

نقش lncRNAها در مقاومت به انسولین: مسیرهای سیگنالینگ مولکولی

زهرا سلطانی^{۱*}، علیرضا راجی امیرحسینی^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: مقاومت به انسولین (IR, Insulin Resistance)، نقش محوری در پاتوژنز دیابت نوع ۲، کبد چرب غیرالکلی و سندرم متابولیک دارد. RNAهای بلند غیررمزگذار (lncRNAs) به عنوان تنظیم کننده های مهم فرایندهای متابولیکی شناخته شده اند. این مطالعه مروری، نقش lncRNAها در توسعه و تنظیم IR را بررسی می کند.

روش ها: این مرور روایتی ساختاریافته با جستجوی سیستماتیک در پایگاه های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar (۲۰۱۰-۲۰۲۵) انجام شد. کیدواژه های "lncRNA"، "insulin resistance"، "glucose metabolism"، "type 2 diabetes" و "ceRNA" با عملگرهای بولی استفاده شدند. مطالعات سلولی، حیوانی و انسانی مرتبط با نقش lncRNAها در IR وارد شدند. از ۴۰ مقاله شناسایی شده، مقالات مرتبط پس از غربالگری برای تحلیل روایتی انتخاب گردیدند.

یافته ها: lncRNAهای مختلفی نظیر MEG3، MALAT1، Reg1cp، XIST، H19، TUG1، SNHG12 و HEM2ATM در بافت های کلیدی (کبد، عضله اسکلتی، بافت چربی و پانکراس) الگوهای بیانی متفاوتی نشان دادند. این lncRNAها از طریق مکانیسم های متنوعی شامل عمل به عنوان RNA رقابتی برای جذب miRNAها، تعامل با پروتئین ها و تنظیم فاکتورهای رونویسی، مسیرهای PI3K/AKT، FOXO1، SREBP، GLUT4 و Nrf2 را تحت تأثیر قرار می دهند. برخی مانند MEG3 و MALAT1 با تشدید IR همراه بودند، در حالی که H19، TUG1 و SNHG12 نقش محافظتی داشتند.

نتیجه گیری: تنظیم بیان lncRNAها از طریق فناوری های siRNA و antisense oligonucleotides پتانسیل درمانی قابل توجهی برای بهبود حساسیت به انسولین دارد. داروهای موجود نظیر متفورمین و رزوراترول بخشی از اثرات خود را از طریق تنظیم lncRNAها اعمال می کنند، و این مولکول ها به عنوان اهداف درمانی و بیومارکرهای تشخیصی نوظهور مطرح هستند.

واژگان کلیدی: RNAهای بلند غیرکدکننده؛ مقاومت به انسولین؛ دیابت ملیتوس نوع ۲؛ انتقال سیگنال؛ درمان هدفمند مولکولی

ارجاع: سلطانی زهرا، راجی امیرحسینی علیرضا. نقش lncRNAها در مقاومت به انسولین: مسیرهای سیگنالینگ مولکولی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۷): ۱۰۸۳-۱۰۹۵.

مقدمه

RNAهای بلند غیررمزگذار (Long non-coding RNAs) lncRNAs به عنوان یکی از زیرمجموعه های اصلی RNAهای غیررمزگذار، در سال های اخیر توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده اند. این مولکول های RNA که طول آنها بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید است، برخلاف mRNAها، پروتئین تولید نمی کنند؛ اما به واسطه نقش های تنظیمی گسترده ای که در فرایندهای اپی ژنتیک، رونویسی، بعد از رونویسی و ترجمه ایفا می کنند، اکنون به عنوان عوامل کلیدی در تنظیم بیان ژن و عملکرد سلولی شناخته می شوند. lncRNAها از طریق برهم کنش با DNA، RNA و پروتئین ها

می توانند مسیرهای سیگنالینگ مهمی را تحت تأثیر قرار دهند، به ویژه در بافت هایی که تنظیم فعالیت متابولیک حساسی دارند مانند کبد، عضله اسکلتی، بافت چربی و پانکراس (۱، ۲).

مقاومت به انسولین (IR, Insulin Resistance) به عنوان یک اختلال متابولیک کلیدی، زمانی رخ می دهد که پاسخ سلول های هدف به انسولین کاهش یابد. این وضعیت منجر به اختلال در جذب گلوکز، افزایش تولید گلوکز کبدی و افزایش ترشح انسولین از سلول های β پانکراس می شود. در صورت تداوم این وضعیت، هومئوستاز گلوکز از حالت تعادل خارج می شود و شرایط برای ابتلا به بیماری های مزمن مانند دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic fatty liver disease) یا

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

نویسنده مسؤول: علیرضا راجی امیرحسینی؛ دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

(NAFLD syndrome یا PCOS) بیان می‌شوند و به‌عنوان بیومارکرهای بالقوه یا اهداف درمانی جدید مطرح شده‌اند. lncRNA RPL13P5 در خون محیطی بیماران مبتلایه دیابت بارداری افزایش یافته و با شاخص HOMA-IR ارتباط مستقیم دارد (۲۰).

همچنین lncRNA XIST در مدل‌های حیوانی دیابت بارداری افزایش یافته و از طریق محور miR-181b-5p/NDRG2 موجب تشدید التهاب، استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین در بافت پانکراس می‌شود (۲۱). در بیماران PCOS، کاهش بیان GAS5 با افزایش مقاومت به انسولین و سطح IL-18 همراه است (۲۲). این واقعیت که تعدادی از داروهای ضد دیابت مانند متفورمین و ترکیبات طبیعی نظیر رزوراترول می‌توانند از طریق تنظیم بیان lncRNA اثرات خود را اعمال کنند، تأکیدی بر اهمیت بالینی این مولکول‌ها در تنظیم IR است. متفورمین منجر به کاهش بیان NONMMUT031874.2 و بهبود مقاومت به انسولین از طریق تنظیم محور miR-7054-5p/SOCS3 می‌شود (۲۳). رزوراترول نیز از طریق مهار lncRNA NONMMUT008655.2 و NONMMUT044897.2 اثرات ضد دیابتی خود را اعمال می‌کند (۲۴، ۲۵).

با توجه به شواهد رو به رشد در مورد عملکرد lncRNA‌ها در تنظیم حساسیت به انسولین و نقش آن‌ها در بیماری‌های متابولیکی مرتبط، بررسی جامع و ساختارمند مسیرهای سیگنالینگ تحت تأثیر این مولکول‌ها ضرورتی انکارناپذیر است. در این مقاله، با بهره‌گیری از داده‌های حاصل از مطالعات منتشرشده، به بررسی نقش lncRNA‌های مختلف در بروز و پیشرفت IR پرداخته می‌شود. هدف این مطالعه، روشن ساختن مسیرهای مولکولی و سیگنالینگ مرتبط با این lncRNA‌ها و معرفی اهداف بالقوه درمانی برای کنترل یا پیشگیری از دیابت نوع ۲ و بیماری‌های مرتبط با آن است.

روش‌ها

این مقاله به‌صورت یک مرور روایتی ساختاریافته انجام شد. جستجوی سیستماتیک مطالعات در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با بازه زمانی ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵ صورت گرفت. برای شناسایی مقالات مرتبط با نقش long non-coding RNAs در مقاومت به انسولین و مسیرهای سیگنالینگ مولکولی از کلیدواژه‌هایی شامل: “lncRNA”، “long non-coding RNA”، “insulin resistance”، “glucose metabolism”، “type 2 diabetes”، “hepatic insulin resistance”، “skeletal muscle insulin sensitivity”، “NAFLD”، “microRNA”، “ceRNA”، “RNA therapeutics”، “nanodelivery”، “antisense oligonucleotide” و عملگرهای بولی AND و OR استفاده شد. همچنین رفرنس‌های مقالات منتخب به‌صورت دستی برای تکمیل

(NAFLD) و سندرم متابولیک فراهم می‌شود (۳، ۴). در حال حاضر، دیابت نوع ۲ یکی از چالش‌های مهم بهداشتی در سراسر جهان به‌شمار می‌رود و درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی دخیل در آن، برای توسعه‌ی راهکارهای درمانی جدید ضروری است (۵-۸).

