

Kanserde Glikoliz Üzerine Uzun Kodlamayan RNA'ların Etkileri

Serkan Kapancık¹

Özet

Kanserli hücreler büyüme, çoğalma ve yayılma için özellikle glukoz metabolizmasını yeniden düzenlerler. Memelilerde glukoz metabolizmasının son ürünü laktat ya da mitokondride gerçekleşen solunum yoluyla glukozun tamamen oksidasyona uğraması sonucu elde edilen CO₂ olabilir. Kanserli dokularda oksijenin ve tam olarak işlevini yerine getiren mitokondri varlığında bile glukozun hücre içine alım hızı ile laktat üretiminde artış olmaktadır. Kanser ilerlemesine önemli bir katkıda bulunan bu olaya Warburg Etkisi adı verilmektedir. Glukoz metabolizması iki biyokimyasal süreç ile yürütülür. Bunlardan ilki glukoz alımı, ikincisi ise aerobik glikoliz ve pirüvatın laktata çevrilmesidir. Kanser hücrelerinde glukozun hücre içerisine alınmasında önemli bir artış olduğunu belirtmiştik. Bununla birlikte yukarıda da bahsettiğimiz gibi kanserin ayırt edici özelliği olan ve Warburg Etkisi olarak tanımlanan süreçle glikoliz yolunda düzensizleşme veya değişimler meydana gelmektedir. Glikoliz yolunda oluşan değişimlere uzun kodlamayan RNA'ların da aracılık ettiği bilinmektedir. Bu bölümde uzun kodlamayan RNA'ların glikoliz yolundaki değişimlere etkilerini yapılan çalışmaları ele alarak inceleyeceğiz.

Giriş

RNA'ların protein sentezindeki görevlerinin yanında birçok önemli hücresel fonksiyonlarının olduğu yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır. İnsan genomunun yaklaşık olarak %2-3'ünü mRNA'lar oluşturmaktadır. Genomun geriye kalan diğer büyük kısmı kodlamayan RNA'lar olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle, geçmiş yıllarda kodlamayan RNA'lar konusunda ilgi giderek artmıştır. Öncelikle, 200 nükleotidden küçük olarak ifade edilen kodlamayan RNA'ların keşfi üzerine bu RNA

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-3019-4275, serkankapancik@gmail.com

sınıfına odaklanılmış ve hücrel görevleri konusunda önemli bilgi sahibi olunmuştur. Son yıllarda, 200 nükleotidden büyük olarak ifade edilen uzun kodlamayan RNA 'lar konusunda bilimsel çalışmaların sayısı artmıştır. DNA dizileme teknolojilerindeki gelişime bağlı olarak çok sayıda uzun kodlamayan RNA tanımlanmıştır. NONCODE veritabanı üzerinde şüana kadar insanda 173112 uzun kodlamayan RNA transkripti ve 96411 uzun kodlamayan RNA geni tanımlanmıştır. Uzun kodlamayan RNA 'ların memeli kodlamayan transkriptomunun büyük bölümünü içermesinden dolayı hücrel öneminin büyük olabileceğine yönelik beklentinin yapılan çalışmalar sonucunda doğru olduğu gösterilmiştir. Uzun kodlamayan RNA 'ların birçok metabolik yolun düzenlenmesinde ve nörolojik hastalıklardan kansere kadar birçok hastalığın moleküler temelinde biyolojik rollerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu biyolojik rollerini epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzenlenmeler aracılığıyla gen ifade manipülasyonu yolu ile yaptıkları belirlenmiştir (1-5).

Kanserli hücreler büyüme, çoğalma ve yayılma için özellikle glukoz metabolizmasını yeniden düzenlerler. Glukozun metabolizmasında karbon bağları oksidasyon yoluyla yıkılarak ATP elde edilir. Bu süreç tüm memelilerin hayatlarını devam ettirmesi için hayati gerekliliğe sahiptir. Memelilerde glukoz metabolizmasının son ürünü laktat ya da mitokondride gerçekleşen solunum yoluyla glukozun tamamen oksidasyona uğraması sonucu elde edilen CO₂ olabilir. Kanserli dokularda oksijenin ve tam olarak işlevini yerine getiren mitokondri varlığında bile glukozun hücre içine alım hızı ile laktat üretiminde artış olmaktadır. Kanserli dokularda gerçekleşen ve kanserin ilerlemesine önemli bir katkıda bulunan bu olaya Warburg Etkisi adı verilmektedir (6).

Kanser hücrelerindeki hücre proliferasyonunda önemli rolünün olduğu bilinen glukoz metabolizması iki biyokimyasal süreç ile yürütülür. Bunlardan ilki glukoz alımı, ikincisi ise aerobik glikoliz ve piruvatın laktata çevrilmesidir. Kanser hücrelerinde glukozun hücre içerisine alınmasında önemli bir artış olmaktadır. Bununla birlikte yukarıda da bahsettiğimiz gibi kanserin ayırt edici özelliği olan ve Warburg Etkisi olarak tanımlanan süreçle glikoliz yolunda ise düzensizleşme veya değişmeler meydana gelmektedir. Glikoliz yolunda oluşan değişmelere uzun kodlamayan RNA 'ların da aracılık ettiği bilinmektedir (7,8). Bu bölümde uzun kodlamayan RNA 'ların glikoliz yolundaki değişmelere etkilerini başlıklar altında ele alarak inceleyeceğiz.

i) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla hegzokinaz 2 enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Glikoliz hızı farklı kanser türlerinde, farklı uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla hegzokinaz 2 enzimi üzerinden düzenlenebilmektedir. Örneğin, mesane kanseri hücrelerinde glikoliz uzun kodlamayan RNA UCA1 aracılığıyla desteklenmektedir. Uzun kodlamayan RNA UCA1 glikoliz hızını STAT3 'ü aktive edip microRNA143 'ü baskılamasının ardından mTOR 'un aktive olması ile birlikte hegzokinaz 2 aktivitesinin indüklenmesi aracılığıyla başarmaktadır (9).

Osteosarkoma'da ise uzun kodlamayan RNA PVT1 ifadesindeki artışın glikoliz hızı ile ilişkili olarak kanserin prognozunu kötü yönde etkilediği ortaya konulmuştur. Uzun kodlamayan RNA PVT1 'in ifadesindeki artış ile birlikte glukoz alımı, laktat üretimi ve hegzokinaz 2 'nin ifadesinde artış meydana gelmekte bu durum glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA PVT1'in hegzokinaz 2 ifadesindeki artışı nasıl sağladığına baktığımızda, bunu miR-497 'nin inhibisyonu aracılığıyla yaptığını ve bu yolla glukoz yıkımını ve laktat oluşumu indüklediğini görmekteyiz. Osteosarkoma'da artan glikoliz hızı hücre proliferasyonunun artışı ile ilişkilendirilmekte ve durum kötü hastalık prognozuna neden olmaktadır (10). Osteosarkoma 'da ayrıca uzun kodlamayan RNA TUG1 'in aşırı düzeyde ifadesi de glikoz tüketiminde artışa ve sonuç olarak laktat üretimine ve osteosarkoma hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA TUG1 bunu hegzokinaz 2 enziminin düzeyinde artışa aracılık ederek gerçekleştirmekte ve bu yolla glikolizin indüklenmesine neden olmaktadır (11).

