DOI: 10.48305/jims.v44.i867.1083

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۶۷/هفته‌ی سوم مرداد ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۲۳ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۰۳ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۵/۲۲

نقش lncRNAها در مقاومت به انسولین: مسیرهای سیگنالینگ مولکولی

زهرا سلطانی[۱]، علیرضا راجی‌امیرحسنی[۲]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: مقاومت به انسولین (Insulin Resistance) IR، نقش محوری در پاتوژنز دیابت نوع ۲، کبد چرب غیرالکلی و سندرم متابولیک دارد. RNAهای بلند غیررمزگذار (lncRNAs) به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم فرایندهای متابولیکی شناخته شده‌اند. این مطالعه‌ی مروری، نقش lncRNAها در توسعه و تنظیم IR را بررسی می‌کند.

روش‌ها: این مرور روایتی ساختاریافته با جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar (۲۰۱۰–۲۰۲۵) انجام شد. کلیدواژه‌های "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 شناسایی‌شده، مقالات مرتبط پس از غربالگری برای تحلیل روایتی انتخاب گردیدند.

یافته‌ها: lncRNAهای مختلفی نظیر MEG3، MALAT1، Reg1cp، XIST، H19، TUG1، SNHG12 و HEM2ATM در بافت‌های کلیدی (کبد، عضله اسکلتی، بافت چربی و پانکراس) الگوهای بیانی متفاوتی نشان دادند. این lncRNAها از طریق مکانیسم‌های متنوعی شامل عمل به‌عنوان RNA رقابتی برای جذب miRNAها، تعامل با پروتئین‌ها و تنظیم فاکتورهای رونویسی، مسیرهای PI3K/AKT، FOXO1، SREBP، GLUT4 و Nrf2 را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. برخی مانند MEG3 و MALAT1 با تشدید IR همراه بودند، در حالی که H19، TUG1 و SNHG12 نقش محافظتی داشتند.

نتیجه‌گیری: تنظیم بیان lncRNAها از طریق فناوری‌های siRNA و antisense oligonucleotides پتانسیل درمانی قابل‌توجهی برای بهبود حساسیت به انسولین دارد. داروهای موجود نظیر متفورمین و رزوراترول بخشی از اثرات خود را از طریق تنظیم lncRNAها اعمال می‌کنند، و این مولکول‌ها به‌عنوان 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 امیرحسنی 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 به‌عنوان یکی از زیرمجموعه های اصلی RNA های غیررمزگذار، در سال‌های اخیر توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند. این مولکول های RNA که طول آن ها بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید است، برخلاف mRNAها، پروتئین تولید نمی‌کنند؛ اما به‌واسطه نقش‌های تنظیمی گسترده‌ای که در فرآیندهای اپی‌ژنتیک، رونویسی، بعد از رونویسی و ترجمه ایفا می‌کنند، اکنون به‌عنوان عوامل کلیدی در تنظیم بیان ژن و عملکرد سلولی شناخته می شوند. lncRNAها از طریق برهم‌کنش با DNA، RNA و پروتئین‌ها می‌توانند مسیرهای سیگنالینگ مهمی را تحت تأثیر قرار دهند، به‌ویژه در بافت‌هایی که تنظیم فعالیت متابولیک حساسی دارند مانند کبد، عضله‌ی اسکلتی، بافت چربی و پانکراس (۱، ۲).

مقاومت به انسولین (Insulin Resistance) IR، به‌عنوان یک اختلال متابولیک کلیدی، زمانی رخ می‌دهد که پاسخ سلول‌های هدف به انسولین کاهش یابد. این وضعیت منجر به اختلال در جذب گلوکز، افزایش تولید گلوکز کبدی و افزایش ترشح انسولین از سلول‌های β پانکراس می شود. در صورت تداوم این وضعیت، هومئوستاز گلوکز از حالت تعادل خارج می‌شود و شرایط برای ابتلا به بیماری‌های 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- دانشکده‌ی علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا راجی امیرحسنی: دانشکده‌ی علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

Email: Alirezaraji110@gmail.com

NAFLD) و سندرم متابولیک فراهم می‌شود (۳، ۴). در حال حاضر، دیابت نوع ۲ یکی از چالش‌های مهم بهداشتی در سراسر جهان به شمار می‌رود و درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی دخیل در آن، برای توسعه‌ی راهکارهای درمانی جدید ضروری است (۵–۹).

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 (۱۰، ۱۱). 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 اگزوزوم‌های 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 (۱۰).

lncRNA MEG3 نیز در سلول‌های چربی که با TNF-α تیمار شده‌اند افزایش یافته و از طریق افزایش بیان IGF2BP2 و فعال‌سازی مسیر TLR4/NF-κB، التهاب مزمن و مقاومت به انسولین را تشدید می‌کند (۱۱). برخی lncRNAها با عملکرد (competing endogenous RNAs) ceRNA، با جذب miRNAهای خاص موجب تغییر در بیان ژن‌های کلیدی متابولیکی شده و در فرایندهایی مانند گلوکونئوژنز، 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 (۱۲).