در این میان، مطالعات اخیر حاکی از آن است که lncRNA‌ها، نقش تعیین‌کننده‌ای در تنظیم مسیرهای مولکولی مرتبط با IR ایفا می‌کنند. برای مثال، lncRNA‌هایی مانند Reg1cp و MEG3 از طریق تأثیر بر عملکرد سلول‌های β پانکراس و مسیرهای سیگنالینگ التهابی، IR را تشدید می‌کنند (۹، ۱۰). lncRNA Reg1cp، که به‌طور اختصاصی در سلول‌های β جزایر لانگرهانس بیان می‌شود، از طریق اتصال مستقیم به پروتئین PTBP1 و مهار فسفریلاسیون آن، پایداری mRNA انسولین را کاهش داده و ترشح انسولین را مختل می‌کند. همچنین این lncRNA می‌تواند از طریق آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های جزایر لانگرهانس به بافت‌های محیطی منتقل شده و با مهار ترجمه گیرنده آدیپونکتین (AdipoR1)، مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی را افزایش دهد (۹).

lncRNA MEG3 نیز در سلول‌های چربی که با $\text{TNF-}\alpha$ تیمار شده‌اند افزایش یافته و از طریق افزایش بیان IGF2BP2 و فعال‌سازی مسیر TLR4/NF- κ B، التهاب مزمن و مقاومت به انسولین را تشدید می‌کند (۱۰). برخی lncRNA‌ها با عملکرد (competing ceRNA (endogenous RNAs، با جذب miRNA‌های خاص موجب تغییر در بیان ژن‌های کلیدی متابولیکی شده و در فرایندهایی مانند گلوکونئوزنز، سنتز چربی، برداشت گلوکز و پاسخ به انسولین دخالت دارند. به عنوان مثال، lncRNA TUG1 به‌عنوان یک RNA رقابتی عمل کرده و miR-328-3p را به‌دام می‌اندازد که این miRNA به‌صورت مستقیم SREBP-2 را هدف قرار می‌دهد (۱۱).

همچنین برخی lncRNA‌ها مانند MEG3 از طریق محور ceRNA با miR-185-5p و miR-214 تعامل داشته و بیان ATF4 و Egr2 را افزایش می‌دهند که به تشدید گلوکونئوزنز کبدی منجر می‌شود (۱۲-۱۴). هم چنین برخی lncRNA‌ها با تنظیم عملکرد ماکروفاژها و سائتوئین‌های التهابی مانند $\text{TNF-}\alpha$ و IL-6، نقش مهمی در التهاب مزمن مرتبط با چاقی ایفا می‌کنند. lncRNA HEM2ATM در ماکروفاژهای نوع M2 موجود در بافت چربی بیان شده و از طریق مهار $\text{TNF-}\alpha$ و IL-6، نقش ضدالتهابی ایفا می‌کند (۱۵). در مقابل، برخی lncRNA‌ها مانند H19 و SNHG12 دارای اثرات محافظتی بوده و کاهش بیان آن‌ها با تشدید مقاومت به انسولین همراه است (۱۶-۱۹).

علاوه بر این، برخی lncRNA‌ها به‌طور اختصاصی در شرایط خاصی مانند دیابت بارداری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovary

همبستگی مثبت داشته است (۱۶). در مقابل، lncRNA H19 الگوی متفاوتی نشان می‌دهد؛ در بافت چربی زیرجلدی زنان چاق، بیان H19 به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته و با شاخص‌های چاقی و HOMA-IR رابطه معکوس داشته است که نشان‌دهنده نقش محافظتی آن است (۱۶). lncRNA HEM2ATM به‌طور ویژه در ماکروفاژهای M2 بافت چربی بیان می‌شود و در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب کاهش می‌یابد. افزایش بیان HEM2ATM منجر به کاهش التهاب متابولیک و بهبود IR در بافت چربی شده است (۱۵). lncRNA SNHG12 نیز در شرایط چاقی کاهش یافته و این کاهش با افزایش التهاب بافت چربی و تشدید IR همراه است، در حالی که افزایش بیان آن موجب بهبود وضعیت متابولیکی می‌شود (۱۷).

در کبد: چندین lncRNA در کبد با IR مرتبط هستند. lncRNA MEG3 در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب و موش‌های ob/ob به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد و خاموش‌سازی آن باعث بهبود تحمل گلوکز و کاهش تجمع تری‌گلیسیرید در کبد گردیده است (۱۲-۱۴). lncRNA Gomafu در کبد موش‌های چاق افزایش یافته و خاموش‌سازی آن منجر به کاهش تولید گلوکز کبدی و بهبود حساسیت به انسولین شده است (۲۶). lncRNA MALAT1 در مدل‌های مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد و خاموش‌سازی آن منجر به کاهش عوامل التهابی و بهبود سیگنالینگ انسولین می‌شود (۲۷، ۲۸). همچنین lncRNA Risa در هپاتوسیت‌های موش افزایش می‌یابد و خاموش‌سازی آن در مدل‌های حیوانی C57BL/6 و ob/ob موجب بهبود حساسیت به انسولین شده است (۲۹).

در عضله اسکلتی: lncRNA H19 نقش محافظتی مهمی در عضله اسکلتی ایفا می‌کند. در انسان‌ها و جوندگان مبتلا به IR، سطح بیان H19 کاهش می‌یابد و این کاهش با اختلال در حساسیت به انسولین، کاهش برداشت گلوکز و اختلال در اکسیداسیون چربی‌ها همراه است (۱۸، ۱۹). همچنین خاموش‌سازی lncRNA Risa در میوتوب‌های C2C12 موجب کاهش IR می‌شود (۲۹).

در شرایط بالینی خاص: در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، lncRNA GAS5 کاهش یافته و با شاخص HOMA-IR رابطه معکوس دارد (۲۲). در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، lncRNA PVT1 افزایش یافته و با شدت بیماری همبستگی دارد (۴). همچنین مشخص شده است که در مدل‌های چاقی، افزایش TUG1 با بهبود وضعیت متابولیکی همراه است (۳۰).

بنابراین تغییرات بیان lncRNA ها در شرایط مختلف آزمایشگاهی و بالینی، بیانگر نقش مهم و پیچیده آن‌ها در توسعه IR می‌باشد. برخی از این lncRNA ها مانند lncRNA H19, MEG3, MALAT1, Gomafu,

جستجو بررسی گردید. معیارهای ورود شامل مطالعات سلولی، حیوانی یا انسانی که نقش lncRNA ها را در مقاومت به انسولین، تنظیم متابولیسم یا مسیرهای سیگنالینگ مرتبط بررسی کرده بودند، و همچنین مقالات مرتبط با درمان‌های مبتنی بر RNA و روش‌های انتقال آن‌ها بود. فقط مقالات انگلیسی و دارای متن کامل وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج شامل مقالات نامرتب با موضوع، مقالات فاقد داده اصلی، مطالعات تکراری و گزارش‌های کوتاه کنفرانس‌ها بودند. در مجموع، ۴۰ مقاله از طریق جستجو شناسایی شد که پس از غربالگری عنوان، چکیده و متن کامل، مقالات مرتبط برای تحلیل کیفی انتخاب گردیدند. به دلیل ناهمگنی طراحی مطالعات، متآنالیز امکان‌پذیر نبود و یافته‌ها با رویکرد تحلیل روایتی (Narrative synthesis) یکپارچه شدند.

این مطالعه با کد اخلاق IR.SIRUMS.REC.1404.036 می‌باشد، که در دانشکده علوم پزشکی سیرجان به تصویب رسیده است.

تغییرات بیان lncRNA ها در شرایط آزمایشگاهی و بالینی

در سال‌های اخیر، در مطالعات متعددی، الگوهای بیان lncRNA ها در مدل‌های حیوانی، سلولی و انسانی مقاومت به انسولین (IR) بررسی شده است و شواهدی قوی از نقش تنظیمی lncRNA ها در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ و سایر اختلالات متابولیک فراهم شده است. این تغییرات بیان می‌توانند به‌صورت افزایش یا کاهش بیان lncRNA ها در بافت‌های هدف مانند کبد، عضله اسکلتی، بافت چربی و پانکراس دیده شوند و با شاخص‌های IR (مانند HOMA-IR) همبستگی داشته باشند.

در سلول‌های پانکراس: lncRNA Reg1cp به‌طور اختصاصی در سلول‌های β پانکراس بیان می‌شود و در افراد حامل جهش نقطه‌ای (rs3819316 C>T)، بیان آن با افزایش IR و اختلال در ترشح انسولین همراه است. این lncRNA از طریق آگزوزوم‌ها به بافت‌های محیطی نیز منتقل می‌شود (۹). در دیابت بارداری، lncRNA XIST افزایش می‌یابد و مهار آن موجب بهبود شاخص‌های متابولیک، کاهش آپوپتوز در سلول‌های جزایر لانگرهانس و کاهش شاخص HOMA-IR شده است (۲۱). همچنین lncRNA RPL13P5 در دیابت بارداری افزایش یافته و با شاخص HOMA-IR ارتباط مستقیم دارد (۲۰). در مقلیل، lncRNA TUG1 در دیابت بارداری کاهش می‌یابد و این کاهش با اختلال در عملکرد سلول‌های β و افزایش IR همراه است (۱۱).

در بافت چربی: الگوهای بیانی پیچیده‌ای در بافت چربی مشاهده می‌شود. lncRNA MEG3 در سلول‌های چربی تیمار شده با TNF- α افزایش یافته و خاموش‌سازی آن موجب کاهش التهاب و بهبود IR شده است (۱۰). در مطالعات بافت چربی زیرجلدی زنان چاق، بیان MEG3 به‌طور معناداری افزایش یافته و با شاخص‌های چاقی و IR

FOXO1 شده و بهبود مسیر سیگنالینگ انسولین را در پی دارد (۲۴). در مقابل، lncRNA Risa با کاهش فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، Akt و Gsk3 β در پاسخ به انسولین، حساسیت به انسولین را کاهش می‌دهد (۲۹).

