

LncRNA-en adierazpen aldakorrak haurren leuzemia linfoblastiko akutuan dituen inplikazioak

(Implications of differential expression of lncRNAs in acute lymphoblastic leukemia)

Jaione Telleria¹, Unai Illarregi¹, Elixabet López-López^{1,2}, Nerea Bilbao-Aldaiturriaga¹,
Angela Gutierrez-Camino³, Idoia Martín-Guerrero^{1,2*}

¹ Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila (UPV/EHU)

² Biocruces Osasun Ikerketako Institutua

³ Division of Hematology-Oncology, CHU Sainte-Justine Research Center
(Montreal, Canada)

LABURPENA: Haurren leuzemia linfoblastiko akutua (LLA) minbizi pediatrikorik ohikoena da eta heriotza kausa nagusia 20 urte baino gutxiagoko minbizidun gaixoen artean. Aurrerapen teknologikoei esker sailkapen-zehaztasuna eta sendatze-tasa hobetu diren arren, oraindik ere asko dira birgaixotzen diren pazienteak. Hori dela eta, pazienteen estratifikazio eta tratamendu espezifikoagoen beharra azaleratu da. LLA minbizi oso heterogeneoa da eta azpitalde ezberdin ugari daude. Oraintsu, pazienteen estratifikazioa egiteko, RNA ez-kodetzailetan jarri da arreta; esaterako, RNA luze ez-kodetzailetan (lncRNA). Molekula horiek proteinak kodetzen ez dituzten 200 nukleotido baino gehiagoko molekula erribonukleikoak dira, eta frogatu da funtzio erregulatzaile garrantzitsua dutela hainbat prozesu biologikotan, besteak beste hematopoiesian. Azken urteetan ugariak izan dira lncRNAen adierazpen aldakorra LLA pediatrikoan aztertu duten ikerketak. Horietan, sekuentzia-zio edo *array* bidezko genoma osoko analisiak eta RT-qPCR bidezko lncRNA zehatzen adierazpena aztertuz, minbizi honen diagnosian, azpitalde ezberdinen sailkapenean, pronostikoan eta tratamenduan duten adierazpen-patroi aldakorra ikertu dute. Hala, zenbait kasutan ondorioztatu da lncRNAk erlazioanuta daudela leuzemia-zelulen proliferazio edo apoptosiarekin, birgaixotzeekin edo tratamenduekiko erresistentziarekin. Hori dela eta, dugun informazioa oraindik ere mugatua izan arren, ezinbestekoa izango da lncRNAek mekanismo molekularretan dituzten funtzioak ezagutzea, etorkizunean LLA gaixoen estratifikazio zehatza lortzeko eta tratamendu-itu berriak identifikatzeko.

HITZ GAKOAK: lncRNA; LLA pediatrikoa; adierazpena.

ABSTRACT: Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer and the leading cause of death among cancer patients under 20 years of age. Although classification accuracy and recovery rates have improved due to technological advances, there are still many patients who relapse. Hence, the development of more accurate patient stratification methods and treatments are essential. ALL is a highly heterogeneous cancer with multiple subtypes. Recently, attention has been focused on non-coding RNA, such as long non-coding RNA (lncRNA). These ribonucleic molecules of more than 200 nucleotides have been proven to have important regulatory functions in various biological processes, including hematopoiesis. In recent years, numerous studies have examined the differential expression of lncRNAs in pediatric ALL. In these studies, whole genome analysis using sequencing and arrays, and analysis of specific lncRNAs by RT-qPCR have been made to investigate the varying pattern of expression in diagnosis, classification of different subtypes, prognosis and treatment of ALL patients. Thus, in some cases lncRNAs were related to proliferation or apoptosis of leukemic cells, relapse and treatment resistance. Therefore, although the information concerning lncRNAs in ALL is still limited, analysing the functions of lncRNAs in molecular mechanisms will be essential in the near future for the precise stratification of ALL pediatric patients and the identification of novel treatment targets.

KEYWORDS: lncRNA, pediatric ALL, expression.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Idoia Martín-Guerrero. Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU). – idoia.marting@ehu.eus – <https://orcid.org/0000-0002-0098-1908>

Nola aipatu / How to cite: Telleria, Jaione; Illarregi, Unai; López-López, Elixabet; Bilbao-Aldaiturriaga, Nerea; Gutierrez-Camino, Angela; Martín-Guerrero, Idoia (2023). «LncRNA-en adierazpen aldakorrak haurren leuzemia linfoblastiko akutuan dituen inplikazioak». *Ekaia*, 43, 2023, 191-207. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.22579>).

Jasotze-data: 2021, martxoak 8; Onartze-data: 2022, otsailak 22.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

AKRONIMOAK

ABC	ATP binding cassette.
ABCA3	ATP binding cassette subfamily A member 3.
ALL/LLA	Acute lymphoblastic leukemia / Leuzemia linfoblastiko akutua.
AWPPH	Associated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma.
B-ALL/B-LLA	B cell acute lymphoblastic leukemia / B zelulen leuzemia linfoblastiko akutua.
BALR-1	B-ALL associated long RNA-1.
BALR-2	B-ALL associated long RNA-2.
BALR-6	B-ALL associated long RNA-6.
CAR-T	Chimeric antigen receptor T-cell.
CASC15	Cancer susceptibility 15.
CCDC26	Coiled-coil domain containing 26 long non-coding RNA.
CDKN2B-AS1 circRNA	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA 1. Circular RNA.
CRISPR-Cas	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats and CRISPR-associated protein.
DNA	Deoxyribonucleic acid.
DUX4	Double homeobox 4.
EGO	Eosinophil granule ontogeny.
eRNA	Enhancer RNA.
GAS5	Growth arrest specific 5.
HMOX1	Heme oxygenase 1.
HOTAIRM1	HOXA transcript antisense RNA, myeloid-specific 1.
HOXA9	Homeobox A9.
JAK-STAT	Janus Kinase - Signal transduction and activator of transcription.
KMT2A	Lysine methyltransferase 2A.
LINC00152	Long intergenic non-protein coding RNA 152.
LINC00958	Long intergenic non-protein coding RNA 958.
LINC01013	Long intergenic non-protein coding RNA 1013.
Linc-PINT	Long intergenic non-protein coding RNA, P53 induced transcript.
lnc-ASTN1-1	Long non-coding astrotactin 1 1.
lnc-c2orf55-1	Long non-coding chromosome 2 open reading frame 55 1.
lnc-FAM120AOS-1	Long non-coding family with sequence similarity 120A opposite strand 1.
lnc-NKX2-3-1	Long non-coding NK2 homeobox 3 1.
lnc-PGBD5-2	Long non-coding piggybac transposable element derived 5 2.
lncRNA	Long non-coding RNA.
lnc-RTN4R-1	Long non-coding reticulon 4 receptor 1.
lnc-TIMM21-5	Long non-coding translocase of inner mitochondrial membrane 21 5.
LUNAR1	Leukemia-associated non-coding IGF1R activator RNA 1.
LYL1	Lymphoblastic leukemia derived sequence 1.