Uzun kodlamayan RNA UCA1 'de yemek borusu kanserinde hegzokinaz 2 enzim düzeyinin artışına aracılık ederek glikolizi indükleyen bir diğer uzun kodlamayan RNA 'lardandır. UCA1'in artmış ifadesi yemek borusu kanserinde büyük tümör boyu, lenflere yayılım gibi kötü prognoza işaret etmekte ve glikoliz hızında da artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA UCA1 ifadesindeki artışın neden olduğu hegzokinaz 2 düzeyindeki artışa, miR-203 ifadesinde azalış sebep olmakta ve bu şekilde yemek borusu kanserinde glikoliz indüklenmektedir (12).

Kolorektal kanser, uzun kodlamayan RNA'ların glikoliz hızını hegzokinaz 2 enzimi üzerinden düzenlediği diğer kanser türlerinden biridir. Kolorektal kanser dokularında, uzun kodlamayan RNA KCNQ1OT1'in ifadesi artmakta ve bu artış kolorektal kanser hücrelerinin proliferasyonunda ve laktat oluşumunda artışa neden olmaktadır. Bu nedenle kolorektal kanserde hücre proliferasyonundaki artış aerobik glikolizin hızının artmasına

bağlanmaktadır. Uzun kodlamayan RNA KCNQ1OT1 'in glikolizi indükleme mekanizması ise hegzokinaz 2 'ye bağlanması aracılığıyla hegzokinaz 2 'nin yıkımına engel olması aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (13). Kolorektal kanser de glikolizi hegzokinaz 2 enzimi aracılığıyla düzenleyen bir diğer uzun kodlamayan RNA ise SLCC1 'dir. Uzun kodlamayan RNA SLCC1 ifadesinin kolorektal kanserde artışı ile birlikte hastalığın prognozu kötü yönde etkilenmekte ve glikoliz hızında artış olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SLCC1 bu süreci, mekanik olarak hegzokinaz 2 ifadesinde artışa neden olması aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Glikoliz hızının artışı diğer birçok kanser türünde olduğu gibi kolorektal kanserde de tümör büyümesine ve hastaların hayatta kalım sürelerinin kılmasına neden olmaktadır (14).

Endometriyal kanser dokularında da hegzokinaz 2 'nin yüksek olarak ifade edildiği ve bu durumun hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Hegzokinaz 2 'nin artan ifadesi EMT fenotiplerini aktifleyerek ERK1/2 sinyali aracılığıyla FAK 'ı aktive ederek endometriyal kanser hücrelerinde glikolizi indüklemektedir. Bununla birlikte miR-455, hegzokinaz 2 'nin mRNA 'sı ile etkileşmesi aracılığıyla ile hegzokinaz 2 'nin ifadesini inhibe etmektedir. Bu durum kanser hücre proliferasyonunu engelleyici yönde etkiye sahiptir. Uzun kodlamayan RNA DLEU2 'nin ifadesi endometriyal kanserde artmakta ve bu durum glikoliz hızında artışa neden olmakta ve hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir. Uzun kodlamayan RNA DLEU2 'in endometriyal kanser hücrelerinde glikolizi indüklemesi sürecini miR-455 ile bağlanması aracılığıyla hegzokinaz 2 ifadesini artırarak gerçekleştirmektedir (15). Endometriyal karsinomda uzun kodlamayan RNA SNHG16 'nın ifadesindeki artış da hegzokinaz 2 enzimi üzerinden glikolizin indüklenmesine ve hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SNHG16 'in glikoliz hızını indüklediği süreç, miR-490-3p ile mekanik olarak etkileşerek miR-490-3p 'nin hedef geni olan hegzokinaz 2 'nin düzeyinde artış ile gerçekleşmektedir (16).

Rahim ağzı kanserinde de uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla hegzokinaz üzerinden glikoliz hızı düzenlenmektedir. Örnek olarak uzun kodlamayan RNA UCA1 'in rahim ağzı kanseri dokularında ifadesi ile birlikte hücre proliferasyonu ve glikoliz hızı artmaktadır. Uzun kodlamayan RNA UCA1 'in glikoliz hızına etkisi miR-493-5p 'ye bağlanarak miR-493-5p 'nin ifadesini negatif yönde düzenlemesi ve bu durumun hegzokinaz 2 'nin ifadesinde artışa neden olması ile mümkün olmaktadır (17).

Uzun kodlamayan RNA PVT1 'in safra kesesi kanseri dokusundaki ifadesinde artış yönünde değişim meydana gelmektedir. Uzun kodlamayan RNA PVT1, miR-143 'yi düzenlemek aracılığıyla hegzokinaz 2 ifadesini

artırarak glikolizi indükleyebilmektedir. Uzun kodlamayan RNA PVT1 ifadesinin safra kesesi kanserinde artış gösterdiğinde, glikoliz hızında da paralel olarak artış meydana gelmekte ve bu durum hücre proliferasyonunda ve metastazda artışa neden olmaktadır (18). Uzun kodlamayan RNA CASC7 özofagus kanserli dokularında daha yüksek düzeyde ifade edilmekte ve durum hegzokinaz 2 enzimi üzerinden glikolizi indükleyerek hastalığın prognozuna kötü yönde etki yapmaktadır. Özofagus kanserinde de uzun kodlamayan RNA CASC7 'in ifadesi ile hegzokinaz 2 ifadesi ilişkilidir. miR-143-3p 'nin uzun kodlamayan RNA CASC7 ve hegzokinaz 2 'ye bağlanması aracılığıyla glikoliz regüle edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA CASC7 'nin özofagus kanserinde artmış ifadesi miR-143-3p/Hegzokinaz 2 eksenini yoluyla glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonuna neden olmakta ve bu durum hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir (19). Pankreas kanserinde ise uzun kodlamayan RNA LINC01448 hegzokinaz 2 'nin negatif olarak düzenleyicisi miR-505 'in ifadesini baskılamakta ve bu yolla glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonu ile metastazda artışa neden olmaktadır (20).

