

Derleme/Review

Kodlama yapmayan uzun RNA'ların mekanizması ve klinik yansımaları***Mechanisms and clinical implications of long non-coding RNA's***

 Seçil Aksoy¹,  Beyza Nur Yağcı¹,  Beril Solak²,  Çağla Sevinç³

¹Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

²Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Muğla, Türkiye

³Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Long non-coding RNA'lar (lncRNA'lar), 200 nükleotitten uzun ve protein kodlamayan RNA transkriptleridir; son yıllarda gen ekspresyonunun çok katmanlı düzenlenmesinde üstlendikleri rollerle dikkat çekmektedirler. Başlangıçta genomun "gürültülü" ürünleri olarak değerlendirilseler de, epigenetik modifikasyonlardan post-transkripsiyonel düzenlemeye kadar geniş bir etki yelpazesinde görev aldıkları gösterilmiştir. Yapısal çeşitlilikleri ve genetik konumlarına göre sınıflandırılan lncRNA'lar, moleküler etki mekanizmalarındaki fonksiyonel esneklikleriyle öne çıkmaktadır. Güncel çalışmalar, bu moleküllerin hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptozis ve bağışıklık regülasyonu gibi temel biyolojik süreçlerde önemli düzenleyiciler olduklarını ortaya koymaktadır. Bu işlevsel çeşitlilik, lncRNA'ların pek çok hastalıkta potansiyel biyobelirteç ve terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, lncRNA'ların evrimsel korunma eksikliği, düşük ekspresyon seviyeleri ve karmaşık ikincil yapıları, fonksiyonel karakterizasyonlarını zorlaştırmaktadır. Gelişen biyoteknolojik araçlar ve çoklu omik yaklaşımlar sayesinde bu sınırlılıkların aşılması beklenmekte ve lncRNA'lar, gelecek yıllarda hem temel bilim hem de klinik araştırmaların merkezinde yer alacaktır.

Anahtar Kelimeler: kodlama yapmayan uzun RNA, gen ekspresyonu, epigenetik düzenleme

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA transcripts longer than 200 nucleotides that do not encode proteins, and in recent years they have attracted attention for their roles in the multilayered regulation of gene expression. Initially considered as "transcriptional noise" of the genome, they have since been shown to function across a wide spectrum of processes, from epigenetic modifications to post-transcriptional regulation. Classified according to their structural diversity and genomic location, lncRNAs stand out for their functional flexibility in molecular regulatory mechanisms. Recent studies have revealed that these molecules serve as key regulators in fundamental biological processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, and immune regulation. This functional diversity highlights their potential as biomarkers and therapeutic targets in various diseases. However, their lack of evolutionary conservation, low expression levels, and complex secondary structures continue to pose challenges for functional characterization. With the advancement of biotechnological tools and multi-omics approaches, these limitations are expected to be overcome, and lncRNAs are anticipated to become central to both basic research and clinical investigations in the coming years.

Keywords: long non-coding RNA, gene expression, epigenetic regulation

Sorumlu Yazar*: Seçil Aksoy, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bursa, Türkiye.

E-mail: secilak@uludag.edu.tr

Orcid: 0000-0002-3760-9755

Doi: 10.62351/gmhs.2025.0025

Gönderim: 09.09.2025 kabul: 04.11.2025

Giriş

Kodlama Yapmayan Uzun RNA'ların Tanımı, Keşfi ve Sınıflandırılması

Canlı organizmalardaki genetik bilginin aktarımı, yalnızca protein kodlayan diziler aracılığıyla değil, aynı zamanda kodlama yapmayan RNA transkriptleri ile de şekillenmektedir. Günümüzde, transkriptomun önemli bir kısmını oluşturan bu protein kodlamayan RNA'lar, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde çok katmanlı bir kontrol mekanizması sunmaktadır (1). Bu gruplar arasında yer alan kodlama yapmayan uzun RNA'lar ("Long-noncoding RNA; LncRNA"), 200 nükleotitten uzun olmaları ve protein sentezine katılmaları ile tanımlanmakta; buna karşın hücresel işlevler üzerinde belirleyici roller üstlenmektedirler (2,3).