مسیر FOXO1 و گلوکونئوز

FOXO1، یکی از فاکتورهای رونویسی حیاتی در کبد است که فعال‌سازی آن منجر به افزایش گلوکونئوز و تولید گلوکز می‌شود. در حالت عادی، انسولین از طریق فعال‌سازی AKT موجب فسفوریلاسیون و مهار FOXO1 می‌شود؛ اما در شرایط IR، FOXO1 فعال باقی می‌ماند. lncRNA Gomafu از طریق جذب miR-139 و افزایش بیان FOXO1، باعث افزایش بیان ژن‌های phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) و glucose-6-phosphatase (G6Pc) catalytic شده و تولید گلوکز را در کبد افزایش داده است (۲۶). هم‌چنین MEG3 در مدل‌های IR، از طریق مسیر miR-185-5p/Egr2 و هم‌چنین miR-214/ATF4/FoxO1 را تشدید کرده است (۱۳، ۱۴). در مدل حیوانی رژیم پرچرب، MEG3 با افزایش FoxO1 موجب تقویت گلوکونئوز شده است (۱۲).

SREBP و لیپوز

SREBP-1c، فاکتور کلیدی در سنتز اسیدهای چرب است که توسط انسولین فعال می‌شود. در شرایط IR، افزایش فعالیت SREBP-1c به تجمع چربی در کبد و بافت چربی کمک می‌کند. lncRNA MALAT1 از طریق افزایش پایداری پروتئین SREBP-1c در هسته، باعث افزایش استئاتوز کبدی و مقاومت به انسولین شده است (۲۷). با این حال در دیابت بارداری، lncRNA TUG1 از طریق مهار miR-328-3p و افزایش SREBP-2، موجب بهبود عملکرد سلول‌های β پانکراس شده است (۱۱). کاهش TUG1 منجر به اختلال در مسیر ERK و مقاومت به انسولین می‌گردد.

GLUT4 و برداشت گلوکز

GLUT4، ناقل گلوکز وابسته به انسولین است که در عضله اسکلتی و بافت چربی، نقش کلیدی در برداشت گلوکز ایفا می‌کند. انتقال GLUT4 به سطح غشاء سلول، نیازمند فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT است. lncRNA MEG3 در بافت چربی تیمار شده با TNF- α افزایش می‌یابد که این امر منجر به کاهش بیان GLUT4 و کاهش برداشت گلوکز شده است (۱۰). هم‌چنین lncRNA TUG1 از طریق مهار miR-204 و افزایش SIRT1، موجب افزایش GLUT4 و بهبود برداشت گلوکز شده است (۳۰).

Nrf2 و استرس اکسیداتیو

Nrf2، فاکتور کلیدی در پاسخ به استرس اکسیداتیو است و فعال‌سازی آن در بافت‌های متابولیکی موجب کاهش التهاب، کاهش

Reg1cp، SNHG12، XIST، TUG1 و Risa در بافت‌ها و مدل‌های مختلف به‌طور مکرر با IR در ارتباط بوده‌اند و می‌توانند به‌عنوان اهداف بالقوه درمانی مطرح شوند، اما نقش آن‌ها بسته به بافت و شرایط متابولیکی متفاوت است.

مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ درگیر در اثر

lncRNAها بر IR

lncRNAها با مکانیسم‌های متنوع و پیچیده‌ای در تنظیم مسیرهای سیگنالینگ سلولی شرکت می‌کنند و از این طریق، نقش قابل توجهی در تنظیم حساسیت به انسولین و توسعه IR دارند. آن‌ها به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم با مولکول‌های کلیدی مانند miRNA، پروتئین‌ها و فاکتورهای رونویسی تعامل دارند و عملکرد مسیرهای متابولیکی حیاتی نظیر phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)، Forkhead Box O1 (FOXO1)، Sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1c)، Glucose Transporter 4 (GLUT-4)، Peroxisome proliferator-activated receptor gamma nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (PPAR γ)، Nrf2 و ... را تحت تأثیر قرار می‌دهند. یکی از مکانیسم‌های مهم عملکرد lncRNAها، عمل به‌عنوان جذب‌کننده miRNAها است که باعث کاهش دسترسی miRNAها به اهدافشان شده و در نهایت منجر به تغییر در بیان ژن‌های حیاتی مرتبط با متابولیسم گلوکز و چربی می‌شود. در زیر هرکدام از این مسیرها به‌طور مختصر شرح داده می‌شود:

مسیر PI3K/AKT و نقش lncRNAها

مسیر PI3K/AKT از اصلی‌ترین مسیرهای سیگنالینگ انسولین است که به تنظیم برداشت گلوکز، سنتز گلیکوژن، و بقاء سلولی کمک می‌کند و اختلال در آن به‌طور مستقیم با مقاومت به انسولین مرتبط است. مطالعات نشان داده‌اند که lncRNAها از طریق مکانیسم‌های مختلف این مسیر را تحت تأثیر قرار می‌دهند. lncRNA RPL13P5 از طریق تعامل با TSC2 در مسیر PI3K/Akt، در بروز مقاومت به انسولین در دیابت بارداری نقش ایفا می‌کند و بیان آن با شاخص HOMA-IR ارتباط مستقیم دارد (۲۰). lncRNA MALAT1 نیز با مهار miR-382-3p و افزایش رزستین، سیگنال‌دهی انسولین را مختل کرده و باعث کاهش فسفوریلاسیون p-IRS-1 و p-Akt می‌شود (۲۸). در مقابل، lncRNA TUG1 با مهار miR-204 و افزایش بیان SIRT1، مسیرهای کلیدی مرتبط با p-AKT، GLUT4 و PPAR γ را فعال کرده و در کاهش مقاومت به انسولین نقش حفاظتی ایفا می‌کند (۳۰). همچنین رزوراترول از طریق مهار lncRNA NONMMUT008655.2 موجب افزایش فسفوریلاسیون Akt و

lncRNA های مرتبط با متفورمین، از جمله NONMMUT031874.2 از طریق miR-7054-5p بر SOCS3 تأثیر می‌گذارد (۲۳) و همچنین رزوراترول بوسیله NONMMUT044897.2 lncRNA و از طریق miR-7051-5p بر SOCS1 تأثیر دارد (۲۵)، که موجب بهبود حساسیت به انسولین می‌شوند.

lncRNA ها با استفاده از مکانیسم‌های متنوعی نظیر تعامل با miRNA ها، تغییر ساختار کروماتین، جذب فاکتورهای رونویسی، و تنظیم بیان ژن‌های کلیدی، مسیرهای متابولیکی متعددی را هدف قرار می‌دهند. آن‌ها از طریق تنظیم مستقیم مسیرهای سیگنالینگ مانند PI3K/AKT، FOXO1، PPAR γ ، و Nrf2 یا غیرمستقیم از طریق جذب کردن miRNA ها، موجب تغییر در برداشت گلوکز، گلوکونئوزنز، لیپوزنز، استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شوند.

پتانسیل درمانی و کاربردهای بالینی lncRNA ها در مقاومت

به انسولین

lncRNA ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی مسیرهای متابولیکی و سیگنالینگ مرتبط با مقاومت به انسولین، امروزه اهداف درمانی نوظهوری در درمان دیابت نوع ۲ و اختلالات متابولیکی محسوب می‌شوند. این مولکول‌های غیرکدکننده نقش محوری در تنظیم التهاب، آپوپتوز، لیپوزنز، گلوکونئوزنز و جذب گلوکز ایفا کرده و از طریق تنظیم بیان‌شان می‌توان حساسیت به انسولین را بازگرداند. مهار lncRNA های مضر راهکار درمانی مهمی محسوب می‌شود (۴، ۱۰، ۱۳، ۱۴، ۲۱، ۲۶، ۲۸)، در مقابل، افزایش بیان lncRNA های محافظ می‌تواند پاسخ انسولین را بهبود بخشد (۱۱، ۱۵، ۱۸، ۱۹، ۳۰) (شکل ۱ و ۲). ابزارهای متنوعی برای هدف‌گیری lncRNA ها توسعه یافته‌اند (۳۱). siRNA و shRNA به عنوان RNA های کوچک موجب تخریب lncRNA های خاص شده و در مطالعات in vitro و in vivo برای مهار lncRNA های مضر با موفقیت استفاده شده‌اند (۳۱-۳۳). lncRNA متصل شده و عملکرد آن را مهار کنند که این روش به‌ویژه برای lncRNA هایی که در هسته عمل می‌کنند مؤثر است (۳۱، ۳۳-۳۵). وکتورهای ویروسی مثل AAV یا lentivirus می‌تواند برای افزایش بیان و انتقال lncRNA های محافظ به سلول‌های هدف استفاده شوند (۳۱، ۳۶-۳۸). نانوذرات و سیستم‌های هدفمند نیز برای تحویل مولکول‌های تنظیم‌کننده lncRNA به بافت‌های خاص مانند کبد، عضله اسکلتی، یا بافت چربی مسیر امیدوارکننده‌ای در بالین محسوب می‌شوند (۳۲-۳۴، ۳۹). درمان‌های دارویی موثری نیز شناسایی شده‌اند. رزوراترول از طریق مهار NONMMUT008655.2 در کبد (۲۴) و NONMMUT044897.2 در عضلات اسکلتی (۲۵) اثرات مفیدی در بهبود مقاومت به انسولین نشان داده است. متفورمین نیز باعث کاهش بیان NONMMUT031874.2 می‌شود (۲۳).