MALAT1	Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1.
MEIS1	Myeloid ecotropic viral integration site 1 homeobox 1.
miR-124-3p	MicroRNA-124-3p.
miR-150	MicroRNA-150.
miR-335-3p	MicroRNA-335-3p.
MOE	Munduko osasun erakundea.
mRNA	Messenger RNA.
mTOR	Mechanistic target of rapamycin kinase.
NALT	NOTCH1 associated lncRNA in T cell acute lymphoblastic leukemia 1.
ncRNA	Non-coding RNA.
NEAT1	Nuclear paraspeckle assembly transcript 1.
NGS	Next generation sequencing.
NOTCH1	Notch receptor 1.
ORF	Open reading frame.
PI3K-AKT	Phosphatidylinositol 3-kinase - AKT Serine/Threonine Kinase pathway.
RNA	Ribonucleic acid.
ROCK2	Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2.
RT-qPCR	Reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction.
siRNA	Small interfering RNA.
SNHG16	Small nucleolar RNA host gene 16.
SOX4	SRY-box transcription factor 4.
ST6GAL1	ST6 β -galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1.
TAL1	T-cell acute lymphocytic leukemia protein 1.
T-ALL/T-LLA	T cell acute lymphoblastic leukemia / T zelulen leuzemia linfoblastiko akutua.
T-ALL-R-LncR1	T-ALL related long non-coding RNA 1.
TCL1B	TCL1 family AKT coactivator B.
TCL6	T cell leukemia/lymphoma 6.
TGF- β	Transforming growth factor β .
TKI	Tyrosine kinase inhibitor.
TLX1	T cell leukemia homeobox 1.
TLX3	T cell leukemia homeobox 3.
TRAF5	TNF receptor associated factor 5.
YY1	Ying and yang 1.
ZFAS1	Zinc finger NFX1-type containing 1 antisense RNA 1.

1. SARRERA

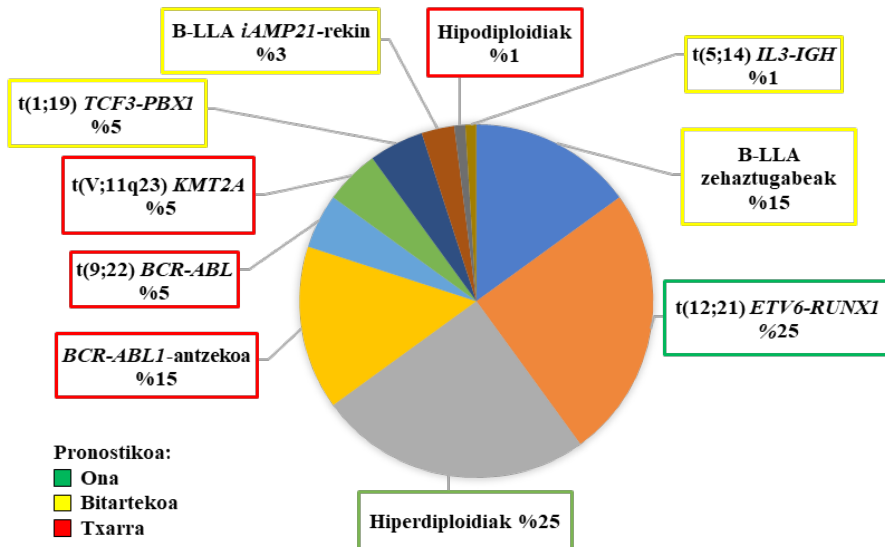
Haurren leuzemia linfoblastiko akutua (LLA) minbizi pediatrikorik ohikoena da. Tratamenduekin erlazionatutako aurrerapenei esker gaixo horien sendatze-tasa % 90era iritsi den arren [1], oraindik ere heriotza-kausa nagusia da 20 urte baino gutxiagoko minbizi-pazienteen artean [2]. Azken

urteetako aurrerapen teknologikoek, hala nola genoma osoko analisiek eta adierazpen-patroi desberdintzatuek, aukera ematen digute gaixotasun heterogeneo honen azpitalde gehiago eta modu zehatzagoan ezagutzeko. Izan ere, analisi zitogenetiko estandarren bidez ez dira identifikatzen alterazio genetikoek % 25 [3]. Horretaz gain, gaixoak tratatzen hasi aurretik birgaixotze-kasuak identifikatu eta auresateko beharra ere azaleratu da, hala pazienteak estratifikatzeko eta bakoitzarentzako terapia espezifikagoa zehazteko. Izan ere, birgaixotzeak paziente pediatrikoen % 15-20an gertatzen dira, eta baxuagoak dira gaixo horien birgaixotze ondorengo sendatze-tasak. Sendatze-tasaren jaitsiera hori leuzemia-zelulek ohiko tratamenduen aldean adierazten duten sentikortasun murrizpenarekin erlazionatu da [2]. Tratamenduen alorrean egindako azken aurrerapenek transkribatu espezifikoak dituzte jomugatzat, tirosina kinasa inhibitzaileak (TKI), zelula gainazaleko antigenoak edo CAR-T antigeno kimeriko hartzaileen terapia, esaterako [4]. Arrakastatsuak izan diren arren, oraindik oso mugatuta daude eta, beraz, itu terapeutiko espezifiko gehiagoren identifikazioa ezinbestekoa izango da datozen urteetan gaixo pediatrikoen heriotza-tasak murrizteko.

Gaixotasun honi dagokionez, LLA neoplasia hematologiko bat da, zinetan eraldaketa kaltegarrien eraginez, hezur-muineko B eta T zelula prekurtsoreak (linfoblastoak) kontrolik gabe bikoizten diren. Hala, linfoblastoen desberdintzapen egokia eteten da eta, horren ordez, T eta B zelula heldugabeak ugaritzen dira eta linfozito helduen garapena oztokatzen da [4].

Azken urteetan zehar diagnostikoa egiteko, sailkapen morfologikoak atzean utzi eta garrantzia hartu dute B eta T zelulen analisi zitokimiko eta genetikoek. Horri esker, eraldaketa kromosomiko ugari identifikatu eta sailkapen zabal eta zehatzago bat garatu da, gaixotasun honen heterogeneotasuna agerian utzi duena [3]. LLA 2 talde nagusitan banatzen da: B zelulen LLA (B-LLA) (LLA kasu pediatrikoen % 85) eta T zelulen LLA (T-LLA).

B-LLAri dagokionez, anormaltasun genetiko ugari deskribatu dira. Horietan oinarrituta, pazienteek ezaugarri kliniko, immunofenotipiko eta/edo pronostiko ezberdinak adierazten dituzte. Ezaugarri horiek azpitalde bakoitzaren bereizgarri dira, gaixo bakoitza azpitalde batean sailkatzeko aukera ematen dutenak. Hala, Munduko Osasun Erakundeak (MOE) 9 azpitalde eta B-LLA azpitalde zehaztugabea duen talde bat bereizi ditu (1. irudia) [5, 6]. 9 azpitalde horien artean 2 aneuploidia ditugu: hiperdiploidia kasuen % 25ean garatzen da eta pronostiko ona du. Aldiz, hipodiploidia kasuen % 1ean soilik agertzen da, baina pronostiko oso txarra dauka [7]. Horretaz gain, kromosomen berrantolaketak ere ohikoak dira B zelula linfoblastikoetan: t(12;21) [ETV6-RUNX1] berrantolaketak pronostiko ona adierazten du eta t(9;22) [BCR-ABL] eta t(V;11q23) [KMT2A] berrantolaketak, aldiz, oso txarra [2,8].



1. irudia. B-LLA azpitaldeak Munduko Osasun Erakundearen arabera, (2016) eta haien proportzioak eta pronostikoa [5, 6].