Başlangıçta transkripsiyon sürecinin rastlantısal ve işlevsiz yan ürünleri olarak görülen LncRNA'lar, bugün gen ekspresyonunun çok katmanlı düzenlenmesinde kilit oyuncular olarak kabul edilmektedir. Epigenetik kontrolden transkripsiyonel baskılamaya, mRNA stabilizasyonundan translaşyonel düzenlemeye kadar uzanan geniş bir yelpazede işlev görmeleri, bu moleküllerin biyolojik sistemler içindeki merkezi rollerini ortaya koymaktadır. Özellikle kromatin yapısının yeniden düzenlenmesi, transkripsiyon faktörlerinin hedef bölgelerine yönlendirilmesi, mRNA stabilitesinin korunması ve protein sentezinin hassas biçimde kontrol edilmesi gibi temel süreçlerde aktif olmaları, LncRNA'ların düzenleyici potansiyelini destekleyen güçlü kanıtlar sunmaktadır (3).

LncRNA'ların bilimsel olarak tanımlanması ve işlevlerinin anlaşılması, yüksek verimli dizileme teknolojilerinin gelişimiyle mümkün hale gelmiş; bu gelişme klasik genetik kavrayışta derin bir paradigma değişimine yol açmıştır. Özellikle ENCODE projesi gibi geniş kapsamlı girişimler, genomun neredeyse tamamına yayılan transkripsiyonel aktiviteyi gözler önüne sererek, kodlama yapmayan dizilerin de potansiyel biyolojik işlevler taşıyabileceğini ortaya koymuştur (4). Bu bağlamda karakterize edilen ilk LncRNA örneklerinden H19, XIST ve AIRN; sırasıyla genetik damgalanma ve X kromozomu inaktivasyonu gibi temel epigenetik süreçlerdeki rolleriyle öne çıkmıştır (5).

Dizileme teknolojilerinin ve gelişmiş hesaplama yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, nematodlardan insanlara kadar pek çok ökaryotik organizmada hızla artan sayıda LncRNA tanımlanmakta ve detaylı biçimde karakterize edilmektedir (6,7). Örneğin, H19 ve X-inaktif-spesifik transkript (Xist) gibi önemli LncRNA'lar, geleneksel gen haritalama teknikleri kullanılarak 1990'ların başlarında keşfedilmiştir (8,9).

Guttman ve arkadaşları, kromatin işaretleri ile gen ekspresyon

verilerini kullanarak dört farklı fare hücresi tipinde 1600'den fazla yeni LincRNA tanımlamış ve bunlara olası işlevler atamak amacıyla işlevsel genomik yaklaşımlar geliştirmiştir (10). Ayrıca, Cabili ve çalışma arkadaşları, 24 farklı insan hücresi ve dokusunda 8000'den fazla LincRNA'yı çeşitli özelliklerine göre detaylı biçimde sınıflandırarak geniş bir katalog oluşturmuşlardır (11). Günümüzde, çok sayıda LncRNA, LncRNADB (7,12), NONCODE (13,14), PLncDB (15) ve LNCipedia (16) gibi kapsamlı biyolojik veritabanlarında kayıt altına alınmıştır. Özellikle NONCODE veritabanında, 16 farklı türden (insan, fare, inek, sıçan vb.) 487.164 LncRNA transkript ve 324.646 LncRNA geni yer almaktadır (13,14).