آپوپتوز و بهبود عملکرد میتوکندری می‌شود. lncRNA SNHG12 از طریق تعامل با hnRNPA1 و کاهش HDAC9، منجر به فعال‌سازی مسیر Nrf2 و کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب بافت چربی در چاقی شده است (۱۷). این فرایند با بهبود مقاومت به انسولین و کاهش التهاب همراه بوده است.

مسیرهای التهابی و سیتوکاینی

lncRNA ها نقش مهمی در تنظیم التهاب بافت‌ها دارند. lncRNA MEG3 از طریق افزایش IGF2BP2 و فعال‌سازی مسیر TLR4/NF- κ B، التهاب مزمن و مقاومت به انسولین را در سلول‌های چربی تشدید می‌کند (۱۰). lncRNA HEM2ATM از طریق مهار TNF- α و IL-6، التهاب متابولیک مرتبط با چاقی را کاهش می‌دهد و بهبود مقاومت به انسولین در بافت چربی را به همراه دارد (۱۵). همچنین GAS5 با کاهش IL-18 در بیماران PCOS با بهبود مقاومت به انسولین همراه است (۲۲).

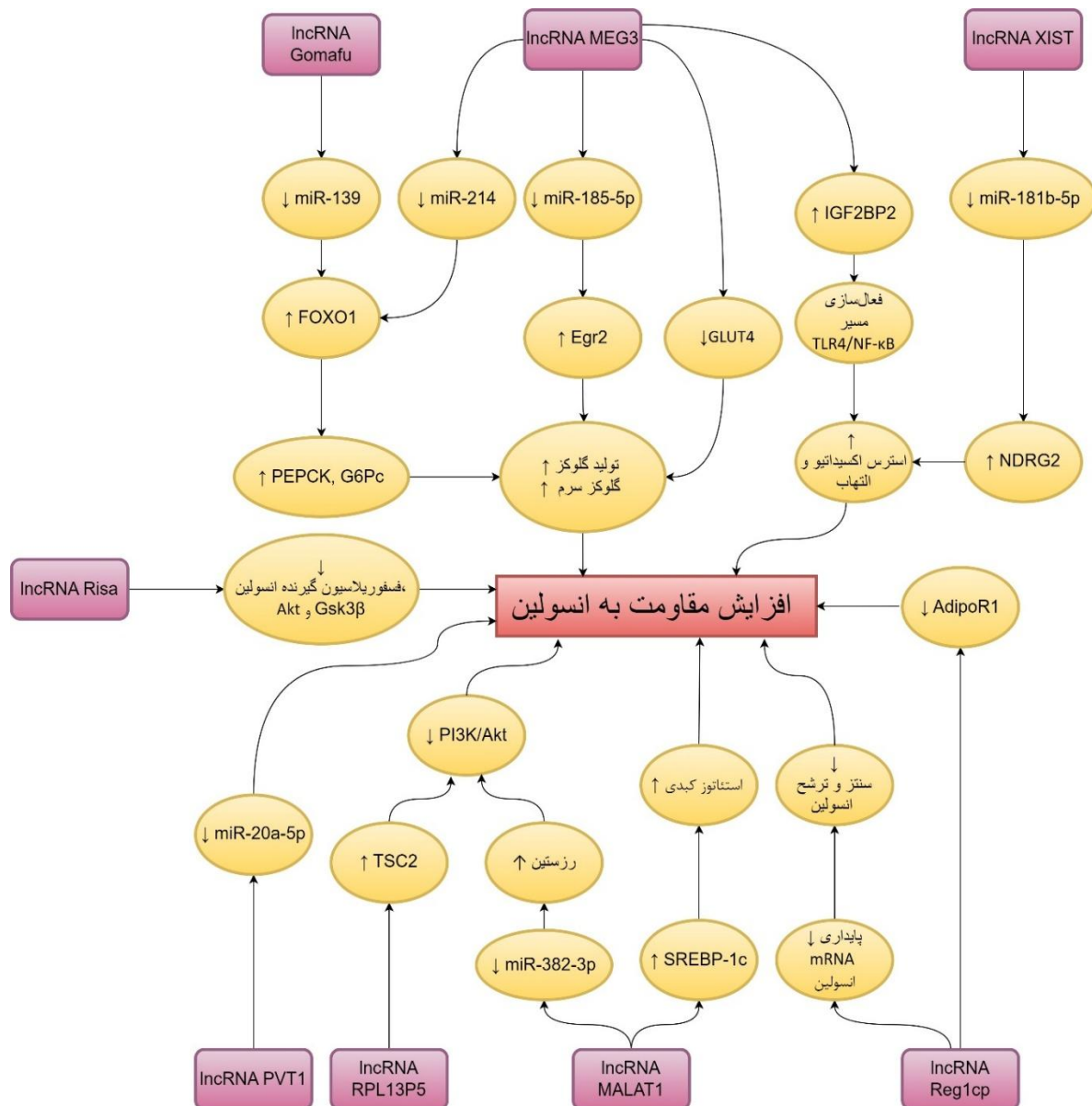
مکانیسم‌های ویژه در سلول‌های β پانکراس

lncRNA Reg1cp که به‌طور اختصاصی در سلول‌های β بیان می‌شود، از طریق اتصال به پروتئین PTBP1 و مهار فسفریلاسیون آن، پایداری mRNA انسولین را کاهش می‌دهد (۹). کاهش پایداری mRNA انسولین منجر به اختلال در سنتز و ترشح انسولین در پاسخ به گلوکز می‌شود. همچنین این lncRNA از طریق آگروم‌ها به بافت‌های محیطی منتقل شده و با مهار AdipoR1، مقاومت به انسولین محیطی را افزایش می‌دهد (۹).

مثال‌های دیگری از lncRNA ها به عنوان جاذب برای

miRNA

یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های عملکرد lncRNA ها، عمل آن‌ها به عنوان جذب‌کننده برای miRNA ها است. در این مکانیسم، lncRNA با اتصال به miRNA های خاص، مانع از اتصال آن‌ها به mRNA های هدف می‌شود و در نتیجه، بیان ژن هدف تغییر می‌یابد. TUG1 با جذب miR-328-3p موجب افزایش SREBP-2 و بهبود عملکرد سلول‌های β در دیابت بارداری شده است (۱۱). همچنین با جذب miR-204، SIRT1 را افزایش داده و مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۳۰). MEG3 با جذب miR-185-5p باعث افزایش Egr2 و تشدید مقاومت به انسولین کبدی شده است (۱۴). همچنین از طریق miR-214 بر ATF4 تأثیر می‌گذارد و مقاومت به انسولین کبدی را تشدید می‌کند (۱۳). XIST در دیابت بارداری با مهار miR-181b-5p باعث افزایش NDRG2 شده که با افزایش التهاب، استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین همراه است (۵). MALAT1 با مهار miR-382-3p موجب افزایش رزستین و تشدید مقاومت به انسولین شده است (۲۸). Gomafu با جذب miR-139 باعث افزایش Foxo1 و تشدید گلوکونئوزنز کبدی شده است (۲۶).