Akut miyeloid lösemide ise uzun kodlamayan RNA TUG1 'in ifadesinde artış meydana gelirken, miR-185 ifadesinde ise azalış meydana gelmektedir. Uzun kodlamayan RNA TUG1 'in ifadesinin transkripsiyon yolu ile baskılanması ve miR-185 ifadesinin indüklenmesi hücre proliferasyonunu, hegzokinaz 2 ifadesini, glukoz tüketimini ve dolayısıyla laktat üretimini baskılayarak apoptozu tetiklemektedir. Özetle, uzun kodlamayan RNA TUG1, akut miyeloid lösemide miR-185 'in ifadesini baskılayarak glikolizi hegzokinaz 2 enzimi üzerinden indüklemektedir (21).

Uzun kodlamayan RNA 'lar glikoliz hızını hegzokinaz 2 enzimin yanında laktat dehidrogenaz A 'yı da düzenleyerek değiştirebilmektedir. Örnek olarak, kolorektal kanserde, uzun kodlamayan RNA MEG3 glikoliz hızı ve laktat üretimini önemli ölçüde düzenleyebilmektedir. Uzun kodlamayan RNA MEG3 'ün ifadesindeki artış c-Myc 'nin yıkımının indüklenmesi aracılığıyla laktat dehidrogenaz A ve hegzokinaz 2 gibi glikoliz yolundaki önemli enzimlerin inhibe edilmesi ile glikolizi yavaşlatmaktadır (22). Uzun kodlamayan RNA DUXAP8, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yüksek oranda ifade edilmesine karşın, miR-409-3p ise düşük oranda ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA DUXAP8 'in ifadesindeki artış hücre proliferasyonunu, metastazı ve glikoliz hızını artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA DUXAP8, miR-409-3p 'yi düzenlemek aracılığıyla hegzokinaz 2 ve laktat dehidrogenaz A ifadesinde artışa neden olmakta, böylelikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinde glikoliz indüklenmektedir (23). Hipofiz tümöründe ise uzun kodlamayan RNA UCA1 ifadesinin arttığı ve bu durumun glikoliz hızının artışı ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Uzun

kodlamayan RNA UCA1 glikolizdeki hız artışını heksokinaz 2 ve laktat dehidrogenaz A 'nın ifadelerini arttırmak suretiyle gerçekleştirmektedir (24).

Yumurtalık kanserinde ise uzun kodlamayan RNA LINC00504 'ün ifadesindeki artış glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonunda artışa ve apoptoz hızında azalmaya neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA LINC00504, miR-1244 'ün ifadesini azaltıcı yönde regüle ederek heksokinaz 2 'nin yanında pirüvat kinaz M2 ve pirüvat dehidrogenaz kinaz 1 'in ifadesinde de artışa aracılık ederek yumurtalık kanserinde glikolizi indüklemektedir (25). Hepatoselüler karsinomada uzun kodlamayan RNA UPK1A-AS1 'in aşırı olarak ifade edilmesinin hem normoksik hem de hipoksik koşullarda glukoz tüketimini ve dolayısıyla laktat üretimini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Uzun kodlamayan RNA UPK1A-AS1 'in artan ifadesi HIF1A ifadesini stabilize ederek glikolizle ilişkili GLUT1, Heksokinaz 1, Heksokinaz 2 ve Fosfogliserat kinaz 1 'in ifadesini artırmak aracılığıyla glikolizi indüklemektedir (26). Uzun kodlamayan RNA 'lar hepatoselüler karsinomada olduğu gibi osteosarkomada da fosfogliserat kinaz 1 üzerinden de glikoliz hızını etkileyebilmektedir. Uzun kodlamayan RNA HCG18 ifadesi osteosarkomada artış göstermektedir. Uzun kodlamayan RNA HCG18 ifadesindeki artış ile birlikte, mekanik olarak miR-365a-3p ile etkileşerek fosfogliserat kinaz 1 ifadesini artırmak aracılığıyla glikoliz hızını ve hücre proliferasyonunu artırmaktadır (27).

ii) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla laktat dehidrogenaz A enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Laktat dehidrogenaz A enziminin uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla regüle edilmesi yoluyla da glikoliz hızı düzenlenmektedir. Örneğin, üçlü negatif meme kanserinde uzun kodlamayan RNA LINC01605 'in aşırı olarak ifade edilmesi laktat dehidrogenaz A 'yı aktif ederek glikoliz hızının yanında hücre proliferasyonunu ve metastazı önemli ölçüde artırmaktadır. Üçlü negatif meme kanseri ksenograft fare modelinde uzun kodlamayan RNA LINC01605 'in susturulması tümörü ve hücre göçünü baskılamaya aracılık etmektedir (28).

Uzun kodlamayan RNA LINC00671 ise papiller tiroit kanserinde laktat dehidrogenaz A 'nın ifadesini aşağı yönde düzenlemektedir. Bu durum glikoliz hızını baskılamak aracılığıyla iyi klinik sonuçlara neden olmaktadır. Fakat, papiller tiroit kanserinde uzun kodlamayan RNA LINC00671 ifade düzeyindeki azalma yüksek glikoliz hızı sonrası hücre proliferasyonu ve metastazda artış ile sonuçlanmaktadır (29). Yine, uzun kodlamayan RNA DIO3OS 'un meme kanserinde artan ifadesi laktat dehidrogenaz A üzerinden

glikoliz hızında artışa ve hastalığın prognozunda kötüleşmeye neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA DIO3OS bu süreci, meme kanserinde laktat dehidrogenaz A 'nın mRNA 'sını stabilize etmesinin ardından laktat dehidrogenaz A düzeyini artırması aracılığıyla gerçekleştirmektedir (30).

Uzun kodlamayan RNA CASC8 'in ifadesi mesane kanserlerinde önemli ölçüde azalmaktadır. Uzun kodlamayan RNA CASC8 'in ifadesindeki artış mesane kanserinde hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Ayrıca, uzun kodlamayan RNA CASC8 fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1) ile mekanik olarak etkileşerek mesane kanseri hücrelerinde glikoliz hızını yavaşlatmaktadır. Uzun kodlamayan RNA CASC8 'in mekanik olarak FGFR1 ile bağlanması, pirüvattan laktat oluşumunu baskılayan FGFR1 aracılı olarak laktat dehidrogenaz A fosforilasyonunu inhibe etmektedir. Bu sebeple, mesane kanserinde uzun kodlamayan RNA CASC8 ifadesindeki azalış maalesef glikolizin indüklenmesine ve hücre proliferasyonuna sebebiyet vermektedir (31).