همچنین برخی lncRNAها مانند MEG3 از طریق محور ceRNA با miR-214 و miR-185-5p تعامل داشته و بیان ATF4 و Egr2 را افزایش می‌دهند که به تشدید گلوکونئوژنز کبدی منجر می‌شود (۱۳–۱۵). هم چنین برخی lncRNAها با تنظیم عملکرد ماکروفاژها و سایتوکین‌های التهابی مانند TNF-α 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 TNF-α و IL-6، نقش ضدالتهابی ایفا می‌کند (۱۶). در مقابل، برخی lncRNAها مانند H19 و SNHG12 دارای اثرات محافظتی بوده و کاهش بیان آن‌ها با تشدید مقاومت به انسولین همراه است (۱۷–۲۰).

علاوه بر این، برخی lncRNAها به‌طور اختصاصی در شرایط خاصی مانند دیابت بارداری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovary syndrome یا PCOS) یا NAFLD بیان می‌شوند و به‌عنوان بیومارکرهای بالقوه یا اهداف درمانی جدید مطرح شده‌اند. lncRNA RPL13P5 در خون محیطی بیماران مبتلا به دیابت بارداری افزایش یافته و با شاخص HOMA-IR ارتباط مستقیم دارد (۲۱).

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 (۲۲). 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 lncRNAها 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 (۲۴). رزوراترول نیز از طریق مهار lncRNA NONMMUT008655.2 و NONMMUT044897.2 اثرات ضد دیابتی خود را اعمال می‌کند (۲۵، ۲۶).

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

جستجو بررسی گردید. معیارهای ورود شامل مطالعات سلولی، حیوانی یا انسانی که نقش lncRNAها 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 نامرتبط با موضوع، مقالات فاقد داده اصلی، مطالعات تکراری و گزارش‌های کوتاه کنگره‌ها 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، متاآنالیز امکان‌پذیر نبود و یافته‌ها با رویکرد تحلیل روایتی (Narrative synthesis) یکپارچه شدند.

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

تغییرات بیان lncRNAها در شرایط آزمایشگاهی و بالینی

در سال های اخیر، در مطالعات متعددی، الگو های بیان lncRNAها در مدل‌های حیوانی، سلولی و انسانی مقاومت به انسولین (IR) بررسی شده است و شواهدی قوی از نقش تنظیمی lncRNAها در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ و سایر اختلالات متابولیک فراهم شده است. این تغییرات بیان می‌توانند به‌صورت افزایش یا کاهش بیان lncRNAها 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 اگزوزوم‌ها به بافت‌های محیطی نیز منتقل می شود (۱۰). 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 (۲۲). همچنین lncRNA RPL13P5 در دیابت بارداری افزایش یافته و با شاخص HOMA-IR ارتباط مستقیم دارد (۲۱). در مقابل، lncRNA TUG1 در دیابت بارداری کاهش می‌یابد و این کاهش با اختلال در عملکرد سلول‌های β و افزایش IR همراه است (۱۲).

در بافت چربی: الگوهای بیانی پیچیده‌ای در بافت چربی مشاهده می‌شود. lncRNA MEG3 در سلول‌های چربی تیمار شده با TNF-α افزایش یافته و خاموش سازی آن موجب کاهش التهاب و بهبود IR شده است (۱۱). در مطالعات بافت چربی زیرجلدی زنان چاق، بیان MEG3 به‌طور معناداری افزایش یافته و با شاخص‌های چاقی و IR همبستگی مثبت داشته است (۱۷). 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 نشان‌دهنده‌ی نقش محافظتی آن است (۱۷). lncRNA HEM2ATM به‌طور ویژه در ماکروفاژهای M2 بافت چربی بیان می‌شود و در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب کاهش می یابد. افزایش بیان HEM2ATM منجر به کاهش التهاب متابولیک و بهبود IR در بافت چربی شده است (۱۶). 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 (۱۸).

در کبد: چندین lncRNA در کبد با IR مرتبط هستند. lncRNA MEG3 در موش های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب و موش‌های ob/ob به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد و خاموش سازی آن باعث بهبود تحمل گلوکز و کاهش تجمع تری‌گلیسیرید در کبد گردیده است (۱۳–۱۵). lncRNA Gomafu در کبد موش‌های چاق افزایش یافته و خاموش‌سازی آن منجر به کاهش تولید گلوکز کبدی و بهبود حساسیت به انسولین شده است (۲۷). lncRNA MALAT1 در مدل‌های مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد و خاموش‌سازی آن منجر به کاهش عوامل التهابی و بهبود سیگنالینگ انسولین می‌شود (۲۸، ۲۹). همچنین lncRNA Risa در هپاتوسیت‌های موش افزایش می‌یابد و خاموش سازی آن در مدل‌های حیوانی C57BL/6 و ob/ob موجب بهبود حساسیت به انسولین شده است (۲۹).

در عضله‌ی اسکلتی: lncRNA H19 نقش محافظتی مهمی در عضله‌ی 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 میوتیوب‌های C2C12 موجب کاهش IR می‌شود (۳۰).

در شرایط بالینی خاص: در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، lncRNA GAS5 کاهش یافته و با شاخص HOMA-IR رابطه معکوس دارد (۲۳). 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 (۳۱).

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

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

lncRNA ها با مکانیسم های 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 miRNAها، 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 (PPARγ)، nuclear factor erythroid 2–related factor 2 (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 می شود. در زیر هرکدام از این مسیرها به طور 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 (۲۱). 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 (۲۹). در مقابل، lncRNA TUG1 با مهار miR-204 و افزایش بیان SIRT1، مسیرهای کلیدی مرتبط با p-AKT، GLUT4 و PPARγ را فعال کرده و در کاهش مقاومت به انسولین نقش حفاظتی ایفا می‌کند (۳۱). همچنین رزوراترول از طریق مهار lncRNA NONMMUT008655.2 موجب افزایش فسفریلاسیون Akt و FOXO1 شده و بهبود مسیر سیگنالینگ انسولین را در پی دارد (۲۴). در مقابل، lncRNA Risa با کاهش فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، Akt و Gsk3β در پاسخ به انسولین، حساسیت به انسولین را کاهش می‌دهد (۳۰).

