

# Kalp ve Damar Hastalıklarında Uzun Kodlanmayan RNA Transkriptlerinin Rollerini

## The Roles of the Long Non-Coding RNA Transcripts in Cardiovascular Diseases

Burcu BAYOĞLU, Müjgan CENGİZ

Division of Medical Biology, İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

### ÖZ

Uzun yıllar transkripsiyon ve translasyon gibi biyolojik süreçlerde majör düzenleyiciler proteinler olarak bilinmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan yüksek verimli DNA dizileme çalışmaları ile insan genomunun yüksek çözünürlüklü haritaları yapılarak genomda protein kodlamayan RNA genlerinin çok fazla sayıda bulunduğu keşfedilmiştir. Protein kodlamayan RNA genleri (ncRNA'lar) boyutlarına göre çeşitli sınıflara ayrılmaktadır. Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA'lar) 200 nükleotidden büyük olan protein kodlamayan RNA'ların bir grubunu oluşturmaktadır. lncRNA'lar birçok biyolojik süreçte yer almaktadır. lncRNA'ların ekspresyon düzeyleri ve çeşitli varyasyonları in vivo ve in vitro patofizyolojik olaylara katılıp birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkilendirilmiş olan çok sayıda lncRNA tanımlanmıştır. KVH'ların majör nedenlerinden birisi de ateroskleroz olarak bilinmektedir. Aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesinde yer alan vasküler düz kas hücreleri (VSMC), endotel hücreleri (EH) ve monosit/makrofajlardaki moleküler süreçler KVH oluşumunda önemli bir role sahiptir. Gelecekte, ateroskleroz oluşumu ve gelişiminde gittikçe artan öneme sahip olan lncRNA'ların biyolojik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, KVH'lar için terapötik yaklaşımların geliştirilmesine ışık tutacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Uzun kodlanmayan RNA'lar, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, endotel hücresi, vasküler düz kas hücresi

### ABSTRACT

For many years, proteins have been known to be the major regulators in biological processes such as transcription and translation. However, in recent years, with the advent of high-throughput sequencing technology, a high-resolution map of the human transcriptome was made and a large number of non-protein coding RNA genes were discovered. Non-protein coding RNA genes (ncRNAs) are classified according to their size. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a group of ncRNAs that are >200 nucleotides long. lncRNAs are involved in many biological processes. Expression levels of and genetic variations in lncRNAs contribute to in vivo and in vitro pathophysiological processes and have been associated with many diseases. In recent years, numerous lncRNAs, which are associated with cardiovascular disease (CVD), have been identified. One of the major causes of CVD is atherosclerosis. The molecular processes involved in the formation and progression of atherosclerosis in vascular smooth muscle cells, endothelial cells, and monocytes/macrophages play an important role in the development of CVD. In the future, a better understanding of the biological functions of lncRNAs with their ever-increasing importance in the formation and development of atherosclerosis will shed light on the development of novel therapeutic approaches for CVD.

**Keywords:** Long non-coding RNA, cardiovascular disease, atherosclerosis, endothelial cells, vascular smooth muscle cells

### Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. KVH'ların nedenleri çeşitlilik göstermekle birlikte en temel neden ateroskleroz olarak görülmektedir (1). Genomda kodlayan transkriptler %3'ten daha az bulunmaktadır. Genomun %80'inden fazlasını oluşturan kodlamayan transkriptler ise önceleri "çöp transkriptler" veya "transkripsiyonel gürültü" olarak tanımlanmaktaydı (2). Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA'lar) 200 nükleotidden büyük protein kodlamayan RNA'ların yeni bir sınıfını oluşturmaktadır. Çalışmalar lncRNA'ların gen ekspresyonunun kontrolünde, gelişim ve farklılaşma gibi hücrel süreçlerde kritik rollere sahip olduklarını göstermiştir. lncRNA'lar gen ekspresyonunu, epigenetik kontrol, transkripsiyon, RNA işlenmesi ve translasyon aşamalarında regüle etmektedir. İlk tanımlanan lncRNA, X inaktif spesifik transkript (XIST)'tir (3). Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarla kanser progresyonu ve metastaz, hücre proliferasyonu ve apoptozda hayati bir rol oynayan birkaç lncRNA daha tanımlanmıştır (4, 5). Kalp ve damar hastalıklarında lncRNA'ların rollerinin araştırılması aterosklerozun moleküler mekanizmasını anlamamızı sağlayarak ve KVH'larda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Burcu BAYOĞLU; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: burcubayoglu@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 22.03.2016  
Kabul Tarihi / Accepted: 28.04.2016