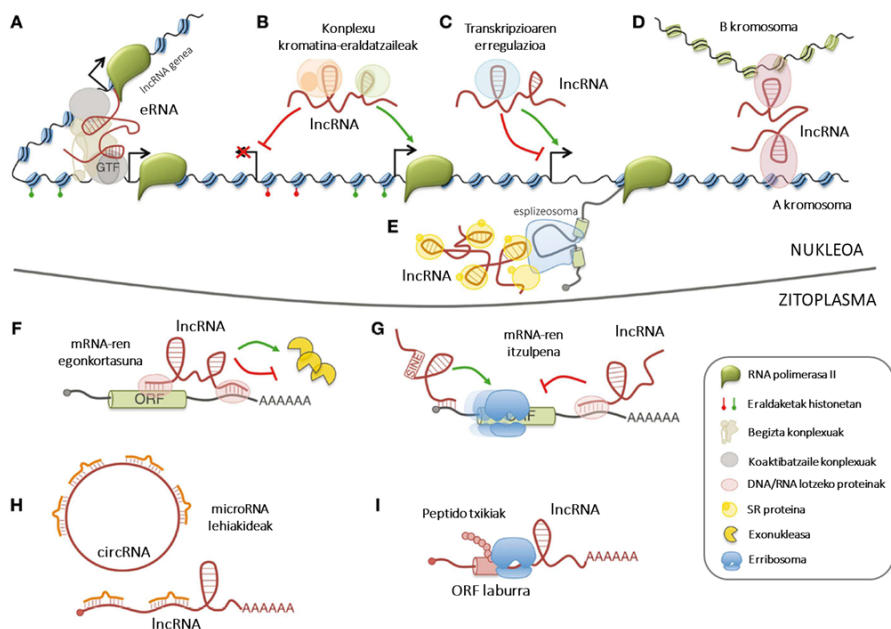
T-LLAren kasuan konplexuagoak dira eraldaketa genetikoak. Translokazio kromosomiko askotarikoak gertatzen dira gaixoen % 50ean. Kasu honetan, ordea, ezezaguna da pronostikoan izan dezaketen eragina eta ezin dira pronostiko-adierazle gisa erabili. Berrantolaketa horien adibide dira honako talde hauek: *TLX1*, *LYL1*, *TAL/LMO2* eta *TLX3* [1]. Azpitalde horiek translokatzten den onkogenetik jasotzen dute izena. Translokazio kromosomikoen eraginez, aldaketak jasotzen dituzte adierazpen mailan, eta bidezidor onkogeniko zehatzak aktibatzen dituzte. Hala ere, eraldaketen aniztasun- eta pronostiko-adierazle gisa duten zehaztasun ezagatik, MOEk ez ditu azpitaldetzat hartzen [5].

Analisi genetiko estandarren bidez, LLA kasuen % 75ean anormaltasun genetiko horiek detekta daitezkeen arren, gainerako eraldaketen detekzioan zailtasunak daude. Hori dela eta, pazienteen arriskuaren arabera estratifikazio espezifikoak oraindik ere erronka da LLAn. Genoma osoen adierazpen-analisiek eta diagnostiko molekularreko berrikuntzek diagnostiko eta pronostiko zehatzagoa garatzea ahalbidetuko dute, eta, ondorioz, terapiak pertsonalizatzeko aukerak eskaini [3].

Orain gutxira arte, proteinen adierazpen-profilak ikertzen ziren batik bat, ikusi baitzen baliagarriak zirela LLA azpitaldeak banatu eta emaitza klinikoen aurreikuspena hobetzeko. Azken urteetan, ordea, RNA ez kode-tzaileen (ncRNA: *non-coding RNA*) taldeko RNA luze ez-kodetzaileetan (lncRNA: *long non-coding RNA*) jarri da arreta. Izan ere, lncRNAen adie-

razpen mailako aldaketek minbiziaren garapenean eragina dutela ikusi da, tartean minbizi hematologikoetan [9, 10].

LncRNAk proteinak kodetzen ez dituzten 200 nukleotido baino gehiagoko molekula erribonukleikoak dira. Molekula horiek zelula eta garapen-eta gehienetan adierazten dira eta funtzio erregulatzailerik garrantzitsua dute prozesu biologiko ugarietan, hala nola, zelulen desberdintzapenean eta tumoreen eraketan. LncRNAen bidezko erregulazioak zelularen zenbait prozesutan eragiten du (2. irudia): kromosomen konformazio espazialean, kromatina eta DNA eraldaketetan, RNA transkripzioan, pre-mRNA isilarazpenean, mRNA degradazioan eta mRNA itzulpenean [9, 10].



2. irudia. LncRNAen funtzioak. LncRNAek transkripzioa erregula dezakete nukleoan RNA areagotzaile (eRNA) modura jokatzeko (A), konplexu kromatina-erlaxatzaileak (B) edo transkripzio-faktoreen jardura kontrolatzeko (C). Horrez gain, kromosomen konformazio espazialean (D) edota pre-mRNAren mozketasaketan (E) eraginez ere erregula dezakete geneen adierazpena. Bestalde, LncRNA zitoplasmatikoei mRNAren egonkortasunean eraginez (F), mRNAren itzulpenean parte hartuz (G) edota microRNAen lotzearekin lehiatuz (H) erregula dezakete mRNAen adierazpena. Gainera, LncRNA batzuek peptidotoxiki biologikoki aktiboak sortzeko itzul daitezkeen ORF (irakurketa irekiko sekuentzia) laburrak dituzte (I). *Morlando *et al.* 2015 lanetik moldatua [9].

Hematopoiesi prozesuan, esaterako, zelula hematopoietikoak egoki desberdintzeko, geneen adierazpenaren erregulazio zehatza behar da, eta

hori transkripzio-faktoreen eta kromatinaren eraldaketen bidez gertatzen da. Hala ere, lncRNAek hematopoiesiaren eta sistema immuneko garapen eta aktibazioaren pausuak ere erregulatzen dituzte. Adibidez, *Eosinophil Granule Ontogeny* lncRNA (*EGO*) CD34+ ama-zelula hematopoietikoetatik eosinofiloetarako diferentziazioan identifikatu zen. *EGOk* zelula helduen funtzioak eta diferentziazioa sustatzen ditu, eosinofiloetako granulu-proteinen adierazpena erregulatuz transkripzio mailan. Gero, *HOTAIRMI* lncRNA ere identifikatu zuten. Azken horren funtzioa da zelula granulozitikoen diferentziazioan aritzen diren geneak erregulatzeari [11].

Hortaz, lncRNAek zelula hematopoietikoen diferentziazioan funtzio garrantzitsuak betetzen dituztela jakinik, ulergarria da leuzemian inplikazioak izatea. Aurretik esan bezala, LLA gaixoetan lncRNAen adierazpena aldatzen da gain- edo azpi-adieraziz. Adierazpen-aldaketa horiek diferentziazioan aritzen diren geneen erregulazioa eraldatzen dute eta, ondorioz, minbizi-zelulak garatzea ekartzen dute [9]. LLA gaixoen hezur-muineko laginetan lncRNA ezberdinen adierazpena aztertu duten ikerketa ugari egon dira. Haietan, lncRNA jakin batzuk LLA mota, azpitalde, pronostiko eta tratamenduen erantzunetikiko espezifikoak direla ikusi da, eta hortaz, baliagarriak izan daitezke pazienteen estratifikaziorako. Hona hemen adibide batzuk:

Ikerketa batean B-LLAn proliferazio, migrazio, apoptosi eta tratamenduarekiko erantzunarekin erlazionatutako 5 lncRNA identifikatu zituzten [12]. Beste ikerketa batean [13], 117 lncRNAren adierazpen aldakorra ikusi zuten *ETV6-RUNX1* gaixoak beste B-LLA motako gaixoeekin konparatuz. Gehien gainadierazten zena *TCL6* lncRNA zen, eta *CCDC26*, aldiz, gehien azpi-adierazten zena. Azkenik, pronostikoari dagokionez, birgaixotzerik gabeko eta birgaixotutako pazienteen adierazpen-patroiak konparatuz, 57 lncRNAk adierazpen desberdintzatua zutela ikusi zuten [14].

