Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 50(2): 443-456, 2026
Doi: 10.33483/jfpau.1658047
Derleme Makale / Review Article

UZUN KODLAMAYAN RNA'LAR (lncRNA'LAR) VE CANLILARDAKİ ETKİ BİÇİMLERİ: YENİ YAKLAŞIMLAR

LONG NON-CODING RNAs (lncRNAs) AND THEIR MODES OF ACTION IN LIFE: NEW APPROACHES

Neslihan ÜNAL[1]*, Sümer ARAS[2], İlker BÜYÜK[2]

[1]Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 06110, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *İnsan Genom Projesi ile insan DNA'sını oluşturan baz çiftleri ortaya çıkartıldığında, genomun sadece %2-3'lük kısmının mRNA'ya çevrildiği, %10-18'lik kısmının ise protein sentezine yardımcı RNA'ları kodladığı belirlenmiştir. Genomun geriye kalan yaklaşık %80-87'lik kısmı ise 'Çöp DNA' olarak adlandırılmıştır. Daha sonraki süreçte, çöp olarak adlandırılan bu bölgeler üzerine yapılan çalışmalarda, protein kodlamayan ancak transkripsiyon sonrası gen düzenlenmesinde görev alan RNA'lar keşfedilmiştir. Kodlamayan RNA'lar (ncRNAs); biyolojik reaksiyonların katalizlenmesinden hücresel savunmaya, gelişimsel süreçlerden hücresel cevaba kadar pek çok göreve sahiptir. Çalışmalar uzun kodlamayan RNA (long non-coding RNA, lncRNA)'ların gen ekspresyonunun kontrolünde, gelişim ve farklılaşma gibi hücresel süreçlerde anahtar rollere sahip olduklarını göstermiştir. lncRNA'larda meydana gelen bozuklukların; kanserler, nörodejeneratif hastalıklar, mitokondriyal hastalıklar, immün yetmezlik hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda görülmüştür. Gerçekleştirilen çalışmalara göre lncRNA'lar, yeni tedavi yaklaşımlarında hem terapötik hedef hem de biyobelirteç olabilme kapasiteleri ile ilaç geliştirme ve tasarlama yaklaşımında umut verici olarak görülmektedir. lncRNA'ların bitki bağışıklığında ve çevredeki değişikliklere tepkide önemli işlevlere hizmet ettiği de düşünülmektedir. Bazı lncRNA'ların bitkilerde doku farklılaşması ve gelişiminin kontrolü, sinyal iletimi, abiyotik ve biyotik stres gibi çevresel etmenlere verilen cevaplarda rol oynadığı görülmüştür.*
Sonuç ve Tartışma: *Bu derlemede uzun kodlamayan RNA'ların canlı biyolojisi üzerindeki düzenleyici fonksiyonlarının anlaşılmasındaki son gelişmelere değinilmiştir.*
Anahtar Kelimeler: *Abiyotik stres, epigenetik, ilaç, kanser, lncRNA, RNA, transkripsiyon*

ABSTRACT

Objective: *When the base pairs that make up human DNA were revealed with the Human Genome Project, it was determined that only 2-3% of the genome was translated into mRNA, and 10-18% encoded RNAs that helped protein synthesis. The remaining approximately 80-87% of the genome was called 'Junk DNA'. Later, in studies conducted on this region called junk, RNAs that do not code for protein but are involved in post-transcriptional gene regulation were discovered.*

* **Sorumlu yazar:** Neslihan Ünal
E-mail: neslihanunal.n@gmail.com
Geliş tarihi: 14.03.2025 **Kabul tarihi:** 25.11.2025 **Yayınlanma tarihi:** 19.05.2026
Atıf bilgisi: Ünal, N., Aras, S., Büyük, İ. (2026). Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve canlılardaki etki biçimleri: Yeni yaklaşımlar. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 50(2), 443-456.

Non-coding RNAs (ncRNAs) have many functions, from catalysis of biological reactions to cellular defense, from developmental processes to cellular response. Studies have shown that long non-coding RNAs (lncRNAs) have key roles in the control of gene expression and cellular processes suchas development and differentiation. Studies have shown that disorders in lncRNAs play a role in the pathogenesis of many diseases such as cancers, neurodegenerative diseases, mitochondrial diseases, immunodeficiency diseases and cardiovascular diseases. According to studies, lncRNAs are seen as promising in drug development and design approaches with their capacity to be both therapeutic targets and biomarkers in new treatment approaches. lncRNAs are also thought to serve important functions in plant immunity and response to changes in the environment. Some lncRNAs have been shown to play a role in the control of tissue differentiation and development in plants, signal transduction, and responses to environmental factors such as abiotic and biotic stress.
Result and Discussion: *In this review, recent advances in the understanding of the regulatory functions of long non-coding RNAs on the biology of living organisms are discussed.*
Keywords: *Abiotic stress, cancer, drug, epigenetics, lncRNA, RNA, transcription*

GİRİŞ

Dünya çapında çeşitli laboratuvarların işbirliği ile 1990 yılında başlayan ve 2003 yılında tamamlanan İnsan Genom Projesi (HGP) ile yaklaşık 3 milyar DNA baz çiftinin haritalanması gerçekleştirildi. Proje; insan genomunun yaklaşık %2'sinin (yaklaşık 20.000 gen) protein kodladığını açıklamıştır [1]. Bununla birlikte proje, hastalıklara yol açan genlerin bulunmasıyla da terapötik uygulamaların gelişmesine katkı sağlamıştır [2]. İnsan Genom Projesi tamamlandıktan sonra; genomdaki sadece protein kodlayan DNA bölgelerinin değil, aynı zamanda protein kodlamayan DNA bölgelerinin (örneğin; kodlamayan uzun ve kısa RNA'lar) de işlevlerinin aydınlatılması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda DNA Elementleri Ansiklopedisi (ENCODE) projesi, insan ve fare genomlarındaki tüm işlevsel elementleri belirlemek için başlatılmıştır [3]. ENCODE projesi ile, insan genomunun yaklaşık %80'inin işlevsel olduğu ve genomun varyantının birçok hastalıkları etkilediği bulunmuştur. Proje ile özellikle kodlama yapmayan RNA'ların düzenleyici rolleri üzerine çalışmalar odak noktası olmuştur. Proje sonucunda; 20.225 protein kodlayan ve 37.595 kodlamayan gen, transkripsiyon faktörleri, kromatinle ilişkili proteinlerle bağlı 1.224.154 bölge, 845.000 RNA alt bölgesi ve genomdaki diğer elementler belirlenmiştir. Bu veriler ile insan genomuna ilişkin görüşler, İnsan Genom Projesi sonuçlarından daha geniş kapsamlı bir görünüm sağlamıştır [4].

Kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) protein kodlamak yerine gen ifadelerinin değişimine katkıda bulunmaktadır [5]. ncRNA'lar uzunluklarına göre uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve kısa kodlamayan RNA'lar olarak ikiye ayrılırlar. Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) 200'den fazla nükleotid uzunluğa sahip, protein kodlamayan RNA'ların bir ailesidir. lncRNA'lar; güçlendirici lncRNA'lar, promotör lncRNA'lar, antisens lncRNA'lar, genler arası lncRNA'lar ve dairesel lncRNA'lar (circRNA'lar) olmak üzere çeşitli sınıflara ayrılmaktadır [6,7]. Hücredeki rollerine bağlı olarak, sitoplazmik veya nükleer lokalizasyona sahip olabilmektedir.

Yapılan araştırmalara göre lncRNA'lar; hücre döngüsü, farklılaşma, metabolizma gibi çok sayıda hücresel süreçte ve hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte yapılan son çalışmalarda lncRNA'ların viral enfeksiyonlarda da rol oynadığı bildirilmiştir [8]. Elde edilen verilere göre insanlarda 270 binden fazla lncRNA transkripti olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bunların yalnızca çok küçük bir kısmı karakterize edilmiştir [9].

lncRNA'ların en önemli görevleri; transkripsiyonel, translasyonel ve epigenetik düzenlemedir. Kromatinin yeniden şekillenmesi, bazı lncRNA'ların kromatin değiştiren komplekslere bağlanmasıyla gerçekleşmektedir. lncRNA türlerinden biri olan X-inaktif spesifik transkript (XIST), transkripsiyonel aktiviteyi etkileyerek cinsiyetler arasında dozaj dengelenmesini sağlamaktadır [10].

lncRNA'lar biyogenezi ve gen kontrolünü etkileyen biyobelirteçler olarak işlev görebilmektedir. Örneğin, *HOX* transkript anstisens RNA (HOTAIR) gibi bazı lncRNA'lar meme kanseri metastaz tedavisi için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada araştırıcılar; evre II, III, IV meme kanserinde lncRNA HOTAIR'in ifade profillerinin önemli ölçüde yükseldiğini bildirmişlerdir. Araştırıcılar, lncRNA ve miRNA arasındaki etkileşimin meme kanseri metastazında önemli bir rol oynadığını ve lncRNA HOTAIR'in meme kanseri hastalığı çalışmaları için bir biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir [11]. lncRNA'lar; DNA, RNA ve proteinlerle etkileşime

girerek kötü huylu dokularda gen ekspresyonunu düzenlemektedir. lncRNA türlerinden biri olan metastaza bağlı akciğer adenokarsinom transkript 1 (MALAT1) metastazla ilişkili akciğer kanseri transkriptidir. Birçok kanserin oluşumunda ve gelişiminde önemli rol oynamaktadır. MALAT1'in bazı kanser hastalıkları için biyobelirteç ve terapötik hedef olarak hizmet ettiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [12].