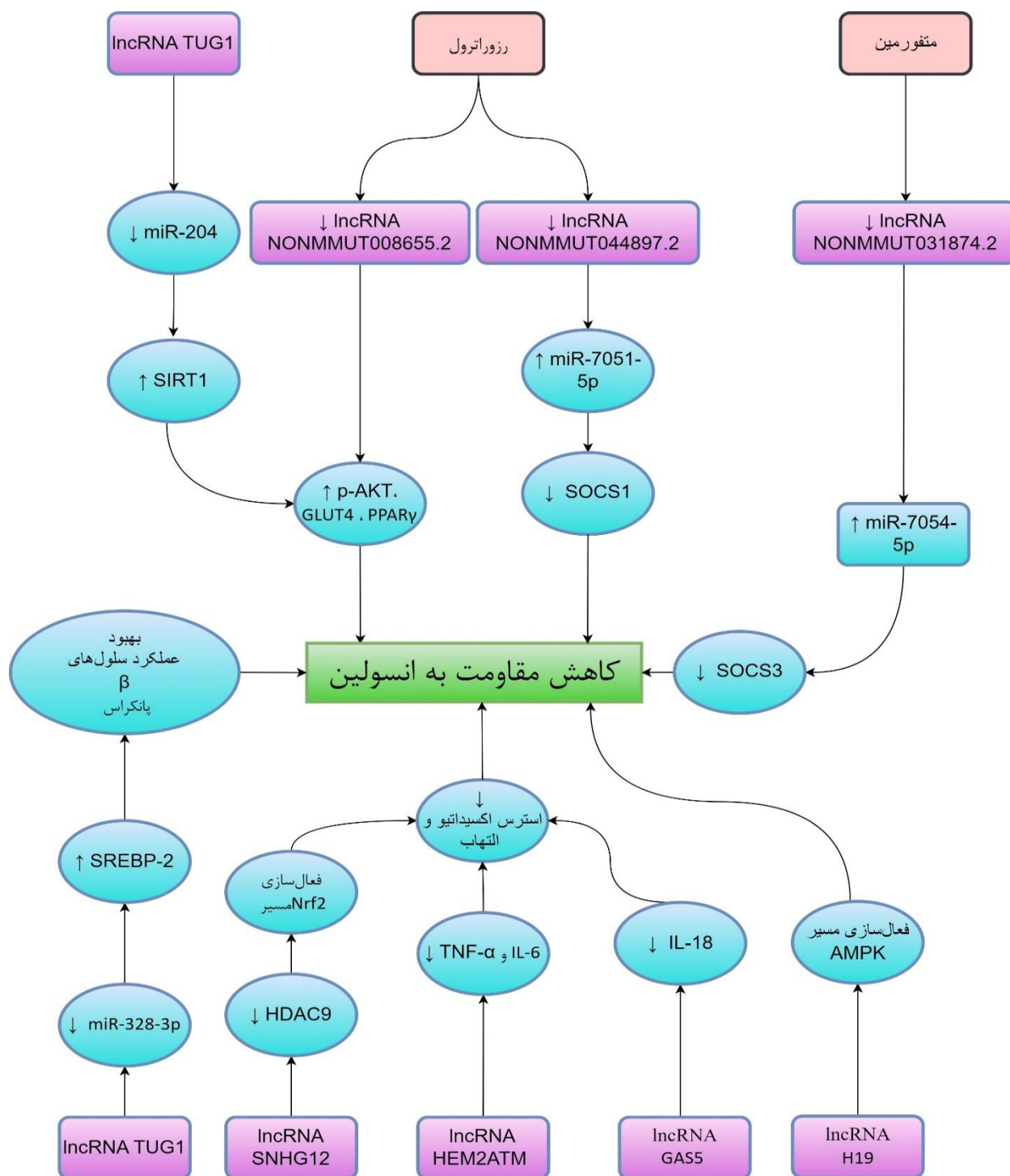


شکل ۱. مسیر سیگنالینگ مولکولی افزایش مقاومت به انسولین بوسیله lncRNA ها.

ورژستین ارتباط دارد (۲۸). H19 و MEG3 در بافت چربی زنان چاق الگوهای متفاوت بیان نشان می‌دهند که با شاخص‌های چاقی و HOMA-IR همبستگی دارد (۱۶).

تعمیم یافته‌های پیش‌بالینی مربوط به lncRNA ها به نمونه‌های انسانی مستلزم بررسی‌های دقیق ایمنی، دوز، مسیرهای تجویز و ویژگی‌های فارماکوکینتیکی است. در مطالعات حیوانی با هدف‌گیری lncRNA ها، نتایج امیدوارکننده‌ای در کاهش قند خون، بهبود برداشت گلوکز، کاهش التهاب و بازگرداندن سیگنالینگ انسولین گزارش شده است. نقاط قوت این رویکرد شامل کاهش عوارض جانبی در صورت بیان ویژه بافت، مداخله گسترده با توجه به تنظیم چندگانه مسیرهای

با وجود کارایی این روش‌ها در مدل‌های حیوانی، چالش‌هایی نظیر ایمنی، دقت هدف‌گیری، پایداری مولکول‌ها در بدن، و پاسخ ایمنی بالقوه در انسان‌ها همچنان باقی است. lncRNA ها پتانسیل بالایی برای استفاده به عنوان بیومارکرهای تشخیصی و پیش‌آگهی بیماری‌های متابولیک دارند. RPL13P5 در دیابت بارداری افزایش یافته و با شاخص HOMA-IR ارتباط مستقیم دارد (۲۰). GAS5 در بیماران PCOS با مقاومت به انسولین کاهش یافته و با HOMA-IR رابطه معکوس دارد (۲۲). PVT1 در بیماران کبد چرب غیرالکلی افزایش یافته و با کاهش miR-20a-5p همراه است (۴). MALAT1 در شرایط مقاومت به انسولین افزایش یافته و با miR-382-3p و



شکل ۲. مسیر سیگنالینگ مولکولی کاهش مقاومت به انسولین بوسیله ی lncRNA ها.

انسانی، توسعه روش های ایمن تنظیم بیان، استفاده از هوش مصنوعی برای پیش بینی عملکرد، و طراحی کارآزمایی های بالینی متمرکز باشد. lncRNA ها با گشودن چشم اندازهای نو در درک پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین، فرصتی منحصر به فرد برای طراحی مداخلات درمانی هدفمند و توسعه ابزارهای تشخیصی دقیق فراهم کرده اند.

بیماری، و قابلیت شناسایی در مایعات زیستی برای تشخیص و پایش است. چالش هایی نظیر ناهمگنی عملکردی lncRNA ها، عدم درک کامل ساختار-عملکرد، موانع تحویل مؤثر دارو در بافت های هدف، و نیاز به اعتبارسنجی در نمونه های انسانی همچنان باقی مانده است. اولویت های تحقیقاتی آینده باید بر اعتبارسنجی در نمونه های

جدول ۱. lncRNAهای مرتبط با مقاومت به انسولین

نام lncRNA	الگوی بیان در IR	بافت(های) مرتبط	مکانیسم مولکولی کلیدی	نقش کلی	رفرنس(ها)
Reg1cp	افزایش	سلول‌های β پانکراس	با اتصال به PTBP1 و مهار فسفوریلاسیون آن موجب کاهش پایداری mRNA انسولین می‌شود؛ همچنین از طریق آگروزوم‌ها به بافت‌های محیطی منتقل شده و با مهار AdipoR1 موجب افزایش مقاومت به انسولین محیطی می‌شود	تشدیدکننده IR	(۹)
XIST	افزایش	سلول‌های جزایر لانگرهانس (هنگام دیابت بارداری)	با مهار miR-181b-5p موجب افزایش NDRG2 و در نهایت تشدید التهاب، استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین می‌شود.	تشدیدکننده IR	(۲۱)
RPL13P5	افزایش	اندازه گیری شده در خون (هنگام دیابت بارداری)	از طریق تعامل با TSC2 در مسیر PI3K/Akt موجب اختلال در سیگنالینگ انسولین می‌شود.	تشدیدکننده IR	(۲۰)
MEG3	افزایش	بافت چربی، کبد	در کبد: (۱) با مهار miR-185-5p موجب افزایش Egr2 و تشدید مقاومت به انسولین می‌شود؛ (۲) با مهار miR-214 موجب افزایش ATF4/FoxO1 و تقویت گلوکونئوز می‌شود. در بافت چربی: (۳) از طریق افزایش IGF2BP2 و فعال‌سازی مسیر TLR4/NF- κ B موجب افزایش التهاب مزمن می‌شود؛ (۴) موجب کاهش بیان GLUT4 و کاهش برداشت گلوکز می‌شود. در عضله اسکلتی: از طریق فعال‌سازی مسیر AMPK و تعامل با	تشدیدکننده IR	(۱۰، ۱۲-۱۴، ۱۶)
H19	کاهش	بافت چربی زیرجلدی، عضله اسکلتی	DUSP27 موجب بهبود حساسیت به انسولین و افزایش برداشت گلوکز می‌شود. در بافت چربی: کاهش بیان آن با افزایش مقاومت به انسولین همراه است.	محافظت کننده IR	(۱۶، ۱۸، ۱۹)
HEM2ATM	کاهش	ماکروفاژهای M2 بافت چربی	از طریق مهار TNF- α و IL-6 موجب کاهش التهاب متابولیک و بهبود مقاومت به انسولین در بافت چربی می‌شود.	محافظت کننده IR	(۱۵)
MALAT1	افزایش	کبد	(۱) از طریق افزایش پایداری پروتئین SREBP-1c تشدید استئاتوز کبدی می‌شود؛ (۲) با مهار miR-382-3p موجب افزایش رزستین و کاهش فسفوریلاسیون p-IRS-1 و Akt و در نهایت اختلال در سیگنالینگ انسولین می‌شود. با مهار miR-139 موجب افزایش بیان Foxo1 و در نتیجه	تشدیدکننده IR	(۳، ۲۷، ۲۸)
Gomafu	افزایش	کبد	افزایش بیان ژن‌های PEPCK و G6Pc و تقویت گلوکونئوز کبدی می‌شود.	تشدیدکننده IR	(۲۶)
SNHG12	کاهش	بافت چربی	از طریق تعامل با hnRNPA1 و کاهش HDAC9 موجب فعال‌سازی مسیر Nrf2 و کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب بافت چربی می‌شود. در دیابت بارداری: کاهش TUG1 از طریق محور miR-328-	محافظت کننده IR	(۱۷)
TUG1	کاهش	سلول‌های β پانکراس (دیابت بارداری)، بافت چربی (چاقی)	سلول‌های β پانکراس 3p/SREBP-2 موجب اختلال در عملکرد سلول‌های β و مقاومت به انسولین می‌شود. در چاقی: افزایش TUG1 با مهار miR-204 موجب افزایش SIRT1 و فعال‌سازی مسیرهای p-GLUT4، AKT و PPAR γ و بهبود مقاومت به انسولین می‌شود.	محافظت کننده IR	(۱۱، ۳۰)
GAS5	کاهش	بیماران PCOS	از طریق کاهش IL-18 موجب بهبود مقاومت به انسولین می‌شود.	محافظت کننده IR	(۲۲)
PVT1	افزایش	کبد (NAFLD)	با کاهش miR-20a-5p موجب تشدید مقاومت به انسولین می‌شود.	تشدیدکننده IR	(۴)