©Telif Hakkı 2016 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2016 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

## Klinik ve Arařtırma Etkileri

### Uzun kodlanmayan RNA'ların genel özellikleri

Memeli genomunun büyük bir bölümü kodlanmayan RNA (ncRNA) olarak transkribe edilmektedir. Sınırlı kodlama potansiyeline sahip lncRNA'lar 200 nükleotidden büyük RNA transkriptleri olarak geniş bir sınıfı oluşturmaktadır. LncRNA'lar gen ekspresyonunun kritik epigenetik düzenleyicileri olarak işlev görmektedir. Protein kodlayan RNA'larla ortak özellikleri arasında, RNA polimeraz II işlenmesi, 5' şapka ve 3' poliadenilasyon yer almaktadır. Ancak lncRNA'lar açık okuma çerçeveleri içermemektedir ve genellikle mRNA'lara kıyasla çok daha az eksprese edilmektedir. LncRNA'lar alternatif kırılmaya uğrayabilmektedir. mRNA ve miRNA'lardan farklı olarak lncRNA'lar türler arasında fazla korunmamışlardır (6).

Son yıllardaki yüksek verimli DNA dizileme teknolojileri ile çok sayıda lncRNA tanımlanmıştır. LncRNA'ların rolleri henüz çok fazla bilinmemekle birlikte hedef genlerinin ekspresyonlarını düzenledikleri ve birçok biyolojik süreçte önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. Özellikle çeşitli kanser türleri ile vasküler hastalıklarda gen transkripsiyonunun önemli regülatörleri olarak biyolojik fonksiyon göstermektedirler (7). LncRNA gen ve transkript sayıları en fazla olarak insan ve farede tanımlanmıştır. NONCODE veritabanında (<http://www.noncode.org>) günümüzde insanda 141353 lncRNA transkripti ve 90062 lncRNA geni tanımlanmıştır. Farede ise bu sayı 117405 lncRNA transkripti ile 79940 lncRNA geni olarak görünmektedir. Günümüzde tanımlanmış olan toplam 324646 lncRNA geni içinde çok azının biyolojik fonksiyonu karakterize edilmiştir. LncRNA'lar genomik lokasyonlarına göre intergenik, intronik, çift yönlü, enhancer, sens veya antisens yönünde olabilmektedir. İntergenik lncRNA'lar (lincRNA'lar) protein kodlayan iki genin arasında, intronik lncRNA'lar ise protein kodlayan genlerin intronlarında transkribe olmaktadır. Çift yönlü promotör lncRNA'lar protein kodlayan transkriptin zıt yönünden promotöre yaklaşık 1 kb mesafede transkribe olmaktadır. Enhancer lncRNA'lar (elncRNA'lar) ise genellikle 2 kb'dan küçük olup genomun enhancer bölgelerinde transkribe olmaktadır. Sens lncRNA'lar protein kodlayan genlerin sens zincirinde transkribe olmakta, ayrıca intron ve eksonları da içine alabilmektedir. Antisens yönelimdeki lncRNA'lar ise protein kodlayan genlerin antisens zincirinden transkribe olmakta ve sens zincirde protein kodlayan genin eksonları, intronları veya her ikisi ile de örtüşebilmektedir. LncRNA'ların işlevleri ayrıntılı olarak henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzenlenmeler ile hücrel fonksiyonlara katıldıkları bilinmektedir. LncRNA'lar çoğunlukla nukleusta bulunmaktadır ve epigenetik düzeyde gen ekspresyonunu düzenlemektedirler. LncRNA'lar sinyal, tuzak, kılavuz veya iskele görevi görerek gen ekspresyonu regülasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bazı lncRNA'lar ise bu görevlerden birden fazlasını üstlenmiştir.

