

Os LncRNAs Estão Envolvidos no Processo de Aterosclerose em Diversos Níveis

LncRNAs are Involved in the Process of Atherosclerosis at Diverse Levels

Shiyi Liang,¹ Weicheng Xu,¹ Chijian Li,¹ Yuxiang Huang,¹ Ge Qian,¹ Yuxiang Yan,² Hequn Zou,³ Yongqiang Li⁴

The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University – Department of Nephrology,¹ Guangzhou – China

Capital Medical University – Department of Epidemiology and Biostatistics,² Beijing – China

South China Hospital of Shenzhen University, Department of Nephrology,³ Beijing – China

The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University – General Practice Department,⁴ Guangzhou – China

Resumo

A aterosclerose é a causa mais comum de doença cardiovascular em todo o mundo, ela está associada a uma alta incidência de eventos clínicos. O acúmulo de evidências elucidou que os RNAs longos não codificantes (LncRNAs) são uma nova classe de transcritos com papéis críticos nos processos fisiopatológicos da aterosclerose. Nesta revisão, resumimos o progresso recente dos LncRNAs no desenvolvimento da aterosclerose. Descrevemos principalmente os diversos mecanismos regulatórios dos LncRNAs nos níveis transcricionais e pós-transcricionais. Este estudo pode fornecer informações úteis sobre os LncRNAs como alvos terapêuticos ou biomarcadores para o tratamento da aterosclerose.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são consideradas um problema de saúde global, responsável por 17,9 milhões de mortes todos os anos.¹ A aterosclerose (AS), a principal inflamatória das DCV em todo o mundo, é um processo inflamatório crônico conduzido por lipídios com disfunção endotelial, formação de células espumosas e acúmulo final de placa.² Este processo é acompanhado pela proliferação de células, apoptose e liberação de fatores pró-inflamatórios.³ (Figura 1) Eles podem desencadear a ruptura da placa e a formação de trombose, levando a eventos clínicos agudos, como acidente vascular cerebral e síndrome coronariana aguda.⁴

No genoma de mamífero, os RNAs codificantes de proteínas são apenas <3%.⁵ Essa fração do gene codificador torna, portanto, difícil explicar o complexo mecanismo regulatório do organismo. Nos últimos anos, estudos têm revelado o importante papel dos RNAs não codificantes de proteínas nos processos fisiopatológicos

de várias doenças.⁶⁻⁷ De acordo com o comprimento, os RNAs não codificantes (ncRNAs) podem ser divididos em RNAs não codificantes longos (lncRNA, >200 nucleotídeos) e RNAs não codificantes pequenos (<200 nucleotídeos, como miRNAs, piRNAs e siRNAs).⁸ Em muitas pesquisas, algumas funções regulatórias e efeitos biológicos de pequenos ncRNAs foram demonstrados.⁹⁻¹¹ A função de muitos LncRNAs é desconhecida, mas um número crescente de LncRNAs foi caracterizado.

A biossíntese do lncRNA é semelhante à do mRNA. Os LncRNAs são transcritos pela RNA polimerase II, mas não possuem fases de leitura abertas e estão em uma expressão mais baixa do que os genes codificantes de proteínas.⁸ Os LncRNAs estão localizados principalmente no núcleo e no citoplasma.¹² No citoplasma, os LncRNAs podem se ligar aos ribossomos¹³ ou originar-se do genoma mitocondrial.¹⁴ Os primeiros relatórios mostram que muitos LncRNAs não podem codificar proteínas porque não possuem fases de leitura aberta (ORFs) ou contêm poucas ORFs. Mas evidências emergentes sugerem que alguns LncRNAs contêm pequenas ORFs que codificam pequenas proteínas ou micropeptídeos, que são considerados reguladores-chave em vários processos biológicos.^{8,15,16} Estudos demonstram que os LncRNAs desempenham papéis críticos na função das células endoteliais e do músculo liso vascular (VSMC), na ativação de macrófagos, no metabolismo lipídico e a resposta inflamatória.^{17,18} Nesta revisão, discutimos principalmente a regulação dos LncRNAs que estão envolvidos no processo fisiopatológico da aterosclerose em níveis transcricionais e pós-transcricionais.