جدول ۱. lncRNA های مرتبط با مقاومت به انسولین (ادامه)

نام lncRNA	الگوی بیان در IR	بافت(های) مرتبط	مکانیسم مولکولی کلیدی	نقش کلی	رفرنس(ها)
Risa	افزایش	کبد و عضله اسکلتی	از طریق کاهش فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، Akt و Gsk3 β در پاسخ به انسولین، موجب کاهش حساسیت به انسولین می شود.	تشدید کننده IR	(۲۹)
NONMMUT008655.2	افزایش (مهار) توسط (رزوراترول)	کبد	رزوراترول از طریق مهار این lncRNA موجب افزایش فسفوریلاسیون Akt و FOXO1 و بهبود مسیر سیگنالینگ انسولین می شود.	مرتبط با بهبود IR	(۲۴)
NONMMUT044897.2	افزایش (مهار) توسط (رزوراترول)	عضله اسکلتی	رزوراترول از طریق این lncRNA و با مهار miR-7051-5p موجب تأثیر بر SOCS1 و بهبود حساسیت به انسولین می شود.	مرتبط با بهبود IR	(۲۵)
NONMMUT031874.2	کاهش توسط متفورمین	کبد	متفورمین با کاهش بیان این lncRNA و از طریق محور miR-7054-5p/SOCS3 موجب بهبود حساسیت به انسولین می شود.	مرتبط با بهبود IR	(۲۳)

IR: مقاومت به انسولین (Insulin Resistance); PCOS: سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome); NAFLD: کبد چرب غیر الکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease); AMPK: پروتئین کیناز فعال شونده توسط AMP (AMP-activated Protein Kinase); GLUT4: ناقل گلوکز نوع ۴ (Glucose Transporter 4); SREBP: پروتئین اتصال دهنده به عناصر تنظیمی استرول (Sterol Regulatory Element-Binding Protein); SIRT1: سیرتوئین ۱ (Sirtuin 1); PPAR γ : گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسی زوم گاما (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma); NF κ B: فاکتور ۲ مرتبط با اریترئید هسته ای (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2); TLR4: گیرنده شبه Toll نوع ۴ (Toll-Like Receptor 4); NF- κ B: فاکتور هسته ای کاپا B (Nuclear Factor Kappa B).

miR-204 و 328-3p موجب تنظیم SREBP-2 و SIRT1 می شود (۱۱، ۳۰)، در حالی که MEG3 با جذب miR-214 و miR-185-5p بر ATF4 و Egr2 تأثیر می گذارد (۱۳، ۱۴). همچنین محور Gomafu/miR-139/Foxo1 (۲۶) نمونه های دیگری از این مکانیسم هستند. این مکانیسم نشان می دهد که lncRNA می تواند به طور همزمان بر چندین مسیر سیگنالینگ تأثیر بگذارد و شبکه ای پیچیده از تنظیم های متقابل ایجاد کنند. علاوه بر مکانیسم ceRNA، lncRNA از طریق تعامل مستقیم با پروتئین ها نیز عملکرد خود را اعمال می کنند. نمونه بارز این مکانیسم، Reg1cp است که از طریق اتصال مستقیم به PTBP1 موجب مهار فسفوریلاسیون آن شده و در نهایت پایداری mRNA انسولین را کاهش می دهد (۹). جالب تر اینکه، این lncRNA می تواند از طریق آگزوزوم ها به بافت های محیطی منتقل شده و مقاومت به انسولین سیستمیک ایجاد کند که نشان دهنده قابلیت ارتباط بین بافتی این مولکول هاست (۹).

همچنین H19 از طریق تعامل با hnRNPA1 موجب افزایش ترجمه ژن های مرتبط با اکسیداسیون اسیدهای چرب می شود (۱۹) و SNHG12 نیز از طریق تعامل با hnRNPA1 عملکرد محافظتی خود را اعمال می کند (۱۷). ویژگی بافت-اختصاصی lncRNA ها، فرصت منحصر به فردی برای توسعه درمان های هدفمند فراهم می کند. به عنوان مثال، H19 در عضله اسکلتی از طریق فعال سازی AMPK نقش محافظتی دارد (۱۸)، در حالی که در بافت چربی کاهش بیان آن

بحث

یافته های حاصل از این مطالعه ی مروری نشان داد که RNA های بلند غیررمزگذار نقش پیچیده و چندوجهی در تنظیم مقاومت به انسولین ایفا می کنند (جدول ۱). این مولکول ها که تا چند دهه پیش به عنوان «زیله ژنومی» تلقی می شدند، اکنون به عنوان تنظیم کننده های کلیدی فرایندهای متابولیکی شناخته شده اند و دریچه های جدیدی را برای درک و درمان اختلالات متابولیکی گشوده اند (۲، ۴۰).

یکی از جالب ترین ویژگی های lncRNA ها در زمینه ی مقاومت به انسولین، تنوع عملکردی آن هاست. برخی از این مولکول ها مانند MEG3 (۱۰، ۱۲، ۱۳)، MALAT1 (۳، ۲۷، ۲۸) و XIST (۲۱) با تشدید مقاومت به انسولین همراه هستند و می توان آن ها را به عنوان عوامل پاتولوژیک در نظر گرفت. در مقابل، lncRNA هایی مانند H19 (۱۶، ۱۸، ۱۹)، SNHG12 (۱۷) و HEM2ATM (۱۵) نقش محافظتی ایفا می کنند و کاهش بیان آن ها با تشدید مقاومت به انسولین همراه است. این دوگانگی در عملکرد، نشان دهنده ی پیچیدگی شبکه های تنظیمی متابولیک و اهمیت تعادل دقیق در بیان این مولکول هاست. مکانیسم های مولکولی که از طریق آن lncRNA ها بر مقاومت به انسولین تأثیر می گذارند، به شدت متنوع و پیچیده هستند. مکانیسم ceRNA که در آن lncRNA ها به عنوان «اسفنج مولکولی» برای miRNA ها عمل می کنند، یکی از شایع ترین راه های عملکرد این مولکول هاست. به عنوان مثال، TUG1 از طریق جذب miR-

با افزایش مقاومت به انسولین همراه است (۱۶). Reg1cp به طور اختصاصی در سلول های β پانکراس بیان می شود (۹) و HEM2ATM در ماکروفاژهای نوع M2 موجود در بافت چربی فعال است (۱۵). این تنوع بافتی نشان می دهد که lncRNA ها نه تنها تنظیم کننده های سیستمیک، بلکه عوامل محلی مهمی در هر بافت محسوب می شوند. بنابراین اگرچه نقش هر lncRNA در مقاومت به انسولین معمولاً مشخص و ثابت است (محافظتی یا تشدیدکننده)، اما الگوی بیان طبیعی و مکانیسم های عملکرد آن می تواند بسته به بافت هدف، زمینه بیماری و شرایط متابولیکی متفاوت باشد. به عنوان مثال، H19 در هر دو بافت عضله اسکلتی و بافت چربی نقش محافظتی دارد، اما مکانیسم عملکرد آن در عضله اسکلتی عمدتاً از طریق فعال سازی AMPK است (۱۸) در حالی که در بافت چربی ممکن است مکانیسم های دیگری نیز دخیل باشند (۱۶).