### LncRNA'ların Epigenetik Regülasyonu

Epigenetik; DNA dizisinde değişim olmaksızın gen fenotipindeki kalıtsal değişimlere işaret etmektedir. Bu kalıtsal değişimler çoğunlukla histon post-translasyonel modifikasyonlarındaki ve kromatin yapısındaki değişimlere karşılık gelmektedir. Epigenetik modifikasyonlar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve ncRNA'lar yer almaktadır. DNA metilasyonu genellikle CpG bölgelerinde meydana gelmektedir (8). DNA metilasyonu X kromozomu inaktivasyonu, genomik imprinting ve gelişim ve farklılaşma sırasındaki gen ekspresyonunun kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Araştırmalar, lncRNA'ların kromatin yeniden modelleme kompleksleri ile birleşerek histon modifikasyonuna neden olduğunu ve bu şekilde transkripsiyonu aktive veya inhibe edebildiklerini göstermiştir. LncRNA'lar, genomik imprinting ve dozaj kompanzasyonu etkisinde rol oynayabilmektedir (9, 10). XIST lncRNA'sı, memeli dişilerde X kromozomu inaktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (11). XIST'in 5' ucunda 'repeat A' adı verilen tekrarlayan bir motif bulunmaktadır. Repeat A motifi Polycomb represif kompleks 2 (PRC2)'nin alt birimi olan EZH2'ye doğrudan bağlanmaktadır. PRC2 baskılayıcı epigenetik modifikasyonları katalizleyen bir protein kompleksidir. PRC2, histon H3 lizin 27'yi trimetilleyerek (H3K27me3), X kromozomunu transkripsiyonel olarak sessizleştirmektedir (12). Yapılan diğer bir çalışmada, lncRNA olan KCNQ1OT1'in imprinted gen UIG'nin sessizleştirilmesinin sürekliliği için gerekli olduğu bildirilmiştir. KCNQ1OT1'in sinyal lncRNA işlevi ile ortama çeşitli protein komplekslerinin toplanmasını sağladığı ve diferansiyel olarak farklı metillenmiş bölgelerdeki CpG metilasyonunu yönlendirdiği ve sürekliliğini koruduğu bildirilmiştir (13).

### LncRNA'ların Transkripsiyonel ve Post transkripsiyonel Düzenlenmeleri

LncRNA'lar gen transkripsiyonunu çeşitli mekanizmalarla düzenlemektedir. Bu mekanizmalar arasında; transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerini düzenlemek, komşu genin ekspresyonuna engel olmak, promotör bölgeleri bloke etmek ve proteinlerle olan etkileşimi kontrol etmek gibi süreçler bulunmaktadır. Enhancer lncRNA'lar genlerin enhancer ve promotör bölgeleri arasında kromozomal ilmekler oluşturarak hedef genlerin ekspresyonlarını düzenlemektedir. Yapılan bir çalışmada, lncRNA-Evf2'nin Dlx5/6 geni enhancer bölgesine özgü metilasyonunu düzenleyerek Dlx5/6 gen ekspresyonunu baskıladığını bildirmiştir (14). Bir başka çalışmada, lncRNA-SRG1 transkriptinin, SER3 geni promotörüne aktivatör proteinlerin bağlanmasına engel olduğunu ve buna bağlı olarak SER3'ün baskılanmasını düzenlediğini göstermişlerdir (15). Wang ve ark. (16) ise ncRNA CCND1'in bir RNA'ya bağlanan protein olan TLS'yi CCND1 promotör bölgesine topladığı ve CCND1'in gene özgü baskılanmasına neden olduğunu bildirmişlerdir.