A patogênese da aterosclerose é acompanhada por disfunção celular, como proliferação, apoptose e migração. O resultado é a formação de células espumosas e o acúmulo de placas.

As classificações e mecanismo regulatório de LncRNAs

De acordo com a correlação entre a localização genômica e genes codificadores de proteínas, os LncRNAs podem ser divididos em (1) LncRNAs intergênicos (LincRNAs) que expressam genes codificadores de proteínas como uma unidade independente. (2) LncRNAs intrônicos que derivam dos introns de genes codificadores de proteínas. (3) LncRNAs anti-senso transcritos da direção oposta dos genes que codificam proteínas. (4) LncRNAs senso que se sobrepõem aos exons de genes que codificam proteínas na mesma fita. (5) potenciadores que se originam no potenciador de genes que codificam proteínas. (6) LncRNAs bidirecionais que são transcritos a partir dos promotores bidirecionais divergentes.^{19,20} Os critérios de classificação também incluem as várias funções na regulação do

Palavras-chave

LncRNAs; Enzimas; Inibidores Enzimáticos; Inibidores; Aterosclerose; Doenças Cardiovasculares; Células Endoteliais; Lipoproteínas VLDL; Interferência de RNA

Correspondência: Yongqiang Li •

The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University – GuangDong
GuangZhou 510000 – China

E-mail: liyongqiang851@163.com

Artigo recebido em 15/08/2020, revisado em 14/04/2021,
aceito em 09/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201383>

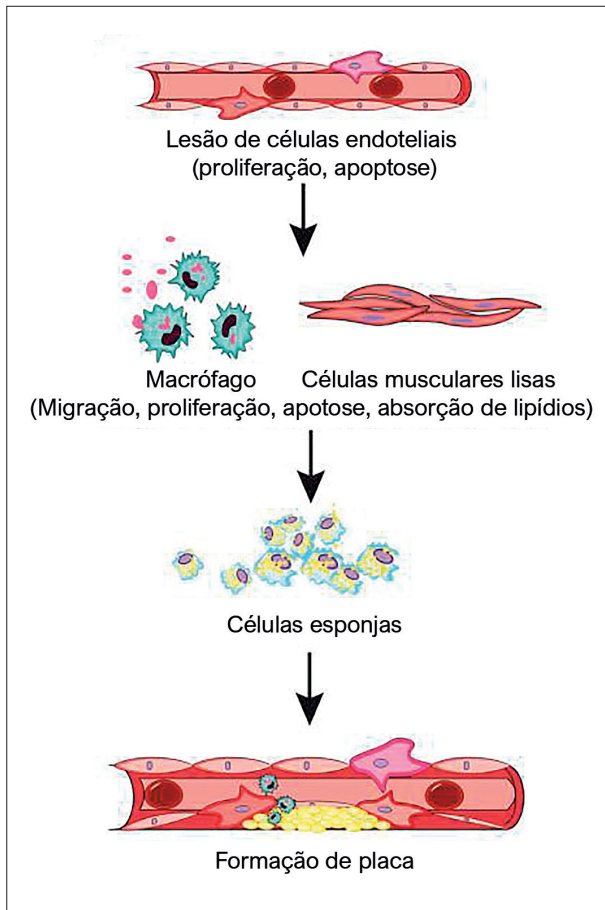


Figura 1 – A patogênese da aterosclerose.

gene local: cis- (regulação da expressão de genes proximais) e trans- (regulação da expressão de genes distantes).²¹ Além disso, os transcritos de LncRNAs também podem ser categorizados em lineares ou circulares.²²

O mecanismo de funcionamento dos LncRNAs não foi completamente elucidado, mas pode ser classificado aproximadamente em vários grupos: 1. a regulação da transcrição está incorporada na interferência da transcrição, remodelação da cromatina e promoção da transcrição; 2. níveis pós-transcricionais se manifestam no controle da tradução da regulação do splicing de mRNAs e até mesmo como esponjas para miRNAs; 3. Outros contêm localização de proteínas, replicação de telômeros e interferência de RNA etc. Além disso, seus mecanismos de direcionamento para regular a expressão de genes são resumidos como o seguinte: sinais, iscas, guias e estruturas.^{22,23}