Bazı çalışmalar, lncRNA'ların bitkilerin çevresel strese verdiği tepkinin de düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada araştırıcılar, *Medicago truncatula* Soğuk İndüklenen RNA 2 (*MtCIR2)'*nin gen ifadesi ve glikometabolizmayı düzenleyerek baklagil *Medicago truncatula*'nın donma toleransını pozitif yönde etkilediğini, böylece *MtCIR2'*nin aşırı ekspresyonu ile *Medicago truncatula*'nın yaban tip bitkilere kıyasla daha fazla hayatta kalma oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir [13].

Yapılan çalışmalar, lncRNA'ların hücre fonksiyonu için çok yönlü ve etkili düzenleyiciler olarak görevleri olduğunu ve canlılar için biyolojik önemini vurgulayarak genom düzenleme anlayışımıza yeni perspektifler sunmaktadır.

lncRNA'ların Hücresel Lokalizasyonları

lncRNA'ların hücre içi lokalizasyonları son yıllarda oldukça dikkat çeken bir olgu olarak yerini almıştır. lncRNA'ların 200 nükleotidden uzun RNA transkriptleri olması, bunların işlevsel bir molekül olarak görev yapmasını sağlamakta ve bu durum hücre içi lokalizasyonlarını önemli hale getirmektedir [8]. lncRNA'lar, hücrenin farklı bölmelerinde bulunmaktadır ve hücrenin yaşamsal faliyetini sağlamak için çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere katılmaktadır [14].

Yapılan araştırmalara göre lncRNA'ların sitoplazmada, çekirdekte ve belirli organellerde bulunduğu bildirilmiştir [8]. lncRNA'lar mRNA'lara kıyasla hücre içinde daha çeşitli bir dağılım gösterir. İlk çalışmalara göre hücre içi dağılımlarının çoğunlukla nükleer olduğu öne sürülse de yapılan son çalışmalarda lncRNA'ların hücre içi dağılımının çok çeşitli olduğu bildirilmiştir [15].

Birçok lncRNA çekirdekten dışarı aktarılarak sitoplazmada belirli yerlere taşınır [16]. Sitozole aktarıldıktan sonra, lncRNA'lar RNA-bağlanma proteinleri (RBP) veya nükleik asitlerle ilişki kurar ve spesifik sitozolik alanlara veya organellere yönlendirilir [7]. Örneğin, belirli lncRNA'lar ribozomal protein ekspresyonunu ve translasyon sonrası modifikasyonları etkilemektedir [16]. lncRNA çinko parmak antisens 1 (ZFSA1), hücrede hem sitoplazma hem de çekirdek bölgesinde bulunmaktadır [18]. Ekspresyonu meme bezinde epitel hücrelerle sınırlıdır ve baskılanması bu hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını artırmaktadır [17]. Yarı ömürleri en az 16 saattir ve son derece kararlıdırlar [18]. Yapılan çalışmalarda meme kanseri dokularında gözlemlenen ZFSA1 miktarlarının azalması, bu transkriptin bir tümör baskılayıcı rolü olduğunu göstermektedir [18,19]. Bununla birlikte ZFSA1, çeşitli kanserlerde aşırı ifade edilmektedir ve miRNA'yı düzenleyerek bir onkogen gibi işlev görmektedir [20]. ZFAS1'in ifade miktarları kullanılarak kolorektal kanser, mide kanseri ve diğer kanser tipi hastalıkların klinik sonuçları tahmin edilebilmektedir [19]. ZFAS1, 40S küçük ribozomal alt birim ile ilişkili olup ekspresyonu bazı ribozomal proteinleri (RP) kodlayan genlerin ekspresyonu ile ilgilidir. Yapılan çalışmalarda ribozom biyogenezisi sırasında da ZFAS1 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir [17]. Ubiquitin Karboksil-terminal Hidrolaz L1 (UCHL) lncRNA, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarıyla ilişkili olan nöronlarda ifade edilmektedir [19]. 7SL RNA, lncRNA polimeraz III transkriptidir ve sitoplazmik sinyal tanıma partikülünün (SRP) yapısal bileşeni olarak görev yapmaktadır [20]. Weigert ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada araştırıcılar; 7SL RNA'nın sitoplazmada endoplazmik retikuluma yerleştiğini bildirmişledir [21]. Mitokondri lncRNA'ları hem mitokondriyal DNA (mtDNA) hem de nükleer DNA tarafından kodlanabilir. Bunlar genellikle mitokondriyal metabolizma ve apoptoz ile ilgili olmaktadır [22]. Mitokondriyal RNA İşleme Endoribonükleazının RNA Bileşeni (RMRP) ve sitokrom B uzun kodlamayan RNA (lncCytB) dahil olmak üzere birkaç lncRNA, mitokondriyal translasyonu ve enerji dengesini düzenler [16]. RMRP transkripti; insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK293), fare kardiyomiyositleri ve miyoblastların mitokondrilerinde tespit edilmiştir [23]. RMRP'nin mitokondride varlığı 1994 yılında doğrulanmıştır [24]. RMRP, HUR (insan antijeni R) ve G-zengin RNA dizisi bağlayıcı faktör 1 (GRSF1) olmak üzere iki RNA bağlayıcı protein ile etkileşime girer. HUR, çekirdekteki RMRP'nin sitoplazmaya taşınmasını sağlar. Mitokondriyal RMRP'de GRSF1 kaybı, oksijen tüketiminde ve mtDNA replikasyonunda bir azalmaya neden olmaktadır [24]. *HOXA* gen kümesi

uç bölge transkripti (HOTTIP), hücre dışı veziküllere (EV'ler) paketlenir [16]. *HOXA* lokusunun 5' ucundan transkripsiyona uğrayan lncRNA HOTTIP, kanserle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlemekle birlikte, bağışıklık hücrelerinin kanser karşıtı etkilerini de değiştirmektedir [25]. Kinaz aktivasyonu için uzun intergenik kodlamayan RNA (LINK-A), endotelde kayma stresi ile aktive olan lncRNA (lncRNA LASSIE) ve iyonlaştırıcı radyasyonla indüklenen lncRNA (lncRNA CRYBG3), sırasıyla plazma membranı, adezyon bağlantıları ve hücre iskeleti ile düzenleyici veya mimari elemanlar olarak ilişki kurar [16]. LINK-A, meme kanseri direnci ve hipoksi ile ilgili olmakla birlikte farklı tümör tiplerinde onkojenik rol oynamaktadır [26]. Kong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre araştırıcılar; LINK-A lncRNA'nın plazma düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında osteosarkomlu hastalarda anlamlı şekilde arttığını ortaya koymuşlardır [27]. LASSIE, hücre iskeleti ile adezyon bağlantıları arasında bir köprü görevi görmektedir. LASSIE, endotel hücrelerin (EC) hizalanmasını ve vasküler bariyer fonksiyonunu düzenler [28]. Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada araştırıcılar; lnc CRYBG3'ün bir onkogen olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte araştırıcılar küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin (NSCLC) tanısı, tedavisi ve prognozu için potansiyel bir terapötik hedef olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır [29]. Stres granülleri ve ubiquitin odakları dahil olmak üzere sitozolik agregatların oluşumu, DNA hasarıyla aktive olan lncRNA (NORAD) veya makrofaj interferon düzenleyici lncRNA 1 (MaIL1) gibi lncRNA'ları içerir [16]. NORAD, çeşitli kanserlerde olumsuz prognozla ilişkili olmakla birlikte; tümör hücrelerinde tanı, prognoz veya biyobelirteç olabilmektedir [30]. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; aktif T hücrelerinin nükleer faktörünün (NFAT) baskılayıcısı olan lncRNA (NRON) ekspresyonunun mide kanseri dokularında, normal dokulara göre yüksek olduğunu ve bununla birlikte prognostik, tanısal gösterge olma potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir [31]. NRON dahil olmak üzere birkaç lncRNA, ubiquitin bağımlı proteazomal bozunmayı düzenlemektedir. Telomerik tekrar içeren RNA'lar (TERRA) ise kromatin değiştiren proteinler olan telomerik tekrar bağlama faktörü (TRF2) ve polikomb baskı kompleksi 2 (PRC2)'yi görevlendirerek telomerlerde heterokromatin oluşumunu destekler [7]. İnsan kanı eksozom RNA dizilmine baktığımızda çok sayıda lncRNA olduğu ortaya çıkmıştır [22].

Nükleer lncRNA'lar, zarsız nükleer alanlarda kromatine bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonel ekspresyonunu düzenler [32]. Nükleer Zengin Bol Transkript 1 (NEAT1) lncRNA'sı, paraspekül olarak bilinen çekirdek alt bölgeleri oluşumunda rol oynar [17]. lncRNA MALAT1, kanser ilerlemesi ve metastazında rol oynar [22]. lncRNA MALAT1 nükleer spekül yapılarına yerleşir ve bu nükleer gövdelerin karmaşık katmanlaşmasını düzenler. MALAT1 eksikliği, nükleer spekül oluşumunu etkilemez ancak bu yapılar içindeki bileşimlerde yapısal ve işlevsel bütünlüğü bozar [17,22].