Uzun kodlamayan RNA SNHG7 meme kanseri dokularında ve meme kanseri hücre hatlarında yüksek oranda ifade edilmekte, bu durum hücre proliferasyonunda ve glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SNHG7 'nin glikoliz hızındaki artışı miR-34a-5p 'yi regüle etmesinin sonucu olarak laktat dehidrogenaz A 'nın ifadesini artırması aracılığıyla gerçekleştirmektedir (32). Laktat dehidrogenaz A ile etkileşime girebilen bir diğer uzun kodlamayan RNA olan CRYBG3 'in ifadesi akciğer kanseri hastalarının kanserli dokularında ve in vitro olarak akciğer kanseri hücre hatlarında artmakta ve ifadesindeki bu artış ile laktat dehidrogenaz A ifadesinde de artış meydana gelmektedir. Bu durum, akciğer kanserinde glikoliz akışını hızlandırmakta ve laktat üretimini artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA CRYBG3 'ün ifadesindeki artış glikolizi indükleyerek akciğer kanserinde hücre proliferasyonunu arttırıcı yönde etki yapmaktadır (33).

Karaciğer kanserinde de uzun kodlamayan RNA HULC ifadesi ve glikoliz hızı artmaktadır. Uzun kodlamayan RNA HULC doğrudan iki glikolitik enzimden olan laktat dehidrogenaz A ve pirüvat kinaz M2 'ye bağlanmakta ve bu bağlanmanın ardından fibroblast büyüme faktörü reseptörü tip 1 'in (FGFR1) bu iki enzime karşı ilgisi artarak bu iki enzimin yüksek fosforilasyonuna yol açmakta ve bu şekilde glikoliz hızı indüklenmektedir (34).

Uzun kodlamayan RNA glikoLINC 'in ise laktat dehidrogenaz ile birlikte dört glikolitik enzim olan fosfogliserat kinaz 1, fosfogliserat mutaz 1, enolaz 1 ve pirüvat kinaz M2 arasında metabolon oluşumunda omurga görevi görek

glikolitik akışını dolayısıyla ATP üretimini artırmakta ve serin yoksunluğu altında hücrenin hayatta kalmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, uzun kodlamayan RNA glikoLINC 'ın kanser hücrelerindeki ifadesinin artışı serin aminoasitinden yoksun olarak beslenen ksenograft fare modelinde ise tümör büyümesini indüklemektedir (35). Uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla enolaz enzimi üzerinden glikoliz hızının düzenlendiği farklı bir kanser türü ise meme kanseridir. Meme kanserinde, uzun kodlamayan RNA ANRIL, miR-125a 'yı regüle etmek aracılığıyla enolaz enzim aktive artışı ile glikoliz hızını artırmakta, bu durum kemoterapi ilaçlarına karşı gelişen ilaç direncine neden olmaktadır (36).

iii) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Uzun kodlamayan RNA YIYA meme kanseri hücrelerinde glikolizi indükleyerek hücre proliferasyonunu artırmakta ve böylelikle de tümör büyümesine neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA YIYA 'nın glikolizi indükleme süreci fruktoz bifosfat enzimi 'in siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6) 'ya bağlı olarak fosforilasyonu ile ilişkilidir. Meme kanseri hücrelerinde bu durum, glukoz 6-fosfatın fruktoz-2,6-bifosfat/fruktoz-1,6-bifosfat akışını hızlanmaktadır. Uzun kodlamayan RNA YIYA 'nın susturulması ile beklendiği şekilde glikoliz manipülasyonu engellenerek hücre proliferasyonu azalmaktadır (37).

Yumurtalık kanserinde ise uzun kodlamayan RNA LINC00092 'nin ifade edilmesinde artış meydana gelmektedir. İfadesinde artış olan uzun kodlamayan RNA LINC00092 glikolitik bir enzim olan fruktoz-2,6-bifosfat enzimi 'a bağlanarak glikolizi manipüle etmektedir (38). Uzun kodlamayan RNA LINC01572 'nin hepatoselüler karsinomda artmış ifadesi ile hastaların hayatlarında kısımla ve kan HbA1c seviyesindeki artış paralellik göstermektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC01572, miR-195-5p'yi regüle ederek 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat enzim seviyelerinde artışa neden olmakta, böylelikle glikoliz hızında artış meydana gelmektedir (39).

Uzun kodlamayan RNA Actin Gamma 1 Pseudogene özofagus skuamöz hücreli karsinomda glikolizi ve dolayısıyla hücre proliferasyonunu artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA Aktin Gamma 1 Pseudogene 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat enzimi 'ne bağlanarak enzimi stabilize eder. Bu şekilde, 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat enzimi 'nin yıkımının engellenmesi ile düzeyindeki artış glikoliz akışını aktive etmektedir.

Böylelikle hücre döngüsü ileri yönde aktive olmakta ve hücre proliferasyonu artış göstermektedir (40). Uzun kodlamayan RNA MSC-AS1 'in ifadesi de mide kanserinde artmakta, bu durum hastalığın prognozunda kötüleşmeye, hücre proliferasyonuna ve glukoz tüketiminde artış sonucu pirüvat ile laktat üretiminde artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA MSC-AS1 'in glikolizi indüklemeye mekanizması ise 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 3 ifadesini regüle etmesi aracılığıyla mümkün olmakta, bu durum hücre proliferasyonunda artış ile sonuçlanmaktadır (41). Uzun kodlamayan RNA FIRRE 'nin, hepatoselüler karsinom dokularında artan ifadesi de hücre proliferasyonuna ve glikolizin hızlanmasına neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA FIRRE 'nin hepatoselüler karsinom hücrelerinde glikolizi indüklemeye süreci glikolik enzim 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 4 ifadesini artırması aracılığıyla gerçekleşmektedir. 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 4 enzim ifadesindeki artış hepatoselüler karsinomada glikolizin indüklenmesi nedeniyle kötü prognoza neden olmaktadır (42).

Bununla birlikte, uzun kodlamayan RNA seruloplazmin de yumurtalık kanseri hastalarında yüksek oranda ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA seruloplazminin susturulması kanser hücrelerinde apoptozu artırarak hücre proliferasyonunu engellemekte ve glikolizi azaltmaktadır. Yumurtalık kanserli ksenograft fare modelinde, uzun kodlamayan RNA seruloplazminin STAT1 ve RNA polimeraz II arasındaki bağlanmaya aracılık ederek glukoz-6-fosfat izomeraz gibi genlerin ifadelerini artırması yoluyla glikolizi hızlandırdığı belirlenmiştir (43).

iv) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla pirüvat kinaz enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Uzun kodlamayan RNA 'lar farklı kanser türlerinde pirüvat kinaz enzimi üzerinden de glikoliz hızını düzenleyebilmektedir. Burada ilk olarak uzun kodlamayan RNA CTSLP8 'den bahsedeceğiz. Uzun kodlamayan RNA CTSLP8 yumurtalık kanserinde kemoterapiye dirençli tümör dokularında yüksek oranda ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA CTSLP8, pirüvat kinaz 'ın c-Myc 'nin promotör bölgesine bağlanmasını kolaylaştırarak c-Myc ifadesinde artışına neden olmakta, bu yolla glikoliz hızını artırmaktadır (44).