Regulação transcricional

Os LncRNAs podem exercer sua regulação transcricional por meio de mecanismos de ação cis e ação trans. (Tabela 1). Os LncRNAs regulam a expressão de genes vizinhos em cis via interferência transcricional ou remodelação da cromatina.²⁴ Os LncRNAs de ação trans podem interagir com RNA polimerases e fatores de alongamento da transcrição ou servir como um

arcabouço para complexos de modificação da cromatina para regular os genes distantes.^{24,25}

O estudo Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) e os estudos de associação do genoma completo descobriram que uma região no cromossomo 9p21 (Chr9p21) estava fortemente associada à doença arterial coronariana.²⁶ A região é adjacente a um LincRNA denominado RNA não codificador anti-senso no locus INK4 (ANRIL, também conhecido como CDKN2BAS).²⁷ Holdt LM et al.,²⁸ revelaram que a expressão de ANRIL estava correlacionada com a gravidade da aterosclerose por afetar a transcrição dos mRNAs, e o ANRIL também foi detectado em placas ateroscleróticas em seu estudo.²⁸

Dois genes codificadores de proteínas, inibidores de quinase dependentes de ciclina (CDKN2A, CDKN2B) e a estrutura de leitura alternativa (ARF) no cromossomo 9p21, estão ligados a ANRIL inextricavelmente, os quais são supressores de tumor.²⁷ O complexo polycomb repressivo-1 (PRC-1) e o complexo polycomb repressivo-2 (PRC-2) são dois tipos de proteínas de grupo polycomb envolvidas na manutenção do estado da cromatina.²⁹ Suas subunidades CBX7 e SUZ12 se ligam ao ANRIL separadamente para silenciar o locus CDKN2A/B através da trimetilação de H3 lisina²⁷ (K27H3).^{30,31} Ainda, a repressão de CDKN2A/B pode estar relacionada à proliferação celular e apoptose no processo de aterosclerose.³²

Holdt et al.,²⁸ descobriram que ANRIL estava em posição de exercer uma função reguladora na expressão de genes distantes em trans. O elemento Alu, que marca o promotor dos genes trans-regulados de ANRIL, é decisivo para a trans-regulação linear de ANRIL. As proteínas PcG, desencadeadas pela ligação com ANRIL, eram altamente abundantes a jusante dos motivos Alu.³³ O recrutamento de proteínas PcG poderia regular a expressão dos genes alvo (TSC22D3, COL3A1) e atenuar funções pró-aterogênicas mediadas por ANRIL, como células adesão, proliferação e apoptose.^{3,33} Além disso, ANRIL desempenha um papel fundamental nos processos inflamatórios através da via TNF- α /NF- κ B-ANRIL/YY1-IL6/8. As proteínas associadas a PRC Yin Yang 1 (YY1), um fator de transcrição, formam um complexo funcional com ANRIL.³³ O complexo ANRIL-YY1 se liga aos loci promotores de IL6/8 e estimula seu recrutamento na sinalização de TNF- α /NF- κ B, levando à inflamação vascular.³⁴

MALAT1, localizado no cromossomo 11q13, é descrito pela primeira vez como LncRNA associado a metástases de tumores de pulmão.³⁵ A expressão de MALAT1 é regulada para baixo em placas ateroscleróticas em comparação com artérias não ateroscleróticas.³⁶ Michalik et al.,³⁷ descobriram que o silenciamento de MALAT1 inibiu a mudança de um estado promigratório para um proliferativo das células endoteliais, resultando na redução do crescimento de vasos.³⁷ E MALAT1 também atua como um andaime molecular para interagir com o Polycomb 2 não metilado (Pc2); a expressão de Pc2 promove a SUMOilação de E2F1 e regula modificações de histonas para aumentar a proliferação celular.³⁸

Em um experimento de controle, Gast et al.,³⁹ observaram que os níveis séricos de TNF, IL-6 e IFN- γ estavam aumentados nos camundongos ApoE -/- deficientes em MALAT1, causando disfunção imunológica e aterosclerose agravada.³⁹ MALAT1 pode estar envolvido na resposta LPS inflamatória induzida via sinalização LPS/TLR4/NF- κ B. MALAT1 interage com as