LncRNA'lar alternatif kırılmayı, yıkımı ve mRNA stabilitesini düzenleyebilmektedir. Tuzak görevi gören lncRNA'lar

çeşitli transkripsiyon faktörlerini bağlayarak gen ekspresyonunu baskılayabilmektedir. Lin ve ark. (17) insanda MALAT1 olarak bilinen lncRNA  $\Sigma$  RNA'daki bozukluğun, heterojen nükleer ribonükleoproteinleri (hnRNP'ler) kodlayan genlerin kırılma aktivitelerini değiştirdiğini bildirmiştir. LncRNA-NEAT1 transkriptlerinin paraspeckle proteinlerinin (PSPs'ler) geometrisini zorladığı ve mRNA'ların nükleusta kalma süresini uzatarak mRNA'nın proteine translasyonuna engel olduğu bildirilmiştir (18). LncRNA'lar ayrıca miRNA'lar için endojen tuzaklar olarak davranabilmektedir. Örneğin, miR-135 ve miR-133 sırasıyla MEF2C ve MAML1'i hedef almakta ve myoblast farklılaşmasını düzenlemektedir. Linc-MD1 iki miRNA'ya bağlanan bölge içermekte ve miR-135 ve miR-133'ü bağlayarak MEF2C ve MAML1'in ekspresyon düzeylerini düzenleyebilmektedir (19). Kılavuz lncRNA'lar ise ribonükleoproteinlere bağlanarak lokalizasyonlarını özgün hedef bölgelere yönlendirmektedir ve hedef genlerin ekspresyonunu aktive edebilmekte veya baskılayabilmektedir.

#### **Ateroskleroz oluşumuna katılan hücrelerde LncRNA'ların önemi**

Vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler) endotel hücreleri (EH) ve makrofajlar ateroskleroz gelişiminde rol oynayan hücreler arasında yer almaktadır (20). Son yıllarda genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), kromozom 9p21 lokusunun (Chr9p21) koroner arter hastalığı (KAH) için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (21). Türk toplumunda yapılan çalışmalarda da bu lokusta bulunan çeşitli SNP'lerin KAH gelişimine yatkınlık oluşturduğu ve bazı varyantların hastalık şiddetini etkilediği gösterilmiştir (22). Bu bölge INK4 lokusuna komşu olup ANRIL (CDKN2B-AS) adı verilen iskele görevi gören bir lncRNA'yı kodlamaktadır. ANRIL ekspresyonu; SMC'ler, EH'ler, makrofajlar, karotis ve arterektomiden izole edilmiş birkaç hücre ve dokuda gözlenmiştir (23). Aterosklerozun şiddeti ile ANRIL ekspresyonu arasında bir ilişki de tanımlanmıştır (24). Yap ve ark. (25) ANRIL knockdownu ile siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) ekspresyonunun artışı ve H3K27me3'ün azalması arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir. Ancak bir başka çalışma, shRNA ile ANRIL geninin knockdownu sonucunda Chr9p21 bölgesine SUZ12'nin bağlanması engellenerek CDKN2B ekspresyonunun yükseldiğini göstermiştir (26). Türk toplumunda lncRNA geni ANRIL üzerinde bulunan genetik varyantlar ile hipertansiyon ve KVH'ların gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini birarada bulunduran metabolik sendrom riski arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (27, 28). Ayrıca, Türk toplumunda karotis endarterektomi operasyonu yapılan hastaların aterosklerotik karotis plakları ve safen dokularında ANRIL transkriptinin ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Damar stenozu derecesi ile ANRIL genine komşu gen olan CDKN2A arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış ve safen dokusunda ANRIL transkriptinin ekspresyon düzeyi ilk defa gösterilmiştir (29). Bunun yanısıra, Holdt ve ark. (23) ANRIL'in proaterojenik fonksiyonlarında Alu motiflerinin önemini bildir-

miştir. ANRIL, kendi üzerinde ve hedef genlerin promotör bölgeleri üzerinde bulunan Alu motifleri aracılığıyla hedef genlerin düzenlenmesini sağlayabilmektedir. Bunun sonucu olarak da ateroskleroz oluşumunda kritik rol oynayan hücre proliferasyonunda ve hücre adezyonunda artış ile apoptozda azalma görülmektedir .

