

Retinoblastom İnvazyonu ve Metastazında Uzun Kodlanmayan RNA'lar

Long Non-Coding RNA's in Retinoblastoma Invasion and Metastasis

 H. Tuba ATALAY^{a,b},
 Ece KONAÇ^{b,c}

^aGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD,
Ankara, Türkiye
^bGazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
Ankara, Türkiye
^cGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ece KONAÇ
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
Ankara, Türkiye
ecemercanoglu@yahoo.com

ÖZET Çocuklarda en yaygın görülen intraoküler malignite olan retinoblastom (RB), hücre döngüsü kontrolörü tümör baskılayıcı geni RB1'in her iki allelindeki mutasyonla başlayıp, tümörün klinik evresi ve patolojik bulgularıyla ilişkili bir dizi genetik değişikliklerin izlediği retinada ortaya çıkan bir malignitedir. Vakaların çoğu sporadik olmasına rağmen, küçük bir yüzdesi bilateral tümörlerle ilişkili olan ailesel vakalardır. Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA), hücre proliferasyonu, invazyon, hücre göçü, metastaz ve kemoterapi direnci gibi onkogenik yolları etkileyerek retinoblastom gelişimine katkıda bulunur. Bu derlemede, RB gelişimi, invazyonu ve metastazında lncRNA'ların tanınal biyobelirteç ve terapötik hedef olarak olası potansiyeli irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom; lncRNA

ABSTRACT Retinoblastoma (RB), the most common intraocular malignancy in children, originates in the retina due to mutations in both alleles of the cell cycle regulator tumor suppressor gene RB1, followed by a series of genetic changes associated with the tumor's clinical stage and pathological findings. While most cases are sporadic, a small percentage is familial, often associated with bilateral tumors. Long non-coding RNAs (lncRNAs) contribute to retinoblastoma development by influencing oncogenic pathways such as cell proliferation, invasion, migration, metastasis, and chemotherapy resistance. This review discusses the potential of lncRNAs as diagnostic biomarkers and therapeutic targets in the development, invasion, and metastasis of retinoblastoma.

Keywords: Retinoblastoma; RNA, long noncoding

Retinoblastom (RB), çocukluk çağının en sık görülen primer intraoküler malignitesi olup küresel bir endişe kaynağıdır. Dünya genelinde yaklaşık her 16.000 ila 18.000 canlı doğumdan birinde görülmektedir. RB vakalarının büyük kısmı (%80'den fazlası) düşük ve orta gelirli ülkelerde yoğunlaşmaktadır. Vakaların en yüksek oranı Asya ülkelerinde (%53) görülürken, bunu Afrika (%29) takip eder. Kuzey Amerika'da ise oldukça düşük orandadır (%3). Düşük ve orta gelirli ülkelerde tanının gecikmesi ve tedavi imkanlarının kısıtlılığı nedeniyle hastalığın prognozu daha kötüdür. Genetik etiolojisinde RB1 genindeki mutasyonlar yatmaktadır. RB1 geni, 13. kromozomun uzun kolunda (13q14) yer alan bir tümör baskılayıcı gendir. Bu genin fonksiyonunun kaybı, hücre döngüsünde bozulmaya yol açarak retinada kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur. Retinoblastom gelişiminde sıklıkla başlatıcı olay, RB1 geninin her iki allelinde mutasyon veya delesyon ile sonuçlanan- Knudson hipotezi olarak da bilinen iki vuruş hipotezi- genetik değişikliklerdir. Hastalık, kalıtsal ve sporadik ve mozaik formlarda karşımıza çıkar. Tek taraflı (unilateral) retinoblastom genellikle sporadik olup, ortalama tanı yaşı 24 ay iken, çift taraflı (bilateral) vakalar kalıtsaldır ve tanı yaşı 12 aya

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Atalay HT, Konaç E. Retinoblastom invazyonu ve metastazında uzun kodlanmayan RNA'lar. Ulutin T, editör. Kanserle Mücadelede Geleceğe Yönelik Stratejiler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.27-35.

kadar iner.¹ Mozaik RB, genellikle ilk etkilenen aile üyesinde tek taraflı olarak ortaya çıkan ve sonraki nesillerde iki taraflı hastalığa ilerleyen farklı bir RB formunu ifade eder. Etkilenen bireylerin bazılarında, mutant *RB1* alelinin mozaik yapısı bulunur. RB'nin trilateral ve quadrilateral formları ise daha nadir izlenmekle beraber prognozu daha kötüdür. Trilateral RB pineal bezde tümör gelişimi ile karakterize olup kalıtsal vakalarda karşımıza çıkar; quadrilateral RB ise pineal bezdeki tümörün tüm beyne yayılması ve iki gözde birden RB'nin eşlik etmesi olarak tanımlanır.²

RB1 mutasyonları retinoblastom patogeneğinde ana etken olmasına rağmen, *MYC* transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi olan *MYCN* onkogeninin amplifikasyonu ve özellikle uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA) rol oynadığı epigenetik düzenlemeler tümör gelişiminde aktif rol üstlenirler. Bu lncRNA'lar, tümör baskılayıcı genlerin susturulması veya onkogenlerin aktivasyonu gibi mekanizmalarla tümör progresyonuna katkıda bulunabilir.³

lncRNA'lar, 200'den fazla nükleotid uzunluğunda olup protein kodlamayan transkriptlerin heterojen bir grubudur. lncRNA'lar genomik lokalizasyonlarına, etki biçimlerine ve işlevlerine göre genel olarak sınıflandırılırlar.⁴ Antisens lncRNA'lar, protein kodlayan genlerle ters yönde transkribe edilerek bu genlerin ifadenmesini düzenler. Sens (anlam) lncRNA'lar, protein kodlayan genlerle aynı yönde ve aynı iplikçikten transkribe edilir. Bu genlerin mRNA'larıyla etkileşime girer ve genin ifadesini düzenler. Çift yönlü lncRNA'lar, kodlayıcı genin promotör bölgesinden karşı yönde transkribe edilir ve komşu genlerin ifadesini aynı anda etkileyebilir. Güçlendirici (enhancer) lncRNA'lar, uzak mesafedeki genlerin transkripsiyonunu artıran düzenleyici elementler olarak işlev görür. Süpergüçlendirici ilişkili lncRNA'lar, hücre kimliği ve gelişimi için kritik olan genlerin ifade edilmesini sağlayan büyük güçlendirici kümeleriyle ilişkilidir. İntergenik lncRNA'lar (lincRNA), kodlayıcı genlerin arasında yer alır ve kromatin yapısını veya epigenetik modifikasyonları düzenlemede rol oynar. İntronik lncRNA'lar, protein kodlayan genlerin intron bölgelerinden türetilir ve RNA işlenmesi gibi bazı post-transkripsiyonel süreçlerde görev alır. Sirküler lncRNA'lar (circRNA) ise uçlarının birleşmesiyle kapalı halkalar oluşturur. Bu yolla proteinler ve/veya diğer RNA'larla etkileşime girerek gen ifadenmesini düzenleyebilmektedir.^{5,6} İşlevlerine göre sınıfladığımızda; sinyalleme lncRNA'lar, hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde rol oynayarak belirli uyarılara yanıt olarak üretilir ve gen ifadesini kontrol eder. Tuzak (Decoy) lncRNA'lar, transkripsiyon faktörleri, mikroRNA'lar (miRNA) veya proteinler gibi moleküllere bağlanarak