Tabela 1 – O papel dos lncRNAs no processo patológico da aterosclerose

Função celular	LncRNAs	Mecanismo	Efeito		Referências
			Proliferação	Apoptose	
Células Endoteliais (ECs)	MALAT1	MALAT1-Pc2 (CBX4)-E2F1	+		38
	GAS5	GAS5 - ceRNA (miR-21)	-	+	75
	HOTTIP	TNF- α /PDGFBB-HOTTIP- β -catenina	+		47
	MALAT1	ceRNA (miR-22-3p)		-	60
	TUG1	ceRNA (miR-26a)		+	71
Macrófagos, Células musculares lisas	ANRIL	Ligam com CBX7 e SUZ12	+	-	32
	NEAT1	NEAT1-WDR5-SM-genes específicos	+		44
	LincRNA-p21	LincRNA-p21-MDM2/ p300-p53	+	-	45
	HAS2	remodela estrutura da cromatina	+		49,50
	RP11-714G18.1	regula positivamente a expressão de LRP2BP		-	53
	H19	ceRNA (miR-148b)	+	-	66
	MIAT	ceRNA (miR-181b)	+	-	69
	LncRNAs	Mecanismo	Efeito	Referências	
Acúmulo de Lipídios	MALAT1	captação de lipídios MALAT1-CD36	+		45
	NEAT1	captação de lipídios NEAT1-CD36	-		41
	MeXis	LXR-MeXis-Abca1	-		46
	H19	ceRNA (miR-130b)	-		65
	TUG1	ceRNA (miR-133a)	+		72
	LncRNAs	Mecanismo	Efeito	Referências	
Resposta inflamatória	ANRIL	TNF- α /NF- κ B-ANRIL/YY1-IL6/8	+		34
	MALAT1	MALAT1-p65/p50-TNF- α e IL-6	-		40
	MALAT1	ceRNA (miR-503 or miR-155)	-		61,62
	H19	ceRNA (miR-130b)	-		
	NEAT1	ceRNA (miR-342-3p)	+		70
	TUG1	ceRNA (miR-133a)	+		72

(+) representa *prompt* ou aumento, e (-) representa *prevenir* ou diminuir.

subunidades p65/p50 de NF- κ B, inibindo a ligação de p65/p50 a promotores alvo, como TNF- α e IL-6, atenuando uma inflamação excessiva.⁴⁰

No metabolismo lipídico, MALAT1 pode ser regulado positivamente em macrófagos durante a estimulação ox-LDL.⁴¹ CD36, um receptor eliminador de classe B, é necessário para a absorção de lipídios de ox-LDL.⁴² A superexpressão de MALAT1 induz o recrutamento de β -catenina no promotor CD36 para aumentar a transcrição de CD36, promovendo a captação de lipídios em macrófagos e acelerando a formação de células espumosas em placas ateroscleróticas.⁴¹

NEAT1, um transcrito adjacente de MALAT1, pode aumentar a formação de paraspeckles em oxLDL-macróforo induzido, que suprime a captação de lipídios ligando-se ao mRNA de CD36 para inibir a expressão de CD36 e estimular a resposta inflamatória por meio da fosforilação de p65

para promover a secreção de TNF α .⁴³ Além disso, ASI et al.,⁴⁴ descobriram que a expressão de NEAT1 foi regulada positivamente em células do músculo liso vascular (VSMCs) após lesão vascular in vivo e in vitro, levando a um estado de cromatina inativa em genes específicos de SM por meio da ligação com o modificador de cromatina WDR5. A repressão da expressão de genes específicos de SM mudou VSMCs para fenótipo proliferativo, promovendo a proliferação e migração de VSMCs e, assim, a formação de neointima.⁴⁴

A expressão de lincRNA-p21 foi regulada negativamente nas placas ateroscleróticas. O LincRNA-p21 diminuiu a interação MDM2/p53 e aumentou a interação p300/p53 para facilitar a atividade transcricional de p53, levando à repressão da formação neointimal, a inibição da proliferação celular e o aumento da apoptose em VSMCs e células macrófagos mononucleares in vitro e vivo.⁴⁵