Ikus daitekeen bezala, RNA-sekuentziazio metodoen aurrerapenak eta tresna bioinformatikoen transkriptomen eskuragarritasuna handitu dute eta, ondorioz, asko dira LLAn eragina duten lncRNAk bilatzen diharduten ikerketa taldeak. Horri esker, gaixotasun heterogeneo honen adierazpen kliniko, azpitalde molekular eta tratamenduarekiko erantzunean eragiten duten faktore anitz detektatu ahal izan dira. Hala ere, gutxi batzuetan soilik zehaztu da zein prozesu biologiko erregulatzen duten eta oraindik ere ezezagunak dira lncRNA askoren funtzioak.

Aipatutako guztia kontuan izanik, indarra hartu du genomaren zati ez-kodetzaileak minbizien garapen eta patogenesisian uste zena baino garrantzi handiagoa izan dezakeelaren ideiak. LLAn ikerketari ate berriak zabaldu zaizkio, diagnosirako tresna bezala ez ezik, terapia berriak garatzeko

bide bezala ere. lncRNAek LLAn duten inplikazioa kontuan hartuz, ezinbestekoa da gaixotasunean eta azpitalde bakoitzean eragina duten lncRNA guztien karakterizazioa egitea. Horrek markatzaile-diagnostiko eta ito terapeutiko berrien identifikazioa ahalbidetuko du. Horri esker, pazienteen estratifikazio zehatza egin ahalko litzateke, eta, ondorioz, terapia espezifikoagoak garatu. Berrikuspen honen helburua da, beraz, adierazpen diferentziala duten lncRNAk bilduz, LLAn diagnosi, sailkapen, pronostiko eta tratamendu mailan duten inplikazioaren ikuspegi orokorra ematea.

2. lncRNA-EN ADIERAZPEN ALDAKORRA LLA GAIXO PEDIATRIKOETAN

lncRNA ezberdinak askotariko minbizi motetan ikertu diren arren, orain dela gutxi hasi ziren LLAn duten eragina aztertzen duten ikerketak. Haietan, paziente pediatrikoen laginak baliatu dituzte gaixotasun heterogeneo honen azpitaldeetan adierazten diren askotariko lncRNAk zehazteko. Horretarako, *Next Generation Sequencing* (NGS) sekuentziazio-teknika berritzaileak eta *array*-ak edo txipak erabili dituzte, transkriptoma mailan lncRNA ugariaren aldibereko analisisia ahalbidetzen baitute. Abantaila ugari dakar jardunbide horrek, eta, ikerketa horietaz gain, beste ikerketa batzuek beste minbizi batzuetan inplikazioa duten lncRNA jakinak ikertzen dituzte RT-qPCR teknikaren bidez, gaixotasun honetan duen eragina ikertzeko. Metodo horien bidez adierazpenari buruzko informazio ugari lortzen den arren, azterketa-eremu berria denez, oraindik ere lncRNA bakoitzak minbiziaren garapen, proliferazio eta tratamenduarikiko erantzunean duen funtzio eta eragina lncRNA gutxi batzuetan da ezaguna (1. taula).

1. taula. LLA pediatrikoaren garapenean funtzioa ikertu zaien lncRNAk

Adierazpena	lncRNA	Funtzioa	Erreferentzia
Azpiadierazita	linc-PINT	Zelulen proliferazioa bulzatu, HMOX1- ren jarduera erregulatuz.	[17]
	LINC01013	Birgaixotze eta heriotza goiztiarren markatzailea.	[14]
Gainadierazita	BALR-2	Glukortikoiden hartzaileen seinalizazio bidezidorraren jardun, zelulen proliferazioa emendatuz.	[15]
	RP11-137H2.4	Zelulen proliferazioa sustatu, ziklo zelularreko bidezidorrak eta NRAS/BRAF/NF- κ B MAPK urjauzi prozesuko bitartekarien adierazpena erregulatuz.	[12]
	CDKN2B-AS1	Zelulen proliferazioa sustatu eta apoptosis murriztu, CDKN2B-AS1/miR-335-3p/TRA5 ardatza erregulatuz.	[19]
	AWPPH	Zelulen proliferazioa sustatu eta apoptosis inhibit.	[20]
	SNHG16	Zelulen proliferazio eta migrazio gaitasuna sendotu, miR-124-3p bahituz.	[21]
	T-ALL-R-LncR1	Apoptosis inhibit, Par-4/THAP1 konplexuaren sorrera murriztu.	[22]
	ENST00000418618	Apoptosis inhibit eta zelulen proliferazioa sustatu.	[23]
	NR_027085		
	NALT	Zelulen proliferazioa indutzu NOTCH1 -en transkripzio aktibatzaile gisa jardunez.	[25]
	CASC15	Zelulen biziraupena, proliferazioa eta SOX4 genea erregulatu YY1 transkripzio faktorearen bidez.	[27]
	LINC00152	Birgaixotze eta heriotza goiztiarren markatzailea. Substratuarekiko zelulen atxikidura eta peptidil-tirosina autofosforilazio prozesuak erregulatu.	[14]
	GAS5	Apoptosis sustatu.	[32]
	NEAT	Kimioterapiaren arrakasta murriztu, miR-335-3p/ABC3 ardatzean eraginez,	[33]
	MALAT	ABC3 garraiatzaileen adierazpena emendatuz.	
	ZFAS	ZFAS/miR-150/ST6GAL1 ardatzaren erregulazioaren bidez, adriamizinarekiko erresistentek diren zelulen hazkuntza sustatu.	[34]

2.1. Diagnostika

Gaixotasunaren diagnosiari dagokionez, LLA taldeen artean B-LLA da ohikoena, eta, hori dela eta, ikerketa gehienak azpitalde horretako gaixoe-kin egiten dira. LLA minbiziaren eta lncRNAen arteko erlazioa eta gaixotasunaren garapena aztertu zuen lehenetariko ikerketa Fernando eta lankideek [15] egin zuten 2015. urtean. B-LLAko gaixo pediatrikoen laginetatik abiatuta, *array* baten bidez, lncRNAen adierazpen-patroiak lortu zituzten 3 azpitalde ezberdinetan: *KMT2A*, *ETV6-RUNX1* eta *TCF3-PBX1*. Informazio hori baliatuz, 4 lncRNAtan jarri zuten arreta, 4ak (*BALR-1*, *BALR-2*, *BALR-6* eta *LINC00958*) B-LLAn gainadierazten zirelarik. *BALR-2*-ren kasuan ikusi zuten lncRNA honen gainadierazpenak bat egiten zuela bizirau-
pen pronostiko txarrarekin eta prednisona tratamenduarekiko erresistentzia-
rekin. *BALR-2*-k apoptosis erregulatzen zuen glukokortikoiden hartzaileen seinalizazio-bidezidorraren bidez, eta hori dela eta, *BALR-2* isilaraziz pro-
liferazioaren murrizpena eta apoptosiaren emendioa ikusi zuten. Beraz, B-LLAren patogenesisian duen eragina ezaguturik, lncRNA etorkizuneko tera-
papien garapenerako baliagarria izan zitekeela ondorioztatu zuten.