ANRIL'in fonksiyonu yine de tam olarak anlaşılmış değildir. Bunun nedeni ANRIL'in diferansiyel transkript varyantlarının farklı düzenlenmelere ve farklı biyolojik özelliklere sahip olmasıdır. Bu durum ANRIL'in mekanizmasını kompleks hale getirmektedir (2). Jarinova ve ark. (30) risk alleli taşıyanlarda tam kanda ANRIL kısa varyantlarından DQ485454 ve EU741058 düzeyinin arttığını, uzun varyant DQ485453 düzeyinin ise azaldığını bildirmiştir. Bir başka çalışma, risk haplotipini taşıyanların periferik kan mononükleer hücrelerinde ve aterosklerotik plaklarında transkript EU741058 düzeyinin arttığını ancak DQ485454 transkript varyantının değişmediğini saptamıştır. Buna ek olarak, EU741058 ve NR\_003529 transkriptlerinin ateroskleroz şiddeti ile olan korelasyonu bildirilmiştir (31). Türk toplumunda Bayoğlu ve ark. (29) aterosklerotik karotis plaklarında ANRIL NR\_003529 transkript düzeyinin safen dokusuna kıyasla arttığını bildirmiş ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır.

Hücre proliferasyonu sonucu oluşan patolojik anjiyogenez, hücre motilitesi, immün veya inflamatuvar yanıt ateroskleroz gelişiminde kritik rol oynamaktadır (32). Bir çalışmada, lncRNA-MIAT'ın (retinal kodlanmayan RNA 2 veya Gomaflu) yüksek glukoz düzeyi ile indüklendiği bildirilmiştir. MIAT geninin knockdown edilmesi ile endotel hücre proliferasyonu, migrasyon ve tüp oluşumu inhibe olmuş ve diyabetli sıçanlarda retinal mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun iyileştiği gösterilmiştir (32). MIAT geninin knockdown edilmesi ile, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TNF- $\alpha$  ve intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, VEGF'nin içerdiği miR-150-5p bölgeleri nedeniyle miR-150-5p'nin doğrudan VEGF ekspresyonunu hedeflediği ve baskıladığı gösterilmiştir (32, 33).

Metastaz ilişkili akciğer adenokarsinom transkripti olarak tanımlanan lncRNA MALAT1'in endotel hücrelerindeki genleri düzenlediği ve proliferasyonu indüklediği gösterilmiştir (34). MALAT1'in sessizleştirilmesinin endotel hücrelerinin proliferasyon durumundan göç durumuna geçiş fenotipini indüklediği bildirilmiştir (35). Bu tip fenotip değişimleri damarda hücre göçünü artırmakta, *in vitro* ve *in vivo*'da hücre döngüsü ilerlemesini inhibe etmektedir. MALAT1'in sessizleştirilmesi ile hücre döngüsü regülatör genleri CCNA2, CCNB1 ve CCNB2'nin düzeyi azalmış, ancak hücre döngüsü inhibitör genleri p21 ve p27<sup>Kip1</sup> düzeyleri artmıştır. Bir çalışmada MALAT1'in hem endotel hücrelerinde hem de kas hücrelerinde eksprese edildiği ve iskelet kası farklılaşmasını ilerlettiği gösterilmiştir (36).

EH'lerindeki değişimlere ek olarak, VSMC proliferasyonu ve göçü ateroskleroz oluşumu ve gelişiminde önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Hücre döngüsü ve apoptozun kontrolünde önemli bir molekül olan p53'ün, ateroskleroz oluşumunda da yer aldığı gösterilmiştir (37). Bir çalışmada, aterosklerozun gelişiminde p53 inaktive olduğu bildirilmiştir (38). Huarte ve ark. (39) p53 ile indüklenen lncRNA olan lincRNA-p21'in p53 baskılayıcı kompleksi ile etkileşime girerek çeşitli p53 hedef genlerinin ekspresyonlarını azalttığını bildirmiştir. Diğer bir çalışmada, lincRNA-p21'in hücre proliferasyonunu baskıladığı, apoptozu indüklediği ve lincRNA-p21'in knockdownu ile neointimal hiperplaziye yol açtığı gösterilmiştir. LincRNA-p21'in MDM2'ye doğrudan bağlanarak p53 aktivitesini artırmakta, bu nedenle p53'ün MDM2 aracılı inhibisyonu azalmakta ve p53'ün p300'e bağlanması kolaylaşmaktadır (40). LncRNA'ların düz kas hücrelerindeki rolünü araştıran bir başka çalışmada, anjiyotensin II'nin VSMC hiperproliferasyonu ve hipertrofisini indüklediği gösterilmiştir (41). Anjiyotensinle indüklenen SMC'lerde lnc-Ang362'nin knockdownu SMC'lerin proliferasyonunu azaltmıştır. Lnc-Ang362'nin VSMC proliferasyonunda rol oynadığı bilinen miR-221 ve miR-222'nin proksimalinde bulunduğu ve iki miRNA'nın ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (42).