fonksiyonlarını engeller. Kılavuz lncRNA'lar, kromatin düzenleyici kompleksleri hedef bölgelerine yönlendirerek epigenetik modifikasyonları kontrol eder. İskele (Scaffold) lncRNA'lar, protein-protein veya protein-RNA etkileşimlerine aracılık ederek hücre içi makromoleküler komplekslerin oluşumuna yardımcı olur. Kısa peptit üreten lncRNA'lar kodlayıcı olmayan olarak kabul edilmelerine rağmen, küçük işlevsel peptitlerin sentezlenmesini sağlayabilir.^{7,8}

Artan kanıtlar, lncRNA'ların onkogenler ve/veya tümör baskılayıcılar olarak yalnızca hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, istilasını ve metastazını etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda kanser hücrelerinin metabolizmasını yeniden programlama ve tedavi direnci gibi süreçlerinde de önemli düzenleyici roller üstlendiğini göstermektedir. Tüm bu özelliklerinden dolayı lncRNA'lar biyomedikal araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. lncRNA'lar, rekabetçi endojen RNA'lar (ceRNA'lar) aracılığıyla, transkripsiyon faktörleri veya RNA bağlayıcı proteinlerle etkileşime girerek, aşağı akıştaki (down-stream, 3' uç) genleri ve sinyal yollarını baskılayabilir veya aktive edebilir; böylece tümör baskılayıcı veya onkogen olarak işlev görebilir. Dokuya özgü ifade özellikleri sayesinde, lncRNA'lar kanser için yeni biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak önemli bir potansiyel taşımaktadır. Bu derlemede, retinoblastom ile ilişkili lncRNA'ların onkogenik ve tümör baskılayıcı rollerini, etkilediği sinyal kaskadlarını, diagnostik, prognostik ve terapötik potansiyellerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

ONKOGENİK FONKSİYONLU lncRNA'LAR

AFAP1-AS1, BANC1, CASC9, MIAT, HIF1A-AS1, TP73-AS1, UCA1, TUG1, ANRIL, DANC1, THOR, PANDAR, NEAT1, MALAT1, XIST, LINC00152, LINC00115, LINC00202, LINC00858, LINC00324, HOTAIR, CCAT1, LINC00488, PVT1, HOTTIP, ROR, KCNQ10T1 dahil olmak üzere çeşitli lncRNA'lar retinoblastomun ilerlemesini ve metastazını teşvik ederler.

HOTAIR, RB hücrelerinde yüksek seviyelerde ifadenen önemli bir onkogenik lncRNA'dır. lncRNA HOTAIR, miR-613'ü baskılayarak c-Met ekspresyonunu artırır ve PI3K/Akt sinyal yolunu aktive ederek hücre döngüsünü hızlandırır, apoptozu baskılar. Ayrıca, HOTAIR, EMT sürecini teşvik eder ve retinoblastomda agresif fenotipe katkıda bulunur. HOTAIR'ın baskılanması, miR-613'ü ve hedef geni E-kaderinin ifade düzeyinin yükselmesine, öte yandan, Snail ve Vimentin ifadenmelerinin azalmasına sebep olmuştur.⁹ HOTAIR lncRNA, miR-20b-5p'ye bağlanarak RRM2'nin yukarı yönlü regülasyonunu (up-re-

gölasyon) sağlar ve PI3K/AKT sinyal yolunu aktive eder. Böylelikle RB hücrelerinin proliferasyonunu artırırken apoptozu baskılar.¹⁰ HOTAIR lncRNA, hastalığın tanısında ve progresyonunun izlenmesinde sıvı biyopsilerde tespit edilebilir. HOTAIR yüksek ifadenme düzeyi, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.¹⁰

Kolon kanseriyle ilişkili transkript 1 (CCAT1), RB hücrelerinde aşırı düzeyde ifadenen ve miR-218-5p/MTF2 sinyal yolağını düzenleyerek hücre proliferasyonunu artıran bir lncRNA'dır. LncRNA CCAT1'in, RB gelişimini desteklemek için doğrudan miR-218-5p'yi rekabet eden endojen RNA (ceRNA) olarak hedef alarak miR-218-5p'yi süngerlediği/sönümlediği hücre hatlarında gösterilen çalışmada metal düzenleyici transkripsiyon faktörü 2 (MTF2)'nin, miR-218-5p için güçlü bir yeni hedef olabileceği öne sürülmüştür.¹¹ LncRNA CCAT1 miR-218-5p'yi negatif düzenleyerek apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir.¹²

Aktin filament ilişkili protein 1 antisens RNA 1 (AFAP1-AS1), RB'de aşırı düzeyde ifade edilen ve tümör büyüklüğü, koroidal ve optik sinir invazyonu ile ilişkili bir lncRNA'dır. Çeşitli çalışmalarda bu lncRNA'nın tümör agresifliğini artırdığı ve genel sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. AFAP1-AS1, bu etkilerini aktin filamentleri ile ilişkilendirilmiş protein yolları üzerinden gerçekleştirir ve apoptoz mekanizmalarını inhibe eder.^{13,14}

BRAF ile aktive edilmiş kodlanmayan RNA (BANCR), diğer kanser türlerinde baskılayıcı bir rol oynamasa da, RB tümör gelişiminde onkogenik bir etkiye sahiptir. LncRNA BANCR, RB hücrelerindeki yüksek ifade seviyeleri ile hastaların genel sağkalım oranları arasında ters orantılı bir ilişki göstererek, hastalığın agresifliği ve prognozunda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.¹⁵

LncRNA kanser duyarlılığı adayı 9 (CASC9)'un RB hücrelerinin proliferasyon, invazyon, epitel-mezenkimal geçiş (EMT) ve apoptotik özellikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. CASC9 aşırı ifadesi, RB hücrelerinin malign fenotipini belirgin bir şekilde teşvik etmiştir. Buna karşılık, CASC9'un susturulması, RB hücrelerinin malign potansiyelini baskılamış ve apoptozu artırmıştır. RNA immünopresipitasyon ve çift-lusiferaz rapor testleri, CASC9'un, miR-145-5p rekabetçi endojen RNA'lar (ceRNA) gibi davranıp E2F transkripsiyon faktörü 3 (E2F3)'ü düzenleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, CASC9 inhibisyonunun, E2F3 ifadenmesini önemli ölçüde baskıladığı ve bu etkinin anti-miR-145-5p tarafından geri kazandırılabilirliği de gösterilmiştir. Ayrıca, miR-145-5p'nin aşırı ifadesi, CASC9'un susturulmasıyla zaten uyarılmış