LncRNA'lar, genoma yerleşimlerine ve komşu protein kodlayan genlerle olan ilişkilerine göre başlıca beş yapısal sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar arasında; protein kodlayan genler arasında yer alan intergenik LncRNA'lar (LincRNA), intron bölgelerinden köken alan intronik LncRNA'lar, genlerle aynı yönde veya zıt yönde üst üste gelen sense ve antisense LncRNA'lar, ve promotör bölgelerden zıt yönde transkribe edilen bidirectional LncRNA'lar yer almaktadır (17). Bu yapısal çeşitlilik, LncRNA'ların görev mekanizmalarındaki çok yönlülüğü de yansıtmaktadır.

LncRNA'ların Etki Mekanizmaları

LncRNA'lar, gen ekspresyonunu farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla çok katmanlı bir şekilde düzenlemektedir. Bu mekanizmalar; transkripsiyonel kontrol, epigenetik modifikasyonlar, post-transkripsiyonel düzenleme ve mikroRNA süngerliği (ceRNA etkisi) gibi başlıca yolları içermektedir (1,18). Bazı LncRNA'lar, transkripsiyon faktörlerini belirli gen bölgelerine yönlendirerek veya RNA polimeraz II'nin aktivitesini modüle ederek gen ifadesini doğrudan etkilerken; bazıları ise histon modifikasyonları ve DNA metilasyonu gibi epigenetik yollar üzerinden dolaylı düzenleyici roller üstlenmektedir (2).

Post-transkripsiyonel düzeyde, LncRNA'lar mRNA'nın işlenmesi ve stabilitesinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Örneğin, MALAT1 adlı LncRNA, "nuclear speckle splicing" (çekirdek beneklerinde gerçekleşen RNA düzenlenmesi) faktörleriyle etkileşime girerek alternatif ekzon kullanımını düzenlemekte ve transkript çeşitliliğine katkıda bulunmaktadır (19). Bunun yanı sıra, birçok LncRNA spesifik mikroRNA'lara bağlanarak bu moleküllerin hedef mRNA'lara ulaşmasını engellemekte ve dolaylı yoldan gen ekspresyonunu artıran bir "sünger" işlevi görmektedir (20).

LncRNA'ların bu çok yönlü etkileri, genetik regülasyonun yalnızca protein kodlayan dizilerle sınırlı olmadığını göstermekte ve hücresel işlevlerin bütünsel olarak şekillenmesinde kritik bir rol üstlendiklerini ortaya koymaktadır (21).

LncRNA'ların aynı zamanda hücrel konumlarına göre farklı regülasyon rolleri üstlendiği belirlenmiştir; örneğin çekirdek içinde konumlanan bazı LncRNA'lar, kromatin düzenleyici proteinleri hedef genlere yönlendirerek gen ekspresyonunu uzaktan kontrol edebilir ("nuclear-retained LncRNAs") (22). Ayrıca, ceRNA mekanizmasına ek olarak bazı LncRNA'ların üçlü heliks oluşturarak doğrudan DNA'ya bağlanabildiği ve bu yolla epigenetik modifikasyon süreçlerinin lokalize edilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (23).

Biyolojik işlevleri

Güncel araştırmalar, LncRNA'ların hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptozis, otofaji ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi temel biyolojik süreçlerde kritik roller üstlendiğini göstermektedir (21,24). Bu moleküller sadece gen ekspresyonunu kontrol etmekle kalmaz; aynı zamanda hücrel stres yanıtı, genom stabilitesi ve hücre döngüsünün sürekliliğinde de etkin şekilde görev yapar (21).

Özellikle NEAT1 adlı LncRNA, "paraspeckle" (çekirdek yan-benekleri) adı verilen nükleer yapıların oluşmasında temel bir iskelet işlevi görür. Özellikle stres veya genotoksik sinyaller altında artan NEAT1 ekspresyonu; hücre içindeki proteinleri bu yapılar içine hapsederek transkriptomun stres yanıtını yeniden biçimlendirir ve replikasyon stresi yanıtısal mekanizmaları modüle eder (25). Benzer şekilde NEAT1'in çeşitli viral enfeksiyonlarda ve immün reaksiyonlarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (26).