Makrofajlar ateroskleroz oluşumu ve gelişiminde rol oynayan hücreler arasında yer almaktadır. Makrofajlar tarafından kolesterolün birikimi aterosklerozun patolojik karakteristik özelliklerinden birisidir. Monosit/makrofaj farklılaşması karmaşık bir süreç ile kontrol edilmekte, evreye özgü transkripsiyon faktörlerinin, çeşitli sitokinlerin ve ncRNA'ların işbirliği içinde ekspresyonlarını gerektirmektedir. Chen ve ark. (43) monosit/makrofaj farklılaşması sırasında zıt rolere sahip olan PU.1-ile düzenlenen iki ncRNA, lncRNA monosit (lnc-MC) ve miR-199a-5p'yi bildirmişlerdir. Lnc-MC, miR-199a-5p'nin süngeri olarak işlev görüp monosit/makrofaj farklılaşmasını ilerletmekte ve önemli bir monosit/makrofaj farklılaşması regülatörü olan ACVR1B'nin (activin A reseptörü tip 1B) ekspresyonu üzerindeki baskılanmayı azaltabilmektedir. Bir başka çalışmada, kemirgen makrofajlarında lincRNA-Cox2'nin aterosklerozla bağıntılı olan sitokinlerin ekspresyonlarını NFκB bağımlı bir yolak üzerinden hem azaltabileceği (Ccl5) hem de artırabileceği (IL-6) bildirilmiştir (44).

Ateroskleroz poligenik ve multifaktöriyel bir kalıtım modeli gösteren kompleks bir hastalıktır. Pro-aterogenik hücrelere etki eden lncRNA'ların yanısıra çeşitli diğer lncRNA'lar bu süreçte rol oynamaktadır. Örneğin, Hu ve ark. (45) apoE<sup>-/-</sup> farelerde THP-1 makrofaj kökenli köpük hücrelerinde, ox-LDL tarafından anlamlı derecede indüklenen lincRNA-DYNLRB2-2'yi tanımlamışlar ve ateroskleroz şiddetini azalttığını göstermişlerdir (45). Diğer bir çalışmada, lncRNA APOA1-AS'nin negatif transkripsiyonel düzenleyici olarak işlev gördüğü ve HDL partikülle-

rinin majör bileşeni olan APOA1'in belirgin histon metilasyon paternlerinin düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (46).

## Sonuç

Çalışmalar lncRNA'ların ateroskleroz etiyojisi ve prognozunda önemli görevleri olduğunu göstermektedir. Ateroskleroz oluşumu ve gelişimine katılan lncRNA'ların tanımlanması yapılmakta olan RNA temelli çalışmalarla devam etmektedir. LncRNA'ların fonksiyonlarının aydınlatılması süreci henüz başlangıç aşamasında bulunmaktadır. Bu konuda ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir. LncRNA'ların çeşitli transkript varyantlarının bulunması ve bu varyantların farklı işlevlere sahip olması, çok hızlı yıkılmaları ve hücre içi çok düşük ekspresyon düzeylerinin bulunması araştırmaları zorlaştıran bir durumdur. Ancak lncRNA'ların ateroskleroz sürecine katıldıkları, fonksiyonel genomik çalışmaları ile gösterilmekte ve gelecekte tedavide kullanılacak hedefler olabileceklerini düşündürmektedir.