Yapılan çalışmalara göre; endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi aygıtı dahil olmak üzere farklı sitoplazmik yapılarda daha fazla lncRNA bulunmaktadır ve işlevsel olarak karakterize edilmeyi beklemektedir [16].

lncRNA'ların işlevi ve etki mekanizmasının anlaşılması için hücre içi lokalizasyonlarında nerede yoğunlaştıklarının belirlenmesi önem arz etmektedir [15]. Yapılan son çalışmalarda, hücre içi RNA lokalizasyonlarına ait bazı veritabanları bildirilmiştir. Zhang ve arkadaşları, farklı RNA türlerinin hücre içi lokalizasyonlarına ait verileri bir araya getirmek için RNALocate veri tabanını geliştirmişlerdir. Bununla birlikte bazı araştırıcılar; lncRNA'ların hücre içi lokalizasyonunu görüntülemek için LncATLAS adlı veritabanını oluşturmuşlrdır. Wen ve arkadaşları ise; insan, fare ve meyve sineği türleri lncRNA'ların 14.973 hücre içi lokalizasyon bilgisini bir araya getirmiş olan lncSLdb adlı veritabanı geliştirmişlerdir [33].

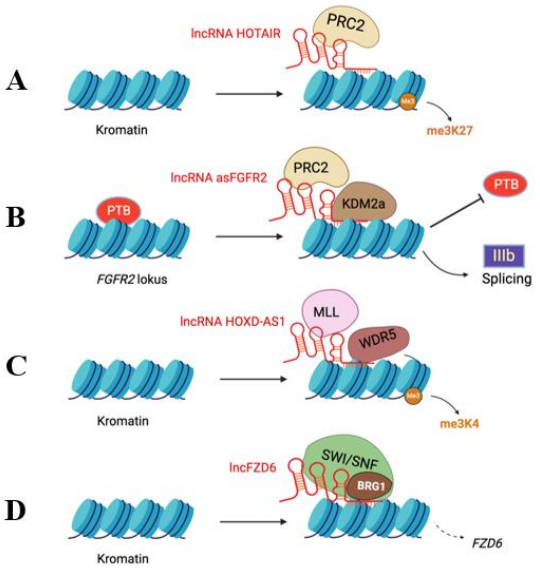
lncRNA'ların Epigenetik Düzenlenmesi

Epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisinde değişiklik olmadan hücresel gen ifadesindeki belirli değişiklikler olarak tanımlanmaktadır [34]. Epigenetik düzenleyiciler arasında; kodlamayan RNA'ların ekspresyonu, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları (asetilasyon, foforilasyon, ribozilasyon, ubikitinasyon, SUMOilasyon, sitrülinasyon) yer almaktadır [34]. Son yıllarda yapılan çalışmalardaki güçlü kanıtlara göre, lncRNA'lar özellikle kanserde DNA metilasyonunun önemli düzenleyicileridir. lncRNA'lar DNA metiltransferazları (DNMT) hedef bölgelere yönlendirerek epigenetik düzenleme yapar. Yapılan çalışmalara göre araştırıcılar; çeşitli lncRNA'ların DNMT'leri hedef gen bölgelerine yönlendirdiği ve hedef gen ifadesini düzenlediğini, kas rejenerasyonunda, nöral farklılaşmada, ruhsal

bozuklukta, kardiyovasküler hastalıklarda, osteoartrit ve kanser türleri gibi hastalıklarda önemli roller oynadığını bildirmişlerdir [35]. Fang Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; akciğer kanserinde lncRNA NEAT1'in aşırı ifade edildiği, DNMT1'e bağlandığı ve tümör ilerlemesini uyardığı bildirilmiştir [36].

lncRNA'lar kromatin yeniden şekillenme komplekslerini belirli bölgelere çekerek, kromatin yapısını değiştirir ve onkogen ekspresyonunu düzenler [37]. Kromatin yeniden şekillenmesi, nükleozomların yapısını ve/veya pozisyonunu değiştiren modifikasyondur [34]. Nükleozom; çift sarmallı bir DNA ile sarılmış ikişer adet H2A, H2B, H3 ve H4 histon kopyası içeren bir histon oktamerinden oluşur [34,38]. Bu histon proteinlerinin N ve C terminal kuyrukları histon modifikasyonu ile modifiye edilebilir. Bu modifikasyonlar; kromatin durumunu, gen ifadesini değiştirmek için bu histon kuyruklarının elektrik yükünü ve yapılarını değiştirebilir [39]. Histon H3 lizin 27 metilasyonu (H3K27me3), histon H3 molekülündeki 27. pozisyondaki lizin (K)'e bir veya daha fazla metil grubunun (CH3) eklenmesiyle oluşan kimyasal modifikasyondur ve transkripsiyonel baskılamada rol oynamaktadır [40]. Polycomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2), H3K27me3 yoluyla genlerin susturulmasında rol oynayan bir histon metiltransferazdır [41]. Lizin27 (H3K27me3) üzerindeki histon H3'ü trimetilleyen çok alt üniteli enzimlerdir [42]. Zeste 12 bastırıcı (SUZ12), embriyonik ektoderm gelişimi (EED), Zeste homolog arttırıcı ½ (EZH1/2), retinoblastoma bağlayıcı protein 4/7 (RBBP4/7) olmak üzere çekirdek alt birimleri vardır [42]. EZH2, H3K27me3 için ana faktördür [43]. PRC2'nin önemli bir alt birimi olan Zeste homolog 2 güçlendiricisi (EZH2), H3K27'nin trimetilasyonunu katalize etmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, histon modifikasyonlarının çeşitli hücresel süreçlerde önemli roller oynadığı bildirilmiştir [39].

lncRNA aracılı gen baskılanmasının en iyi bilinen mekanizmaları gen dozaj telafisiyle ilgilidir. ncRNA XIST dişi memelilerin hücrelerinde X kromozomu inaktivasyonundan sorumludur. lncRNA XIST, embriyonik gelişim sırasında iki X kromozomundan birine yerleşerek genlerin susturulmasına neden olur [22,44]. Kromatin tabanlı susturma ile ilişkili bir diğer lncRNA ise HOTAIR transkriptidir. Bu lncRNA'ların her ikisi de PRC2 aktivitesi ile ilişkilidir [44].



Şekil 1. Bazı lncRNA'lar tarafından epigenetik düzenleme A) lncRNA HOTAIR, PRC2 kompleksini kromatine yönlendirerek H3K27 trimetilasyonunun oluşumunu sağlar; B) lncRNA asFGFR2, PRC2 ve KDM2a ile etkileşime girerek epigenetik düzenleme yapar ve alternatif splicing sürecini yönlendirir; C) lncRNA HOXD-AS1, MLL ve WDR5 ile etkileşime girerek H3K4 trimetilasyonunu teşvik eder; D) lncFZD6, SWI/SNF ve onun alt birimi olan BRG1 ile etkileşime girerek *FZD6* geninin transkripsiyonel düzenlenmesini sağlar (Şekil, BioRender.com ile oluşturulmuştur)

lncRNA HOTAIR, PRC2 kompleksi ile etkileşime girerek H3K27me3 ile geni susturmaktadır (Şekil 1A) [43,45]. Bir başka lncRNA Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (asFGFR2), PRC2 ve KDM2 ile etkileşime girerek *FGFR2* mRNA'sının alternatif kesilip eklenmesini düzenler ve eklemeye özgü bir kromatin yapısı oluşturur [45].

lncRNA'lar'ların, epigenetik düzenleme mekanizmaları üzerindeki etkilerinden biri de alternatif splicing süreçlerini yönlendirmeleridir [46]. Bu bağlamda önemli bir lncRNA olan lncRNA asFGFR2, *FGFR2* geninin alernatif splicing sürecini epigenetik faktörler aracılığıyla düzenleyerek dokuya özgü gen ekpresyonunun düzenlenmesine katkı sağlar. lncRNA asFGRF2, PRC2 ve histon demetilaz KDM2a ile etkileşime girerek *FGFR2* lokusunda kromatin yapısının düzenlenmesini sağlar [46,47]. Normalde Polipirimidin Trakt Bağlayıcı Protein (PTB), alternatif splicing süreçlerinde baskılayıcı bir faktör olarak görev yapar ve ekzon IIIb'nin splicing sürecine dahil edilmesini baskılar [48]. Fakat asFGFR2'nin epigenetik düzenleyici etkisi ile, PTB'nin, *FGFR2* geninin alternatif ekzonlarından biri olan IIIb'ye komşu intronik bölgelere bağlanması engellenir. Böylece ekzon IIIb splicing sürecine dahil edilerek *FGRF2*'nin epitel hücrelerde ekzon IIIb içeren izoformu oluşur (Şekil 1B) [46,47].