2017ko ikerketa batean transkriptoma osoaren analisisia egin zuten [16], eta hor ere ikusi zuten adierazpen diferentzialeko lncRNA multzoak ba-
liagarriak zirela B-LLA motako azpitalde ezberdinak bereizteko, adie-
razpen-patroi desberdinak baitzituzten. Gainera, adierazpen aldako-
rreko lncRNA horiek, proteinak kodetzen dituzten geneekin alderatuz,
azpitaldeen ondoan espezifikagoak direla ondorioztatu zuten. Transkrip-
tomaren analisi horiek baliatuz, beste artikulua batean [12], gainadieraz-

ten ziren 5 lncRNA balioztatu zituzten: *RP11-137H2.4*, *RP11-68I18.10*, *AC156455.1*, *KB-208E9.1*, eta *CTA-331P3.1*. Zehazki *RP11-137H2.4*-an jarri zuten arreta. Izan ere, haren isilarazpenak zelulen proliferazioa eta migrazioa mugatu eta glukokortikoidetikiko sentikortasuna emendatzen zuela ikusi zuten, horrela ziklo zelularreko bidezidorrak eta *NRAS/BRAF/NF- κ B* MAPK urjauzi-prozesuko bitartekarien adierazpena erregulatuz.

Garitano-Trojaola-k eta bere taldeak [17], B-LLA eta T-LLA taldeetako gaixoen laginak baliatuz, genoma osoko lncRNAen adierazpen-profila aztertu zuten *array* teknikaren bidez. Horietatik 43 lncRNAren adierazpena oso diferentziatuta zegoela ikusi zuten eta zehazki LLAn azpiadierazten zen *linc-PINT*-en jarri zuten arreta. *Linc-PINT* gainadieraztean apoptosia aktibatu eta ziklo zelularra eteten zela ikusi zuten, eta zelulen hazkuntza inhibitzen zela horrela. LLAn patogenesisian eginkizunen bat duela ematen zuen aditzera horrek. *Linc-PINT*-en gainadierazpenak *HMOX1*-en transkripzioa bultzatzen zuela ikusi zuten eta zelulak LLAn erabiltzen diren kurkumina eta panobinostatekin tratatzean, *linc-PINT* eta *HMOX1*-en adierazpen maila igotzen dela ikusi zuten. Hortaz, bi tratamendu horien efektu antiproliferatzaileak duen eragin zelularra, hein batean behintzat, *linc-PINT* eta *HMOX1*-ekin erlazionatuta egon daitekeela ondorioztatu zuten.

2020. urtean argitaraturiko ikerketa batean [18], transkriptoma osoaren analisisia egin eta B-LLAren patogenesisian eragina zuten lncRNA-mRNA bikoteak identifikatu zituzten. Horretarako, adierazpen aldakor nabaria zuten 30 lncRNA identifikatu eta koadierazpen-sarea garatu zuten 754 gene kodetzailerekin. mRNAekin koadierazpen perfektua adierazten zuten lncRNAen funtzio molekularra aurreikusteko azterketak egin ziren eta B-LLAren patogenesisian funtzio garrantzitsua zuten 24 lncRNA identifikatu zituzten, hala nola erantzun immunearen erregulazioan, leukozitoen aktibazio eta zelula-zelula atxikiduran, zelulen proliferazioan eta beste.

T zelulen LLAn (T-LLA) erreparatuz ikerketa gutxiago egin dira, eta guztiek RT-qPCR teknika erabiltzen dute, lncRNA jakin baten adierazpena ikertzen baitute. Horietako batek [19] T-LLA pazienteetan *CDKN2B-AS1* lncRNAren adierazpen maila altuagoa zela ikusi zuen eta bereziki altuagoa zela adriamizinarekiko erresistentzia zuten pazienteen laginetan. *CDKN2B-AS1*-k *miR-335-3p* bahitzen zuen, eta hala, *TRAF5* genearen adierazpena positiboki eraendu. *CDKN2B-AS1*-ren *in vitro* isilarazpenak zelulen proliferazio eta progresioa eten eta apoptosia sustatzen zuela ikusi zuten, eta *in vivo*, aldiz, tumoreen hazkuntza erreprimitzen zuela. Bi kasuetan, lncRNA horren isilarazpenak adriamizinarekiko sentikortasuna emendatzen zuen. Hori dela eta, *CDKN2B-AS1* etorkizuneko jomuga terapeutiko baliagarria izan daitekeela ondorioztatu zuten.

AWPPH ere T-LLA pazienteetan gainadierazita zegoela ikusi zuten eta, harekin positiboki korrelazionatuta, *ROCK2* genea ere gainadierazita ager-

tzen zen. Gainera, *AWPPH*-k eta *ROCK2*-k elkarren adierazpena erregulatzen zuten. Beraz, ondorioztatu zuten bi molekula horietako baten gainadierazpena nahikoa zela minbizi-zeluletan proliferazioa sustatu eta apoptosia inhibitzeko [20]. Gainera, beste ikerketa batean *AWPPH*-ren gainadierazpena birgaixotzearekin eta heriotza goiztiarrarekin erlazionatu zuten [14].

T-LLA pediatrikoetan ere *SNHG16* gainadierazita zegoela ikusi zuten. Adierazpen aldakor horrek zelulen proliferazio- eta migrazio-gaitasuna sendotzen zuen, eta baita tumorearen hazkuntza bultzatu ere. *SNHG16*-k prozesu horietan duen eragina erlazionatuta dago maila epigenetikoan *miR-124-3p* molekularekin duen elkarrekintzarekin. Izan ere, *SNHG16* eta *miR-124-3p* lotu egiten dira eta miRNA-ren funtzioa inhibitzen da [21]. Azkenik, zenbait T-LLA gaixotan *T-ALL-R-LncR1* gainadierazita zegoela ikusi zuten. Haren eragina ikertzeko lncRNA hori isilaraziz, ikusi zuten apoptosia erregulatzen duen Par-4/THAP1 proteina-komplexuaren sorrera errazten zuela. Konplexu horrek kaspasa-3 aktibatu eta proapoptotikoa den Smac proteinaren emendioa eragiten zuen T-LLA zeluletan. Beraz, *T-ALL-R-LncR1* apoptosi-inhibitzailea zela ondorioztatu zuten [22].