مسیر FOXO1 و گلوکونئوژنز

FOXO1، یکی از فاکتورهای رونویسی حیاتی در کبد است که فعال سازی آن منجر به افزایش گلوکونئوژنز و تولید گلوکز می شود. 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, catalytic (G6Pc) شده و تولید گلوکز را در کبد افزایش داده است (۲۷). هم چنین MEG3 در مدل‌های IR، از طریق مسیر miR-185-5p/Egr2 و هم چنین miR-214/ATF4/FoxO1، IR را تشدید کرده است (۱۴، ۱۵). در مدل حیوانی رژیم پرچرب، MEG3 با افزایش FoxO1موجب تقویت گلوکونئوژنز شده است (۱۳).

SREBP و لیپوژنز

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 (۲۸). 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 (۱۲). 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 عضله‌ی 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 می یابد که این امر منجر به کاهش بیان GLUT4 و کاهش برداشت گلوکز شده است (۱۱). هم چنین lncRNA TUG1 از طریق مهار miR-204 و افزایش SIRT1، موجب افزایش GLUT4 و بهبود برداشت گلوکز شده است (۳۱).

Nrf2 و استرس اکسیداتیو

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

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 (۱۸). این فرایند با بهبود مقاومت به انسولین و کاهش التهاب همراه بوده است.

مسیرهای التهابی و سایتوکاینی

lncRNAها نقش مهمی در تنظیم التهاب بافت‌ها دارند. lncRNA MEG3 از طریق افزایش IGF2BP2 و فعال‌سازی مسیر TLR4/NF-κB، التهاب مزمن و مقاومت به انسولین را در سلول‌های چربی تشدید می‌کند (۱۱). 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 (۲۳).

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 (۱۰). کاهش پایداری mRNA انسولین منجر به اختلال در سنتز و ترشح انسولین در پاسخ به گلوکز می‌شود. همچنین این lncRNA از طریق اگزوزوم‌ها به بافت‌های محیطی منتقل شده و با مهار AdipoR1، مقاومت به انسولین محیطی را افزایش می‌دهد (۱۰).

مثال‌های دیگری از lncRNAها به‌عنوان جاذب برای miRNAها

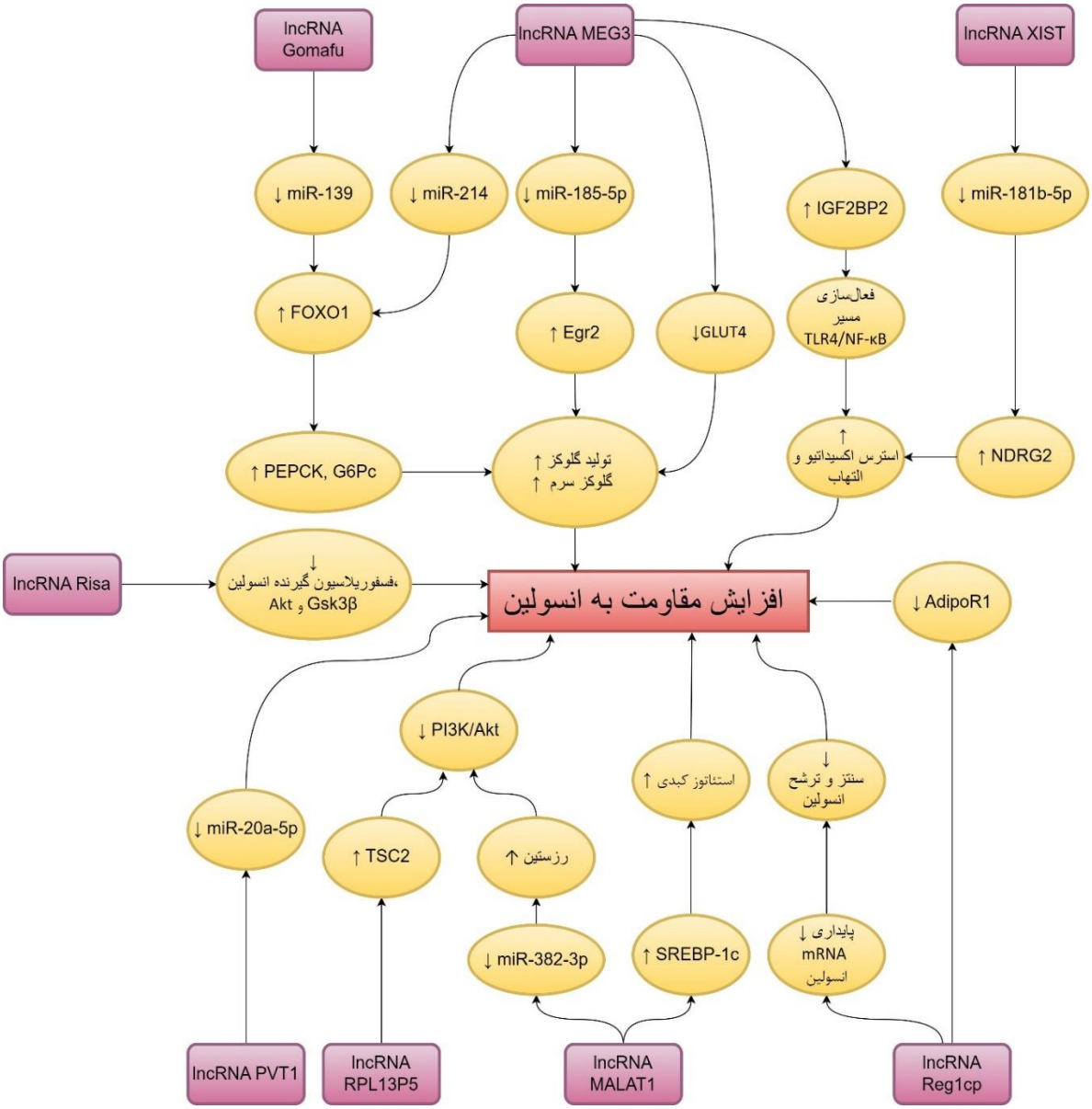
یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های عملکرد lncRNAها، عمل آن‌ها به‌عنوان جذب‌کننده برای miRNAها ست. در این مکانیسم، lncRNA با اتصال به miRNAهای خاص، مانع از اتصال آن‌ها به mRNAهای هدف می‌شود و در نتیجه، بیان ژن هدف تغییر می‌یابد. TUG1 با جذب miR-328-3p موجب افزایش SREBP-2 و بهبود عملکرد سلول‌های β در دیابت بارداری شده است (۱۲). همچنین با جذب miR-204، SIRT1 را افزایش داده و مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۳۱). MEG3 با جذب miR-185-5p باعث افزایش Egr2 و تشدید مقاومت به انسولین کبدی شده است (۱۵). همچنین از طریق miR-214 بر ATF4 تأثیر می‌گذارد و مقاومت به انسولین کبدی را تشدید می‌کند (۱۴). 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 (۲۹). Gomafu با جذب miR-139 باعث افزایش Foxo1 و تشدید گلوکونئوژنز کبدی شده است (۲۷).