Além disso, alguns outros lncRNAs estão envolvidos no processo AS no nível transcricional, mas as descrições são limitadas. A superexpressão de lncRNA-MeXis em macrófagos pode facilitar a reversão do transporte de colesterol pelos macrófagos através do eixo LXR-MeXis-Abca1, sugerindo que lncRNA-MeXis desempenha um papel protetor no desenvolvimento de aterosclerose.⁴⁶ A expressão ectópica de lncRNA-HOTTIP, induzida por TNF- α ou fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFBB), aumenta a expressão de marcadores proliferativos ciclina D1 e PCNA através da via Wnt/ β -catenina, subsequentemente estimulando a proliferação e migração de células endoteliais.⁴⁷ A O-GlcNAcilação modula a ativação do promotor HAS2-AS1, o transcrito anti-senso natural HAS2-AS1 pode regular a transcrição de HAS2 em cis através da remodelação da estrutura da cromatina,⁴⁸ HAS2 pode estar relacionado à proliferação de VSMCs,^{49,50} recrutamento de macrófagos,⁵⁰ migração de VSMCs e formação de neointima,^{51,52} e resposta inflamatória.^{50,52} A expressão de lncRNA RP11-714G18.1 na placa aterosclerótica é baixa. Ainda assim, pode regular positivamente a expressão do gene LRP2BP próximo para prejudicar a migração celular, suprimir a adesão de ECs aos monócitos, reduzir a neoangiogênese, diminuir a apoptose de VSMCs e promover a produção de óxido nítrico. Além disso, o LRP2BP sérico foi positivamente relacionado ao colesterol de lipoproteína de alta densidade.⁵³

HOXC-AS1 pode suprimir o acúmulo de colesterol em macrófagos por meio da promoção da expressão de HOXC6 em níveis de mRNA.⁵⁴ LEENE pode melhorar a função endotelial aumentando a transcrição inicial do RNA da eNOS.⁵⁵ Lethe Lin et al.,⁵⁶ atua como uma isca lncRNA para interagir com a subunidade RelA do NF- κ B e inibe a ligação de RelA ao DNA de genes alvo, como IL6, SOD2, IL8, atenuando a resposta inflamatória.⁵⁶ lncRNA-TSLP induz a transcrição de HOTAIR através da via PI3K/AKT-IRF1, promovendo a proliferação e migração de células endoteliais na aterosclerose.⁵⁷ Além disso, a TSLP induzida por ox-LDL pode se ligar a células dendríticas (DCs) para ativar a inflamação Th^{17,58} que está relacionado à gravidade e progressão da AS.⁵⁹

Regulação pós-transcricional

Os lncRNAs atuam principalmente como RNAs endógenos competidores (ceRNAs) ou miRNAs “esponja” interagindo com miRNAs no processo de aterosclerose no nível de regulação pós-transcricional. (tabela 1) Além disso, eles também estão envolvidos no controle da tradução, regulação de splicing e o mecanismo de RNA de interferência pequeno (siRNA).²⁴

MALAT1 atua como ceRNA na lesão de células induzidas por ox-LDL e desempenha um papel protetor na doença aterosclerose. MALAT1 poderia competir com miR-22-3p por RNA endógeno e regular positivamente os genes alvo CXCR2 e AKT de miR-22-3p para inibir a apoptose de células endoteliais e promover a migração de ECs e angiogênese.⁶⁰ Cremer S et al.,⁶¹ descobriram que MALAT1 “esponja” o miR-503 para reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, atenuando a inflamação da placa.⁶¹ Além disso, o supressor de sinalização de citocina 1 (SOCS1) é a proteína alvo do miR-155 que regula negativamente a sinalização do transdutor de sinal da quinase ativada de Janus (JAK) e do ativador da

transcrição (STAT). MALAT1 poderia diminuir a regulação de miR-155 e aumentar a expressão de SOCS1 para aliviar a inflamação e apoptose na aterosclerose.⁶² Assim, MALAT1 pode desempenhar um papel protetor por meio da interação com miRNAs na patogênese da aterosclerose.