özellikleri daha da artırmış bu da CASC9'un RB'yi kontrol etmek için terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmüştür.¹⁶

Miyokard Enfarktüsüyle İlişkili Transkript (MIAT), retinoblastomda yüksek seviyelerde ifadenen bir lncRNA'dır. Bu molekül, miR-665'i baskılayarak LASP1 (SH3 protein 1) ifadenmesini artırır. LASP1, hücre proliferasyonu ve migrasyonunu teşvik ederken, MIAT'ın baskılanması bu süreçleri inhibe eder. MIAT/miR-665/LASP1 eksen, RB tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilebilir.¹⁷

Hipoksi ile indüklenbilir faktör 1-alfa (HIF1 α) antisens RNA1 (HIF1A-AS1), hipoksi ile indüklenen bir lncRNA olup, RB hücrelerinde kemoterapi direncini artıran bir faktördür. HIF-1 α , RB'de bir onkoprotein olarak hareket eder ve susturulması, Bax, kaspaz-9 ve kaspaz-3 gibi pro-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırarak kanser hücrelerinde apoptozu tetikler. HIF-1 α , MMP-9 ekspresyonunu indükleyerek RB hücrelerinin invazyonunu artırır. HIF-1 α 'nın kemoterapi ve/veya radyoterapiye yanıt olarak dirençli tümör hücrelerinin hayatta kalmasında rol oynadığını gösterilmiştir.¹⁸ Yapılan bir çalışmada, HIF1A-AS1 lncRNA'nın, HIF-1 α ifadesini inhibe ederek RB hücrelerinin aktivitesini ve proliferasyonunu azaltabileceği; aynı zamanda apoptoz yeteneğini artırarak bu hücrelerin vinkristine direncini azalttığı öne sürülmüştür. HIF1A-AS1'in, RB hücrelerinin kemoterapiye yanıtını iyileştirebilecek potansiyel bir terapötik hedef olarak önerilmiştir.¹⁹

TP73-AS1, retinoblastomda onkogenik bir lncRNA olarak işlev görür. TP73-AS1 lncRNA, RB hücrelerinde miR-139-3p ile ters orantılı bir ilişki göstermektedir. TP73-AS1, miR-139-3p ekspresyonunu baskılayarak RB hücrelerinin proliferasyonunu artırır. TP73-AS1 lncRNA, hastalığın tanısında ve progresyonunun izlenmesinde sıvı biyopsilerde tespit edilebilir, yüksek ifadenme düzeyi, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.²⁰

Ürotelyal karsinomla ilişkili 1 (UCA1), retinoblastomda tümör gelişimini ve kemoterapi direncini artıran bir lncRNA'dır. UCA1, hücre proliferasyonunu teşvik ederken apoptozu baskılar. LncRNA UCA1, sisplatin, karboplatin, 5-florourasil (FU) ve vinkristine karşı RB hücrelerinde direnci artırır. Ayrıca, PI3K/Akt yolunu hedef alarak hücre döngüsünü hızlandırır ve miR-206'yı ve miR-513a-5p'yi baskılar. Bu durum, stathmin 1 (STMN1) ifadenmesinin artmasına yol açar ve bu artış kemoterapi direncinin yükselmesine neden olur.^{21,22}

Taurin-yukarı regüle edilmiş gen 1 (TUG1), retinoblastomada yüksek seviyelerde ifadelenen bir onkogenik lncRNA'dır. TUG1, miR-516b-5p'yi baskılayarak heksoz-6-fosfat dehidrogenaz/glikoz 1-dehidrogenaz (H6PD) ifadelmesini artırır, bu da RB hücrelerinde proliferasyon ve invazyonu teşvik eder. TUG1'in baskılanması, RB hücrelerinde proliferasyonu azaltır ve apoptozu artırır. Ayrıca, TUG1'in Notch sinyal yolağını aktive ederek epitel-mezenkimal geçişi (EMT) tetiklediği gösterilmiştir.^{23,24}

INK4 lokusunda antisens kodlamayan RNA (ANRIL), RB hücrelerinin sisplatin direncini artırmada önemli bir rol oynar. Hipoksi koşullarında, HIF-1α doğrudan ANRIL'in promotör bölgesine bağlanarak aktivasyonunu sağlar. ANRIL, miR-328'i süngerleyerek RB hücrelerinin sisplatin direncini artırır, hücre proliferasyonunu teşvik eder, apoptozu engeller ve ilaç direnciyle ilişkili proteinlerin, özellikle ABCG2 (ATP-binding cassette ailesinden) ve Multi-Drug Resistance 1 (MDR1)'in yukarı regülasyonuna neden olur.²⁵

Farklılaşma antagonize edici protein kodlamayan RNA (DANCR), RB hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilmektedir. DANCR'in baskılanması ile RB hücrelerinin proliferasyonu, göçü, invazyonu ve EMT ile ilişkili proteinlerin (N-kaderin, Vimentin) ifadesinin baskılandığı gösterilmiştir. miR-34c ve miR-613'ün DANCR'in 3'-UTR bölgesini ve MMP-9'un 3'-UTR bölgesini hedef aldığı bildirilmiştir. Ayrıca DANCR'in rekabetçi endojen RNA (ceRNA) olarak işlev gördüğü ve miR-34c ile miR-613'ü hedef alarak MMP-9 üzerinden RB progresyonu ve metastazına neden olduğu ortaya konmuştur.²⁶

Testis ile ilişkili yüksek oranda korunan onkogenik uzun kodlanmayan RNA (THOR), RB'de tümör agresifliğini artıran bir diğer onkogenik lncRNA'dır. lncRNA THOR'un, CD44, insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) ve c-myc dahil olmak üzere birçok onkogenik genin mRNA transkripsiyonu için gerekli olan insülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayıcı protein 1 (IGF2BP1) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. lncRNA THOR'un retinoblastoma dokuları ve hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edildiği, bunun da retinoblastoma hücrelerinin büyümesini teşvik ettiği, G1 fazında duraklamalarını artırdığı ve apoptozu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, lncRNA THOR, IGF2BP1 proteini ile etkileşimini artırarak c-myc ifadesini de yükseltmektedir. Bu sonuç, lncRNA THOR/c-myc moleküler kaskadının retinoblastoma tedavisi için bir diğer güçlü hedef olabileceğini göstermektedir.²⁷