HOXD kümesinin antisens RNA 1'i olan lncRNA HOXD-AS1; WD tekrar alanı 5 (WDR5), karışık soylu lösemi (MLL) kompleksleri ile etkileşime girerek H3K4me3 metilasyonuna aracılık eder ve hedef genlerin ekspresyonunu düzenler (Şekil 1C) [45,49]. Yapılan bir çalışmada araştırıcılar; HOXD-AS1'in WDR5 ile etkileşime girerek prostat kanserinde çoğalmayı ve kemo direncini teşvik ettiğini bildirmişlerdir [49]. Geçiş/Sükroz fermentasyonuna dirençli kompleks (SW1/SNF), ATP bağımlı bir kromatin yeniden düzenleme kompleksidir ve nükleozomları yeniden konumlandırarak gen ifadesini artırıcı veya baskılayıcı etki göstermektedir. Brahma İlişkili Gen 1 (BRG1), SW1/SNF'nin alt birimidir. lncFZD6, BRG1 alt birimi olan SWI/SNF kompleksini *FZD6* promotörüne dahil ederek *FZD6* transkripsiyonunu yönlendirir (Şekil 1D) [45].

lncRNA'ların Transkripsiyonel ve Posttranskripsiyonel Düzenlemedeki Rolü

Kromatinin yeniden şekillenmesi, histon modifikasyonu, DNA metilasyonu vb. ile DNA'nın transkripsiyon seviyesinin değişmesine ek olarak lncRNA'lar çeşitli transkripsiyon faktörlerine (TF) bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesini gerçekleştirir [50]. lncRNA'ların transkripsiyonları ve işlenmeleri protein kodlayan genlerden farklı şekilde yapılır [51]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, lncRNA'ların önemli bir kısmının polimeraz II (Pol II) tarafından sentezlendiği ve bu lncRNA'ların 5'-başlık ve 3'-poliA kuyruğu taşıdığı bildirilmiştir [52]. Pol II, tüm öncül mRNA'ların (pre-mRNA) transkripsiyonunu yapmakla birlikte bazı U snRNA ve lncRNA'ları da sentezlemektedir [51]. Ancak lncRNA'lar protein kodlayan genlere kıyasla dokuya daha özgü bir karakterizasyona sahiptir [53]. Özel proteinler olan transkripsiyon faktörler (TF), spesifik DNA dizilerine bağlanarak gen transkripsiyonunu aktive eder veya baskılar. TF'ler ile gerçekleşen epigenetik modifikasyonlar, hastalık oluşumunda ve ilerlemesinde gen ekspresyonunu düzenler. lncRNA'lar, TF'ler ile birlikte gen transkripsiyonunu ve ekspresyonunu dolaylı olarak düzenler [50]. lncRNA'lardaki transposizyon yapabilen elemanlar (TE) lncRNA'ların biyogenezine ve düzenleyici işlevselliğine katkı sağlamaktadır [54]. lncRNA'lar mRNA'lara kıyasla daha az ekzon yapısına sahiptir [22].

Çekirdekte bulunan lncRNA'ların transkripsiyonel ve epigenetik gen düzenlemesi; kromatin yeniden şekillenme, histon modifikasyonları, DNA metilasyonunun düzenlenmesi ve kromatin yeniden şekillenmesi şeklinde olabilmektedir. Buna karşın sitoplazmik lncRNA'lar, mRNA metabolizmasının düzenlenmesi gibi posttranskripsiyonel ve translasyonel düzeylerinde gen düzenlemesini yapar [37]. lncRNA'lar, çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığıyla hücresel süreçleri düzenlemede önemli rol oynamaktadır. lncRNA'lar; kromatin yeniden şekillenmesi, transkripsiyonel düzenleme, translasyonel düzenleme, apoptoz, otofaji, hücre çoğalması, hücre farklılaşması gibi belirli hücresel mekanizmalarda çeşitli düzenleyici işlevlere sahiptir [40].

lncRNA'lar *cis* veya *trans* mekanizmalarla transkripsiyonel düzenlemede önemli rol oynamaktadır. *Cis* etkili lncRNA'lar, transkripsiyonlarının yapıldığı lokuslara yakın genlerin transkripsiyonel aktivitesini düzenler. *Trans* etkili lncRNA'lar ise genellikle kendi transkripsiyonlarının yapıldığı genomik bölgelerden uzakta olan genlerin transkripsiyonel düzenlemesini yapar [55].

Cis-düzenleyici unsurlar olan güçlendiriciler; hedef genler üzerinde pozitif veya negatif bir etkiye sahip olan, genlerin transkripsiyonunu etkileyen önemli bir unsurdur. Diziye özgü baskılayıcı veya

aktivatör transkripsiyon faktörlerinin bağlanabileceği bölgeleri içermektedir ve bu tür güçlendirici elementlerden birçok lncRNA üretilebilmektedir [53]. *Cis* etkili lncRNA düzenlemelerinin bir örneği X inaktivasyonudur. X inaktivasyonu, dişi memelilerde Xist lncRNA tarafından iki X kromozomunun birinin tamamen susturulmasıdır [56]. Bununla birlikte lncRNA'lar kromatin düzenleyici kompleksler ile etkileşime girerek gen aktivasyonunda da görev almaktadır. Örneğin lncRNA HOTTIP*, HOXA* genine bağlanarak kromatin yapısının korunmasına katkı sağlar. Literatürdeki bilgilere göre, *Trans* etkili lncRNA'lar önemli transkripsiyon sonrası düzenleyiciler olarak işlev görmektedir [22].

lncRNA'lar etki biçimlerine göre sinyal, klavuz, tuzak ve iskele lncRNA'lar şeklinde sınıflara ayrılabilmektedir. Sinyal lncRNA'lar bir hedef genin promotörleri veya güçlendiricileriyle etkileşime girerek nükleer protein kompleksleri oluşturur ve belirli bir zamanda ve alanda hücresel tepkileri düzenler. Sinyal lncRNA'lara örnek olarak; KCNQ1 Karşıt Tel Transkripti 1 (KCNQ1OT1 ve Igf2r Antisens RNA (AIR) lncRNA'ları kromatinle etkileşime girerek ve onları hedef gen bölgelerine yönlendirerek birden fazla genin transkripsiyonunu düzenler. Tuzak lncRNA'lar bir yem gibi hareket ederek çeşitli transkripsiyon faktörlerininin ve/veya diğer kromatin değiştiricilerinin hedef düzenleyici bölgeden ayrılmasını sağlayarak gen ifadesini düzenler [57]. Yapılan bir çalışmada, Yeniden Programlama Düzenleyici (ROR) lncRNA'nın, hedef genlere yönelik histon metilasyonunu engelleyerek tümör gelişimini teşvik ettiği bildirilmiştir [58]. İskele lncRNA'lar farklı efektör moleküllerine bağlanarak çoklu bağlanma alanlarını bir araya getirir. Bu lncRNA'lar; histon modifikasyonu, kromozomal yeniden düzenleme, epigenetik düzenlenme için RNA polimeraz II aktivitesini değiştiren işlevsel bir protein kompleksi oluşturur. İskele lncRNA'nın klasik örneği olan Telomeraz RNA Bileşeni (TERC) telomeraz holoenzimini birleştirmek için bir iskele görevi görmektedir [57]. Bir başka iskele lncRNA örneği olan mide kanseri ile ilişkili kodlanmamış RNA (GCAWKR), kromatin modifikasyon faktörleri olan WDR5 ve HDAC3 komplekslerini bağlayan modüler bir iskele görevi görmektedir [59]. Klavuz lncRNA'lar, transkripsiyon faktörleri ve kromatin değiştiricileri gibi proteinlerle kompleksler oluşturarak bunları lokuslarına bitişik (cis) veya uzak (trans) olarak düzenleyebilmektedir. Bu lncRNA'lar belirli genomik konumlara kromatin değiştirici kompleksleri çekerek klavuz moleküller görevi görür [57]. Yapılan bir çalışmada; lncRNA HOTAIR'ın Salyangoz Ailesi Transkripsiyon Baskılayıcı (SNAIL)'yı harekete geçirerek *HNF4α* gen transkripsiyonunu baskıladığı ve kolerektal kanseri teşvik ettiği bildirilmiştir [60].

Hastalıklarla İlişkili lncRNA'lar ve lncRNA Hedefli İlaç Tasarımı

Literatürdeki bilgilere göre lncRNA'ların özellikle kanser olmak üzere nörolojik hastalıklar, diyabet, kardiyavasküler hastalıklar, diyabetik böbrek hastalığı ve çeşitli kronik hastalıklarla bağlantısı bulunmaktadır. lncRNA'ların gen ekspresyonu düzenleme kapasiteleri ile hastalıklardaki temel rolleri sebebiyle ilaç direnci mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için lncRNA tabanlı ilaç araştırma ve geliştirme çalışmaları bulunmaktadır [61].

Mesane kanseri lncRNA H19, ilk keşfedilen lncRNA'lardan biridir ve özellikle kolorektal kanser ve hepatosellüler karsinom olmak üzere çeşitli kanser hastalıklarıyla ilişkilidir [61]. lncRNA H19, kanser hastalıklarında (örneğin mide kanserinde) onkojenik etki (tümör gelişimini destekleyen) gösterir. Ayrıca meme kanseri dokularında aşırı ekpresyon düzeyleri gözlenmiştir. Bununla birlikte epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) sürecinin indüksiyonunu artırarak kanser hücrelerinin metastaz oranını artırır. Kanser hastalıkları tedavisinde kullanılan kemo ve radyo terapilere karşı direnç gelişimi gösterir ve potansiyel bir terapötik hedef olarak kullanılabilir. Belirli mikroRNA'lara bağlanarak tümör ilerlemesini artırır. lncRNA H19, miRNA-675 ekspresyon seviyesini artırır ve p53 tümör baskılayıcı proteinin aktivasyonunu baskılayarak metastaz oranını artırır. Klinik çalışmalara göre, lncRNA H19'un biyobelirteç potansiyeli ve zayıf prognozla ilişkisi bulunmaktadır [62].