MALAT1, alternatif ekzon kullanımı ve hücre göçü gibi süreçlerde kritik rol oynar; bu sayede hücrel plastisiteyi ve adaptasyon kabiliyetini artırır (24,27).

Farklı LncRNA'ların ba-zı-ları gelişimsel süreç-ler-de geçici olarak ifade edilirken; diğerleri belir-li hücre tip-lerinde süreç-ni-ci işlev-sel roller üstlenir ve bu sayede hücre tipi özgü düzenleme mekanizmalarını destekler (24).

Ayrıca, çeşitli LncRNA'ların otofaji, apoptozis ve inflamatuvar yanıt yollarında düzenleyici roller üstlendiği gösterilmiştir. Örneğin bazı LncRNA'lar JAK STAT, MAPK ve NF κ B sinyal yollarını kullanarak immün sistemin aktivasyonunu ve inflamasyonun modülasyonunu etkileyebilmektedir (28). Oto-fa-ji regülatör LncRNA'lar (ARLncRNA'lar) kanser progresyonu, ilaç direnci ve hücre hayatta kalma süreçlerinde önemli etkileşim ağları kurmaktadır (29).

mRNA ve LncRNA transkriptleri, yapısal olarak pek çok benzerlik taşır. Her ikisi de RNA Polimeraz II tarafından sentezlenir, 5' cap yapısı taşır, ekson-intron düzenlemesine (splicing) uğrar ve poliadenilasyon içerir (2,3). LncRNA'lar genellikle protein kodlamaz ve daha kısa açık okuma çerçevelerine sahiptir. Ancak mRNA'lara benzer şekilde hücre tipi özgü ekspresyon gösterir ve alternatif splicing'e uğrayabilir (30). Yapı açısından, mRNA'lar genellikle daha katlanmış ve stabil sekonder yapılar sergilerken,

LncRNA'lar daha esnek yapılara sahiptir (31). Ayrıca LncRNA'ların 3' uç bölgeleri, mRNA'ların 3' UTR bölgeleriyle sekonder yapı ve bağlanma motifleri açısından benzerlikler gösterir (32).

Bu çok yönlü işlevselliği sayesinde LncRNA'lar, sadece moleküler genetik düzeyinde değil; hücre tipi, doku ve sistem düzeyinde de düzenleyici kapasiteye sahip, yaşamsal olaylarda kritik aktörler olarak kabul edilmektedir (33).

Hastalıklarla ilişkisi

LncRNA'ların biyolojik süreçlerde oynadığı çok yönlü roller göz önüne alındığında, bu moleküllerin genetik düzeydeki düzensizlikleri veya mutasyonlarıyla insan hastalıkları arasında güçlü bir bağlantı olması şaşırtıcı değildir (34). Giderek artan kanıtlar, LncRNA'ların kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve AIDS gibi kompleks hastalıklarda önemli işlevler üstlendiğini göstermektedir (33,34).

LncRNA'lar, genetik regülasyonda oynadıkları rollerle paralel olarak, birçok kompleks hastalığın patogenezinde önemli düzenleyici faktörler olarak ön plana çıkmaktadır. Bu moleküller, özellikle kanser, kardiyovasküler, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklarda işlevsel bozulmalara aracılık edebilir (35). Örneğin, belirli LncRNA'ların ekspresyon düzeylerindeki düzensizlikler, bazı tümörlerde hücre proliferasyonunu ve metastatik yayılımı doğrudan etkileyerek onkogen ya da tümör baskılayıcı roller üstlenebilmektedir (33). Ayrıca MEG3, HOTAIR, MALAT1 ve NEAT1 gibi iyi tanımlanmış LncRNA'lar, farklı kanser türlerinde tanı ve prognostik biyobelirteç potansiyeline sahiptir; bazıları ise epigenetik modülasyon yoluyla tedavi yanıtını etkileyebilmektedir (33,34).