CDKN1A antisens DNA hasarıyla aktive olan RNA'nın promotörü (PANDAR), 1506 nükleotid içeren ve kromozom 6p21.2'de bulunan yeni bir lncRNA'dır. RB

hastalarında, ileri tümör evresi, pozitif optik sinir invazyonu ve daha düşük farklılaşma derecesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. PANDAR, Bcl-2/caspase-3 yollarını inhibe ederek apoptozu baskılar ve tümör invazyonunu artırır. Ayrıca, PANDAR düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda, genel sağkalım oranları belirgin şekilde düşüğü gözlemlenmiştir.²⁸ THOR ve PANDAR lncRNA'ları, prognoz belirleme süreçlerinde önemli biyobelirteçler olarak kullanılabilir. THOR düzeyleri yüksek olan hastalar, daha düşük sağkalım oranlarına sahipken; PANDAR ifadesi yüksek olan hastalarda tümör agresifliği artmaktadır.^{27,28}

Nükleer zenginleştirilmiş transkript 1 (NEAT1), tümör allojenik deneyi, sh-NEAT1 enjeksiyonunun tümör büyümesini engelleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, lncRNA NEAT1'in hücre proliferasyonunu ve invazyonunu engellediği, aynı zamanda miR-148b-3p/ROCK1 yolu aracılığıyla apoptozu desteklediği bulunmuştur. Ayrıca, NEAT1, miR-24-3p'yi sönümlendirerek lösin-zengin-α-2-glikoprotein (LRG1) ekspresyonunu artırır, bu da EMT yollarını aktive ederek hücre migrasyonu ve invazyonunu teşvik eder. NEAT1'in miR-204 ve CXCR4 kaskadı aracılığıyla RB progresyonunu hızlandırdığı da gösterilmiştir.^{29,30}

Metastazla ilişkili akciğer adenokarsinomu transkripti 1 (MALAT1), RB hücrelerinde tümör büyümesini ve metastazını teşvik eden bir lncRNA'dır. MALAT1, miR-20b-5p'yi süngerleyerek STAT3'ün yukarı regüle eder ve bu mekanizma aracılığıyla RB hücrelerinde proliferasyonu artırırken apoptozu önler.³¹ Ayrıca, MALAT1, miR-124'ü doğrudan hedef alarak otofajiyi teşvik eder. miR-124 Syntaxin 17 (STX17)'nin 3'-UTR bölgesine doğrudan bağlanarak STX17 protein seviyelerini düşürür ve RB hücrelerinin otofajisini şiddetlendirir.³² Bir diğer çalışmada, MALAT1'in RB'de miR-598-3p'yi baskılayarak PI3K/AKT yolunu aktive ettiği ve böylece hücre çoğalmasını kolaylaştırdığı buna ilave olarak apoptozu engellediği gösterilmiştir.³³

lncRNA X inaktif spesifik transkript (XIST)'in, RB'nin ilerlemesinde miR-361-3p/STX17 sinyal yolağı aracılığıyla onkogenik bir lncRNA olarak görev yaptığı gösterilmiştir.³⁴ Xu ve ark., XIST'in aşırı ifadelmesiyle RB'de hücre çoğalmasının, invazyonunun ve EMT'nin arttığını, ancak apoptozun azaldığını bildirmiştir. XIST'in bu etkisini miR-142-5p'yi baskılayarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir.³⁵ Öte yandan, XIST'in susturulmasının, miR-204-5p seviyelerini artırarak RB progresyonunu engellediği ve hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda vinkristine duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir.³⁶ XIST lncRNA'nın

rekabetçi RNA şeklinde arttığı gösterilmiştir. Böylelikle belirli hedef miRNA'ları süngerleyerek RB'nin gelişimini ve ilerlemesini teşvik eden genlerin ifadenmesini artırır.³⁷ XIST lncRNA prognostik gösterge olarak kullanılabilir.^{34,35}

LINC00488, RB'de Efrin tip B reseptörü 2 (EPHB2) proteini ile ilişkili intergenik lncRNA olarak işlev gördüğü ve miR-30a-5p'yi baskılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu, lncRNA-miRNA-mRNA ağının RB tedavisine yönelik yeni bir ipucu sunma potansiyeli taşımasına yol açmıştır.³⁸

Plazmasitoma varyant translokasyonu 1 (PVT1), RB'li doku ve hücre hatlarında yüksek seviyelerde ifadelenen ve optik sinir invazyonu, Uluslararası Göz içi Retinoblastom Sınıflaması (IIRC)'nda ileri tümör evresi ile ilişkilendirilen bir lncRNA'dır. PVT1, miR-488-3p, Notch2'nin yukarı akış (up-stream, 5'-uç) düzenleyicisidir. LncRNA PVT1'in baskılanması notch2 ifadenmesinde artışa sebep olmuş bu da lncRNA PVT1'in RB'deki işlevini miR-488-3p/notch2 sinyal yolu aracılığıyla yaptığını düşündürmüştür.³⁹

Distal uçtaki HOXA transkripti (HOTTIP), tümör patogenezi üzerinde önemli etkileri olan ve çeşitli malignitelere kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilen bir lncRNA'dır. LncRNA HOTTIP'in retinoblastomda yüksek düzeyde ifadelendiği, baskılanmasının ise hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. HOTTIP miR-101-3p'yi baskılayıp Stanniokalsin-1'i (STC1) indükler ve miR-101-3p/STC1 yolağı üzerinden RB patogenezi gerçekleştirir.⁴⁰

RB dokularında ve hücre hatlarında yüksek düzeyde ifade edilen bir diğer onkogenik lncRNA'lardan KCNQ1OT1'in susturulması, tümörün *in vivo* ve *in vitro* ilerlemesini önemli ölçüde baskılamıştır. Buna ilaveten, lncRNA KCNQ1OT1'in ifade düzeyi ile RB hastalarının hastalıksız sağkalım oranı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. LncRNA KCNQ1OT1'in miR-134'ü baskılayarak hedef geni üçlü motif 44 (TRIM44)'ün ifadesini inhibe etme olasılığı da önerilmiştir.⁴¹ Başka bir çalışmada, lncRNA KCNQ1OT1'in, miR-124'ü aşağı regüle (down-regüle) ettiği, bunun da transkripsiyon faktörü SP1'in ifadenme düzeyini arttırdığı belirlenmiştir. KCNQ1OT1 baskılanmasının ise tümör hücre çoğalması ve migrasyonunun baskılanmasına, öte yandan, apoptozu ve Sessiz Bilgi Düzenleyici 1 (SIRT1)/c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyal yolunun aktive olmasına yol açtığı gösterilmiştir.⁴² LncRNA KCNQ1OT1, miR-153-3p'yi baskılayarak HIF-1α'yı yukarı (up-regüle) düzenler ve RB hücrelerinin çoğalmasına, göçüne ve invazyonuna sebep olur. Bir başka

ifadeyle, HIF-1α, miR-153-3p'nin hedef genidir ve lncRNA KCNQ1OT1 tarafından pozitif olarak düzenlenebilir.⁴³ KCNQ1OT1, miR-339-3p'yi süngerleyerek KIF23'ün ifadesini yukarı regüle eder. Fonksiyonel çalışmalar, KCNQ1OT1 veya KIF23'ün aşağı regülasyonunun RB hücrelerinin hayatta kalmasını ve göçünü engellediğini ve apoptozu kolaylaştırdığını göstermiştir. miR-339-3p'nin susturulması ise tam tersi etki yaparak hücre sağkalımını artırmıştır. Sonuç olarak, RB'nin tanı ve tedavisinde KCNQ1OT1/miR-339-3p/KIF23 ilişkisi dikkate değerdir.⁴⁴