Kanser kemoterapi direnciyle ilişkili bir diğer lncRNA NEAT1'dir. Kanser kök hücre gelişimini, otofajiyi, apoptozu, EMT'i, hücre döngüsünü düzenleyerek kanser hücrelerinin kemoterapik ilaçlara direnci indükler ve neredeyse tüm biyolojik sıvılarda salgılandıkları için kanser hastalık çalışmalarına bir biyobelirteç olarak katkı sağlar. Bununla birlikte ekspresyon seviyesinin kemoterapiye duyarlı ve dirençli tümörler arasında ayrım yapabilme kapasitesinden dolayı kemoterapi direncinin erken teşhisine ve terapötik stratejilerin zamanında müdahale edilmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle NEAT1 lncRNA, kanser kemoterapi direnci çalışmaları için yeni bir terapötik hedef olarak kullanılabilir [63].

lncRNA MALAT1, ilk olarak akciğer kanseri hastalarında tespit edilmiştir ve yüksek ifadesi çok sayıda kanser hastalıklarıyla (mide, böbrek, prostat, meme, serviks, kolorektal vd.) ilişkilidir. Genleri transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası düzeylerde düzenler [64]. Literatürde bulunan bilgilere göre, MALAT1'in kanser türlerinde ekspresyonu düzensiz olduğu için kanser araştırmalarında tanısal ve prognostik bir belirteç olabilir. miRNA'larla etkileşime girerek bir rekabetçi endojen RNA (ceRNA) rolü üstlenir ve hedef genlerinin ekspresyonunu etkiler. Bununla birlikte son çalışmalara göre EMT'yi de teşvik ederek kanser hücrelerinin indüklenmesine sebep olur ve diğer organlara metastazı teşvik eder. MALAT1 EMT'deki rolünden dolayı akciğer kanserinin yayılmasını engellemeye yönelik çalışmalar için bir terapötik hedef olabilmektedir. MALAT1'in ayrıca ilaç direncine karşı rolü bulunduğundan MALAT1'in altta yatan moleküler süreçlerini araştıran araştırmacılar hasta iyileştirmeye yönelik stratejiler geliştirmeyi amaçlamaktadır. Son çalışmalar ışığında, akciğer kanserinde terapotik bir hedef, bununla birlikte tanısal biyobelirteç ve prognostik gösterge olarak MALAT1 umut verici olmaktadır [65].

Bir başka lncRNA plazmasitoma varyant translokasyon 1 (PVT1), *c-Myc* geni kromozom 8'de bulunur ve kanser gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda PVT1'in tümör başlangıcı, proliferasyon ve apoptosis, bununla birlikte kemoterapi direncine karşı rolü olduğu bildirilmiştir [66]. Literatürdeki bilgilere göre araştırıcılar PVT1 lncRNA'nın; kolorektal kanser [67], meme kanseri [68], akciğer kanseri [69], renal hücreli karsinom [70], pankreas kanseri [71], osteosarkom [72], mide adenokarsinom [73], gastrointestinal kanser [74], kolon kanseri [75], mesane kanseri [76] ile ilişkili olduğunu ve terapotik hedef olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

lncRNA'ların kanserin yanı sıra nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Araştırıcılar lncRNA'ların işlevsel karakterizasyonunun; kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların önlenmesi, izlenmesi ve tedavisinde yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir [61]. Literatürdeki bilgilere göre araştırıcılar; Büyüme Durdurma Spesifik-5 (GAS5) [77], Maternal İfade Edilen Gen 3 (MEG3) [78], MALAT1 [79], H19 [80], ZFAS1 1 [81] lncRNA'larının kardiyovasküler hastalıkları ile ilişkili olduğunu ve önemli terapötik hedefler olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir. lncRNA'lar'ın; Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif bozukluklarla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [82]. Bir başka çalışmada Taurinle Yukarı Düzenlenen Gen 1 (TUG1) lncRNA'sının Parkinson hastalığında yüksek bir tanı kapasitesine sahip olduğu ve mikroglial inflamasyonda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir [83]. Bununla birlikte Alzhemier hastalığı ile ilişkili olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada *EZH2* geni plazma lncRNA TUG1 ve FEZF1-AS1 lncRNA'larının önemli biyobelirteçler olabileceği ortaya konmuştur [84].

Yapılan çalışmalarda bazı lncRNA'ların otoimmün hastalıkları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin; Hepatosellüler karsinom (HCC)'lu hastalarda miyokard enfarktüsü ile ilişkili transkript (MIAT) lncRNA'nın T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerinin tümör mikroçevresine göçü ve birikiminde (infiltrasyonu) rol oynadığı yapılan çalışmada bildirilmiştir. Araştırıcılar bu çalışmanın sonuçlarına göre MIAT lncRNA'nın bağışıklık düzenlemesinde kritik bir role sahip olduğunu ve hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesi için önemli bir moleküler belirteç olduğunu bildirmişlerdir [85].

Bitki Abiyotik Stres Yanıtında lncRNA'lar

Bitki stresi, bitkilerin gelişimsel ve metabolik süreçlerini olumsuz etkileyen önemli etmendir. Bitkiler stres faktörleri ile başa çıkmak için morfolojik, fizyolojik, anatomik ve biyokimyasal özelliklerini moleküler düzeye kadar değiştirerek çeşitli düzeylerde çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmektedir. Bitkilerde stres, biyotik stres ve abiyotik stres olarak iki gruba ayrılmaktadır. Abiyotik stres faktörlerine yüksek sıcaklık, kuraklık, tuz; biyotik stres faktörlerine ise bakteriler, mantarlar, böcekler örnek verilebilmektedir [86]. Abiyotik stres faktörleri, dünya çapında ürün kaybının ana faktörlerden biridir ve birçok önemli mahsul bitkisinin verimini büyük oranda azaltabilmektedir. Yüksek tuzluluk, kuraklık, aşırı sıcaklık etkenleri gibi abiyotik streslerin, bitkilerin büyümesi ve gelişimi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır [87].

lncRNA'ların hastalık oluşumu ve ilaç geliştirme süreçlerindeki rollerinin yanı sıra, bu RNA'lar bitkilerin çevresel streslere karşı genetik düzenlemelerde görev alarak bitkilerin adaptasyon süreçlerinde

rol oynamaktadır.

lncRNA'lar hedef genlerin aktivasyonu veya baskılanması yoluyla çok sayıda stres tepkisinde yer alır ve bu nedenle iklime dayanıklı ürün yetiştirmede potansiyel adaylardır [88]. lncRNA'lar, bitkilerde biyotik ve abiyotik stres tepkileri için 'biyolojik düzenleyiciler' olarak önemli bir rol oynamaktadır. Gelişen genom dizilemesi teknikleri, özellikle yeni nesil dizileme (NGS), RNA dizilemesi (RNA-seq), biyoinformatik araçlar ile, lncRNA'lar da dahil olmak üzere kodlamayan RNA'ların bitkilerin çeşitli stres tepkilerini düzenlemedeki rollerinin keşfedilmesi sağlanmıştır [89]. Yakın zamanda çeşitli bitki türlerinde abiyotik streslere yanıt veren tanımlanmış birkaç lncRNA'nın listesi bildirilmiştir [90].

Kuraklık stresine maruz kalan bitkiler stres koşullarına uyum sağlamak için çeşitli fizyolojik, biyokimyasal ve karmaşık moleküler ağlara sahiptir. Yapılan çalışmalara göre lncRNA'lar, bitkilerde kuraklık stresine karşı yanıtta rol oynamaktadır [89]. Literatürdeki bilgilere göre birçok lncRNA kuraklık stresine duyarlı olarak ifade göstermektedir. Yapılan bir çalışmada çay (*Camellia sinensis*) bitkisinde kuraklığa duyarlı lncRNA'ların tanımlanması yapılmıştır ve diferansiyel ifade analizinden 1395 kuraklığa özgü lncRNA tespit edilmiştir. Araştırıcılar, çalışmada toplam 9135 lncRNA'nın farklı şekilde ifade edildiğini bildirmişlerdir [91]. Bir başka çalışmada araştırıcılar pirinç bitkisinde kuraklık stresine özgü şekilde ifade edilen 542 lncRNA ve bunlar arasında kuraklık stresi altında farklı şekilde ifade gösteren 98 lncRNA tanımladıklarını bildirmişlerdir [92]. *Dongxiang* yabani pirinç türünde (DXWR) 1655 yeni lncRNA tanımlanmıştır ve 1092'sinin kuraklığa duyarlığı olduğu belirlenmiştir [93]. Manyok bitkisi (*Manihot esculenta* Crantz) yaprak ve kök dokularında 833 lncRNA tanımlanmıştır ve 124'ünün kuraklığa duyarlı olduğu iplik yönüne özgü RNA dizileme (strand-spesific RNA-seq) teknolojisi kullanılarak bulunmuştur. Araştırıcılar, bu çalışmada elde edilen kuraklıkla ilişkili lncRNA verilerinin gelecekteki işlevsel analizler için bir referans kaynağı olacağını bildirmişlerdir [94].

Yapılan çalışmalara göre; tuz stresi genellikle ozmotik stres, iyon stresi ve oksidatif stres hasarı olmak üzere bitkilerde ikincil hasara neden olmaktadır. Yapılan çalışmada; tuz stresine maruz bırakılan domates bitkisinde 133 lncRNA'nın kültür domatesi (M82) köklerinde yüksek düzeyde sentezlendiği, buna karşın 100 lncRNA'nın yabani domates (*Solanum pennellii)* köklerinde düşük düzeyde ifade edildiği bildirilmiştir [95]. Yapılan bir başka çalışmada tatlı sorgum bitkisinde (*Sorghum bicolor* L. Moench) toplam 1949 lncRNA tespit edilmiştir. Bitki kuraklık ve tuz stresine maruz bırakılarak lncRNA ifadeleri incelenmiştir. Kuraklık stresi sonrası bu lncRNA'lar arasından 80 yüksek düzeyde ve 49 düşük düzeyde ifade gösteren toplam 129 lncRNA farklı şekilde ifade edilmekle birlikte tuz stresi sonrası 146 yüksek ve 127 düşük düzeyde ifade gösteren toplam 273 lncRNA tespit edilmiştir [96].

