش دارند اما مکانیسم عملکرد خاص آنها به طور کامل روشن نشده است. در این مطالعه، سعی شد کارآیی یک پلاسمید نوترکیب حاوی lncRNA MT1JP بر روی بیان ژن‌های درگیر در آپوپتوز و تکثیر سلول‌های [TC-1[JHU-1 ارزیابی شود. ژن MT1JP در وکتور بیانی یوکاریوتی pcDNA3.1(+) قرار گرفت. علاوه بر این، پلاسمید حاوی siRNA نیز طراحی و تهیه گردید. پلاسمیدهای نوترکیب ساخته شده در باکتری .E coli ترانسفورم و تکثیر شدند. رده سلولی [TC-1[JHU-1 با استفاده از لیپوفکتامین با پلاسمیدهای نامبرده ترانسفکت شد و سلول‌ها غربالگری شدند. RT-PCR بیان موفقیت‌آمیز ژن مورد نظر را در سلول‌های [TC-1[JHU-1 ترانسفکت شده را تأیید نمود. مهاجرت و آپوپتوز پس از افزایش و کاهش بیان MT1JP مورد بررسی قرار گرفت. سپس بیان ژن‌های Bim، AKT، Bax و Bcl-2 (ژن‌های دخیل در فرآیند آپوپتوز، رشد، تکثیر، بقا و رگ زایی (۶، ۲۷) در سلول‌های مورد بررسی توسط Real time PCRتعیین شد.

یافته‌ها نشان داد که بیان ژن Bim در سلول‌های ترنسفکت شده با pcDNA3.1(+)-MT1JP به طور قابل توجهی افزایش یافت، درصورتی‌که در سلول‌های ترنسفکت شده با siRNA کاهش بیان را نشان داد. نتایج گویای این مطلب بود که بیان ژن Bim تحت تاثیر بیان lncRNA MT1JP افزایش یافته است و می‌توان عنوان کرد که سلول به سمت آپوپتوز پیشروی کرده است. از سویی دیگر تجزیه و تحلیل نتایج نشان داد که، بیان ژن AKT در سلول‌های ترنسفکت شده با pcDNA3.1(+)-MT1JP به طور قابل توجهی کاهش یافت، درصورتی‌که در سلول‌های ترنسفکت شده با siRNA افزایش بیان را نشان داد که می‌توان عنوان کرد که تکثیر و رشد سلول‌ها تحت تاثیر بیان بالای MT1JP مهار

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

© The Author(s)
Publisher: Ilam University of Medical Sciences

شده است. همچنین بیان ژن Bax و ژن Bcl-2 در سلول-های ترنسفکت شده با پلاسمید حاوی MT1JP به ترتیب، افزایش و کاهش داشت.

نتایج تست FITC Annexin V apoptosis و فلوسایتومتری نشان داد که میزان مرگ سلول ناشی از آپوپتوز در سلول‌های ترنسفکت شده با وکتور نوترکیب pcDNA3.1(+)-MT1JP در مقایسه با سلول‌های ترنسفکت شده با پلاسمید Plko.1-EGFP-PURO-siRNA و پلاسمید خالی بیشتر بود ($p < ۰/۰۵$) . بنابراین، مشاهدات این مطالعه نقش قابل توجه pcDNA3.1 (+)-MT1JP را در آپوپتوز تأیید نمود.

در همین راستا، لیو و همکاران گزارش کردند که MT1JP پیشرفت تومور را از طریق یک مسیر سیگنالینگ مربوط به p53 سرکوب می‌کند (۲۸). گزارش دیگری نشان داد که MT1JP می‌تواند miR-214-3p را به RUNX3 متصل کرده و بیان RUNX3 را تنظیم نموده و در تومورزایی و پیشرفت سرطان معده درگیر است (۲۹). علاوه بر این، MT1JP به miR-92a-3p متصل می‌شود و بیان FBXW7 را تنظیم می‌کند و در نتیجه در پیشرفت سرطان معده دخالت دارد (۳۰). ژانگ چان و همکاران، در مطالعه‌ای پلاسمید نوترکیبی حاوی lncRNA MT1JP طراحی و درون سلول‌های سرطانی معده ترنسفکت کردند. نتایج نشان داد که lncRNA MT1JP نقش مهاری در گسترش و مهاجرت سلولی در سرطان معده ایفا می‌کند (۳۱). یافته‌های ما نیز نشان می‌دهد که بیان lncRNA MT1JP در سلول‌های [JHU-1]TC-1می‌تواند منجر به تغییر بیان ژن‌های دخیل در گسترش، تکثیر و آپوپتوز سلولی شود و در نهایت منجر به راه اندازی آپوپتوز سلولی و نکروز شود.