همچنین، مطالعات مداخله ای نشان داده اند که افزایش تجربی بیان lncRNA های محافظ مانند TUG1 (۳۰) یا مهار lncRNA های مضر مانند MEG3 (۱۲-۱۴) می تواند مقاومت به انسولین را بهبود بخشد، که بر پتانسیل درمانی این مولکول ها تأکید می کند. تنوع در شبکه های تنظیمی غالب، در دسترس بودن شرکای تعاملی (miRNA ها و پروتئین ها)، و تفاوت در وضعیت التهابی متابولیکی بافت ها می تواند توضیح دهنده این تنوع باشد. این پیچیدگی بر ضرورت طراحی استراتژی های درمانی شخصی سازی شده و بافت اختصاصی برای بهره برداری بهینه از پتانسیل درمانی lncRNA ها تأکید می کند. نقش lncRNA ها در التهاب متابولیک، جنبه مهم دیگری از عملکرد آنهاست. التهاب مزمن درجه پایین یکی از مکانیسم های کلیدی در توسعه مقاومت به انسولین است و lncRNA ها می توانند این فرآیند را تقویت یا مهار کنند. MEG3 از طریق فعال سازی مسیر TLR4/NF- κ B التهاب مزمن را تشدید می کند (۱۰)، در حالی که HEM2ATM در ماکروفاژهای M2 بیان شده و از طریق مهار TNF- α و IL-6 اثرات ضدالتهابی دارد (۱۵). این یافته نشان می دهد که lncRNA ها نه تنها در سلول های متابولیک کلیدی مانند هپاتوسیت ها و میوسیت ها، بلکه در سلول های ایمنی نیز نقش مهمی ایفا می کنند. پتانسیل درمانی lncRNA در مقاومت به انسولین در مطالعات پیش بالینی امیدوارکننده است، اما باید با احتیاط به این یافته ها نگریست. مهار lncRNA های مضر از طریق shRNA، siRNA یا antisense oligonucleotides افزایش بیان lncRNA های محافظ از طریق وکتورهای ویروسی، در مطالعات سلولی و حیوانی نتایج مثبتی نشان داده اند. با این حال، یک نکته حیاتی که باید بر آن تأکید کرد این است که تاکنون هیچ کارآزمایی بالینی در مقیاس وسیع برای ارزیابی درمان های مبتنی بر lncRNA در مقاومت به انسولین یا دیابت نوع ۲ در انسان انجام نشده است. این

شکاف قابل توجه بین یافته های پیش بالینی و کاربرد بالینی به چندین دلیل وجود دارد: پیچیدگی ساختاری lncRNA ها و درک ناکافی از تمامی شرکای تعاملی آنها، چالش های فنی در تحویل مؤثر و هدفمند به بافت های خاص در انسان، نگرانی های جدی در مورد ایمنی و احتمال بروز پاسخ های ایمنی ناخواسته یا اثرات off-target، تفاوت های بالقوه بین گونه ای (موش در مقابل انسان) در بیان، توالی و عملکرد lncRNA ها، و احتمال عوارض جانبی ناشی از دخالت در شبکه های پیچیده تنظیمی که ممکن است در مطالعات کوتاه مدت حیوانی آشکار نشوند. این محدودیت ها بر ضرورت انجام مطالعات جامع تر در زمینه سمیت شناسی، فارماکوکینتیک و کارآزمایی های بالینی مرحله ای تأکید می کند. با این وجود، شواهد فزاینده ای نشان می دهد که داروهای موجود بخشی از اثرات خود را از طریق تنظیم lncRNA اعمال می کنند. متفورمین که به عنوان داروی خط اول در درمان دیابت نوع ۲ استفاده می شود، موجب کاهش بیان NONMMUT031874.2 می شود که از طریق محور miR-7054-5p/SOCS3 در بهبود مقاومت به انسولین مؤثر است (۲۳).

همچنین رزوراترول از طریق مهار NONMMUT008655.2 و NONMMUT044897.2 اثرات ضد دیابتی خود را اعمال می کند (۲۴، ۲۵). این یافته ها نشان می دهد که درک بهتر نقش lncRNA ها می تواند به بهبود درمان های موجود و توسعه استراتژی های ترکیبی منجر شود. ارزش تشخیصی lncRNA ها به عنوان بیومارکر، جنبه مهم دیگری از کاربردهای بالقوه آنهاست. برخی از این مولکول ها مانند RPL13P5 در دیابت بارداری (۲۰)، GAS5 در PCOS (۲۲)، و PVT1 در NAFLD (۴) تغییرات معناداری نشان می دهند و با شاخص های متابولیکی همبستگی دارند. این ویژگی می تواند در تشخیص زودرس، پیش آگهی و پایش پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد. تحقیقات آینده باید بر حل چالش های موجود متمرکز شود. درک عمیق تر ساختار سه بعدی lncRNA ها و نحوه تعامل آنها با شرکای مولکولی، توسعه سیستم های مؤثر تحویل دارو، انجام مطالعات بالینی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی، و ایجاد پائل های تشخیصی ترکیبی، از جمله اولویت های تحقیقاتی محسوب می شوند. هم چنین، بررسی نقش lncRNA در سایر اختلالات متابولیک و شناسایی مولکول های جدیدی می تواند دامنه کاربردهای درمانی را گسترش دهد.

نتیجه گیری

به طور خلاصه می توان بیان کرد که، RNA های بلند غیرمزمگذار به عنوان تنظیم کننده های کلیدی در پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین نقش محوری ایفا می کنند. شناسایی lncRNA های محافظ مانند TUG1، H19 و SNHG12 در مقابل lncRNA های مضر نظیر

تحقیقات آینده مورد توجه قرار گیرد. با وجود چالش‌های موجود در ترجمه یافته‌های پایه به کاربردهای بالینی، lncRNA‌ها افق امیدوارکننده‌ای برای درمان مقاومت به انسولین گشوده‌اند که نیازمند همکاری میان رشته‌ای و تحقیقات مستمر است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی ۴۰۴۰۰۰۰۳۲ می‌باشد که در دانشکده علوم پزشکی سیرجان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشکده پزشکی سیرجان به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات دانشکده پزشکی سیرجان تقدیر و تشکر می‌شود.

MEG3، MALAT1 و XIST، امکان توسعه استراتژی‌های درمانی دوجته را فراهم می‌کند. این مولکول‌ها از طریق مکانیسم‌های متنوع شامل ceRNA، تعامل پروتئین-RNA، و تنظیم اپی‌ژنتیک، مسیرهای حیاتی مانند PI3K/AKT، FOXO1، SREBP و التهاب متابولیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. پتانسیل استفاده از آن‌ها به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی و اهداف درمانی، دیدگاه جدیدی در مدیریت شخصی‌سازی شده دیابت نوع ۲ و اختلالات متابولیک مرتبط ارائه می‌دهد. شایان ذکر است که علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در مطالعات پیش‌بالینی، عدم وجود کارآزمایی‌های بالینی در مقیاس وسیع برای درمان‌های مبتنی بر lncRNA در مقاومت به انسولین، نشان‌دهنده شکاف قابل توجه بین تحقیقات پایه و کاربردهای بالینی است که باید در

References

- Giroud M, Scheideler M. Long non-coding RNAs in metabolic organs and energy homeostasis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12): 2578.
- Yang W, Lyu Y, Xiang R, Yang J. Long noncoding RNAs in the pathogenesis of insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2022; 23(24): 16054.
- Aihemaiti G, Song N, Luo J, Liu F, Toyizibai J, Adili N, et al. Targeting lncRNA MALAT1: A Promising Approach to Overcome Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol* 2024; 2024: 1821252.
- Zhang H, Niu Q, Liang K, Li X, Jiang J, Bian C. Effect of LncPVT1/miR-20a-5p on lipid metabolism and insulin resistance in NAFLD. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 4599-608.
- Rajizadeh MA, Moslemizadeh A, Hosseini MS, Rafiei F, Soltani Z, Khoramipour K. Adiponectin receptor 1 could explain the sex differences in molecular basis of cognitive improvements induced by exercise training in type 2 diabetic rats. *Sci Rep* 2023; 13(1): 16267.
- Khoramipour K, Rezaei MH, Madadzadeh E, Hosseini MS, Soltani Z, Schierbauer J, et al. High intensity interval training can ameliorate hypothalamic appetite regulation in male rats with type 2 diabetes: the role of Leptin. *Cell Mol Neurobiol* 2023; 43(8): 4295-307.
- Khaksari M, Raji-Amirhasani A, Bashiri H, Ebrahimi MN, Azizian H. Protective effects of combining SERMs with estrogen on metabolic parameters in postmenopausal diabetic cardiovascular dysfunction: The role of cytokines and angiotensin II. *Steroids* 2022; 183: 109023.
- Ebrahimi MN, Khaksari M, Sepehri G, Karam GA, Raji-Amirhasani A, Azizian H. The effects of alone and combination tamoxifen, raloxifene and estrogen on lipid profile and atherogenic index of ovariectomized type 2 diabetic rats. *Life Sci* 2020; 263: 118573.
- Guo W-H, Guo Q, Liu Y-L, Yan D-D, Jin L, Zhang R, et al. Mutated lncRNA increase the risk of type 2 diabetes by promoting β cell dysfunction and insulin resistance. *Cell Death Dis* 2022; 13(10): 904.
- Lu Y, Qie D, Yang F, Wu J. LncRNA MEG3 aggravates adipocyte inflammation and insulin resistance by targeting IGF2BP2 to activate TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2023; 121: 110467.
- Tang X, Qin Q, Xu W, Zhang X. Long non-coding RNA TUG1 attenuates insulin resistance in mice with gestational diabetes mellitus via regulation of the MicroRNA-328-3p/SREBP-2/ERK Axis. *Diabetes & Metabolism Journal* 2023; 47(2): 267-86.
- Zhu X, Wu Y-B, Zhou J, Kang D-M. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression. *Int J Mol Med* 2016; 469(2): 319-25.
- Zhu X, Li H, Wu Y, Zhou J, Yang G, Wang W. lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance by serving as a competing endogenous RNA of miR-214 to regulate ATF4 expression. *Int J Mol Med* 2019; 43(1): 345-57.
- Chen D-L, Shen D-Y, Han C-K, Tian Y. LncRNA MEG3 aggravates palmitate-induced insulin resistance by regulating miR-185-5p/Egr2 axis in hepatic cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(12): 5456-67.
- Xing Y-j, Zhang T, Wan S-j, Cheng Y, Zhou S-m, Sun Y, et al. LncRNA HEM2ATM improves obesity-associated adipose tissues meta-inflammation and insulin resistance by interacting with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U. *Clin Immunol* 2023; 247: 109234.
- Daneshmoghadam J, Omidifar A, Akbari Dilmaghani N, Karimi Z, Emamgholipour S, Shanaki M. The gene expression of long non-coding RNAs (lncRNAs): MEG3 and H19 in adipose tissues from obese women and its association with insulin resistance and obesity indices. *J Clin Lab Anal* 2021; 35(5): e23741.
- Huang X, Chen J, Li H, Cai Y, Liu L, Dong Q, et al. LncRNA SNHG12 suppresses adipocyte inflammation and insulin resistance by regulating the HDAC9/Nrf2 axis. *FASEB J* 2024; 38(13): e23794.
- Geng T, Liu Y, Xu Y, Jiang Y, Zhang N, Wang Z, et al. H19 lncRNA promotes skeletal muscle insulin