Bir biber türü olan *Capsicum annuum* bitkisinde ozmotik, tuzluluk, ısı ve soğuk olmak üzere dört farklı abiyotik strese yanıt olarak lncRNA'ların ifadesindeki değişiklikleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda toplam 12807 lncRNA tanımlanmıştır ve bunların arasında 4716 lncRNA'nın dört farklı abiyotik stresli *Capsicum annuum* bitkisinde farklı şekilde ifade edildiği tespit edilmiştir [97]. Pamuk bitkisinde (Gossypium spp.) lncRNA973'ün, tuz stresine yanıtta rol oynayan genlerin ifadesini düzenleyerek bitkinin tuz stresine karşı toleransını artırdığı bildirilmiştir [98].

Tuzluluk stresi üzerine yapılan bir başka çalışmada, kinoa (*Chenopodium quinoa)* bitkisinde 153.751 lncRNA dizisi tanımlandı ve tuzluluk stresi koşulları altında 4.460 lncRNA farklı ifadeler göstermiştir. Bununla birlikte çalışmada, ağırlıklı gen ortak ifade analizi (WGCNA) sonucunda lncRNA'lar ve transkripsiyon faktörleri de dahil olmak üzere tuz stresine yanıt veren genler yedi farklı modül (gen kümeleri) halinde gruplandırılmıştır. Araştırıcılar, tuz stresiyle ilişkili bu modüllerin özellikle transkripsiyon faktörleriyle etkileşim içinde olduğunu bildirmişlerdir [99].

Toplu olarak, lncRNA'lar üzerine yapılan bu çalışmalar, çok sayıda karakterize edilmiş birçok lncRNA'nın abiyotik streslere yanıt olarak çeşitli rollere sahip olduğunu göstermektedir. Son çalışmalarda lncRNA'ların bitki gelişim süreçlerinde, özellikle patojenler olmak üzere diğer moleküllerle etkileşime girdiği çevresel stres tepkilerinde düzenleyici rol oynadığı bildirilmiştir fakat memeli lncRNA'lara kıyasla bitki lncRNA'ların karmaşık ve çok yönlü olmasından dolayı bitkilerdeki işlevsel lncRNA'lar hakkındaki bilgimiz hala sınırlıdır ve bu nedenle daha fazla araştırılması gerekmektedir [88].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar); insan hastalıkları tanı ve tedavisinde, ilaç tasarımında terapötik hedef olarak kullanılma potansiyelleri ve bitkilerde çevresel stres faktörlerine karşı adaptasyon mekanizmalarında önemli gen düzenleyicileri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu incelemede; lncRNA'ların hastalık tanı ve teşhisindeki rolleri, terapötik olarak kullanılma kapasiteleri ve bitki abiyotik stres adaptasyonunda gen düzenleyici olarak rolleri son gelişmeler ışığında ele alınmıştır. Literatürdeki son zamanlardaki çalışmalara göre lncRNA'lar; kanser, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, bağışıklık sistemi hastalıkları gibi birçok hastalıklar üzerine katkılarından dolayı giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Bu çalışmalar arasında bazı lncRNA'ların onkojenik davranarak veya tümör baskılayıcı genleri baskılayarak kanser hastalıkları üzerine olan etkileri vurgulanmaktadır. Bununla birlikte lncRNA'lar, nörodejeneratif hastalıklarda sinir hücrelerinin fonksiyonlarını sürdürebilme veya dejenerasyon süreçleri üzerine olan etkileri, otoimmün hastalıklarında bağışıklık tepkileri, erken tanı ve terapötik müdahale için biyobelirteç olarak kullanılabilme kapasitelerinden dolayı önemini korumaktadır.

lncRNA'lar, terapötik hedef ve biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelleriyle ilaç tasarımı ve geliştirme süreçleri için umut vaat etmektedir. Özellikle lncRNA'ların fonksiyonlarının düzenlenmesine yönelik RNA tabanlı tedavilerin tasarlanması ve geliştirilmesi ile modern ilaç geliştirme yaklaşımlarına yenilikçi stratejiler kazandırmaktadır. Literatüre göre, küçük interferans RNA (siRNA) ve antisens oligonükleotit gibi RNA temelli bazı ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alarak klinik kullanıma girmiştir; buna karşın, lncRNA'ları doğrudan hedefleyen onaylı bir ilaç henüz bulunmamaktadır. Ancak lncRNA hedefli tedavi stratejileri, klinik öncesi ve erken klinik aşamalarda değerlendirilmeye devam etmektedir [100].

Son bulgular, lncRNA'ların bitkilerin tuzluluk, kuraklık, sıcaklık faktörleri gibi abiyotik streslere karşı adaptasyon mekanizmalarında rol oynadığını vurgulamaktadır. Bu bulgular ışığında, bitki stres tepkilerinde rol oyanayan lncRNA'ların düzenleyici rollerinin bilinmesi, strese dayanıklı ürün geliştirme süreçlerinde önemli kaynaklar olabilir.

Sonuç olarak; lncRNA'lar, insan hastalık tanı ve tadavisinde, ayrıca bitki çevresel stres faktörleri çalışmalarında önemli moleküller olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alandaki çalışmaların daha geniş kapsamda yapılması ve lncRNA'ların moleküler mekanizmasının daha detaylı çalışılması biyoteknolojik ve biyomedikal uygulamalar için önemli fırsatlar sunacaktır.

TEŞEKKÜR

Neslihan ÜNAL, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 2211-A programı tarafından desteklenmiştir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: N.Ü., S.A.; Tasarım: N.Ü.; Denetim: S.A., İ.B.; Kaynaklar: N.Ü.; Veri Toplama ve/veya İşleme: N.Ü.; Analiz ve/veya Yorumlama: N.Ü., S.A., İ.B.; Literatür Taraması: N.Ü.; Makalenin Yazılması: N.Ü.; Kritik İnceleme: S.A., İ.B.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Moraes, F., Góes, A. (2016). A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge. Biochemistry and Molecular Biology Education, 44(3), 215-223. [CrossRef]
2. Richard Boland, C. (2017). Non-coding RNA: It's not junk. Digestive Diseases and Sciences, 62, 1107-1109. [CrossRef]
3. Luo, Y., Hitz, B.C., Gabdank, I., et al. (2020). New developments on the Encyclopedia of DNA Elements