یافته‌های این پژوهش نشان داد که حضور MT1JP سبب تغییر بیان ژن‌های دخیل در پیشرفت آپوپتوز می‌شود، از مهاجرت سلولی جلوگیری می‌کند و باعث افزایش آپوپتوز می‌شود؛ در حالی‌که در زمان خاموش سازی lncRNA MT1JP توسط siRNA ژن‌های مذکور فعالیت خود را در جهت پیشرفت سلول‌های سرطان نشان دادند. با توجه به نتایج بدست آمده از تحقیق فوق امید است که این مطالعه راهکاری نوین در جهت مقابله با سرطان ریه باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری نویسنده اول از دانشگاه آزاد شهرکرد می‌باشد. بنابراین، از همه همکاران پژوهشی و کسانی که ما را در انجام این پژوهش همراهی نموده‌اند تقدیر و تشکر می‌شود.

تعارض منافع

بدین وسیله نویسندگان اعلام می‌نمایند که نتایج این پژوهش با منافع هیچ سازمان یا افرادی تعارض ندارد.

کد اخلاق: : IR.IAU.SHK.REC.1401.038

References

1. Mohammad Ganji Sh, Negrini M, Khatibi MT, Tavallaie M, Mohammadi Abgarmi Z, Pornour M, Alami M, et al. Epigenetic study of lung cancer. Appl Biol 2018; 8:85-98.
2. Kim JY, Ballato J, Foy P, Hawkins T, Wei Y, Li J, et al. Apoptosis of lung carcinoma cells induced by a flexible optical fiber-based cold microplasma. Biosens Bioelectron 2011; 28:333-8. doi: 10.1016/j.bios.2011.07.039.
3. Hong QY, Wu GM, Qian GS, Hu CP, Zhou JY, Chen LA, et al. Lung Cancer Group of Chinese Thoracic Society; Chinese Alliance Against Lung Cancer. Prevention and management of lung cancer in China. Cancer 2015;121 Suppl 17:3080-8. doi: 10.1002/cncr. 29584..
4. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health 2020;8: e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X (19)30488-7.
5. Bouillet P, Zhang LC, Huang DC, Webb GC, Bottema CD, Shore P, et al. Gene structure alternative splicing, and chromosomal localization of pro-apoptotic Bcl-2 relative Bim. Mamm Genome 2001; 12:163-8. doi: 10.1007/s003350010242.
6. Ma J, Yan H, Zhang J, Tan Y, Gu W. Long-Chain Non-Coding RNA (lncRNA) MT1JP Suppresses Biological Activities of Lung Cancer by Regulating miRNA-423-3p/Bim Axis. Med Sci Monit 2019; 25:511426. doi: 10.12659/MSM.914387.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
8. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. Nat Rev Cancer 2014; 14:535-46. doi: 10.1038/nrc3775.
9. Thomas A, Liu SV, Subramaniam DS, Giaccone G. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. Nat Rev Clin Oncol 2015; 12:511-26. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.90.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell2011; 144:646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
11. Safarpour-Dehkordi M, Doosti A, Jami MS. Integrative Analysis of lncRNAs in Kidney Cancer to Discover A New lncRNA (LINC00847) as A Therapeutic Target for Staphylococcal Enterotoxin tst Gene. Cell J 2020; 22:101-9. doi: 10.22074/cellj.2020.6996.
12. Geisler S, Coller J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. Nat Rev Mol Cell Biol 2013; 14:699-712. doi: 10.1038/nrm3679.
13. Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology. Cancer Discov 2011; 1:391-407. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0209.
14. Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways. Cancer Cell 2016; 29:452-63. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.010.
15. Chen J, Wang R, Zhang K, Chen LB. Long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer as biomarkers and therapeutic targets. J Cell Mol Med 2014; 18:2425-36. doi: 10.1111/jcmm.12431.