A expressão de lncRNA H19 foi regulada positivamente em macrófagos tratados com LDL-ox. MiR-130b regula a resposta inflamatória diminuindo os níveis translacionais de TNF- α , Sp1, NF- κ B com estimulação lipídica⁶³ e inibe a adipogênese ao direcionar PPAR-g.⁶⁴ O silenciamento de H19 aumenta significativamente a expressão de miR-130b, que melhora a inflamação e a síntese de lipídios em células Raw264.7 tratadas com LDL-ox.⁶⁵ O H19 pode acelerar a proliferação e impedir a apoptose em VSMCs estimulados por LDL-ox, suprimindo diretamente a expressão de miR-148b e aumentando a expressão do gene WNT1 do miR-148b alvo.⁶⁶

O lncRNA-MIAT pode estar envolvido na progressão da placa aterosclerótica. O MIAT é expresso principalmente nos macrófagos de placas ateroscleróticas avançadas. Com o tratamento ox-LDL, a expressão de MIAT é regulada positivamente. A molécula anti-fagocítica CD47, um gene alvo de miR-149-5p, está relacionada à depuração de células apoptóticas e núcleos necróticos.⁶⁷ O MIAT interfere nas vias do miR-149-5p para aumentar o nível de CD47 em macrófagos, promovendo a vulnerabilidade da placa.⁶⁸ A formação do eixo MIAT/miR-181b/STAT3 desempenha um papel crítico nas células do músculo liso vascular da aorta humana induzidas por ox-LDL (HA-VSMCs) e células mononucleares humanas (U937). O MIAT regula para cima o transdutor de sinal e o ativador do nível da proteína de transcrição 3 (STAT3) por meio do sequestro de miR-181b, promovendo subsequentemente a proliferação, facilitando a parada do ciclo celular e inibindo a apoptose em células HA-VSMCs e U937.⁶⁹

NEAT1 também estava envolvido no processo aterosclerótico como ceRNA, exceto para a remodelação da cromatina no nível transcricional. Wang et al.,⁷⁰ descobriram que NEAT1 foi significativamente regulado positivamente na presença de ox-LDL e serviu como uma esponja para reprimir a expressão de miR-342-3p, aumentando o nível sérico de IL-6, IL-1 β , COX-2 e colesterol total levando para acelerar o processo de inflamação e a formação de células espumosas.⁷⁰ lncRNA-TUG1 poderia regular negativamente a expressão de miR-26a e aumentar o mRNA e o nível de proteína de TRPC6 para facilitar a apoptose das células endoteliais.⁷¹ Zhang et al.,⁷² revelou que o TUG1 esponjou miR-133a e regulou positivamente a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 1 (FGF1), resultando em aumento da hiperlipidemia e resposta inflamatória excessiva agravou a lesão aterosclerótica.⁷²

Além disso, mais e mais estudos demonstraram que muitos lncRNAs relacionados à aterosclerose desempenham um papel crucial na patogênese da AS, interagindo com miRNAs no nível pós-transcricional. LINC00305 atua como uma esponja endógena para miR-136 e inibe a expressão de miR-136 para suprimir a proliferação de células endoteliais vasculares e aumentar a apoptose.⁷³ lncRNA-p21 funciona como ceRNA para promover a apoptose de ECs e induz a progressão do ciclo celular ao direcionar o miR-130b.⁷⁴ lncRNA-GAS5 regula negativamente a expressão de miR-21

para aumentar a expressão de morte celular programada 4 (PDCD4), suprimindo a proliferação de ECs e desencadeando a apoptose de ECs.⁷⁵

Outras

Os lncRNAs podem funcionar através da localização de proteínas, replicação de telômeros e interferência de RNA em alguns processos,²⁴ tal como localização de partículas de RNP em plantas leguminosas, extensão do telômero durante a replicação do DNA em eucariotos,⁷⁶ reduzindo o siRNA gerado por Dicer e afetando a expressão de genes regulados por Dicer.⁷⁷ No entanto seu mecanismo molecular subjacente relacionado ao desenvolvimento de aterosclerose permanece desconhecido.

Conclusão e Perspectiva

Tomados em conjunto, os lncRNAs podem estar envolvidos em vários processos associados à aterosclerose, incluindo resposta inflamatória, metabolismo lipídico e função celular. Eles regulam a patologia da aterosclerose em níveis epigenéticos, transcricionais e pós-transcricionais, como remodelamento da cromatina, promoção da transcrição e competição endógena por miRNAs. Portanto, os lncRNAs podem servir como novos marcadores diagnósticos e alvos terapêuticos promissores para aterosclerose e doenças vasculares. Além disso, todos esses papéis possíveis nos processos fisiopatológicos abriram espaços para decifrar a função e o mecanismo dos lncRNAs em doenças cardiovasculares e outras doenças, como tumores, doenças renais e nervosas.