Uzun kodlamayan RNA BCYRN1 'in de küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ve hücrelerinde ifadesi artmakta ve bu yolla glikoliz indüklenmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinde artan uzun kodlamayan RNA BCYRN1 'in ifadesi pirüvat kinaz M1/2 ifadesini artırıcı yönde düzenleyerek glikoliz akışını hızlandırmaktadır (45). Uzun

kodlamayan RNA NPSR1-AS1 ise karaciğer kanserinde yüksek oranda ifade edilerek hücre proliferasyonunu ve glikoliz hızını indüklemektedir. Uzun kodlamayan RNA NPSR1-AS1 'in karaciğer kanseri hücrelerindeki artan ifadesi p-ERK1/2 ve pirüvat kinaz M2 seviyelerini artırmaktadır. Uzun kodlamayan RNA NPSR1-AS1 'in susturulması ile karaciğer kanseri hücrelerinde MAPK/ERK yolunun aktivasyonunu indükleyen hipoksi ortadan kalkmakta ve bu durum glikoliz hızında düşüğe neden olmaktadır. Bu nedenle, uzun kodlamayan RNA NPSR1-AS1 'in MAPK/ERK yolunu düzenleyerek karaciğer kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu ve glikolizi teşvik ettiği düşünülmektedir (46). Uzun kodlamayan RNA LINC00551 farklı olarak, pirüvat kinaz M2 enzimi üzerinden akciğer adenokarsinomda glikolizi baskılamaktadır. Fakat, akciğer adenokarsinomda ifadesinin azalması glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA LINC00551, glikolizde önemli anahtar enzimlerden olan pirüvat kinaz M2 'nin c-Myc aracılığıyla transkripsiyonunu bozarak glikolizi inhibe etmektedir (47).

Akciğer adenokarsinomda uzun kodlamayan RNA HOXA11-AS 'ın artmış ifadesi ise hücre proliferasyonunda ve glikoliz hızında artışa aracılık ederek hastalığın kötü bir prognoza sahip olmasına neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA HOXA11-AS, hücre proliferasyonu ve glikolizi baskılayan miR-148b-3p 'ye mekanik olarak bağlanarak pirüvat kinaz M2 ifadesinde artışa aracılık etmek de ve bu yolla akciğer adenokarsinom hücrelerinde glikoliz indüklenmektedir (48). Hepatoselüler kanserde de uzun kodlamayan RNA SNHG1 ifadesi ve glikoliz hızında artış meydana gelmekte ve bu durum hastalığın kötü prognozuna aracılık etmektedir. E2F1, uzun kodlamayan RNA SNHG1 'in promotör bölgesine bağlanarak transkripsiyonunu aktifleştirmekte, uzun kodlamayan RNA SNHG1 ise miR-326 aracılığıyla pirüvat kinaz M2 'nin ifadesinde artışa neden olarak glikolizi indüklemekte ve hücre proliferasyonuna neden olmaktadır (49). Uzun kodlamayan RNA LINC00689 'ın gliomada artan ifadesi hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemekte ve yüksek tümör boyu ile ilişkilendirilmektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC00689 'ın gliomada ifadesinin transfeksiyon işlemi ile baskılanmasının ardından hücre proliferasyonu azalmakta, metastaz engellenmekte ve glikoliz hızında belirgin şekilde düşüş meydana gelmektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC00689 'ın glikolizi indükleme sürecinin mekanizmasına baktığımızda, mekanik olarak etkileşime girdiği miR-338-3p 'yi regüle etmesi aracılığıyla pirüvat kinaz M2 ifadesini artırmakta ve bu şekilde glikolizi indükleyebilmektedir (50).

v) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla pirüvat dehidrogenaz kinaz enzimi üzerinden düzenlenmesi:

Uzun kodlamayan RNA 'lar farklı kanser türlerinde pirüvat dehidrogenaz kinaz enzimi aracılığıyla da glikolizin hızını düzenleyebilmektedir. Glikoliz hızını pirüvat dehidrogenaz üzerinden düzenleyen uzun kodlamayan RNA 'lara ilk örnek olarak SPRY4-IT1 verilebilir. Uzun kodlamayan RNA SPRY4-IT1 'in ifadesi kolorektal kanserli hücrelerde ve tümör dokularında artmakta, bu durum hastalığın kötü prognozu ve artan glikoliz hızı ile ilişkilendirilmektedir. Uzun kodlamayan RNA SPRY4-IT1 'in ifadesindeki artış pirüvat dehidrogenaz kinaz 1 düzeyinde artışa aracılık ederek glikolizi indüklemekte bu yolla hücre proliferasyonunda artışa neden olmaktadır (51).

Uzun kodlamayan RNA LINC00243 'ün ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ifadesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Uzun kodlamayan RNA LINC00243 'ün susturulmasının ardından küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonu ve glikoliz hızı belirgin oranda azalmıştır. Uzun kodlamayan RNA LINC00243 glikoliz hızını miR-507 regüle etmek aracılığıyla pirüvat dehidrogenaz kinaz 4 enziminin ifadesini artırmak yoluyla indüklemektedir. Glikolizin bu şekilde indüklenmesinin ardından küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre proliferasyonunda önemli oranda artış meydana gelmektedir (52).

vi) Glikoliz hızının uzun kodlamayan RNA 'lar aracılığıyla GLUT1 üzerinden düzenlenmesi:

GLUT1 'in aracılık ettiği hücre içerisine glukoz alım hızındaki değişimle ile glikoliz hızının düzenlenmesi konusunda da uzun kodlamayan RNA 'ların önemli rolleri vardır. Bu uzun kodlamayan RNA 'lara ilk örnek LINC00346 'dir. Uzun kodlamayan RNA LINC00346 meme kanseri hücrelerinde aşırı ifade edilmekte iken miR-148a/b ise düşük seviyede ifade edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA LINC00346 'nın ifadesindeki artış miR-148a/b ifadesindeki azalışa neden olmakta ve bu durum GLUT1 düzeyinde artış aracılığıyla glikolizi ve hücre proliferasyonunu indüklemektedir (53). Özofagus skuamöz hücreli karsinom dokularında ve hücrelerinde ise aşırı olarak ifade edilen uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 in vitro ve in vivo olarak hücre proliferasyonuna apoptozu engellemek aracılığıyla neden olmaktadır. Ayrıca glikoliz hızında artışa da yol açmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 bu süreci GLUT1 ifadesinde azalmaya aracılık eden miR-378a-3p 'yi yıkım yönünde düzenlemesinin ardından GLUT1 'in ifadesini artırarak gerçekleştirilmektedir. MiR-378a-3p 'in glikoliz hızını

baskılması ile apoptozu indüklemek aracılığıyla hücre proliferasyonunu ve metaztası inhibe ettiği bilinmektedir (54).

Uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 'in ifadesi hepatoselüler karsinomada azalmaktadır. Uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 özofagus skuamöz karsinomadan farklı olarak hepatoselüler karsinomada GLUT1 ifadesini baskılayarak glikoliz hızını düşürmektedir. Hepatoselüler karsinomada uzun kodlamayan RNA SLC2A1-AS1 'in ifadesindeki azalış GLUT1 ifadesindeki artış aracılığıyla glikoliz hızında, hücre proliferasyonunda ve metastaz da artışa neden olmaktadır (55). Oral skuamöz hücreli karsinomda tersi olarak uzun kodlamayan RNA-p23154 ifadesinin artması GLUT1 ifadesinde artışa aracılık ederek glikolizi indüklemektedir. Bu durum hücre proliferasyonu ve hücre göçünü desteklemektedir. Uzun kodlamayan RNA-p23154, GLUT1 ifadesini baskılayan miR-378a-3p 'nin promotör bölgesine bağlanarak miR-378a-3p transkripsiyonunu inhibe etmekte ve bu şekilde GLUT1 seviyesinin artışı sonucu glikoliz hızının artışına neden olmaktadır (56).

Kanserde hipoksi ile glikoliz hızı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Glikoliz yolundaki anahtar enzimlere ek olarak, uzun kodlamayan RNA 'lar hipoksi ile ilişkili faktörlere etki ederek de glikolizin hızını düzenleyebilmektedirler. Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) 'in kanser hücrelerinde glukoz metabolizmasını düzenleyici bir molekül olduğu bilinmektedir. HIF-1 a anti-sens uzun kodlamayan RNA ise HIF-1 aracılığıyla pirüvat kinaz 2 üzerinden glikolizi hızlandırmaktadır. HIF-1 a anti-sens uzun kodlamayan RNA 'nın artmış ifadesi meme kanseri hastalığının prognozunu kötü yönde etkilemektedir (57). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ise uzun kodlamayan RNA HOTTIP ifadesinde artış meydana gelmektedir. Kanserde ortaya çıkan hipoksi durumunda küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinde glikoliz ile birlikte uzun kodlamayan RNA HOTTIP ifadesi de artmaktadır. Uzun kodlamayan RNA HOTTIP ifadesinin engellenmesi hipoksinin neden olduğu glikolizi baskılamaktadır (58).

Son olarak, glikolizdeki anahtar enzimlerden hariç olarak başka moleküller üzerinden glikolizi düzenleyen uzun kodlamayan RNA 'lara değinecek olursak, bunlardan ilki FGF13-AS1 dir. Uzun kodlamayan RNA FGF13-AS1 'in meme kanserinde ifadesi azalmaktadır. Bu durum meme kanserinin kötü prognozu ile yakından ilişkilidir. Uzun kodlamayan RNA FGF13-AS1 glikolizi engellemek aracılığıyla meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü azaltmaktadır. Uzun kodlamayan RNA FGF13-AS1 insülin benzeri büyüme faktörü 2 'ye bağlanması aracılığıyla c-Myc mRNA'nın yarı ömrünü azaltması sonrasında glikoliz hızını manipüle ederek bu süreci

gerçekleştirmektedir (59). Multipil myelomada uzun kodlamayan RNA MALAT1 'in ifadesi artmakta, miR-1271-5p 'nin ifadesi ise azalmaktadır. Uzun kodlamayan RNA MALAT1 ifadesinin bu hücrelerde baskılanması apoptozu hızlandırırken hücre proliferasyonunu ve glikolizi azaltmaktadır. Uzun kodlamayan RNA MALAT1 glikoliz hızındaki bu manipülasyonu, miR-1271-5p/SOX13 eksenini aracılığıyla gerçekleştirmektedir (60). Uzun kodlamayan RNA NORAD 'da küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında ve hücrelerinde yüksek oranda ifade edilmekte, bu durum hücre proliferasyonunda ve glikoliz hızında artışa neden olmaktadır. Uzun kodlamayan RNA NORAD bu süreci miR-136-5p 'nin işlevini baskılaması aracılığıyla gerçekleştirmektedir (61).

KAYNAKLAR

1. Dinger, M. E., Pang, K. C., Mercer, T. R., & Mattick, J. S. (2008). Differentiating protein-coding and noncoding RNA: challenges and ambiguities. *PLoS computational biology*, 4(11), e1000176.
2. NONCODE. "Statistics". <http://www.noncode.org/analysis.php>", Son erişim tarihi: 1 Mart 2023.
3. Luo, Q., & Chen, Y. (2016). Long noncoding RNAs and Alzheimer's disease. *Clinical interventions in aging*, 867-872.
4. Bhan, A., Soleimani, M., & Mandal, S. S. (2017). Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm. *Cancer research*, 77(15), 3965-3981.
5. Wang, K. C., & Chang, H. Y. (2011). Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular cell*, 43(6), 904-914.
6. Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends in biochemical sciences*, 41(3), 211-218.
7. Ganapathy-Kanniappan, S., & Geschwind, J. F. H. (2013). Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects. *Molecular cancer*, 12(1), 1-11.
8. Shi, J., Zhang, Y., Qin, B., Wang, Y., & Zhu, X. (2019). Long non-coding RNA LINC00174 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-152-3p/SLC2A1 axis in glioma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 1-12.
9. Li, Z., Li, X., Wu, S., Xue, M., & Chen, W. (2014). Long non-coding RNA UCA1 promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway. *Cancer science*, 105(8), 951-955.
10. Song, J., Wu, X., Liu, F., Li, M., Sun, Y., Wang, Y., ... & Ma, X. (2017). Long non-coding RNA PVT1 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-497/HK2 axis in osteosarcoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 490(2), 217-224.
11. Han, X., Yang, Y., Sun, Y., Qin, L., & Yang, Y. (2018). LncRNA TUG1 affects cell viability by regulating glycolysis in osteosarcoma cells. *Gene*, 674, 87-92.
12. Liu, H. E., Shi, H. H., & Luo, X. J. (2020). Upregulated long noncoding RNA UCA1 enhances Warburg effect via miR-203/HK2 Axis in esophageal cancer. *Journal of Oncology*, 2020.
13. Chen, C., Wei, M., Wang, C., Sun, D., Liu, P., Zhong, X., & Yu, W. (2020). Long noncoding RNA KCNQ1OT1 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing aerobic glycolysis via hexokinase-2. *Aging (albany NY)*, 12(12), 11685.