lncRNAهای مرتبط با متفورمین، از جمله NONMMUT031874.2 از طریق miR-7054-5p بر SOCS3 تأثیر می‌گذارد (۲۴) و همچنین رزوراترول بوسیله lncRNA NONMMUT044897.2 و از طریق miR-7051-5p بر SOCS1 تأثیر دارد (۲۶)، که موجب بهبود حساسیت به انسولین می‌شوند.

lncRNAها با استفاده از مکانیسم‌های متنوعی نظیر تعامل با miRNAها، 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، PPARγ، و Nrf2 یا غیرمستقیم از طریق جذب کردن miRNAها، موجب تغییر در برداشت گلوکز، گلوکونئوژنز، لیپوژنز، استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شوند.

پتانسیل درمانی و کاربردهای بالینی lncRNAها در مقاومت به انسولین

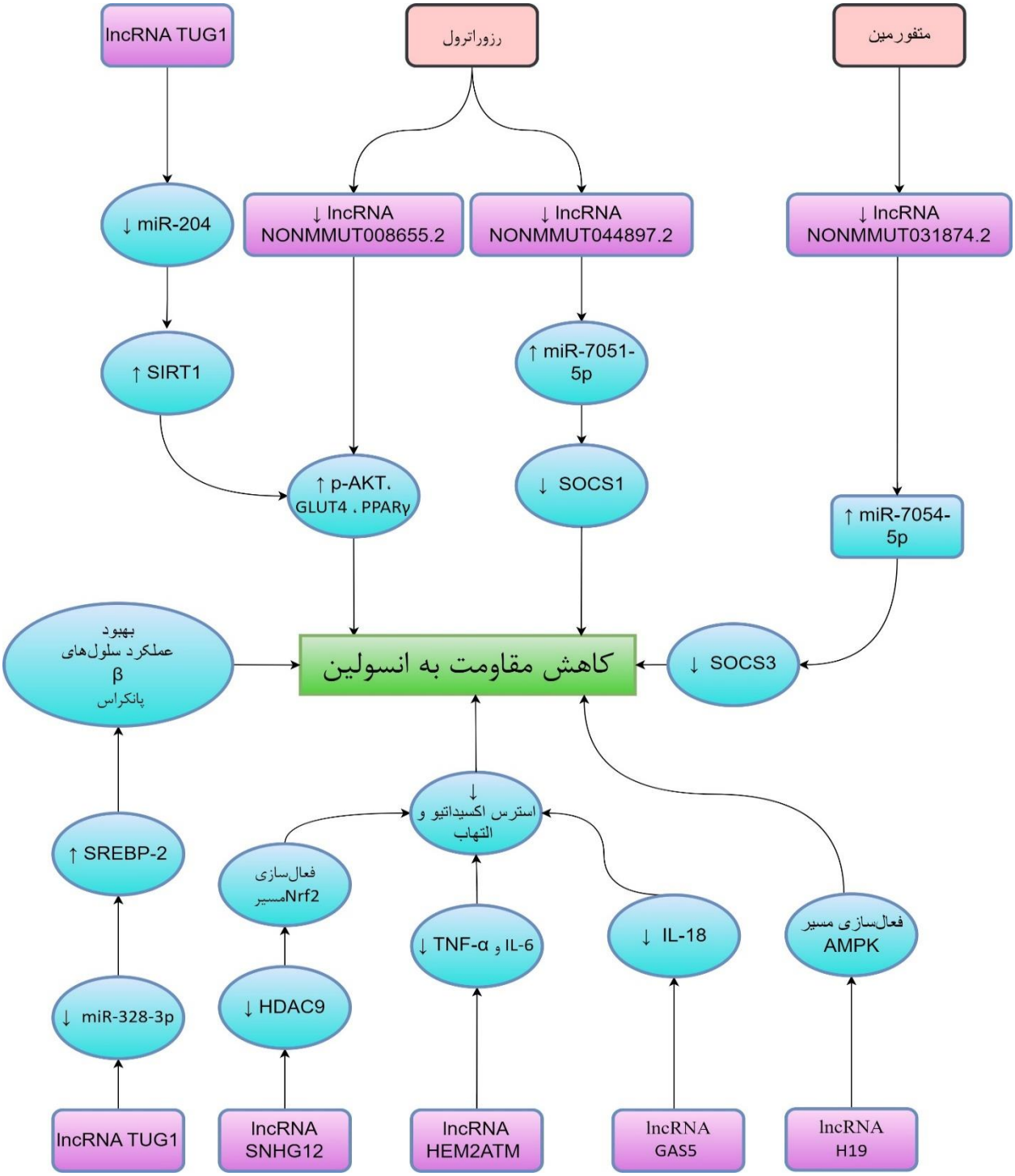
lncRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی مسیرهای متابولیکی و سیگنالینگ مرتبط با مقاومت به انسولین، امروزه اهداف درمانی نوظهوری در درمان دیابت نوع ۲ و اختلالات متابولیکی محسوب می‌شوند. این مولکول‌های غیرکدکننده نقش محوری در تنظیم التهاب، آپوپتوز، لیپوژنز، گلوکونئوژنز و جذب گلوکز ایفا کرده و از طریق تنظیم بیان‌شان می‌توان حساسیت به انسولین را بازگرداند. مهار lncRNAهای مضر راهکار درمانی مهمی محسوب می شود (۴، ۱۱، ۱۴، ۱۵، ۲۲، ۲۷، ۲۹)، در مقابل، افزایش بیان lncRNAهای محافظ می‌تواند پاسخ انسولین را بهبود بخشد (۱۲، ۱۶، ۱۹، ۲۰، ۳۱) (شکل ۱ و ۲). ابزارهای متنوعی برای هدف‌گیری lncRNA ها توسعه یافته اند (۳۲). siRNA و shRNA به‌عنوان RNAهای کوچک موجب تخریب lncRNAهای خاص شده و در مطالعات in vitro و in vivo برای مهار lncRNAهای مضر با موفقیت استفاده شده‌اند (۳۲–۳۴). Antisense oligonucleotides (ASOs) می‌توانند به lncRNA متصل شده و عملکرد آن را مهار کنند که این روش به‌ویژه برای lncRNAهایی که در هسته عمل می‌کنند مؤثر است (۳۲، ۳۴–۳۶). وکتورهای ویروسی مثل AAV یا lentivirus می توانند برای افزایش بیان و انتقال lncRNAهای محافظ به سلول‌های هدف استفاده شوند (۳۲، 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 می شوند (۳۲، ۳۷– ۳۹). درمان‌های دارویی موثری نیز شناسایی شده‌اند. رزوراترول از طریق مهار NONMMUT008655.2 در کبد (۲۵) و NONMMUT044897.2 در عضلات اسکلتی (۲۶) اثرات مفیدی در بهبود مقاومت به انسولین نشان داده است. متفورمین نیز باعث کاهش بیان NONMMUT031874.2 می‌شود (۲۴).



شکل ۱. مسیرسیگنالینگ مولکولی افزایش مقاومت به انسولین بوسیله‌ی lncRNAها.

با وجود کارآیی این روش‌ها در مدل‌های حیوانی، چالش‌هایی نظیر ایمنی، دقت هدف‌گیری، پایداری مولکول‌ها در بدن، و پاسخ ایمنی بالقوه در انسان‌ها همچنان باقی است. lncRNAها پتانسیل بالایی برای استفاده به‌عنوان 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 (۲۳). 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 رزستین ارتباط دارد (۲۹). MEG3 و H19 در بافت چربی زنان چاق الگوهای متفاوت بیان نشان می‌دهند که با شاخص‌های چاقی و HOMA-IR همبستگی دارد (۱۷).

تعمیم یافته‌های پیش‌بالینی مربوط به lncRNAها به نمونه‌های انسانی مستلزم بررسی‌های دقیق ایمنی، دوز، مسیرهای تجویز و ویژگی‌های فارماکوکینتیکی است. در مطالعات حیوانی با هدف‌گیری lncRNAها، 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



شکل ۲. مسیرسیگنالینگ مولکولی کاهش مقاومت به انسولین بوسیله‌ی lncRNAها.