**Yazar Katkıları:** Fikir - B.B.; Tasarım - B.B.; Denetleme - M.C.; Kaynaklar - B.B.; Malzemeler - B.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.B.; Analiz ve/veya Yorum - B.B., M.C.; Literatür Taraması - B.B.; Yazıyı Yazan - B.B.; Eleştirel İnceleme - M.C.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Author Contributions:** Concept - B.B.; Design - B.B.; Supervision - M.C.; Resources - B.B.; Materials - B.B.; Data Collection and/or Processing - B.B.; Analysis and/or Interpretation - B.B., M.C.; Literature Search - B.B.; Writing Manuscript - B.B.; Critical Review - M.C.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98: 177-84. [CrossRef]
2. Uchida S, Dimmeler S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. *Circ Res* 2015; 116: 737-50. [CrossRef]
3. Kornfeld JW, Brüning JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. 2014; 5: 57.
4. Wang K, Long B, Zhou LY, Liu F, Zhou QY, Liu CY, et al. CARL lncRNA inhibits anoxia-induced mitochondrial fission and apoptosis in cardiomyocytes by impairing miR-539-dependent PHB2 downregulation. *Nat Commun* 2014; 5: 3596. [CrossRef]
5. Yang Y, Li H, Hou S, Hu B, Liu J, Wang J. The noncoding RNA expression profile and the effect of lncRNA AK126698 on cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cell. *PLoS One* 2013; 8: e65309.
6. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. 2011; 25: 1915-27.