(ENCODE) data portal. Nucleic Acids Research, 48(D1), 882-889. [CrossRef]
4. Snyder, M.P., Gingeras, T.R., Moore, J.E., et al. (2020). Perspectives on ENCODE. Nature, 583(7818), 693-698.
5. Binici, N.C., Şahbudak, B. (2023). Otizm spektrum bozukluklarında epigenetik değişiklikler: Kısa kodlamayan RNA'lara genel bakış. Turkish Journal of Child & Adolescent Mental Health, 30(2), 117-122.
6. Bayoğlu, B., Cengiz, M. (2017). Kalp ve damar hastalıklarında uzun kodlanmayan RNA transkriptlerinin rolleri. Bezmialem Science, 5(2), 74-79.
7. Herman, A.B., Tsitsipatis, D., Gorospe, M. (2022). Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation. Molecular Cell, 82(12), 2252-2266. [CrossRef]
8. Bridges, M.C., Daulagala, A.C., Kourtidis, A. (2021). LNCcation: lncRNA localization and function. Journal of Cell Biology, 220(2), e202009045. [CrossRef]
9. Lin, Y., Pan, X., Shen, H.B. (2021). lncLocator 2.0: A cell-line-specific subcellular localization predictor for long non-coding RNAs with interpretable deep learning. Bioinformatics, 37(16), 2308-2316. [CrossRef]
10. Wang, W., Min, L., Qiu, X., et al. (2021). Biological function of long non-coding RNA (LncRNA) Xist. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 645647. [CrossRef]
11. Shi, S.H., Jiang, J., Sun, L., et al. (2020). Dynamic regulative biomarker: Long noncoding RNA (lncRNA) in metastatic breast cancer. Clinical Laboratory, 66(9). [CrossRef]
12. Hao, L., Wu, W., Xu, Y., et al. (2023). LncRNA-MALAT1: A key participant in the occurrence and development of cancer. Molecules, 28(5), 2126. [CrossRef]
13. Zhao, M., Tian, R., Sun, X., et al. (2023). lncRNA MtCIR2 positively regulates plant-freezing tolerance by modulating CBF/DREB1 gene clusters. Plant, Cell & Environment, 46(8), 2450-2469. [CrossRef]
14. Wang, T., Cai, J., Sun, S., et al. (2021). A review on predicting subcellular localization of lncRNA. 13th international conference on intelligent human-machine systems and cybernetics (IHMSC), IEEE, 154-157. [CrossRef]
15. Grammatikakis, I., Lal, A. (2022). Significance of lncRNA abundance to function. Mammalian Genome, 33(2), 271-280. [CrossRef]
16. Aillaud, M., Schulte, L.N. (2020). Emerging roles of long noncoding RNAs in the cytoplasmic milieu. Non-coding RNA, 6(4), 44. [CrossRef]
17. Godet, A.C., Roussel, E., Laugero, N., et al. (2024). Translational control by long non-coding RNAs. Biochimie, 217, 42-53. [CrossRef]
18. Sharma, U., Barwal, T.S., Khandelwal, A., et al. (2021). LncRNA ZFAS1 inhibits triple-negative breast cancer by targeting STAT3. Biochimie, 182, 99-107. [CrossRef]
19. Ghafouri-Fard, S., Kamali, M.J., Abak, A., et al. (2021). LncRNA ZFAS1: Role in tumorigenesis and other diseases. Biomedicine & Pharmacotherapy, 142, 111999. [CrossRef]
20. Wang, H., Chen, Y., Liu, Y., et al. (2022). The lncRNA ZFAS1 regulates lipogenesis in colorectal cancer by binding polyadenylate-binding protein 2 to stabilize SREBP1 mRNA. Molecular Therapy-Nucleic Acids, 27, 363-374. [CrossRef]
21. Weigert, N., Schweiger, A. L., Gross, J., et al. (2023). Detection of a 7SL RNA-derived small non-coding RNA using Molecular Beacons *in vitro* and in cells. Biological Chemistry, 404(11-12), 1123-1136. [CrossRef]
22. Statello, L., Guo, C.J., Chen, L.L., et al. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 22(2), 96-118. [CrossRef]
23. Sun, W., Lu, Y., Zhang, H., et al. (2022). Mitochondrial non-coding RNAs are potential mediators of mitochondrial homeostasis. Biomolecules, 12(12), 1863. [CrossRef]
24. Liang, H., Liu, J., Su, et al. (2021). Mitochondrial noncoding RNAs: New wine in an old bottle. RNA Biology, 18(12), 2168-2182. [CrossRef]
25. Ghafouri-Fard, S., Dashti, S., Taheri, M. (2020). The HOTTIP (HOXA transcript at the distal tip) lncRNA: Review of oncogenic roles in human. Biomedicine & Pharmacotherapy, 127, 110158. [CrossRef]
26. Zhang, Y., Lu, P., Zhou, Y., et al. (2021). Inhibition of LINK-A lncRNA overcomes ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma by regulating Akt/Bcl2 pathway. PeerJ, 9, e12571. [CrossRef]
27. Kong, Y., Nie, Z., Guo, H., et al. (2020). LINK-A lncRNA is upregulated in osteosarcoma and regulates migration, invasion and stemness of osteosarcoma cells. Oncology Letters, 19(4), 2832-2838. [CrossRef]
28. Garratt, H., Ashburn, R., Sopić, M., et al. (2021). Long non-coding RNA regulation of epigenetics in vascular cells. Non-Coding RNA, 7(4), 62. [CrossRef]
29. Wu, A., Tang, J., Dai, Y., et al. (2022). Downregulation of long noncoding RNA CRYBG3 enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer depending on p53 status. Radiation Research, 198(3), 297-305. [CrossRef]

30. Soghli, N., Yousefi, T., Abolghasemi, M., et al. (2021). NORAD, a critical long non-coding RNA in human cancers. Life Sciences, 264, 118665. [CrossRef]
31. Wang, S., Wang, Y., Zhang, Z., et al. (2021). Long non-coding RNA NRON promotes tumor proliferation by regulating ALKBH5 and nanog in gastric cancer. Journal of Cancer, 12(22), 6861. [CrossRef]
32. Arunima, A., van Schaik, E.J., Samuel, J.E. (2023). The emerging roles of long non-coding RNA in host immune response and intracellular bacterial infections. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 13, 1160198. [CrossRef]
33. Zeng, M., Wu, Y., Lu, C., et al. (2022). DeepLncLoc: A deep learning framework for long non-coding RNA subcellular localization prediction based on subsequence embedding. Briefings in Bioinformatics, 23(1), bbab360. [CrossRef]
34. Ghavami, S., Zamani, M., Ahmadi, M., et al. (2022). Epigenetic regulation of autophagy in gastrointestinal cancers. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1868(11), 166512. [CrossRef]
35. Huang, W., Li, H., Yu, Q., et al. (2022). LncRNA-mediated DNA methylation: An emerging mechanism in cancer and beyond. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 41(1), 100. [CrossRef]
36. Ma, F., Lei, Y.Y., Ding, M.G., et al. (2020). LncRNA NEAT1 interacted with DNMT1 to regulate malignant phenotype of cancer cell and cytotoxic T cell infiltration via epigenetic inhibition of p53, cGAS, and STING in lung cancer. Frontiers in Genetics, 11, 250. [CrossRef]
37. Gao, N., Li, Y., Li, J., et al. (2020). Long non-coding RNAs: The regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers. Frontiers in Oncology, 10, 598817. [CrossRef]
38. Yang, Q., Chen, Y., Guo, R., et al. (2022). Interaction of ncRNA and epigenetic modifications in gastric cancer: Focus on histone modification. Frontiers in Oncology, 11, 822745. [CrossRef]
39. Zhang, Y., Sun, Z., Jia, J., et al. (2021). Overview of histone modification. Histone Mutations and Cancer, 1-16. [CrossRef]
40. Tan, R.Z., Jia, J., Li, T., et al. (2024). A systematic review of epigenetic interplay in kidney diseases: Crosstalk between long noncoding RNAs and methylation, acetylation of chromatin and histone. Biomedicine & Pharmacotherapy, 176, 116922. [CrossRef]
41. Zhou, Y., Sun, W., Qin, Z., et al. (2021). LncRNA regulation: New frontiers in epigenetic solutions to drug chemoresistance. Biochemical Pharmacology, 189, 114228. [CrossRef]
42. Trotman, J.B., Braceros, K.C., Cherney, R.E., et al. (2021). The control of polycomb repressive complexes by long noncoding RNAs. Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA, 12(6), e1657. [CrossRef]
43. Shi, Y., Huang, Q., Kong, X., et al. (2021). Current knowledge of long non-coding RNA HOTAIR in breast cancer progression and its application. Life, 11(6), 483. [CrossRef]
44. Balas, M.M., Hartwick, E.W., Barrington, C., et al. (2021). Establishing RNA-RNA interactions remodels lncRNA structure and promotes PRC2 activity. Science Advances, 7(16), eabc9191. [CrossRef]
45. Zhang, X.Z., Liu, H., Chen, S.R. (2020). Mechanisms of long non-coding RNAs in cancers and their dynamic regulations. Cancers, 12(5), 1245. [CrossRef]
46. Liu, Y., Liu, X., Lin, C., et al. (2021). Noncoding RNAs regulate alternative splicing in Cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 40(1), 11. [CrossRef]
47. Gonzalez, I., Munita, R., Agirre, E., et al. (2015). A lncRNA regulates alternative splicing via establishment of a splicing-specific chromatin signature. Nature Structural & Molecular Biology, 22(5), 370-376. [CrossRef]
48. Bonano, V.I., Oltean, S., Brazas, R.M., et al. (2006). Imaging the alternative silencing of FGFR2 exon IIIb *in vivo*. Rna, 12(12), 2073-2079. [CrossRef]
49. Gu, P., Chen, X., Xie, R., et al. (2017). lncRNA HOXD-AS1 regulates proliferation and chemo-resistance of castration-resistant prostate cancer via recruiting WDR5. Molecular Therapy, 25(8), 1959-1973. [CrossRef]
50. Zhang, J., Zhu, H., Li, L., et al. (2024). New mechanism of LncRNA: In addition to act as a ceRNA. Non-Coding RNA Research. [CrossRef]
51. Nojima, T., Proudfoot, N.J. (2022). Mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23(6), 389-406. [CrossRef]
52. Zheng, X., Chen, Y., Zhou, Y., et al. (2021). Full-length annotation with multistrategy RNA-seq uncovers transcriptional regulation of lncRNAs in cotton. Plant Physiology, 185(1), 179-195. [CrossRef]
53. Ali, T., Grote, P. (2020). Beyond the RNA-dependent function of LncRNA genes. Elife, 9, e60583. [CrossRef]
54. Gan, Y., Wang, L., Liu, G., et al. (2024). Transposable elements contribute to the regulation of long noncoding RNAs in *Drosophila melanogaster*. Insects, 15(12), 950. [CrossRef]
55. Zong, X., Wang, S., Han, Y., et al. (2021). Genome-wide profiling of the potential regulatory network of lncRNA and mRNA in *Melilotus albus* under salt stress. Environmental and Experimental Botany, 189,