14. Yan, T., Shen, C., Jiang, P., Yu, C., Guo, F., Tian, X., ... & Fang, J. Y. (2021). Risk SNP-induced lncRNA-SLCC1 drives colorectal cancer through activating glycolysis signaling. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 70.
15. Dong, P., Xiong, Y., Konno, Y., Ihira, K., Kobayashi, N., Yue, J., & Watari, H. (2021). Long non-coding RNA DLEU2 drives EMT and glycolysis in endometrial cancer through HK2 by competitively binding with miR-455 and by modulating the EZH2/miR-181a pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), 1-16.
16. Zhang, G., Ma, A., Jin, Y., Pan, G., & Wang, C. (2019). LncRNA SNHG16 induced by TFAP2A modulates glycolysis and proliferation of endometrial carcinoma through miR-490-3p/HK2 axis. *American Journal of Translational Research*, 11(11), 7137.
17. Wu, F., Zhou, D., Cui, Y., Shen, G., Li, Y., & Wei, F. (2018). Long non-coding RNA UCA1 modulates the glycolysis of cervical cancer cells by miR-493-5p/HK2. *International journal of clinical and experimental pathology*, 11(8), 3943.
18. Chen, J., Yu, Y., Li, H., Hu, Q., Chen, X., He, Y., ... & Sun, R. (2019). Long non-coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR-143/HK2 axis in gallbladder cancer. *Molecular cancer*, 18, 1-16.
19. Sun, W., Wang, D., Zu, Y., & Deng, Y. (2022). Long noncoding RNA CASC7 is a novel regulator of glycolysis in oesophageal cancer via a miR-143-3p-mediated HK2 signalling pathway. *Cell Death Discovery*, 8(1), 231.
20. Xu, Z., Zhang, D., Zhang, Z., Luo, W., Shi, R., Yao, J., ... & Liao, B. (2021). MicroRNA-505, suppressed by oncogenic long non-coding RNA LINC01448, acts as a novel suppressor of glycolysis and tumor progression through inhibiting HK2 expression in pancreatic cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 625056.
21. Zhang, W., Liu, Y., Zhang, J., & Zheng, N. (2020). Long non-coding RNA taurine upregulated gene 1 targets miR-185 to regulate cell proliferation and glycolysis in acute myeloid leukemia cells in vitro. *OncoTargets and therapy*, 13, 7887.
22. Zuo, S., Wu, L., Wang, Y., & Yuan, X. (2020). Long non-coding RNA MEG3 activated by vitamin D suppresses glycolysis in colorectal cancer via promoting c-Myc degradation. *Frontiers in oncology*, 10, 274.
23. Yin, D., Hua, L., Wang, J., Liu, Y., & Li, X. (2020). Long non-coding RNA DUXAP8 facilitates cell viability, migration, and glycolysis in non-small-cell lung cancer via regulating HK2 and LDHA by inhibition of miR-409-3p. *OncoTargets and therapy*, 13, 7111.

24. Liu, G., Wang, L., & Li, Y. (2020). Inhibition of lncRNA-UCA1 suppresses pituitary cancer cell growth and prolactin (PRL) secretion via attenuating glycolysis pathway. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-A-nimal*, 56, 642-649.
25. Liu, Y., He, X., Chen, Y., & Cao, D. (2020). Long non-coding RNA LINC00504 regulates the Warburg effect in ovarian cancer through inhibition of miR-1244. *Molecular and cellular biochemistry*, 464, 39-50.
26. Zhang, D., Zou, X., Song, Y., & Wu, D. (2021). Long non-coding RNA UPK1A-AS1 promotes glycolysis in hepatocellular carcinoma cells via stabilization of HIF-1 α . *Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, 41(2), 193-199.
27. Pan, X., Guo, J., Liu, C., Pan, Z., Yang, Z., Yao, X., & Yuan, J. (2022). LncRNA HCG18 promotes osteosarcoma growth by enhanced aerobic glycolysis via the miR-365a-3p/PGK1 axis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27(1), 5.
28. Wang, W., He, X., Wang, Y., Liu, H., Zhang, F., Wu, Z., ... & Chen, D. (2022). LINC01605 promotes aerobic glycolysis through lactate dehydrogenase A in triple-negative breast cancer. *Cancer Science*, 113(8), 2484.
29. Huo, N., Cong, R., Sun, Z. J., Li, W. C., Zhu, X., Xue, C. Y., ... & Xu, X. J. (2021). STAT3/LINC00671 axis regulates papillary thyroid tumor growth and metastasis via LDHA-mediated glycolysis. *Cell death & disease*, 12(9), 799.
30. Chen, X., Luo, R., Zhang, Y., Ye, S., Zeng, X., Liu, J., ... & Song, E. (2022). Long noncoding RNA DIO3OS induces glycolytic-dominant metabolic reprogramming to promote aromatase inhibitor resistance in breast cancer. *Nature Communications*, 13(1), 7160.
31. Hu, R., Zhong, P., Xiong, L., & Duan, L. (2017). Long noncoding RNA cancer susceptibility candidate 8 suppresses the proliferation of bladder cancer cells via regulating glycolysis. *DNA and cell biology*, 36(9), 767-774.
32. Zhang, L., Fu, Y., & Guo, H. (2019). c-Myc-induced long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 7 regulates glycolysis in breast cancer. *Journal of breast cancer*, 22(4), 533-547.
33. Chen, H., Pei, H., Hu, W., Ma, J., Zhang, J., Mao, W., ... & Zhou, G. (2018). Long non-coding RNA CRYBG3 regulates glycolysis of lung cancer cells by interacting with lactate dehydrogenase A. *Journal of Cancer*, 9(14), 2580.
34. Wang, C., Li, Y., Yan, S., Wang, H., Shao, X., Xiao, M., ... & Zhang, N. (2020). Interactome analysis reveals that lncRNA HULC promotes aerobic glycolysis through LDHA and PKM2. *Nature communications*, 11(1), 3162.