LncRNA H19, tanımlanan ilk uzun kodlamayan RNA'lardan biridir. Artmış lncRNA H19 ifadenmesine sahip RB hastaları, azalmış lncRNA H19 seviyelerine sahip olanlara kıyasla daha kısa bir sağkalım süresi göstermiştir. LncRNA H19'un *in vitro* ve *in vivo* olarak baskılanmasının, MMP9, CDH13, vimentin ve E-kaderin ifadesini baskıladığı gösterilmiştir. LncRNA H19'un baskılanması ile RB hücre proliferasyonu, göçü ve invazyonunun önemli ölçüde azaldığı ortaya konmuştur.⁴⁵ LncRNA H19'un anti-onkogenik rolüne ait bilgiler Tümör Baskılayıcı Fonksiyonlu LncRNA'lar başlığı altında ele alınacaktır.

LncRNA miR-17-92a-1 küme konakçı geni (MIR17HG)'nin, miR-155-5p'yi baskılayarak HIF-1α ifadenmesini arttırdığı ve RB hücrelerinin çoğalmasına, göçüne ve invazyonuna yol açtığı gösterilmiştir.⁴⁶

LINC00152, birçok kanser türünde patogenezi ve prognoz ile ilişkili olan bir intergenik lncRNA'dır. LncRNA'lar, gen ifade eden programları değiştirmek için kromatin modifikasyon komplekslerini veya RNA bağlayıcı proteinleri hedefler ve miRNA'lara benzer şekilde birincil tümörlerde ve metastazlarda belirgin gen ifade kalıpları sergilerler. Retinoblastomda, LINC00152, miR-30d'yi baskılayarak SOX9 ve ZEB2 ifadenme düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. miR-30d/SOX9/ZEB2 yolağı EMT'yi teşvik ederek tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını hızlandırır. LINC00152'nin aşırı ekspresyonu, retinoblastoma hücrelerinde agresif bir fenotip ile ilişkilidir ve baskılanması klinik tedavisi için potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir.⁴⁷ LINC00152'nin, insan retinoblastomunda yukarı regüle edildiği, buna karşın miR-613'ün azaldığı gözlemlenmiştir. miR-613'ü süngerleyerek hücrel çoğalmada yer alan ve apoptotik genleri baskılayan genlerin transkripsiyonunu destekleyen bir transkripsiyon ortak düzenleyicisi olarak işlev gören "Yes-ilişkili protein 1" (YAP1)'i düzenleyip hastalığın saldırganlığını artırdığı ve hatta karboplatin ve adriamisin direncini yükselttiği bulunmuştur.⁴⁸

LINC00115, RB'de yüksek seviyelerde ifadelenen ve miR-489-3p'yi baskılayarak 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bisfosfat 2 (PFKFB2)'nin aşırı düzeyde ifadenmesine yol açan bir diğer intergenik lncRNA'dır. Tümör hücreleri, hızlı hücre çoğalmasının biyoenerjetik ve biyosentetik ihtiyaçlarını karşılamak için glikoliz ve pentoz fosfat yolları aracılığıyla glukoz metabolizmasını artırır. 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bisfosfat (PFKFB1-4) ailesi, glikolizin güçlü bir aktivatörü olan fruktoz-2,6-bisfosfat (F2,6BP) sentezi yoluyla glukoz metabolizmasının ana düzenleyicileridir.⁴⁹ PFKFB2 susturulması RB oluşumunda inhibitör etki, hedef genlerinden miR-489-3p'nin aşırı ifadenmesi ise tümör oluşumunda kolaylaştırıcı bir etki gösterdiği bulunmuştur. Üstelik, lncRNA LINC00115, PFKFB2'yi aşağı düzenleyen (down-regüle, ifadenmesini azaltan) miR-489-3p'yi hedef alarak RB ilerlemesini kötüleştirdiği de saptanmıştır. Kısaca, LINC00115/miR-489-3p/PFKFB2 sinyal yolağı, RB tedavisinde umut verici bir terapötik hedef olarak öne çıkmaktadır.⁵⁰

LncRNA LINC00202, RB'de yüksek seviyelerde ifadesi hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Bu lncRNA, miR-3619-5p'yi engelleyerek Ras ve Rab etkileşimcisi 1 (RIN1) geninin aşırı ifadenmesine neden olur ve böylece tümör progresyonunu teşvik eder.⁵¹ LINC00202, aynı zamanda miR-204-5p'yi baskılayarak 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz (HMGCR) ekspresyonunu artırır, bu da hücre proliferasyonu ve glikoliz süreçlerini hızlandırır ve apoptozu baskılar.⁵²

Bir diğer intergenik lncRNA LINC00858'in, RB dokularında ve hücre hatlarında aşırı düzeyde yukarı düzenlendiği (up-regüle) ve yüksek düzeyde ifade edildiği saptanmıştır. Öte yandan baskılanmasının, hedef geni miR-3182'nin ifadenmesini artırarak RB hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve invazyonunu geriletliği *in vitro* çalışmada gösterilmiştir. Bu bulgular, lncRNA LINC00858'in, terapötik bir hedef olarak değerlendirilmesine zemin hazırlamıştır.⁵³

LncRNA LINC00324 (intergenik), RB'de TNM evresi, optik sinir invazyonu ve kısa genel sağkalım süreleri ile ilişkilendirilmiştir. Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3'ün (STAT3) mRNA'sı, RB hücrelerinde miR-769-5p'nin doğrudan hedefi olarak tanımlanmıştır. LncRNA LINC00324, miR-769-5p'yi inhibe ederek STAT3 sinyal yolunu aktive eder ve tümör hücrelerinde malign davranışı destekler. LINC00324'ün baskılanmasının, RB hücrelerinin proliferasyonunu, koloni oluşumunu, migrasyonunu, invazyonunu ve metastazını azalttığı gösterilmiştir.⁵⁴

Yeniden Programlama Düzenleyicisi (ROR), RB hücrelerinde metastaz ile yakından ilişkilendirilen intergenik bir lncRNA'dır. LincRNA-ROR'un retinoblastoma dokularında önemli ölçüde yukarı düzenlendiği (up-regüle) ve lincRNA-ROR'un aşırı ifadenmesinin optik sinir invazyonu, nodal veya uzak metastaz ve rekürrens ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (ROR, miR-32-5p'yi baskılayarak Notch yolunu aktive ettiği ve EMT sürecini tetiklediği *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir. ROR'un inhibisyonu, tümör hücrelerinin metastaz potansiyelini azaltabilir ve RB tedavisinde kullanılabilir.⁵⁵

TÜMÖR BASKILAYICI FONKSİYONLU LncRNA'LAR

RB'de bazı lncRNA'ların ifadenmesinin azalması, tümörün invazyonu ve metastazına, tümör baskılayıcı rollerinin kaybı aracılığıyla katkıda bulunmaktadır. Bu lncRNA'lar genellikle onkogenik yolları inhibe eder veya apoptozu teşvik ederken, baskılandıklarında, kontrolsüz hücre çoğalmasını ve metastazı artırıp hücre ölümüne direnç oluşturmaktadırlar.