بیماری، و قابلیت شناسایی در مایعات زیستی برای تشخیص و پایش است. چالش‌هایی نظیر ناهمگنی عملکردی lncRNAها، عدم درک کامل ساختار-عملکرد، موانع تحویل مؤثر دارو در بافت‌های هدف، و نیاز به اعتبار سنجی در نمونه‌های انسانی همچنان باقی مانده است. اولویت‌های تحقیقاتی آینده باید بر اعتبارسنجی در نمونه‌های انسانی، توسعه روش‌های ایمن تنظیم بیان، استفاده از هوش مصنوعی برای پیش‌بینی عملکرد، و طراحی کارآزمایی‌های بالینی متمرکز باشد. lncRNAها با گشودن چشم‌اندازهای نو در درک پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین، فرصتی منحصر به فرد برای طراحی مداخلات درمانی هدفمند و توسعه ابزارهای تشخیصی دقیق فراهم کرده‌اند.

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 اگزوزوم‌ها 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 گلوکونئوژنز می‌شود. در بافت چربی: (۳) از طریق افزایش IGF2BP2 و فعال‌سازی مسیر TLR4/NF-κB موجب افزایش التهاب مزمن می‌شود؛ (۴) موجب کاهش بیان GLUT4 و کاهش برداشت گلوکز می‌شود.	تشدیدکننده IR	(۱۰، ۱۲–۱۴، ۱۶)
H19	کاهش	بافت چربی زیرجلدی، عضله اسکلتی	در عضله‌ی اسکلتی: از طریق فعال‌سازی مسیر AMPK و تعامل با 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 موجب تشدید استئاتوز کبدی می‌شود؛ (۲) با مهار miR-382-3p موجب افزایش رزستین و کاهش فسفوریلاسیون p-IRS-1 و p-Akt و درنهایت اختلال در سیگنالینگ انسولین می‌شود.	تشدیدکننده IR	(۳، ۲۷، ۲۸)
Gomafu	افزایش	کبد	با مهار miR-139 موجب افزایش بیان Foxo1 و درنتیجه افزایش بیان ژن‌های PEPCK و G6Pc و تقویت گلوکونئوژنز 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.	محافظت کننده IR	(۱۷)
TUG1	کاهش	سلول‌های β پانکراس (دیابت بارداری)، بافت چربی (چاقی)	در دیابت بارداری: کاهش TUG1 از طریق محور miR-328-3p/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-AKT، GLUT4 و PPARγ 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. lncRNAهای 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 عضله‌ی اسکلتی	از طریق کاهش فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، Akt و Gsk3β در پاسخ به انسولین، موجب کاهش حساسیت به انسولین می‌شود.	تشدیدکننده 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 می‌شود.	مرتبط با بهبود IR	(۲۴)
NONMMUT044897.2	افزایش (مهار توسط رزوراترول)	عضله‌ی اسکلتی	رزوراترول از طریق این lncRNA و با مهار miR-7051-5p موجب تأثیر بر SOCS1 و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود.	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 می‌شود.	مرتبط با بهبود IR	(۲۳)

IR: مقاومت به انسولین (Insulin Resistance)؛ **PCOS**: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome)؛ **NAFLD**: کبد چرب غیرالکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)؛ **AMPK**: پروتئین کیناز فعال‌شونده توسط AMP (AMP-activated Protein Kinase)؛ **GLUT4**: ناقل گلوکز نوع ۴ (Glucose Transporter 4)؛ **SREBP**: پروتئین اتصال‌دهنده به عناصر تنظیمی استرول (Sterol Regulatory Element-Binding Protein)؛ **SIRT1**: سیرتوئین ۱ (Sirtuin 1)؛ **PPARγ**: گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی‌زوم گاما (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)؛ **Nrf2**: فاکتور ۲ مرتبط با اریتروئید هسته‌ای (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2)؛ **TLR4**: گیرنده شبه Toll نوع ۴ (Toll-Like Receptor 4)؛ **NF-κB**: فاکتور هسته‌ای کاپا B (Nuclear Factor Kappa B).

بحث

یافته‌های حاصل از این مطالعه‌ی مروری نشان داد که RNAهای بلند غیررمزگذار نقش پیچیده و چندوجهی در تنظیم مقاومت به انسولین ایفا می‌کنند (جدول ۱). این مولکول‌ها که تا چند دهه پیش به‌عنوان «زباله ژنومی» تلقی می‌شدند، اکنون به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی فرایندهای متابولیکی شناخته شده‌اند و دریچه‌های جدیدی را برای درک و درمان اختلالات متابولیکی گشوده‌اند (۲، ۴۱).