7. Leung A, Stapleton K, Natarajan R. Functional Long Non-coding RNAs in Vascular Smooth Muscle Cells. 2016; 394: 127-41.
8. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* 1986; 321: 209-13. [\[CrossRef\]](#)
9. Rizki G, Boyer LA. Lncing epigenetic control of transcription to cardiovascular development and disease. *Circ Res* 2015; 117: 192-206. [\[CrossRef\]](#)
10. Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20: 300-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Zhao J, Sun BK, Erwin JA, Song JJ, Lee JT. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science* 2008; 322: 750-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Froberg JE, Yang L, Lee JT. Guided by RNAs: X-inactivation as a model for lncRNA function. *J Mol Biol* 2013; 425: 3698-706. [\[CrossRef\]](#)
13. Mohammad F, Pandey GK, Mondal T, Enroth S, Redrup L, Gyllenstein U, et al. Long noncoding RNA-mediated maintenance of DNA methylation and transcriptional gene silencing. *Development* 2012; 139: 2792-803. [\[CrossRef\]](#)
14. Berghoff EG, Clark MF, Chen S, Cajigas I, Leib DE, Kohtz JD. Evt2 (Dlx6as) lncRNA regulates ultraconserved enhancer methylation and the differential transcriptional control of adjacent genes. *Development* 2013; 140: 4407-16. [\[CrossRef\]](#)
15. Martens JA, Laprade L, Winston F. Intergenic transcription is required to repress the *Saccharomyces cerevisiae* SER3 gene. *Nature* 2004; 429: 571-4. [\[CrossRef\]](#)
16. Wang X, Arai S, Song X, Reichart D, Du K, Pascual G, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription. *Nature* 2008; 454: 126-30. [\[CrossRef\]](#)
17. Lin R, Roychowdhury-Saha M, Black C, Watt AT, Marcusson EG, Freier SM, et al. Control of RNA processing by a large non-coding RNA over-expressed in carcinomas. *FEBS Lett* 2011; 585: 671-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Souquere S, Beauclair G, Harper F, Fox A, Pierron G. Highly ordered spatial organization of the structural long noncoding NEAT1 RNAs within paraspeckle nuclear bodies. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 4020-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell* 2011; 147: 358-69. [\[CrossRef\]](#)
20. Onat D, Brillon D, Colombo PC, Schmidt AM. Human vascular endothelial cells: a model system for studying vascular inflammation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 193-202. [\[CrossRef\]](#)
21. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316: 1491-3. [\[CrossRef\]](#)
22. Çakmak HA, Bayoğlu B, Durmaz E, Can G, Karadağ B, Cengiz M, et al. Evaluation of association between common genetic variants on chromosome 9p21 and coronary artery disease in Turkish population. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 196-203. [\[CrossRef\]](#)
23. Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, Langenberger D, Scholz M, Krohn K et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003588.
24. Holdt LM, Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 196-206. [\[CrossRef\]](#)
25. Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Mol Cell* 2010; 38: 662-74. [\[CrossRef\]](#)
26. Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, Suzuki S, Liu N, Kitagawa M, et al. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15(INK4B) tumor suppressor gene. *Oncogene* 2011; 30: 1956-62. [\[CrossRef\]](#)
27. Bayoğlu B, Çakmak HA, Yuksel H, Can G, Karadağ B, Ulutin T, et al. Chromosome 9p21 rs10757278 polymorphism is associated with the risk of metabolic syndrome. *Mol Cell Biochem* 2013; 379: 77-85. [\[CrossRef\]](#)
28. Bayoğlu B, Yuksel H, Çakmak HA, Dirican A, Cengiz M. Polymorphisms in the long non-coding RNA CDKN2B-AS1 may contribute to higher systolic blood pressure levels in hypertensive patients. *Clin Biochem* 2016; 49: 821-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Bayoğlu B, Arslan C, Gode S, Kaya Dagistanli F, Arapi B, Burc Deser S, et al. The severity of internal carotid artery stenosis is associated with the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A gene expression. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 659-71. [\[CrossRef\]](#)
30. Jarinova O, Stewart AF, Roberts R, Wells G, Lau P, Naing T, et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1671-7. [\[CrossRef\]](#)
31. Holdt LM, Beutner F, Scholz M, Gielen S, Gäbel G, Bergert H, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 620-7. [\[CrossRef\]](#)
32. Yan B, Yao J, Liu JY, Li XM, Wang XQ, Li YJ, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res* 2015; 116: 1143-56. [\[CrossRef\]](#)
33. Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1171-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031-41. [\[CrossRef\]](#)
35. Michalik KM, You X, Manavski Y, Doddaballapur A, Zörnig M, Braun T, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res* 2014; 114: 1389-97. [\[CrossRef\]](#)
36. Watts R, Johnsen VL, Shearer J, Hittel DS. Myostatin-induced inhibition of the long noncoding RNA Malat1 is associated with decreased myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013; 304: C995-1001.
37. van Vlijmen BJ, Gerritsen G, Franken AL, Boesten LS, Kockx MM, Gijbels MJ, et al. Macrophage p53 deficiency leads to enhanced atherosclerosis in APOE\*3-Leiden transgenic mice. *Circ Res* 2001; 88: 780-6. [\[CrossRef\]](#)
38. Mercer J, Bennett M. The role of p53 in atherosclerosis. *Cell Cycle* 2006; 5: 1907-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142: 409-19. [\[CrossRef\]](#)
40. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang ZP, Chen C, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation* 2014; 130: 1452-65. [\[CrossRef\]](#)
41. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eleidrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257-66. [\[CrossRef\]](#)
42. Leung A, Trac C, Jin W, Lanting L, Akbany A, Saetrom P, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2013; 113: 266-78. [\[CrossRef\]](#)
43. Chen MT, Lin HS, Shen C, Ma YN, Wang F, Zhao HL, et al. PU.1-Regulated Long Noncoding RNA lnc-MC Controls Human Monocyte/Macrophage Differentiation through Interaction with MicroRNA 199a-5p. *Mol Cell Biol* 2015; 35: 3212-24. [\[CrossRef\]](#)

44. Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, Ricci EP, Gandhi P, Hall LL, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science* 2013; 341: 789-92. [\[CrossRef\]](#)
45. Hu YW, Yang JY, Ma X, Chen ZP, Hu YR, Zhao JY, et al. A lincRNA-DYNLRB2-2/GPR119/GLP-1R/ABCA1-dependent signal transduction pathway is essential for the regulation of cholesterol homeostasis. *J Lipid Res* 2014; 55: 681-97. [\[CrossRef\]](#)
46. Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell Biochem* 2010; 51: 183-227. [\[CrossRef\]](#)