Örneğin LncRNA HOTAIR, kantitatif PCR analizlerinde aşırı ekspresyon göstererek hepatosellüler karsinom ve meme kanseri için potansiyel biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (36). Benzer şekilde, prostat tümörlerinde 60 kat artmış ekspresyon düzeyleri ile PCA3, prostat kanserinin agresifliğiyle ilişkilendirilmiştir (20). Ayrıca UCA1, mesane kanseri teşhisinde kullanılabilecek potansiyele sahip bir diğer LncRNA'dır ve çeşitli kanser türlerinde ayırt edici olarak eksprese edilirken, normal dokularda bu ekspresyon gözlenmemektedir (37).

Bununla birlikte, LncRNA'ların hastalıklarla ilişkisi sadece kanserle sınırlı değildir. Örneğin, ANRIL adlı LncRNA, koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve çeşitli kanser türlerinin gelişimiyle yakından ilişkilidir (38). Nörodejeneratif hastalıklarda ise Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarında görevli bazı LncRNA'ların işlevsel bozuklukları tanımlanmıştır (39). Ayrıca, LncRNA'lar immün sistem regülasyonunda da rol oynamakta olup, bu durum çeşitli otoimmün hastalıkların moleküler temellerinin anlaşılmasına yeni perspektifler sunmaktadır (4).

Dolayısıyla, LncRNA'ların yalnızca gen ekspresyonunun değil, aynı zamanda hastalığa özgü biyolojik ağların dinamik düzenlenmesinde de merkezi rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu özellikleriyle hem tanı hem de hedefe yönelik tedavi stratejilerinde potansiyel klinik araçlar olarak değerlendirilmektedirler (34,35,38).

Tanı ve Tedavi Potansiyeli

LncRNA'lar, hastalık süreçlerine doğrudan katılımı, bu moleküllerin hem tanı hem de tedavi alanlarında umut vadeden biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (18). Belirli LncRNA'ların hastalık spesifik olarak artmış ya da azalmış ekspresyon düzeyleri, bu moleküllerin potansiyel biyobelirteç (biomarker) olarak kullanılabileceğini göstermektedir (30). Özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklarda LncRNA temelli tanınal panellerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır (18).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, MALAT1 ve NEAT1 gibi bazı LncRNA'ların kanda dolaşan formlarının erken tanı ve prognozda kullanılabileceğini ortaya koymuştur (40). Bunun yanı sıra, PCA3 gibi bazı LncRNA'lar halihazırda prostat kanseri tanısında klinik uygulamaya girmiştir ve bu durum, LncRNA'ların biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini desteklemektedir.

Terapötik açıdan LncRNA'ların hedeflenmesi, antisens oligonükleotidler (ASO), siRNA'lar ve CRISPR-Cas9 gibi modern moleküler araçlarla mümkün hale gelmiştir. Bu yaklaşımlar, gen ekspresyonunu yeniden düzenleyerek veya hastalıkla ilişkili sinyal yollarını baskılayarak tedavi stratejileri sunmaktadır. Klinik öncesi çalışmalar umut verici olsa da henüz rutin klinik kullanımda onaylanmış bir LncRNA temelli tedavi bulunmamaktadır.

Tüm bu veriler, LncRNA'ların erken tanı, prognostik değerlendirme ve gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (30).

Zorluklar ve Gelecek Perspektifi

LncRNA'ların yalnızca çok küçük bir kısmı mekanistik düzeyde işlevsel olarak anlaşılmış olup; çoğu LncRNA'nın rolü hâlâ büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır (18). Ayrıca türler arasında evrimsel korunmanın düşük olması, homoloji temelli biyoinformatik analizlerin LncRNA'lara uygulanmasını zorlaştırmakta ve fonksiyonel çıkarımların yapılmasını sınırlamaktadır (3).