یکی از جالب‌ترین ویژگی‌های lncRNAها در زمینه‌ی مقاومت به انسولین، تنوع عملکردی آن‌هاست. برخی از این مولکول‌ها مانند MEG3 (۱۱، ۱۳، ۱۴)، MALAT1 (۳، ۲۸، ۲۹) و XIST (۲۲) با تشدید مقاومت به انسولین همراه هستند و می‌توان آن‌ها را به‌عنوان عوامل پاتولوژیک در نظر گرفت. در مقابل، lncRNAهایی مانند H19 (۱۷، ۱۹، ۲۰)، SNHG12 (۱۸) و HEM2ATM (۱۶) نقش محافظتی ایفا می‌کنند و کاهش بیان آن‌ها با تشدید مقاومت به انسولین همراه است. این دوگانگی در عملکرد، نشان‌دهنده‌ی پیچیدگی شبکه‌های تنظیمی متابولیک و اهمیت تعادل دقیق در بیان این مولکول‌هاست. مکانیسم‌های مولکولی که از طریق آن lncRNAها بر مقاومت به انسولین تأثیر می‌گذارند، به شدت متنوع و پیچیده هستند. مکانیسم ceRNA که در آن lncRNAها به‌عنوان «اسفنج مولکولی» برای miRNAها عمل می‌کنند، یکی از شایع‌ترین راه‌های عملکرد این مولکول‌هاست. به عنوان مثال، TUG1 از طریق جذب miR-328-3p و miR-204 موجب تنظیم SREBP-2 و SIRT1 می‌شود (۱۲، ۳۱)، در حالی که MEG3 با جذب miR-214 و miR-185-5p بر ATF4 و Egr2 تأثیر می‌گذارد (۱۴، ۱۵). همچنین محور XIST/miR-181b-5p/NDRG2 (۲۲) و Gomafu/miR-139/Foxo1 (۲۷) نمونه‌های دیگری از این مکانیسم هستند. این مکانیسم نشان می‌دهد که lncRNAها می‌توانند به‌طور همزمان بر چندین مسیر سیگنالینگ تأثیر بگذارند و شبکه‌ای پیچیده از تنظیم‌های متقابل ایجاد کنند. علاوه بر مکانیسم ceRNA، lncRNAها از طریق تعامل مستقیم با پروتئین‌ها نیز عملکرد خود را اعمال می‌کنند. نمونه بارز این مکانیسم، Reg1cp است که از طریق اتصال مستقیم به PTBP1 موجب مهار فسفریلاسیون آن شده و در نهایت پایداری mRNA انسولین را کاهش می‌دهد (۱۰). جالب‌تر اینکه، این lncRNA می‌تواند از طریق اگزوزوم‌ها به بافت‌های محیطی منتقل شده و مقاومت به انسولین سیستمیک ایجاد کند که نشان‌دهنده قابلیت ارتباط بین بافتی این مولکول‌هاست (۱۰).

همچنین H19 از طریق تعامل با hnRNPA1 موجب افزایش ترجمه ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود (۲۰) و SNHG12 نیز از طریق تعامل با hnRNPA1 عملکرد محافظتی خود را اعمال می‌کند (۱۸). ویژگی بافت- اختصاصی lncRNAها، فرصت منحصر به فردی برای توسعه درمان‌های هدفمند فراهم می‌کند. به عنوان مثال، H19 در عضله‌ی اسکلتی از طریق فعال سازی AMPK نقش محافظتی دارد (۱۹)، در حالی که در بافت چربی کاهش بیان آن

با افزایش مقاومت به انسولین همراه است (۱۷). Reg1cp به‌طور اختصاصی در سلول‌های β پانکراس بیان می‌شود (۱۰) و HEM2ATM در ماکروفاژهای نوع M2 موجود در بافت چربی فعال است (۱۶). این تنوع بافتی نشان می‌دهد که lncRNAها نه‌تنها تنظیم‌کننده‌های 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 مکانیسم‌های عملکرد آن می‌تواند 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 فعال‌سازی AMPK است (۱۹) در حالی که در بافت چربی ممکن است مکانیسم‌های دیگری نیز دخیل باشند (۱۷).

همچنین، مطالعات مداخله‌ای نشان داده‌اند که افزایش تجربی بیان lncRNAهای محافظ مانند TUG1 (۳۱) یا مهار lncRNAهای مضر مانند MEG3 (۱۳–۱۵) می‌تواند مقاومت به انسولین را بهبود بخشد، که بر پتانسیل درمانی این مولکول‌ها تأکید می‌کند. تنوع در شبکه‌های تنظیمی غالب، در دسترس بودن شرکای تعاملی (miRNAها و پروتئین‌ها)، و تفاوت در وضعیت التهابی متابولیکی بافت‌ها می‌تواند توضیح‌دهنده این تنوع باشد. این پیچیدگی بر ضرورت طراحی استراتژی‌های درمانی شخصی سازی شده و بافت اختصاصی برای بهره‌برداری بهینه از پتانسیل درمانی lncRNAها تأکید می‌کند. نقش lncRNAها در التهاب متابولیک، جنبه مهم دیگری از عملکرد آن‌هاست. التهاب مزمن درجه پایین یکی از مکانیسم‌های کلیدی در توسعه مقاومت به انسولین است و lncRNAها می‌توانند این فرآیند را تقویت یا مهار کنند. MEG3 از طریق فعال‌سازی مسیر TLR4/NF-κB التهاب مزمن را تشدید می‌کند (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 می‌دهد که lncRNAها نه‌تنها در سلول‌های متابولیک کلیدی مانند هپاتوسیت‌ها و میوسیت‌ها، بلکه در سلول های ایمنی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند. پتانسیل درمانی lncRNAها در مقاومت به انسولین در مطالعات پیش‌بالینی امیدوارکننده است، اما باید با احتیاط به این یافته‌ها نگریست. مهار lncRNAهای مضر از طریق siRNA، shRNA یا antisense oligonucleotides و افزایش بیان lncRNAهای محافظ از طریق وکتورهای ویروسی، در مطالعات سلولی و حیوانی نتایج مثبتی نشان داده‌اند. با این حال، یک نکته حیاتی که باید بر آن تأکید کرد این است که تاکنون هیچ کارآزمایی بالینی در مقیاس وسیع برای ارزیابی درمان‌های مبتنی بر lncRNA در مقاومت به انسولین یا دیابت نوع ۲ در انسان انجام نشده است. این شکاف قابل‌توجه بین یافته‌های پیش‌بالینی و کاربرد بالینی به چندین دلیل وجود دارد: پیچیدگی ساختاری lncRNAها و درک ناکافی از تمامی شرکای تعاملی آن‌ها، چالش‌های فنی در تحویل مؤثر و هدفمند به بافت های خاص در انسان، نگرانی های جدی در مورد ایمنی و احتمال بروز پاسخ‌های ایمنی ناخواسته یا اثرات off-target، تفاوت‌های بالقوه بین گونه‌ای (موش در مقابل انسان) در بیان، توالی و عملکرد lncRNAها، و احتمال عوارض جانبی ناشی از دخالت در شبکه‌های پیچیده تنظیمی که ممکن است در مطالعات کوتاه‌مدت حیوانی آشکار نشوند. این محدودیت‌ها بر ضرورت انجام مطالعات جامع‌تر در زمینه سمیت‌شناسی، فارماکوکینتیک و کارآزمایی‌های بالینی مرحله‌ای تأکید می‌کند. با این وجود، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که داروهای موجود بخشی از اثرات خود را از طریق تنظیم lncRNAها اعمال می‌کنند. متفورمین که به‌عنوان 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 (۲۴).