2.2. Azpitaldeen sailkapena

Aurretik aipatu bezala, LLA gaixotasun oso heterogeneoa da eta lncRNAk, diagnosirako ez ezik, azpitalde ezberdinak sailkatzeko ere erabilgarriak direla egiaztatu da. LLA eta lncRNAk lehen aldiz erlazionatu zituen ikerketan [23] *KMT2A* berrantolatuaren azpitaldea ikertu zuten, *array* bidezko genoma osoko analisiaren bidez. Hartan, lncRNA adierazpen-patroi espezifikoak lortu zituzten *KMT2A*+ gaixoentzat, *KMT2A* translokazio ezberdinentzat (*KMT2A-AF4*, *KMT2A-ENL* eta *KMT2A-AF9*) eta adin gutxiko haurrentzat. LncRNA horiek mRNA ezberdinekin zuten koadierazpen sarea ikertuz, *HOXA9* eta *MEIS1*-en eragina zutela ikusi zuten, eta beste batzuek, aldiz, mintzeko proteinekin edo histonekin erlazionatutako proteinekin. Zehazki, *HOXA*-rekin erlazionatutako 2 lncRNA (*ENST00000418618* eta *NR_027085*) apoptosiaren inhibizioarekin eta zelulen proliferazioarekin lotu zituzten.

Gerora, zenbait azpitalde ikertu dira. Esaterako, ikerketa batean NOTCH seinalizazio-bideak kontrolatutako lncRNAk detektatzea zuten helburu [24]. Horretarako, NOTCH-en inhibizioaren ondorioz adierazpena eraldatzen zuten lncRNAk eta gene kodetzailerak hartu zituzten kontuan, baita *in vitro* zeluletan NOTCH jarduera aktibatuz adierazpena aldatzen zuten lncRNAk ere. Seinalizazio-bidezidor horretan espezifikoak zirenak hautatu eta T-LLA gaixoen laginetan zuten adierazpenarekin balidatu zituzten. Hala, NOTCH jarduerak erregulatutako lncRNAk identifikatu zituzten: *LUNAR1*, *lnc-FAM120AOS-1*, *lnc-PGBD5-2*, *lnc-c2orf55-1* eta beste. NOTCH bidezidorrarekin jarraituz, *NOTCH1*-etik 400 bp urgora

kokatuta zegoen lncRNA bat topatu zuten: *NALT*. T-LLA gaixoetan *NALT* eta *NOTCH1* gainadierazita zeudela eta gainadierazpen horiek erlazionatuta zeudela frogatu zuten. *NALT*-ek zelulen proliferazioa indusitzen zuen, eta, mekanismo zelularrei dagokienez, proposatu zuten *NALT NOTCH1*-en transkripzio-aktibatzaile gisa aritzen zela; hau da, lncRNA horrek NOTCH bidezidorra erregula zezakeela [25].

ETV6-RUNX1 azpitaldeari dagokionez, *array* bidezko analisia egin zuten eta 596 lncRNAk adierazpen aldakorra zutela ikusi zuten beste azpitaldeekin konparatuz. Datu horiek lerro zelularren eta *ETV6-RUNX1* fusio-proteinaren isilarazpenak eraldatutako lncRNAen adierazpenarekin konparatuz, ondorioztatu zuten 4 zirela (*lnc-NKX2-3-1*, *lnc-TIMM21-5*, *lnc-ASTN1-1* and *lnc-RTN4R-1*) batik bat fusio-proteina horrek erregulatzen zituen lncRNAk. Zehazki, *lnc-NKX2-3-1* eta *lnc-RTN4R-1*-en inaktibazioak eraldaketa nabariak eragiten zituen gene ugariaren transkripzioan. Hori dela eta, *ETV6-RUNX1* azpitaldearen garapenean garrantzitsuak zirela ondorioztatu zuten [26]. Fernandok eta bere taldeak [27] *ETV6-RUNX1* azpitaldean *CASC15* ere gainadierazten zela ikusi zuten. Haren mekanismo zelularra aztertzean, ondorioztatu zuten zelulen biziraupena, proliferazioa eta *SOX4* genea erregulatzen dituela. *SOX4* genea *CASC15*-en ondoan dago kokatuta eta haren erregulazioa transkripzio-faktore baten bidez egiten da: YY1. Hortaz, proposatu zuten *CASC15*-ek *SOX4*-ren promotorean YY1-en bidezko erregulazioa sustatzen zuela. 2019. urtean *array* teknika erabiliz, *ETV6-RUNX1*+ gaixoetan espezifikokoak ziren 114 lncRNA identifikatu zituzten [13]. Horien artean, gehien gainadierazten zena *TCL6* zen. *TCL6* *TCL1B* gene kodetzailearekin korrelazionatzen zela ikusi zuten. Gainera, *TCL6/TCL1B*-ren adierazpen maila altuak *ETV6-RUNX1* azpitaldearekin sendoki erlazionatuta zeuden. Azkenik, *TCL6*-ren adierazpen maila baxuak birgaixotze eta heriotzarekin lotu zituzten. *TCL6*-ren ezaugarri horiek guztiak kontuan hartuz, diagnosi eta pronostikorako markatzaile egokia izan zitekeela proposatu zuten.

Beste ikerketa batean, transkriptoma osoaren analisiaren bidez *DUX4*, Ph-antzeko eta hiperdiploidia azpitaldeetan lncRNA adierazpen-patroi espezifikoak lortu zuten, 1235 lncRNAren adierazpen aldakorraz baliatuz. Horretaz gain, birgaixotzearekin lotutako 942 lncRNA zehaztu zituzten. *DUX4* azpitaldean espezifikokoak ziren lncRNA batzuen korrelazioa ikusi zuten TGF- β aktibazioan eta Hippo seinalizazio-bidezidorrean aritzen ziren geneekin. Gainera, Ph-antzeko azpitaldeko lncRNAek ere korrelazioa adierazten zuten PI3K-AKT, mTOR eta JAK-STAT seinalizazio-bidezidorren aktibazioan aritzen ziren geneekin [28].

T-LLA motako azpitaldeekin ere zenbait azterketa egin dira. Esaterako, *TLX1* azpitaldeko T-LLA gaixoen laginak eta T zelulen informazioa integratuz *TLX*-ekiko espezifikokoak ziren 144 lncRNA identifikatu zituzten. Horien guztien funtzioa ezezaguna zen arren, lncRNA horien isilarazpenez

mekanismo zelularra zehazteko beharra ikusi zuten, horrela etorkizunean tratamendurako jomuga gisa erabili ahal izateko [29]. Bestetik, *TALI* azpitaldean gainadierazten ziren 2 lncRNA identifikatu zituzten: *XLOC_030252* eta *XLOC_005968* [30]. Azkenik, ultrakontserbatutako gune transkribatuetan kokatzen diren lncRNAk oso gutxi aztertu zirela ohartu ziren. Hori dela eta, T-LLA eta B-LLA azpitaldeetan *uc.112* lncRNAk zuen adierazpena konparatu eta ondorioztatu zuten T-LLAn gainadierazten zela. Hala ere, B-LLA motako azpitalde ezberdinak konparatuz, hiperdiploidia azpitaldeko pazienteetan gainadierazten zela ikusi zuten [31].

2.3. Pronostikoa

Pronostikoari dagokionez, Bárcenas-López-ek eta bere ikerketa taldeak [14] birgaixotzearekin eta heriotza goiztiarrekin erlazionatutako lncRNA batzuk identifikatu zituzten *array* teknika baliatuz; 57 eta 124, hurrenez hurren. Bi egoera horietan, gehien gainadierazten ziren lncRNAen artean kokatzen zen *LINC00152*; eta *LINC01013*, berriz, gehien azpiadierazten zirenen artean. LncRNA-mRNA koadierazpen analisisien bidez ondorioztatu zuten *LINC00152*-k substratuarekiko zelularen atxikidura eta peptidil-tirosina autofosforilazio prozesuak erregulatzen zituela. Hori guztia dela eta, *LINC00152* B-LLA gaixoen kimioerresistentzian inplikaturik egon zitekeela proposatu zuten.