16. Wei MM, Zhou GB. Long Non-coding RNAs and Their Roles in Non-small-cell Lung Cancer. Genomics Proteomics Bioinformatics 2016; 14:280-88. doi: 10.1016/j.gpb.2016.03.007.
17. Liu L, Yue H, Liu Q, Yuan J, Li J, Wei G, et al. LncRNA MT1JP functions as a tumor suppressor by interacting with TIAR to modulate the p53 pathway. Oncotarget 2016; 7:15787-800. doi: 10.18632/oncotarget.7487.
18. Safarpour-Dehkordi M, Doosti A, Jami MS. Impacts of the Staphylococcal Enterotoxin H on the Apoptosis and lncRNAs in PC3 and ACHN. Mol Gen Microbiol Virol 2020; 35:180-88. doi: 10.3103/S0891416820030076.
19. Esmail Nasab N, Moradi G, Zareie M, Ghaderi E, Gheytasi B. Survey of epidemilogic status and incidence rates of cancers in the patients above 15 years old in Kurdistan province. S J K U 2007; 11:18-25.
20. Qu Z, Adelson DL. Identification and comparative analysis of ncRNAs in human, mouse and zebrafish indicate a conserved role in regulation of genes expressed in brain. PLoS One 2012;7: e52275. doi: 10.1371/journal.pone.0052275.
21. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors--a systematic review. Int J Psychiatry Med 2010; 40:163-81. doi: 10.2190/PM.40.2. c.
22. Yang F, Xue X, Zheng L, Bi J, Zhou Y, Zhi K, et al. Long non-coding RNA GHET1 promotes gastric carcinoma cell proliferation by increasing c-Myc mRNA stability. FEBS J 2014; 281:802-13. doi: 10.1111/febs.12625.
23. Wang J, Su L, Chen X, Li P, Cai Q, Yu B, et al. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF. Biomed Pharmacother 2014; 68:557-64. doi: 10.1016/j.biopha.2014.04.007.
24. Han Y, Ye J, Wu D, Wu P, Chen Z, Chen J, et al. LEIGC long non-coding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition. BMC Cancer 2014; 14:932. doi: 10.1186/1471-2407-14-932.
25. Qiao HP, Gao WS, Huo JX, Yang ZS. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14:1077-82. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.2.1077.
26. Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines. Biochim Biophys Acta 2013; 1832:1613-23. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.005.
27. Ghafouri-Fard S, Azari I, Hashemian F, Nejatizadeh A, Taheri M. No Association Between AKT1 Polymorphisms and Methamphetamine Addiction in Iranian Population. J Mol Neurosci 2020; 70:303-7. doi: 10.1007/s12031-019-01413-w.
28. Liu L, Yue H, Liu Q, Yuan J, Li J, Wei G, et al. LncRNA MT1JP functions as a tumor suppressor by interacting with TIAR to modulate the p53 pathway. Oncotarget 2016; 7:15787-800. doi: 10.18632/oncotarget.7487
29. Xu Y, Zhang G, Zou C, Zhang H, Gong Z, Wang W, et al. LncRNA MT1JP Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Migration Through MT1JP/MiR-214-3p/RUNX3 Axis. Cell Physiol Biochem 2018; 46:2445-59. doi: 10.1159/000489651.
30. Zhang G, Li S, Lu J, Ge Y, Wang Q, Ma G, et al. LncRNA MT1JP functions as a ceRNA in regulating FBXW7 through competitively

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

binding to miR-92a-3p in gastric cancer. Mol Cancer 2018; 17:87. doi: 10.1186/s12943-018-0829-6.

31. Lv Z, Zhang Y, Yu X, Lin Y, Ge Y. RETRACTED: The function of long non-coding RNA MT1JP in the development and progression of gastric cancer. Pathol Res Pract 2018; 214:1218-23. doi: 10.1016/j.prp.2018.07.001.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]