35. Zhu, Y., Jin, L., Shi, R., Li, J., Wang, Y., Zhang, L., ... & Wu, M. (2022). The long noncoding RNA glycoLINC assembles a lower glycolytic metabolon to promote glycolysis. *Molecular Cell*, 82(3), 542-554.
36. Ma, J., Zhao, W., Zhang, H., Chu, Z., Liu, H., Fang, X., & Tang, D. (2022). Long non-coding RNA ANRIL promotes chemoresistance in triple-negative breast cancer via enhancing aerobic glycolysis. *Life Sciences*, 306, 120810.
37. Xing, Z., Zhang, Y., Liang, K., Yan, L., Xiang, Y., Li, C., ... & Lin, C. (2018). Expression of long noncoding RNA YIYA promotes glycolysis in breast cancer. *Cancer research*, 78(16), 4524-4532.
38. Zhao, L., Ji, G., Le, X., Wang, C., Xu, L., Feng, M., ... & Zhou, S. (2017). Long noncoding RNA LINC00092 acts in cancer-associated fibroblasts to drive glycolysis and progression of ovarian cancer. *Cancer research*, 77(6), 1369-1382.
39. Lai, S., Quan, Z., Hao, Y., Liu, J., Wang, Z., Dai, L., ... & Tang, B. (2021). Long Non-Coding RNA LINC01572 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression via Sponging miR-195-5p to Enhance PFKFB4-Mediated Glycolysis and PI3K/AKT Activation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 783088.
40. Liu, J., Liu, Z. X., Wu, Q. N., Lu, Y. X., Wong, C. W., Miao, L., ... & Ju, H. Q. (2020). Long noncoding RNA AGPG regulates PFKFB3-mediated tumor glycolytic reprogramming. *Nature communications*, 11(1), 1507.
41. Jin, X., Qiao, L., Fan, H., Liao, C., Zheng, J., Wang, W., ... & Zhao, W. (2021). Long non-coding RNA MSC-AS1 facilitates the proliferation and glycolysis of gastric cancer cells by regulating PFKFB3 expression. *International journal of medical sciences*, 18(2), 546.
42. Shen, C., Ding, L., Mo, H., Liu, R., Xu, Q., & Tu, K. (2021). Long non-coding RNA FIRRE contributes to the proliferation and glycolysis of hepatocellular carcinoma cells by enhancing PFKFB4 expression. *Journal of Cancer*, 12(13), 4099.
43. Rupaimoole, R., Lee, J., Haemmerle, M., Ling, H., Previs, R. A., Pradeep, S., ... & Sood, A. K. (2015). Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis. *Cell reports*, 13(11), 2395-2402.
44. Li, X., Zhang, Y., Wang, X., Lin, F., Cheng, X., Wang, Z., & Wang, X. (2021). Long non-coding RNA CTSLP8 mediates ovarian cancer progression and chemotherapy resistance by modulating cellular glycolysis and regulating c-Myc expression through PKM2. *Cell Biology and Toxicology*, 1-19.
45. Lang, N., Wang, C., Zhao, J., Shi, F., Wu, T., & Cao, H. (2020). Long non-coding RNA BCYRN1 promotes glycolysis and tumor progression

- by regulating the miR-149/PKM2 axis in non-small-cell lung cancer. *Molecular Medicine Reports*, 21(3), 1509-1516.
46. He, H., Chen, T., Mo, H., Chen, S., Liu, Q., & Guo, C. (2020). Hypoxia-inducible long noncoding RNA NPSR1-AS1 promotes the proliferation and glycolysis of hepatocellular carcinoma cells by regulating the MAPK/ERK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 533(4), 886-892.
 47. Wang, L., Wang, H., Wu, B., Zhang, C., Yu, H., Li, X., ... & Yang, J. (2020). Long noncoding RNA LINC00551 suppresses glycolysis and tumor progression by regulating c-Myc-mediated PKM2 expression in lung adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*, 13, 11459.
 48. Chen, W., Li, X., Du, B., Cui, Y., Ma, Y., & Li, Y. (2022). The long non-coding RNA HOXA11-AS promotes lung adenocarcinoma proliferation and glycolysis via the micro RNA-148b-3p/PKM2 axis. *Cancer Medicine*.
 49. Wang, Y., Yang, F., Peng, Q., Mei, K., He, H., & Yang, Q. (2022). Long non-coding RNA SNHG1 activates glycolysis to promote hepatocellular cancer progression through the miR-326/PKM2 axis. *The Journal of Gene Medicine*, 24(8), e3440.
 50. Liu, X., Zhu, Q., Guo, Y., Xiao, Z., Hu, L., & Xu, Q. (2019). LncRNA LINC00689 promotes the growth, metastasis and glycolysis of glioma cells by targeting miR-338-3p/PKM2 axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, 109069.
 51. Liu, S., Huang, F., Ye, Q., Li, Y., Chen, J., & Huang, H. (2020). SPRY4-IT1 promotes survival of colorectal cancer cells through regulating PDK1-mediated glycolysis. *Animal Cells and Systems*, 24(4), 220-227.
 52. Feng, X., & Yang, S. (2020). Long non-coding RNA LINC00243 promotes proliferation and glycolysis in non-small cell lung cancer cells by positively regulating PDK4 through sponging miR-507. *Molecular and cellular biochemistry*, 463(1-2), 127-136.
 53. Li, Y., Li, H., Wang, W., Yu, X., & Xu, Q. (2020). LINC00346 regulates glycolysis by modulation of glucose transporter 1 in breast cancer cells. *Molecular and cellular probes*, 54, 101667.
 54. Liu, H., Zhang, Q., Song, Y., Hao, Y., Cui, Y., Zhang, X., ... & Fan, T. (2021). Long non-coding RNA SLC2A1-AS1 induced by GLI3 promotes aerobic glycolysis and progression in esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-378a-3p to enhance Glut1 expression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40, 1-20.
 55. Shang, R., Wang, M., Dai, B., Du, J., Wang, J., Liu, Z., ... & Li, Y. (2020). Long noncoding RNA SLC2A1-AS1 regulates aerobic glycolysis and progression in hepatocellular carcinoma via inhibiting the STAT3/FOXO1/GLUT1 pathway. *Molecular oncology*, 14(6), 1381-1396.

56. Wang, Y., Zhang, X., Wang, Z., Hu, Q., Wu, J., Li, Y., ... & Cheng, B. (2018). LncRNA-p23154 promotes the invasion-metastasis potential of oral squamous cell carcinoma by regulating Glut1-mediated glycolysis. *Cancer letters*, 434, 172-183
57. Zheng, F., Chen, J., Zhang, X., Wang, Z., Chen, J., Lin, X., ... & Song, E. (2021). The HIF-1 α antisense long non-coding RNA drives a positive feedback loop of HIF-1 α mediated transactivation and glycolysis. *Nature communications*, 12(1), 1341.
58. Shi, J., Wang, H., Feng, W., Huang, S., An, J., Qiu, Y., & Wu, K. (2019). Long non-coding RNA HOTTIP promotes hypoxia-induced glycolysis through targeting miR-615-3p/HMGB3 axis in non-small cell lung cancer cells. *European journal of pharmacology*, 862, 172615.
59. Ma, F., Liu, X. U., Zhou, S., Li, W., Liu, C., Chadwick, M., & Qian, C. (2019). Long non-coding RNA FGF13-AS1 inhibits glycolysis and stemness properties of breast cancer cells through FGF13-AS1/IGF2BPs/Myc feedback loop. *Cancer letters*, 450, 63-75.
60. Liu, N., Feng, S., Li, H., Chen, X., Bai, S., & Liu, Y. (2020). Long non-coding RNA MALAT1 facilitates the tumorigenesis, invasion and glycolysis of multiple myeloma via miR-1271-5p/SOX13 axis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146, 367-379.
61. Gao, W., Weng, T., Wang, L., Shi, B., Meng, W., Wang, X., ... & Fei, L. (2019). Long non-coding RNA NORAD promotes cell proliferation and glycolysis in non-small cell lung cancer by acting as a sponge for miR-136-5p. *Molecular Medicine Reports*, 19(6), 5397-5405.