NKILA (NF-κB ile etkileşimli lncRNA), RB hücrelerinde tümör baskılayıcı olarak işlev gören bir lncRNA'dır. NF-κB sinyal yolunu inhibe ederek RB hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve invazyonunu baskılar. LncRNA NKILA'nın aşırı ifadenmesi, RB hücrelerinde XIST'in aşağı düzenlenmesine aracılık ederken, XIST'in aşırı ifadenmesi NKILA üzerinde önemli bir etki yaratmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, NKILA'nın aşırı ifadesi, RB hücrelerinin proliferasyon, göç ve invazyon oranlarının azalmasına neden olurken, XIST'in aşırı ifadesi ise artmasına neden olmuştur.⁵⁶ NKILA ve MALAT1'in aşırı ifadesinin, apoptozu teşvik edebileceği, hücre büyümesini ve Bcl-2 proteinini inhibe edebileceği, ayrıca parçalanmış kaspaz-3, kaspaz-9 ve Bax'ın ifade seviyelerinin yukarı regülasyonunu destekleyebileceği gösterilmiştir.⁵⁷

Maternal ifade edilen 3 (MEG3), RB'de tümör baskılayıcı rol oynayan bir damgalanmış (baskılanmış) lncRNA olarak öne çıkmaktadır. LncRNA MEG3, p53 ve Wnt/β-katenin sinyal yolağını negatif yönde düzenleyerek hücre proliferasyonunu baskıladığı ve apoptozu teşvik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, MEG3'ün retinoblastom dokularında aşağı (down) regüle edildiği ve MEG3 düzeyinin IIRC evreleri ve nodal veya uzak metastaz ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha da önemlisi, düşük MEG3 ekspresyonuna sahip hastaların daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiş ve MEG3'ün retinoblastom hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya

konulmuştur.⁵⁸ MEG3'ün, Glikojen sentaz kinaz-3β (GSK-3β) aracılığıyla β-kateninin yıkımını teşvik ettiği, bunun da Wnt yolunu inaktive ederek ve RB hücrelerinin invazyon ve metastazını engellediği bildirilmiştir.⁵⁹ MEG3 promotörünün hipermetilasyonu, MEG3 ifadesini baskılar. RB hücrelerinde sık gözlemlendiği, hücre çoğalmasını teşvik ettiği, apoptozu engellediği ve hastaların düşük sağkalımıyla yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. RB hücrelerinde *in vitro* olarak β-katenin ifadesini artırdığını gösteren kanıtlar sunulmuştur.⁶⁰ Ayrıca, MEG3'ün PI3K/Akt/mTOR yolağını inaktive ederek RB hücrelerinde apoptozu artırdığı ve tümörjenisiteyi azalttığı gösterilmiştir.⁶¹

RB tümörlerinde beyinden türetilen nörotrofik faktör antisens (BDNF-AS) lncRNA'nın düşük ifade düzeyi, hastaların daha kısa genel sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir. BDNF-AS'nin yukarı (up-regülasyon) düzenlenmesinin (ifade artışı), hücre döngüsü geçişinin baskılanması yoluyla RB gelişimi üzerinde inhibitör etkisi olabileceği de *in vitro* olarak gösterilmiştir.⁶²

Metallotionein 1J, Psödogen (MT1JP), RB hücrelerinde tümör baskılayıcı rol oynayan ve hücre proliferasyonunu baskılayan lncRNA'dır. Wnt/β-katenin ve Cyclin D yollarının aktivitesini negatif yönde düzenleyerek RB hücrelerinde EMT geçişini baskılar ve invazyonu engeller.⁶³

LncRNA H19'un, RB'li dokularda ve hücre hatlarında aşağı regüle edilerek düşük seviyede ifadelendiği bulunmuştur. Üstelik, fonksiyon kazanımı ve fonksiyon kaybı analizleri, H19'un RB hücre çoğalmasını engellediğini,

hücre döngüsünün durmasını ve hücre apoptozunu indüklediğini göstermiştir. LncRNA H19, H19 üzerindeki yedi adet miR-17-92 küme bağlanma yerine doğrudan bağlanarak, bu kümenin p21 üzerindeki baskılayıcı rolünü ortadan kaldırmıştır. H19, p21 ekspresyonunu artırır, STAT3 fosforilasyonunu inhibe eder ve STAT3 hedef genleri BCL2, BCL2L1 ve BIRC5'in ifadelendirilmesini azaltır. Ayrıca fonksiyonel analizler, H19 üzerindeki miR-17-92 küme bağlanma bölgelerindeki mutasyonun, H19'un RB'deki çoğalmayı inhibe edici, hücre döngüsünü durdurucu ve hücre apoptozunu indükleyici rollerini ortadan kaldırdığını göstermiştir. Kısaca, H19'un etkisinin artırılması, RB için umut verici bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürmektedir.⁶⁴

SONUÇ

RB'de lncRNA'ların serum, plazma ve diğer vücut sıvılarındaki tespiti, minimal invaziv tanı yöntemleriyle hastalığın erken teşhisini mümkün kılar. Bu lncRNA'lar, onkogenik ve tümör baskılayıcı roller üstlenerek tümör gelişimini düzenlerler ve tanısal, prognostik biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak dikkat çekmektedir. LncRNA'ların RB tedavisinde terapötik hedefler olarak kullanılması, hastalığın kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarıyla yönetilmesine olanak tanıyabilir. Bu bağlamda, lncRNA'lar ile ilgili ileri araştırmalar, RB tedavisinde hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Gelecek çalışmalar, lncRNA'ların klinik uygulamalardaki potansiyelini incelemeye odaklanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global Retinoblastoma Study Group; Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, Ademola-Popoola DS, Adio A, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):685-95.
2. Pareek A, Kumar D, Pareek A, Gupta MM, Jeandet P, Ratan Y, et al. Retinoblastoma: An update on genetic origin, classification, conventional to next-generation treatment strategies. *Heliyon.* 2024;10(12):e32844.
3. Bouchoucha Y, Matet A, Berger A, Carcaboso AM, Gerrish A, Moll A, et al; European Retinoblastoma Group EuRBG. Retinoblastoma: From genes to patient care. *Eur J Med Genet.* 2023;66(1):104674.
4. Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res.* 2017;77(15):3965-81.
5. Li XL, Wu ZQ, Fu XB, Han WD. LncRNAs: insights into their function and mechanics in underlying disorders. *Mutat Res Rev Mut Res.* 2014;762:1-21.
6. Moran VA, Perera RJ, Khalil AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2012;40:6391-400.
7. Bhan A, Mandal SS. Long noncoding RNAs: emerging stars in gene regulation, epigenetics and human disease. *Chem Med Chem.* 2014;9:1932-56.
8. Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol.* 2013;10:925-33.
9. Yang G, Fu Y, Lu X, Wang M, Dong H, Li Q. LncRNA HOTAIR/miR-613/c-met axis modulated epithelial-mesenchymal transition of retinoblastoma cells. *J Cell Mol Med.* 2018;22(10):5083-96.
10. Fu K, Zhang K, Zhang X. LncRNA HOTAIR facilitates proliferation and represses apoptosis of retinoblastoma cells through the miR-20b-5p/RRM2/PI3K/AKT axis. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):119.
11. Meng X, Zhang Y, Hu Y, Zhong J, Jiang C, Zhang H. LncRNA CCAT1 sponges miR-218-5p to promote EMT, cellular migration and invasion of retinoblastoma by targeting MTF2. *Cell Signal.* 2021;86:110088.