104548. [CrossRef]
56. Kornienko, A.E., Guenzl, P.M., Barlow, D.P., et al. (2013). Gene regulation by the act of long non-coding RNA transcription. BMC Biology, 11, 1-14. [CrossRef]
57. Shetty, A., Venkatesh, T., Kabbekodu, S.P., et al. (2022). LncRNA–miRNA–mRNA regulatory axes in endometrial cancer: A comprehensive overview. Archives of Gynecology and Obstetrics, 306(5), 1431-1447. [CrossRef]
58. Fan, J., Xing, Y., Wen, X., et al. (2015). Long non-coding RNA ROR decoys gene-specific histone methylation to promote tumorigenesis. Genome Biology, 16, 1-17. [CrossRef]
59. Zhang, C., Ge, S., Gong, W., et al. (2020). LncRNA ANRIL acts as a modular scaffold of WDR5 and HDAC3 complexes and promotes alteration of the vascular smooth muscle cell phenotype. Cell Death & Disease, 11(6), 435. [CrossRef]
60. Jin, L., Pan, Y.L., Zhang, J., et al. (2021). LncRNA HOTAIR recruits SNAIL to inhibit the transcription of HNF4α and promote the viability, migration, invasion and EMT of colorectal cancer. Translational Oncology, 14(4), 101036. [CrossRef]
61. Chen, Y., Li, Z., Chen, X., et al. (2021). Long non-coding RNAs: From disease code to drug role. Acta Pharmaceutica Sinica B, 11(2), 340-354. [CrossRef]
62. Hashemi, M., Moosavi, M.S., Abed, H.M., et al. (2022). Long non-coding RNA (lncRNA) H19 in human cancer: From proliferation and metastasis to therapy. Pharmacological Research, 184, 106418. [CrossRef]
63. Long, F., Li, X., Pan, J., et al. (2024). The role of lncRNA NEAT1 in human cancer chemoresistance. Cancer Cell International, 24(1), 236. [CrossRef]
64. Xu, W.W., Jin, J., Wu, X.Y., et al. (2022). MALAT1-related signaling pathways in colorectal cancer. Cancer Cell International, 22(1), 126. [CrossRef]
65. Bhat, A.A., Afzal, O., Afzal, M., et al. (2024). MALAT1: A key regulator in lung cancer pathogenesis and therapeutic targeting. Pathology-Research and Practice, 253, 154991. [CrossRef]
66. Li, R., Wang, X., Zhu, C., et al. (2022). lncRNA PVT1: A novel oncogene in multiple cancers. Cellular & Molecular Biology Letters, 27(1), 84. [CrossRef]
67. Shigeyasu, K., Toden, S., Ozawa, T., et al. (2020). The PVT1 lncRNA is a novel epigenetic enhancer of MYC, and a promising risk-stratification biomarker in colorectal cancer. Molecular Cancer, 19, 1-6. [CrossRef]
68. Baljon, K. J., Ramaiah, P., Saleh, E.A.M., et al. (2023). LncRNA PVT1: As a therapeutic target for breast cancer. Pathology-Research and Practice, 154675. [CrossRef]
69. Hakami, M.A., Hazazi, A., Khan, F.R., et al. (2024). PVT1 lncRNA in lung cancer: A key player in tumorigenesis and therapeutic opportunities. Pathology-Research and Practice, 253, 155019. [CrossRef]
70. Bohosova, J., Kubickova, A., Slaby, O. (2021). lncRNA PVT1 in the pathogenesis and clinical management of renal cell carcinoma. Biomolecules, 11(5), 664. [CrossRef]
71. Zhou, C., Yi, C., Yi, Y., et al. (2020). LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/β-catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes. Molecular Cancer, 19, 1-24. [CrossRef]
72. Wu, T., Ji, Z., Lin, H., et al. (2022). Noncoding RNA PVT1 in osteosarcoma: The roles of lncRNA PVT1 and circPVT1. Cell Death Discovery, 8(1), 456. [CrossRef]
73. Li, Y., Song, S., Pizzi, M.P., et al. (2020). LncRNA PVT1 is a poor prognosticator and can be targeted by PVT1 antisense oligos in gastric adenocarcinoma. Cancers, 12(10), 2995. [CrossRef]
74. Martínez-Barriocanal, Á., Arango, D., Dopeso, H. (2020). PVT1 long non-coding RNA in gastrointestinal cancer. Frontiers in Oncology, 10, 38. [CrossRef]
75. Lai, S.W., Chen, M.Y., Bamodu, O.A., et al. (2021). Exosomal lncRNA PVT1/VEGFA axis promotes colon cancer metastasis and stemness by downregulation of tumor suppressor miR-152-3p. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021(1), 9959807. [CrossRef]
76. Chen, M., Zhang, R., Lu, L., et al. (2020). LncRNA PVT1 accelerates malignant phenotypes of bladder cancer cells by modulating miR-194-5p/BCLAF1 axis as a ceRNA. Aging (Albany NY), 12(21), 22291. [CrossRef]
77. Jiang, X., Ning, Q. (2020). The mechanisms of lncRNA GAS5 in cardiovascular cells and its potential as novel therapeutic target. Journal of Drug Targeting, 28(10), 1012-1017. [CrossRef]
78. Zhao, H., Yang, K., Zhang, Y., et al. (2023). APOE-mediated suppression of the lncRNA MEG3 protects human cardiovascular cells from chronic inflammation. Protein & Cell, 14(12), 908-913. [CrossRef]
79. Yan, Y., Song, D., Song, X., et al. (2020). The role of lncRNA MALAT1 in cardiovascular disease. IUBMB Life, 72(3), 334-342. [CrossRef]
80. Busscher, D., Boon, R.A., Juni, R.P. (2022). The multifaceted actions of the lncRNA H19 in cardiovascular biology and diseases. Clinical Science, 136(15), 1157-1178. [CrossRef]

81. Wang, M., Xie, H., Dai, B. (2021). LncRNA ZFAS1 might be a novel therapeutic target in the treatment of cardiovascular disease. International Journal of Cardiology, 337, 99. [CrossRef]
82. Taghizadeh, E., Gheibihayat, S.M., Taheri, F., et al. (2021). LncRNAs as putative biomarkers and therapeutic targets for Parkinson's disease. Neurological Sciences, 42, 4007-4015. [CrossRef]
83. Cheng, J., Duan, Y., Zhang, F., et al. (2021). The role of lncRNA TUG1 in the Parkinson disease and its effect on microglial inflammatory response. Neuromolecular Medicine, 23, 327-334. [CrossRef]
84. Dibaj, M., Haghi, M., Safaralizadeh, R., et al. (2024). The role of EZH2 and its regulatory lncRNAs as a serum-based biomarker in Alzheimer's disease. Molecular Biology Reports, 51(1), 866. [CrossRef]
85. Peng, L., Chen, Y., Ou, Q., et al. (2020). LncRNA MIAT correlates with immune infiltrates and drug reactions in hepatocellular carcinoma. International Immunopharmacology, 89, 107071. [CrossRef]
86. Tripathi, D., Singh, M., Pandey-Rai, S. (2022). Crosstalk of nanoparticles and phytohormones regulate plant growth and metabolism under abiotic and biotic stress. Plant Stress, 6, 100107. [CrossRef]
87. Zhang, J., Liao, J., Ling, Q., et al. (2022). Genome-wide identification and expression profiling analysis of maize AP2/ERF superfamily genes reveal essential roles in abiotic stress tolerance. BMC Genomics, 23(1), 125. [CrossRef]
88. Yang, H., Cui, Y., Feng, Y., et al. (2023). Long non-coding RNAs of plants in response to abiotic stresses and their regulating roles in promoting environmental adaption. Cells, 12(5), 729. [CrossRef]
89. Jha, U.C., Nayyar, H., Jha, R., et al. (2020). Long non-coding RNAs: Emerging players regulating plant abiotic stress response and adaptation. BMC Plant Biology, 20, 1-20. [CrossRef]
90. Pradhan, U.K., Meher, P.K., Naha, S., et al. (2023). ASLncR: A novel computational tool for prediction of abiotic stress-responsive long non-coding RNAs in plants. Functional & Integrative Genomics, 23(2), 113. [CrossRef]
91. Baruah, P.M., Kashyap, P., Krishnatreya, D.B., et al. (2021). Identification and functional analysis of drought responsive lncRNAs in tea plant. Plant Gene, 27, 100311. [CrossRef]
92. Chen, J., Zhong, Y., Qi, X. (2021). LncRNA TCONS_00021861 is functionally associated with drought tolerance in rice (*Oryza sativa* L.) via competing endogenous RNA regulation. BMC Plant Biology, 21, 1-12. [CrossRef]
93. Weidong, Q.I., Hongping, C., Zuozhen, Y., et al. (2020). Systematic characterization of long non-coding RNAs and their responses to drought stress in Dongxiang wild rice. Rice Science, 27(1), 21-31. [CrossRef]
94. Ding, Z., Tie, W., Fu, L., et al. (2019). Strand-specific RNA-seq based identification and functional prediction of drought-responsive lncRNAs in cassava. BMC Genomics, 20, 1-13. [CrossRef]
95. Li, N., Wang, Z., Wang, B., et al. (2022). Identification and characterization of long non-coding RNA in tomato roots under salt stress. Frontiers in Plant Science, 13, 834027. [CrossRef]
96. Shaw, J., Ghosh, P., Bhattacharya, S., et al. (2024). Combined drought and salinity trigger unique lncRNA regulatory signatures in sweet sorghum (*Sorghum bicolor* L. *Moench*) compared to individual stress responses. Plant Growth Regulation, 1-18. [CrossRef]
97. Baruah, P.M., Krishnatreya, D.B., Bordoloi, K.S., et al. (2021). Genome wide identification and characterization of abiotic stress responsive lncRNAs in *Capsicum annuum*. Plant Physiology and Biochemistry, 162, 221-236. [CrossRef]
98. Zhang, X., Dong, J., Deng, F., et al. (2019). The long non-coding RNA lncRNA973 is involved in cotton response to salt stress. BMC Plant Biology, 19, 1-16. [CrossRef]
99. Luo, C., He, B., Shi, P., et al. (2022). Transcriptome dynamics uncovers long non-coding RNAs response to salinity stress in *Chenopodium quinoa*. Frontiers in Plant Science, 13, 988845. [CrossRef]
100. Grillone, K., Caridà, G., Luciano, F., et al. (2024). A systematic review of non-coding RNA therapeutics in early clinical trials: A new perspective against cancer. Journal of Translational Medicine, 22(1), 731. [CrossRef]