LncRNA'ların ikincil ve üçüncül yapılarını çözümlmek için kullanılan icSHAPE, cryoEM, NMR gibi ileri yapısal biyoloji teknikleri, mevcut hâliyle yalnızca sınırlı sayıda moleküle uygulanabilmekte ve yüksek maliyet ile teknik zorluklar içermektedir (17).

CRISPR temelli yöntemler araştırmacılara güçlü araçlar sunsa da, off target etkiler, komşu genlerin yanlışlıkla hedeflenmesi

ve tam susturma sağlamama gibi teknik sınırlamalar hâlâ önemli sorunları beraberinde getirmektedir

Öte yandan LncRNA miRNA ve LncRNA lncRNA etkileşim ağlarının sistematik olarak çözümlenmesi, yüksek verimli genomik tarama yaklaşımlarının gelişimiyle gelecek vizyonunun temel bileşeni haline gelmektedir (30).

Son olarak, lipid metabolizması, bağışıklık sistemi veya sinyal yolları gibi biyolojik bağlamlara özgü LncRNA işlevlerinin netleştirilmesi hem temel bilimsel anlayışı geliştirmek hem de gelecekte klinik uygulamalara temel oluşturmak açısından elzemdir.

Sonuç

LncRNA'lar, geleneksel genetik anlayışın ötesine geçen ve hücrel fizyolojiden hastalık patogeneze kadar geniş bir biyolojik spektrumda işlev gören önemli moleküllerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, LncRNA'ların gen ekspresyonunun epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzeylerde düzenlenmesinde merkezi roller üstlendiğini açıkça ortaya koymuştur. Sınıflandırılmaları, etki mekanizmaları ve biyolojik süreçlerdeki rolleri açısından gösterdikleri çeşitlilik, bu molekülleri yalnızca temel araştırmaların değil, aynı zamanda klinik uygulamaların da odağına taşımaktadır.

Hastalıklarla olan güçlü ilişkileri ve belirli LncRNA'ların biyobelirteç veya tedavi hedefi olarak potansiyeli, moleküler tıpta yeni ufuklar açmaktadır. Bununla birlikte, bu moleküllerin karmaşık regülasyon ağlarının tam olarak çözümlenebilmesi için daha kapsamlı ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak çok boyutlu araştırmalarla, LncRNA'ların hem tanı hem de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarındaki yeri daha net olarak şekillenecektir.

Kısacası, LncRNA'lar yalnızca genetik sessizliğin bir yankısı değil, hastalıkların sesini şekillendiren güçlü moleküler aktörlerdir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışma ile ilgili, hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır. Çalışmanın hazırlanırken, ver toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında, herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların katkısı

Fikir/Kavram, Tasarım, Ver Toplama, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, yazarlarca ortaklaşa yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Esteller M. Non-coding RNAs: What they are and what they do. Nat Rev Genet. 2011;12(12):861–874.
2. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. Nat Rev Genet. 2016;17(1):47–62.

3. Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22:96–118.
4. Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet.* 2014;15(1):7–21.
5. Liu SJ, et al. Single-cell analysis of long non-coding RNAs in the developing human neocortex. *Cell.* 2017;171(3):604–616.
6. Yang G, Lu X, Yuan L. LncRNA: a link between RNA and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1839(11):1097–1109.
7. Amaral PP, Clark MB, Gascoigne DK, Dinger ME, Mattick JS. lncRNADB: a reference database for long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(Database issue):D146–D151.
8. Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol.* 2013;34(2):613–620.
9. Feil R, Walter J, Allen ND, Reik W. Developmental control of allelic methylation in the imprinted mouse *Igf2* and *H19* genes. *Development.* 1994;120(10):2933–2943.
10. Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature.* 2009.
11. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev.* 2011;25(18):1915–1927.
12. Quek XC, Thomson DW, Maag JL, et al. lncRNADB v2.0: expanding the reference database for functional long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D168–D173.
13. Liu C, Bai B, Skogerbø G, et al. NONCODE: an integrated knowledge database of non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(Database issue):D112–D115.
14. Zhao Y, Li H, Fang S, et al. NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D203–D208.
15. Jin J, Liu J, Wang H, Wong L, Chua NH. PLncDB: plant long non-coding RNA database. *Bioinformatics.* 2013;29(8):1068–1071.
16. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell.* 2011;146(3):353–358.
17. Liang X, Wang X. LncRNAs: Current understanding, future directions, and challenges. *Anim Model Exp Med.* 2023;6(6):505–507.
18. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24(6):430–447.
19. Quinodoz S, Guttman M. Long noncoding RNAs: an emerging link between gene regulation and nuclear organization. *Trends Cell Biol.* 2014;24(11):651–663.
20. Tan X, Wang J, Zhao Y, et al. Long non-coding RNAs: novel regulators of cellular physiology and pathophysiology. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:788562.
21. Sharma S, Houfani AA, Foster LJ. Pivotal functions and impact of long con-coding RNAs on cellular processes and genome integrity. *J Biomed Sci.* 2024;31:52.
22. Prinz F, Kapeller A, Pichler M, Klec C. The implications of the Long Non-Coding RNA NEAT1 in non-cancerous diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):627.
23. Feng F, Jiao P, Wang J, et al. Role of long noncoding RNAs in the regulation of cellular immune response and inflammatory diseases. *Cells.* 2022;11(22):3642.
24. Kumar A, Girisa S, Alqahtani MS, et al. Targeting autophagy using long non-coding RNAs: new landscapes in the arena of cancer therapeutics. *Cells.* 2023;12(5):810.
25. Fang Y, Fullwood MJ. Roles, functions, and mechanisms of long non-coding RNAs in cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016;14(1):42–54.
26. Chen G, Wang Z, Wang D, et al. LncRNADisease: a database for long non-coding RNA-associated diseases. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(D1):D983–D986.
27. Argadal OG, Mutlu M, Ak Aksoy S, et al. Long noncoding RNA MALAT1 may be a prognostic biomarker in IDH1/2 wild-type primary glioblastomas. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):63–69.
28. Zhang K, Shi H, Xi H, et al. Genome-wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer. *Theranostics.* 2020;7(1):213–227.
29. Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1 – a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med.* 2013;91:791–801.
30. Chodurska B, Kunej T. Long non-coding RNAs in humans: classification, genomic organization and function. *Noncoding RNA Res.* 2025;11:313–327.
31. Yang JR, Zhang J. Human long noncoding RNAs are substantially less folded than messenger RNAs. *Mol Biol Evol.* 2015;32(4):970–977.
32. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet.* 2009;10(3):155–159.

33. Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet.* 2013;9(7):e1003588.
34. Cao J. The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics. *Biol Proced Online.* 2014;16:11.
35. Wang F, Yuan JH, Wang SB, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2. *Hepatology.* 2014;60(4):1278–1290.
36. Mazurek M, Brzozowska A, Malecka-Massalska T, Powrózek T. Plasma circulating lncRNAs: MALAT1 and NEAT1 as biomarkers of radiation induced adverse effects in laryngeal cancer patients. *Diagnostics.* 2025;15(6):676.
37. Qian Y, Shi L, Luo Z. Long non-coding RNAs in cancer: implications for diagnosis, prognosis, and therapy. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:612393.
38. Deniz E, Erman B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control. *Funct Integr Genomics.* 2017;17(2–3):135–143.
39. Alahdal M, Elkord E. Non-coding RNAs in cancer immunotherapy: predictive biomarkers and targets. *Clin Transl Med.* 2023;13(9):e1425.
40. Zibitt MS, Hartford CCR, Lal A. Interrogating lncRNA functions via CRISPR/Cas systems. *RNA Biol.* 2021;18(12):2097–2106.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).