2.4. Tratamendua eta farmakogenetika

Tratamenduarekin lotuta, talde batek LLA gaixoetan *GAS5* lncRNA-ren adierazpen patroia ikertu zuen hasierako glukokortikoide bidezko terapian. Terapia hasi eta 15. egunean *GAS5* gainadierazi egiten zela ikusi zuten diagnosa egin zen unearekin konparatuz. Gainera, 33. egunean *GAS5*-en adierazpena oro har murriztu egin zen 15. egunarekin konparatuz, diagnosi egunean baino altuago mantentzen zelarik. Beraz, ondorioztatu zuten *GAS5*-en adierazpen mailak glukokortikoideen tratamenduaren menpe zeudela eta *GAS5* maila altuak apoptosiaren sustapenarekin erlazionatuta zeudela [32]. Beste ikerketa talde batek [33] ABC garraiatzaileen gainadierazpena kimioterapiaren arrakastaren mugatzaile nagusi gisa identifikatu zuen. Beraz, haien helburua *ABC3*-ren adierazpen maila erregulatzen zuen lncRNA identifikatzea izan zen. Lehenik, *miR-335-3p* LLA gaixoetan eta farmakoekiko erresistentzia zuten gaixoen laginetan azpiadierazten zela ikusi zuten. Gainera, *miR-335-3p*-k korrelazio negatiboa zuen *ABC3* gene kodetzaile eta *NEAT1* eta *MALAT1* lncRNAekin, zeinak gainadierazita agertzen baitziren aurrez aipatutako pazienteen laginetan. Hortaz, ondorioztatu zuten bi lncRNA horiek belaki efektua zutela *miR-335-3p*-rengan eta, beraz, *miR-335-3p*-ren maila baxuek *ABC3*-ren gainadierazpena ahalbidetzen zutela. Beraz, erregulazio-prozesu hori ulertuta,

etorkizuneko terapietarako informazio baliagarria izan zitekeela proposatu zuten.

Azkenik, Liu-k eta bere taldeak [34] farmako askorekiko erresistentzia duten gaixoetan N-glikanoek duten adierazpen aldakorren oinarri molekularrak ikertu zituzten T-LLA gaixoetan. *ZFAS1* lncRNA eta *ST6GAL1*, glikanoen sorreran aritzen den genea, gainadierazten zirela ikusi zuten farmakoekiko erresistentzia duten pazienteetan. Bi molekula horien arteko harremana *miR-150*-ek ezartzen zuen. *ZFAS1*-en gainadierazpenak zuzenean *miR-150*-en adierazpena murrizten zuen eta, beraz, positiboki modulatu *ST6GAL1*-en jardura. *ZFAS1/miR-150/ST6GAL1* ardatza identifikatzeaz gain, adriamizinarekiko erresistenteak diren zelulen hazkuntza eta apoptosia erregulatzen zutela ondorioztatu zuten. Hortaz, baliagarria izan daiteke T-LLA gaixoetan farmakoekiko erresistentziari aurre egiteko.

3. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNeko IKERKETAK

Azken urteetako aurrerapen teknologikoen lncRNAek LLA gaixotasunean duten inplikazioa hobeto ulertzen lagundu dute. Ikusi dugun bezala lncRNAek funtzio garrantzitsuak betetzen dituzte minbizi-zelulen proliferazio, hazkuntza, apoptosi eta farmakoekiko erresistentzian. Hala ere, lncRNA gutxi batzuen funtzioa da ezaguna oraindik, eta LLAn patogenesisian eragiten duten mekanismo molekularrak ere ez dira ezagutzen. Transkriptoma osoen analisiak informazio oso baliagarria eskaintzen dute eta horiei esker lncRNA berriak detekta daitezke. Ordea, gaur egunera arte eginiko analisiak oso urriak dira eta, hori dela eta, zaila da LLAn inplikazio zehatz eta garrantzitsua duten lncRNA horiek identifikatzea. Hortaz, ezinbestekoa da transkriptoma osoen azterketan aurrera jarraitzea populazio ezberdinetako datuak konparatu ahal izateko eta, horri esker, diagnosi, azpitaldeen sailkapen, pronostiko eta tratamenduaren erantzunetikiko espezifikoa diren lncRNA markatzaileak identifikatzeko. Gainera, berebiziko garrantziko izango da identifikatuko diren lncRNA horien funtzioa eta bidezidor metabolikoetan duten eragina aztertzea. Hala, posible izango da LLA gaixoen estratifikazio zehatza egitea, eta terapietzako jomuga berriak ezarri ahal dira. Izan ere, adierazpen-murrizketarako siRNA bezalako eta gene ediziorako CRISPR-Cas bezalako teknologien bidez lncRNAen isilarazpena lortu da eta, beraz, ikerketak, aurrera jarraituz gero, baliagarriak izan daitezke etorkizuneko tratamendu-metodo berritzaileak garatzeko.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BHOJWANI, D., YANG, J.J. eta PUI, C.H. 2015. «Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia». *Pediatric Clinics*, **62**, 47-60.

- [2] HUNGER, S.P. eta MULLIGHAN, C.G. 2015. «Acute lymphoblastic leukemia in children». *New England Journal of Medicine*, **373**, 1541-1552.
- [3] PUI, C.H., CARROLL, W.L., MESHINCHI, S. eta ARCECI, R.J. 2011. «Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update». *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 551-565.
- [4] RAFEI, H., KANTARJIAN, H.M. eta JABBOUR, E.J. 2019. «Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia». *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 2606-2621.
- [5] ARBER, D.A., ORAZI, A., HASSERJIAN, R., THIELE, J., BOROWITZ, M.J., LE BEAU, M.M. *et al.* 2016. «The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia». *Blood*, **127**, 2391-2405.
- [6] RATTI, S., LONETTI, A., FOLLO, M.Y., PAGANELLI, F., MARTELLI, A.M., CHIARINI, F. *et al.* 2020. «B-ALL Complexity: Is Targeted Therapy Still a Valuable Approach for Pediatric Patients?». *Cancers*, **12**, 3498.
- [7] NACHMAN, J.B., HEEREMA, N.A., SATHER, H., CAMITTA, B., FORESTIER, E., HARRISON, C.J. *et al.* 2007. «Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia». *Blood*, **110**, 1112-1115.
- [8] ANDERSSON, A.K., MA, J., WANG, J., CHEN, X., GEDMAN, A.L., DANG, J. *et al.* 2015. «The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias». *Nature Genetics*, **47**, 330-337.
- [9] MORLANDO, M., BALLARINO, M. eta FATICA, A. 2015. «Long non-coding RNAs: new players in hematopoiesis and leukemia». *Frontiers in Medicine*, **2**, 23.
- [10] PRENSNER, J.R. eta CHINNAIYAN, A.M. 2011. «The emergence of lncRNAs in cancer biology». *Cancer Discovery*, **1**, 391-407.
- [11] CRUZ-MIRANDA, G.M., HIDALGO-MIRANDA, A., BÁRCENAS-LÓPEZ, D.A., NÚÑEZ-ENRÍQUEZ, J.C., RAMÍREZ-BELLO, J., MEJÍA-ARANGURÉ, J.M. *et al.* 2019. «Long non-coding RNA and acute leukemia». *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 735.
- [12] OUMET, M., DROUIN, S., LAJOIE, M., CARON, M., ST-ONGE, P., GIOIA, R. *et al.* 2017. «A childhood acute lymphoblastic leukemia-specific lncRNA implicated in prednisolone resistance, cell proliferation, and migration». *Oncotarget*, **8**, 7477-7488.
- [13] CUADROS, M., ANDRADES, Á., COIRA, I.F., BALIÑAS, C., RODRÍGUEZ, M.I., ÁLVAREZ-PÉREZ, J.C. *et al.* 2019. «Expression of the long non-coding RNA TCL6 is associated with clinical outcome in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia». *Blood Cancer Journal*, **9**, 1-5.
- [14] BÁRCENAS-LÓPEZ, D.A., NÚÑEZ-ENRÍQUEZ, J.C., HIDALGO-MIRANDA, A., BELTRÁN-ANAYA, F.O., MAY-HAU, D.I., JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ, E. *et al.* 2020. «Transcriptome Analysis Identifies LINC00152 as a Biomarker of Early Relapse and Mortality in Acute Lymphoblastic Leukemia». *Genes*, **11**, 302.
- [15] FERNANDO, T.R., RODRIGUEZ-MALAVE, N.I., WATERS, E.V., YAN, W., CASERO, D., BASSO, G. *et al.* 2015. «LncRNA expression discriminates karyo-