همچنین رزوراترول از طریق مهار NONMMUT008655.2 و NONMMUT044897.2 اثرات ضددیابتی خود را اعمال می‌کند (۲۵، ۲۶). این یافته‌ها نشان می‌دهد که درک بهتر نقش lncRNAها می‌تواند به بهبود درمان‌های موجود و توسعه استراتژی‌های ترکیبی منجر شود. ارزش تشخیصی lncRNAها به‌عنوان بیومارکر، جنبه مهم دیگری از کاربردهای بالقوه آن‌هاست. برخی از این مولکول‌ها مانند RPL13P5 در دیابت بارداری (۲۱)، GAS5 در PCOS (۲۳) و PVT1 در NAFLD (۴) تغییرات معناداری نشان می‌دهند و با شاخص‌های متابولیکی همبستگی دارند. این ویژگی می‌تواند در تشخیص زودرس، پیش‌آگهی و پایش پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد. تحقیقات آینده باید بر حل چالش‌های موجود متمرکز شود. درک عمیق‌تر ساختار سه‌بعدی lncRNAها و نحوه‌ی تعامل آن‌ها با شرکای مولکولی، توسعه سیستم‌های مؤثر تحویل دارو، انجام مطالعات بالینی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی، و ایجاد پانل‌های تشخیصی ترکیبی، از جمله اولویت‌های تحقیقاتی محسوب می شوند. هم چنین، بررسی نقش lncRNAها در سایر اختلالات متابولیک و شناسایی مولکول‌های جدید می‌تواند دامنه کاربردهای درمانی را گسترش دهد.

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه می‌توان بیان کرد که، RNAهای بلند غیررمزگذار به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی در پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین نقش محوری ایفا می‌کنند. شناسایی lncRNAهای محافظ مانند H19، TUG1 و SNHG12 در مقابل lncRNA های مضر نظیر

MEG3، MALAT1 و XIST، امکان توسعه استراتژی‌های درمانی دوجهته را فراهم می‌کند. این مولکول‌ها از طریق مکانیسم‌های متنوعی شامل ceRNA، تعامل پروتئین–RNA، و تنظیم اپی‌ژنتیک، مسیرهای حیاتی مانند PI3K/AKT، FOXO1، SREBP و التهاب متابولیک را تحت‌تأثیر 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، نشان‌دهنده‌ی شکاف قابل‌توجه بین تحقیقات پایه و کاربردهای بالینی است که باید در تحقیقات آینده مورد توجه قرار گیرد. با وجود چالش‌های موجود در ترجمه یافته های پایه به کاربرد های بالینی، lncRNA ها 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 می باشد که در دانشکده‌ی 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.

References

1. Giroud M, Scheideler M. Long non-coding RNAs in metabolic organs and energy homeostasis. Int J Mol Sci 2017; 18(12): 2578.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Khoramipour K, Rezaei MH, Madadizadeh 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.
7. 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.
8. 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.
9. Hajializadeh Z, Khaksari M, Najafipour H, Sanjari M, Mahani FD, Raji-Amirhasani A. Substitution of calorie restriction for protective effects of estrogen on cardiometabolic risk factors and oxidative stress in obese postmenopausal rat model. Life Sciences. 2022; 294: 120367.
10. 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.
11. Lu Y, Qie D, Yang F, Wu J. LncRNA MEG3 aggravates adipocyte inflammation and insulin resistance by targeting IGF2BP2 to activate TLR4/NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol 2023; 121: 110467.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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 .۲ .E Exp Ther Med 2022; 23(5): 332.
25. 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. 2. Am J Transl Res 2020; 12(1): 1-18.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Johannes L, Lucchino M. Current challenges in delivery and cytosolic translocation of therapeutic RNAs. Nucleic Acid Ther 2018; 28(3): 178-93.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Zhang Z, Wan J, Liu X, Zhang W. Strategies and technologies for exploring long noncoding RNAs in heart failure. Biomed Pharmacother 2020; 131: 110572.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

DOI: *10.48305/jims.v44.i867.1083*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 867, 3rd Week, August 2026**

Received: 14.11.2025 Accepted: 25.07.2026 Published: 13.08.2026

The Role of lncRNAs in Insulin Resistance: Molecular Signaling Pathways

Zahra Soltani[1], Alireza Raji-Amirhasani[2]

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