- sensitivity in part by targeting AMPK. *Diabetes* 2018; 67(11): 2183-98.
19. Gui W, Zhu WF, Zhu Y, Tang S, Zheng F, Yin X, et al. LncRNAH19 improves insulin resistance in skeletal muscle by regulating heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *Cell Commun Signal* 2020; 18(1): 173.
 20. Li Y, Cheng X, Li D. LncRNA RPL13p5 gene expression promotes insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Ann Palliat Med* 2021; 10(10): 11024.
 21. Xu Y, Kang X, Liu H, Jiang H, Wang W. LncRNA XIST promotes insulin resistance in gestational diabetes mellitus via the microRNA-181b-5p/NDRG2 axis. *Gen Physiol Biophys* 2023; 42(5): 443-55.
 22. Lin H, Xing W, Li Y, Xie Y, Tang X, Zhang Q. Downregulation of serum long noncoding RNA GAS5 may contribute to insulin resistance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(9): 784-8.
 23. Zhang Z-M, Liu Z-H, Nie Q, Zhang X-M, Yang L-Q, Wang C, et al. Metformin improves high-fat diet-induced insulin resistance in mice by downregulating the expression of long noncoding RNA NONMMUT031874. *J Exp Ther Med* 2022; 23(5): 332.
 24. Shu L, Hou G, Zhao H, Huang W, Song G, Ma H. Resveratrol improves high-fat diet-induced insulin resistance in mice by downregulating the lncRNA NONMMUT008655. *Am J Transl Res* 2020; 12(1): 1-18.
 25. Liu Z, Zhang Z, Song G, Wang X, Xing H, Wang C. Resveratrol alleviates skeletal muscle insulin resistance by downregulating long noncoding RNA. *Int J Endocrinol* 2022; 2022: 2539519.
 26. Yan C, Li J, Feng S, Li Y, Tan L. Long noncoding RNA Gomafu upregulates Foxo1 expression to promote hepatic insulin resistance by sponging miR-139-5p. *Cell Death Dis* 2018; 9(3): 289.
 27. Yan C, Chen J, Chen N. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability. *Sci Rep* 2016; 6(1): 22640.
 28. Liu S-X, Zheng F, Xie K-L, Xie M-R, Jiang L-J, Cai Y. Exercise reduces insulin resistance in type 2 diabetes mellitus via mediating the lncRNA MALAT1/microRNA-382-3p/resistin axis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 18: 34-44.
 29. Wang Y, Hu Y, Sun C, Zhuo S, He Z, Wang H, et al. Down-regulation of Risa improves insulin sensitivity by enhancing autophagy. *FASEB J* 2016; 30(9): 3133-45.
 30. Zhang Y, Gu M, Ma Y, Peng Y. LncRNA TUG1 reduces inflammation and enhances insulin sensitivity in white adipose tissue by regulating miR-204/SIRT1 axis in obesity mice. *Mol Cell Biochem* 2020; 475(1): 171-83.
 31. Valasarajan C, Karger A, Savai R, Pullamsetti SS. Long Noncoding RNAs: Emerging Regulators of Platelet-derived Growth Factor Signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022; 66(5): 473-5.
 32. Singh P, Singh A, Shah S, Vataliya J, Mittal A, Chitkara D. RNA interference nanotherapeutics for treatment of glioblastoma multiforme. *Mol Pharm* 2020; 17(11): 4040-66.
 33. Johannes L, Lucchino M. Current challenges in delivery and cytosolic translocation of therapeutic RNAs. *Nucleic Acid Ther* 2018; 28(3): 178-93.
 34. Huang S, Hao X-Y, Li Y-J, Wu JY, Xiang D-X, Luo S. Nonviral delivery systems for antisense oligonucleotide therapeutics. *Biomater Res* 2022; 26(1): 49.
 35. Li M, Ding X, Zhang Y, Li X, Zhou H, Yang L, et al. Antisense oligonucleotides targeting lncRNA AC104041.1 induces antitumor activity through Wnt2B/ β -catenin pathway in head and neck squamous cell carcinomas. *Cell Death Dis* 2020; 11(8): 672.
 36. Zhang Y, Huang Y-X, Jin X, Chen J, Peng L, Wang D-L, et al. Overexpression of lncRNAs with endogenous lengths and functions using a lncRNA delivery system based on transposon. *J Nanobiotechnology* 2021; 19(1): 303.
 37. Zhang Z, Wan J, Liu X, Zhang W. Strategies and technologies for exploring long noncoding RNAs in heart failure. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110572.
 38. Wang J-H, Gessler DJ, Zhan W, Gallagher TL, Gao G. Adeno-associated virus as a delivery vector for gene therapy of human diseases. *Sig Transduct Target Ther* 2024; 9(1): 78.
 39. Alhabib NA, Almaniea MA, Alehaidib SM, Almansour MA, Aldosary MS, Almegbel MT, et al. Advanced Drug Delivery Systems for Enhancing the Efficacy of RNA-based Therapeutics. *Int J Health Sci* 2022; 6(S10): 1659-83.
 40. Miranda-Castro R, de-Los-Santos-Álvarez N, Lobo-Castañón MJ. Long noncoding RNAs: from genomic junk to rising stars in the early detection of cancer. *Anal Bioanal Chem* 2019; 411(19): 4265-75.

The Role of lncRNAs in Insulin Resistance: Molecular Signaling Pathways

Zahra Soltani¹, Alireza Raji-Amirhasani²

Review Article

Abstract

Background: Insulin resistance (IR) plays a pivotal role in the pathogenesis of type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, and metabolic syndrome. Long non-coding RNAs (lncRNAs) have been recognized as important regulators of metabolic processes. This review examines the role of lncRNAs in the development and regulation of IR.

Methods: This structured narrative review was conducted through systematic searches in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases (2010-2025). Keywords including "lncRNA," "insulin resistance," "glucose metabolism," "type 2 diabetes," and "ceRNA" were used with Boolean operators. Cellular, animal, and human studies related to the role of lncRNAs in IR were included. From 40 identified articles, relevant papers were selected for narrative analysis after screening.

Findings: Various lncRNAs including MEG3, MALAT1, Reg1cp, XIST, H19, TUG1, SNHG12, and HEM2ATM showed different expression patterns in key tissues (liver, skeletal muscle, adipose tissue, and pancreas). These lncRNAs influence PI3K/AKT, FOXO1, SREBP, GLUT4, and Nrf2 signaling pathways through diverse mechanisms including acting as competing endogenous RNAs for miRNA sponging, protein interactions, and transcription factor regulation. Some lncRNAs such as MEG3 and MALAT1 were associated with IR exacerbation, while H19, TUG1, and SNHG12 showed protective roles.

Conclusion: Regulation of lncRNA expression through siRNA and antisense oligonucleotide technologies holds significant therapeutic potential for improving insulin sensitivity. Existing drugs such as metformin and resveratrol exert part of their effects through lncRNA modulation, and these molecules are emerging as therapeutic targets and diagnostic biomarkers.

Keywords: RNA Long Noncoding, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus Type 2, Signal Transduction, Molecular Targeted Therapy

Citation: Soltani Z, Raji-Amirhasani A. **The Role of lncRNAs in Insulin Resistance: Molecular Signaling Pathways.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(867): 1083- 95.

1- Endocrinology and Metabolism Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

2- Sirjan School of Medical Sciences, Sirjan, Iran

Corresponding Author: Alireza Raji-Amirhasani, Sirjan School of Medical Sciences, Sirjan, Iran; Email: Alirezaraji110@gmail.com