12. Zhang H, Zhong J, Bian Z, Fang X, Peng Y, Hu Y. Long non-coding RNA CCAT1 promotes human retinoblastoma SO-RB50 and Y79 cells through negative regulation of miR-218-5p. *Biomed Pharmacother.* 2017;87:683-91.
13. Hao F, Mou Y, Zhang L, Wang S, Yang Y. LncRNA AFAP1-AS1 is a prognostic biomarker and serves as oncogenic role in retinoblastoma. *Biosci Rep.* 2018;38(3):BSR20180384.
14. Tang W, Zhang L, Li J, Guan Y. AFAP1 antisense RNA 1 promotes retinoblastoma progression by sponging microRNA miR-545-3p that targets G protein subunit beta 1. *Bioengineered.* 2022;13(3):5638-52.
15. Su S, Gao J, Wang T, Wang J, Li H, Wang Z. Long non-coding RNA BANCER regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in retinoblastoma. *Tumor Biology.* 2015;36(9):7205-11.
16. Zhang T, Yang J, Gong F, Li L, Li A. Long non-coding RNA CASC9 promotes the progression of retinoblastoma via interacting with miR-145-5p. *Cell Cycle* 2020;19(18):2270-80.
17. Xu X, Zhao Y, Duan G, Du B. Downregulation of MIAT reduces the proliferation and migratory and invasive abilities of retinoblastoma cells by sponging miR-665 and regulating LASP1. *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1342.
18. Greco O, Scott S. Tumor hypoxia and targeted gene therapy. *Int Rev Cytol.* 2007;257:181-212.
19. Gu C, Li Q, Zhao S, Gao Y, Lu P. Mechanism of long-chain non-coding RNA hypoxia-inducible factor 1 α -antisense RNA 1 regulating chemotherapy resistance of retinoblastoma by inhibiting hypoxia-inducible factor- α expression. *Mater Express* 2021;11(11):1874-80.
20. Xia Z, Yang X, Wu S, Feng Z, Qu L, Chen X, et al. LncRNA TP73-AS1 down-regulates miR-139-3p to promote retinoblastoma cell proliferation. *Bioscience Reports.* 2019;39(5):BSR20190475.
21. Yuan Z, Li Z. Long noncoding RNA UCA1 facilitates cell proliferation and inhibits apoptosis in retinoblastoma by activating the PI3K/Akt pathway. *Transl Cancer Res.* 2020;9(2):1012-22.
22. Yang L, Zhang L, Lu L, Wang Y. LncRNA UCA1 Increases Proliferation and Multidrug Resistance of Retinoblastoma Cells Through Downregulating miR-513a-5p. *DNA Cell Biol.* 2020;39(1):69-77.
23. Tschacki M, Mladenovic N, Štambergová H, Birk J, Odermatt A. Hexose-6-phosphate dehydrogenase controls cancer cell proliferation and migration through pleiotropic effects on the unfolded protein response, calcium homeostasis, and redox balance. *Faseb J.* 2018;32(5):2690-705.
24. Wang H, Zhang Z, Zhang Y, Li L. Knockdown of the Long Noncoding RNA TUG1 Suppresses Retinoblastoma Progression by Disrupting the Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221078026.
25. Yin X, Liao Y, Xiong W, Zhang Y, Zhou Y, Yang Y. Hypoxia-induced lncRNA ANRIL promotes cisplatin resistance in retinoblastoma cells through regulating ABCG2 expression. *Clin Exp Pharm Physiol.* 2020;47(6):1049-57.
26. Wang JX, Yang Y, Li K. Long noncoding RNA DANCER aggravates retinoblastoma through miR-34c and miR-613 by targeting MMP-9. *J Cell Physiol.* 2018;233(10):6986-95.
27. Shang Y. LncRNA THOR acts as a retinoblastoma promoter through enhancing the combination of c-myc mRNA and IGF2BP1 protein. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1243-9.
28. Sheng L, Wu J, Gong X, Dong D, Sun X. SP1-induced upregulation of lncRNA PANDAR predicts adverse phenotypes in retinoblastoma and regulates cell growth and apoptosis in vitro and in vivo. *Gene.* 2018;668:140-5.
29. Lu H, Zhang Z, Lu Y, Xiu W, Cui J. LncRNA NEAT1 acts as an miR-148b-3p sponge to regulate ROCK1 inhibition of retinoblastoma growth. *Cancer Management Res.* 2021;13:5587.
30. Zhong W, Yang J, Li M, Li L, Li A. Long noncoding RNA NEAT1 promotes the growth of human retinoblastoma cells via regulation of miR-204/CXCR4 axis. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):11567-76.
31. Wang L, Zhang Y, Xin X. Long non-coding RNA MALAT1 aggravates human retinoblastoma by sponging miR-20b-5p to upregulate STAT3. *Pathol-Res Pract.* 2020;216(6):152977.
32. Huang J, Yang Y, Fang F, Liu K. MALAT1 modulates the autophagy of retinoblastoma cell through miR-124-mediated stx17 regulation. *J Cell Biochem.* 2018;119(5):3853-63.
33. Lin X, Huang X, Wang L, Liu W. The long noncoding RNA MALAT1/microRNA-598-3p axis regulates the proliferation and apoptosis of retinoblastoma cells through the PI3K/AKT pathway. *Mol Vis.* 2022;28:269-79.
34. Yang LL, Li Q, Zhang X, Cao T. Long non-coding RNA XIST confers aggressive progression via miR-361-3p/STX17 in retinoblastoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(20):10433-44.
35. Xu C, Tian LH. LncRNA XIST promotes proliferation and epithelial-mesenchymal transition of retinoblastoma cells through sponge action of miR-142-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9256-64.
36. Yao L, Yang L, Song H, Liu TG, Yan H. Silencing of lncRNA XIST suppresses proliferation and autophagy and enhances vincristine sensitivity in retinoblastoma cells by sponging miR-204-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):3526-37.
37. Shahraki K, Najafi A, Ilkhani Pak V, Shahraki K, Ghasemi Boroumand P, Sheervalilou R. The Traces of Dysregulated lncRNAs-Associated ceRNA Axes in Retinoblastoma: A Systematic Scope Review. *Curr Eye Res.* 2024;49(6):551-64.
38. Cui X, Liang T, Ji X, Shao Y, Zhao P, Li X. LINC00488 Induces Tumorigenicity in Retinoblastoma by Regulating microRNA-30a-5p/EPHB2 Axis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(3):506-14.
39. Wu XZ, Cui HP, Lv HJ, Feng L. Knockdown of lncRNA PVT1 inhibits retinoblastoma progression by sponging miR-488-3p. *Biomed Pharmacother.* 2019;112:108627.
40. Yuan X, Sun Z, Cui C. Knockdown of lncRNA HOTTIP Inhibits Retinoblastoma Progression by Modulating the miR-101-3p/STC1 Axis. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:1533033821997831.
41. Wang L, Yi S, Wang R, Wang J. Long non-coding RNA KCNQ10T1 promotes proliferation, migration and invasion via targeting miR-134 in retinoblastoma. *J Gene Med.* 2021;23(6):e3336.
42. Zhang H, Yang X, Xu Y, Li H. KCNQ10T1 regulates the retinoblastoma cell proliferation, migration and SIRT1/JNK signaling pathway by targeting miR-124/SP1 axis. *Biosci Rep.* 2021;41(1):BSR20201626.
43. Wang Y, Wang J, Hao H, Luo X. lncRNA KCNQ10T1 promotes the proliferation, migration and invasion of retinoblastoma cells by upregulating HIF-1 α via sponging miR-153-3p. *J Investig Med.* 2020;68(8):1349-56.
44. Tang W, Zhang L, Li J, Guan Y. KCNQ10T1 promotes retinoblastoma progression by targeting miR-339-3p that suppresses KIF23. *Int Ophthalmol.* 2023;43(7):2419-32.
45. Li L, Chen W, Wang Y, Tang L, Han M. Long non-coding RNA H19 regulates viability and metastasis, and is upregulated in retinoblastoma. *Oncol Lett.* 2018;15(6):8424-32.
46. Yan J, Deng YX, Cai YL, Cong WD. LncRNA MIR17HG promotes the proliferation, migration, and invasion of retinoblastoma cells by up-regulating HIF-1 α expression via sponging miR-155-5p. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(6):554-64.
47. Gao Y, Luo X, Zhang J. Sp1-mediated up-regulation of lnc00152 promotes invasion and metastasis of retinoblastoma cells via the miR-30d/SOX9/ZEB2 pathway. *Cell Oncol.* 2021;44(1):61-76.
48. Wang Y, Xin D, Zhou L. LncRNA LINC00152 Increases the Aggressiveness of Human Retinoblastoma and Enhances Carboplatin and Adriamycin Resistance by Regulating MiR-613/Yes-Associated Protein 1 (YAP1) Axis. *Med Sci Monit.* 2020;26:e920886.
49. Ozcan SC, Sarioglu A, Altunok TH, et al. PFKFB2 regulates glycolysis and proliferation in pancreatic cancer cells. *Mol Cell Biochem.* 2020;470(1-2):115-29.