- type and predicts survival in B-lymphoblastic leukemia». *Molecular Cancer Research*, **13**, 839-851.
- [16] LAJOIE, M., DROUIN, S., CARON, M., ST-ONGE, P., OUMET, M., GIOIA, R. *et al.* 2017. «Specific expression of novel long non-coding RNAs in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia». *PLoS One*, **12**, e0174124.
 - [17] GARITANO-TROJAOLA, A., SAN JOSÉ-ENÉRIZ, E., EZPONDA, T., UNFRIED, J.P., CARRASCO-LEÓN, A., RAZQUIN, N. *et al.* 2018. «Deregulation of linc-PINT in acute lymphoblastic leukemia is implicated in abnormal proliferation of leukemic cells». *Oncotarget*, **9**, 12842.
 - [18] AFFINITO, O., PANE, K., SMALDONE, G., ORLANDELLA, F.M., MIRABELLI, P., BENEDUCE, G. *et al.* 2020. «lncRNAs-mRNAs Co-Expression Network Underlying Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Pilot Study». *Cancers*, **12**, 2489.
 - [19] CHEN, L., SHI, Y., LI, J., YANG, X., LI, R., ZHOU, X. *et al.* 2020. «LncRNA CDKN2B-AS1 contributes to tumorigenesis and chemoresistance in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia through miR-335-3p/TRAF5 axis». *Anti-Cancer Drugs*.
 - [20] LI, X., SONG, F. eta SUN, H. 2020. «Long non-coding RNA AWPPH interacts with ROCK2 and regulates the proliferation and apoptosis of cancer cells in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia». *Oncology Letters*, **20**, 1.
 - [21] YANG, T., JIN, X., LAN, J. eta WANG, W. 2019. «Long non-coding RNA SNHG16 has Tumor suppressing effect in acute lymphoblastic leukemia by inverse interaction on hsa-miR-124-3p». *IUBMB Life*, **71**, 134-142.
 - [22] ZHANG, L., XU, H.G. eta LU, C. 2014. «A novel long non-coding RNA T-ALL-R-LncR1 knockdown and Par-4 cooperate to induce cellular apoptosis in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells». *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 1373-1382.
 - [23] FANG, K., HAN, B.W., CHEN, Z.H., LIN, K.Y., ZENG, C.W., LI, X.J. *et al.* 2014. «A distinct set of long non-coding RNAs in childhood MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia: biology and epigenetic target». *Human Molecular Genetics*, **23**, 3278-3288.
 - [24] DURINCK, K., WALLAERT, A., VAN DE WALLE, I., VAN LOOCKE, W., VOLDERS, P.J., VANHAUWAERT, S. *et al.* 2014. «The Notch driven long non-coding RNA repertoire in T-cell acute lymphoblastic leukemia». *Haematologica*, **99**, 1808-1816.
 - [25] WANG, Y., WU, P., LIN, R., RONG, L., XUE, Y. eta FANG, Y. 2015. «LncRNA NALT interaction with NOTCH1 promoted cell proliferation in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia». *Scientific Reports*, **5**, 1-10.
 - [26] GHAZAVI, F., DE MOERLOOSE, B., VAN LOOCKE, W., WALLAERT, A., HELSMOORTELO, H.H., FERSTER, A. *et al.* 2016. «Unique long non-coding RNA expression signature in ETV6/RUNX1-driven B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia». *Oncotarget*, **7**, 73769-73780.

- [27] FERNANDO, T.R., CONTRERAS, J.R., ZAMPINI, M., RODRIGUEZ-MALAVE, N.I., ALBERTI, M.O., ANGUIANO, J. *et al.* 2017. «The lncRNA CASC15 regulates SOX4 expression in RUNX1-rearranged acute leukemia». *Molecular Cancer*, **16**, 1-15.
- [28] JAMES, A.R., SCHROEDER, M.P., NEUMANN, M., BASTIAN, L., ECKERT, C., GÖKBUGET, N. *et al.* 2019. «Long non-coding RNAs defining major subtypes of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia». *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, 1-16.
- [29] VERBOOM, K., VAN LOOCKE, W., VOLDERS, P.J., DECAESTEKER, B., COBOS, F.A., BORNSCHEIN, S. *et al.* 2018. «A comprehensive inventory of TLX1 controlled long non-coding RNAs in T-cell acute lymphoblastic leukemia through polyA+ and total RNA sequencing». *Haematologica*, **103**, e585.
- [30] NGOC, P.C.T., TAN, S.H., TAN, T.K., CHAN, M.M., LI, Z., YEOH, A.E. *et al.* 2018. «Identification of novel lncRNAs regulated by the TAL1 complex in T-cell acute lymphoblastic leukemia». *Leukemia*, **32**, 2138-2151.
- [31] DAS CHAGAS, P.F., DE SOUSA, G.R., KODAMA, M.H., DE BIAGI JUNIOR, C.A.O., YUNES, J.A., BRANDALISE, S.R. *et al.* 2020. «Ultraconserved long non-coding RNA uc. 112 is highly expressed in childhood T versus B-cell acute lymphoblastic leukemia». *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*.
- [32] GASIC, V., STANKOVIC, B., ZUKIC, B., JANIC, D., DOKMANOVIC, L., KRSTOVSKI, N. *et al.* 2019. «Expression pattern of long non-coding RNA growth arrest-specific 5 in the remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia». *Journal of Medical Biochemistry*, **38**, 292-298.
- [33] POUYANRAD, S., RAHGOZAR, S. eta GHODOUSI, E.S. 2019. «Dysregulation of miR-335-3p, targeted by NEAT1 and MALAT1 long non-coding RNAs, is associated with poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia». *Gene*, **692**, 35-43.
- [34] LIU, Q., MA, H., SUN, X., LIU, B., XIAO, Y., PAN, S. *et al.* 2019. «The regulatory ZFAS1/miR-150/ST6GAL1 crosstalk modulates sialylation of EGFR via PI3K/Akt pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia». *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, 1-15.