50. Ji F, Dai C, Xin M, Zhang J, Zhang Y, Liu S. Long intergenic non-protein coding RNA 115 (LINC00115) aggravates retinoblastoma progression by targeting microRNA miR-489-3p that downregulates 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 2 (PFKFB2). *Bioengineered*. 2022;13(3):5330-5343.
51. Yan G, Su Y, Ma Z, Yu L, Chen N. Long Noncoding RNA LINC00202 Promotes Tumor Progression by Sponging miR-3619-5p in Retinoblastoma. *Cell Struct Funct*. 2019;44(1):51-60.
52. Wu A, Zhou X, Mi L, Shen J. LINC00202 promotes retinoblastoma progression by regulating cell proliferation, apoptosis, and aerobic glycolysis through miR-204-5p/HMGCR axis. *Open Life Sci*. 2020;15(1):437-48.
53. Wang Q, Zhu Y, Zuo G, Chen X, Cheng J, Zhang S. LINC00858 promotes retinoblastoma cell proliferation, migration and invasion by inhibiting miR-3182. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):999-1005.
54. Dong Y, Wan G, Yan P, Qian C, Li F, Peng G. Long noncoding RNA LINC00324 promotes retinoblastoma progression by acting as a competing endogenous RNA for microRNA-769-5p, thereby increasing STAT3 expression. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):7729-46.
55. Gao Y, Luo X, Zhang J. LincRNA-ROR is activated by H3K27 acetylation and induces EMT in retinoblastoma by acting as a sponge of miR-32 to activate the Notch signaling pathway. *Cancer Gene Ther*. 2021;28(1-2):42-54.
56. Lyu X, Ma Y, Wu F, Wang L, Wang L. LncRNA NKILA Inhibits Retinoblastoma by Downregulating lncRNA XIST. *Curr Eye Res*. 2019;44(9):975-9.
57. Gao YX, Gao HX, Xu XY, Ding FK. Effects of lncRNA MALAT1 and lncRNA NKILA on proliferation, invasion and apoptosis of retinoblastoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(16):8296-307.
58. Gao Y, Lu X. Erratum to: Decreased expression of MEG3 contributes to retinoblastoma progression and affects retinoblastoma cell growth by regulating the activity of Wnt/ β -catenin pathway. *Tumour Biol*. 2016;37(4):5655.
59. Gao Y, Chen X, Zhang J. LncRNA MEG3 inhibits retinoblastoma invasion and metastasis by inducing β -catenin degradation. *Am J Cancer Res*. 2022;12(7):3111-27.
60. Gao Y, Huang P, Zhang J. Hypermethylation of MEG3 promoter correlates with inactivation of MEG3 and poor prognosis in patients with retinoblastoma. *J Transl Med*. 2017;15(1):268.
61. Yan X, Jia H, Zhao J. LncRNA MEG3 attenuates the malignancy of retinoblastoma cells through inactivating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Exp Eye Res*. 2023;226:109340.
62. Shang W, Yang Y, Zhang J, Wu Q. Long noncoding RNA BDNF-AS is a potential biomarker and regulates cancer development in human retinoblastoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;497(4):1142-8.
63. Bi LL, Han F, Zhang XM, Li YY. LncRNA MT1JP acts as a tumor inhibitor via reciprocally regulating Wnt/ β -Catenin pathway in retinoblastoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(13):4204-14.
64. Zhang A, Shang W, Nie Q, Li T, Li S. Long non-coding RNA H19 suppresses retinoblastoma progression via counteracting miR-17-92 cluster. *J Cell Biochem*. 2018;119(4):3497-509.