Referências

1. Skuratovskaia D, Vulf M, Komar A, Kirienkova E, Litvinova L. Promising Directions in Atherosclerosis Treatment Based on Epigenetic Regulation Using MicroRNAs and Long Noncoding RNAs. *Biomolecules*. 2019;9(6):226. doi: 10.3390/biom9060226.
2. Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015;1209(1):13-22. doi: 10.1083/jcb.201412052.
3. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801): 233-41. doi: 10.1038/35025203.
4. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu, Y et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e721-9. doi: 10.1038/35025203.
5. Uchida S. Dimmeling Long non-coding RNAs in cardiovascular diseases. *Circulat Res*. 2015;116(4):737-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302521.
6. Shigematsu M, Honda S, Kirino Y. Transfer RNA as a source of small functional RNA. *J Mol Biol Mol Imaging*. 2014;1(2):8. PMID: 26389128
7. Guttman J, Rinn L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature*. 2012; 482(7385):339-46. doi: 10.1038/nature10887.
8. Gusic M, Prokisch H. ncRNAs: New Players in Mitochondrial Health and Disease? *Front Genet*. 2020;11:95. doi: 10.3389/fgene.2020.00095
9. Rottiers V, Näär AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):239-50. doi: 10.1038/nrm3313.
10. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetsch J, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42(2):178-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa898.
11. Alexander-Bryant AA, Zhang H, Attaway CC, Pugh W, Eggart L, Sansevere RM, et al. Dual peptide-mediated targeted delivery of bioactive siRNAs to oral cancer cells in vivo. *Oral Oncol*. 2017;72: 123-31. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.004
12. Carlevaro-Fita J, Johnson R. Global Positioning System: Understanding Long Noncoding RNAs through Subcellular Localization. *Mol Cell*. 2019;79(5):869-83. doi: 10.1016/j.molcel.2019.02.008.
13. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nature reviews. Genetics*. 2016; 117(1):47-62. doi: 10.1038/nrg.2015.10.
14. Rackham O, Shearwood AM, Mercer TR, Davies SM, Mattick JS, Filipovska A. Long non-coding RNAs are generated from the mitochondrial genome and regulated by nuclear-encoded proteins. *RNA (New York NY)*. 2011;17(12):2085-93. doi: 10.1261/rna.029405.111
15. Hartford CCR, Lal A. When Long Noncoding Becomes Protein Coding. *Mol Cell Biol*. 2020;40(6):e519-28. doi: 10.1128/MCB.00528-19.
16. van Heesch S, Witte F, Schneider-Lunitz V, Schulz JF, E. Adami E, Faber AB, et al. The Translational Landscape of the Human Heart. *Cell*. 2019;178(1):242-60. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.010.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Liang S, Li U; Obtenção de dados: Liang S, Xv W, Li C, Huang Y, Qian G; Obtenção de financiamento: Xv W, Li U; Redação do manuscrito: Liang S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yan Y, Zou H, Li U.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por “Thirteenth Five-Year Plan” of Guangdong Province Educational Science (No. 2020GXJK441), the Project of Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province (CN) (No. 20191228 to ZY), the Science and Technology Planning Project of Tianhe District, Guangzhou City (No.201704KW011), the Young Plants Project, Hospital scientific research fund of the People’s Hospital of Huadu District, Guangzhou (NO.2020C03)

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

17. Liu Y, Zheng L, Wang Q, Hu YW. Emerging roles and mechanisms of long non-coding RNAs in atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2017;228:570-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.182.
18. Pierce JB, Feinberg MW. Long Noncoding RNAs in Atherosclerosis and Vascular Injury: Pathobiology, Biomarkers, and Targets for Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2002-17. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314222.
19. Yu B, Wang S. Angio-lncRNAs: lncRNAs that regulate angiogenesis and vascular disease. *Theranostics.* 2018;8(13):3654-75. PMID: 30026873
20. Lin J, Jiang Z, Liu C, Zhou D, Song J, Liao Y, et al. Emerging Roles of Long Non-Coding RNAs in Renal Fibrosis. *Life (Basel, Switzerland).* 2020; 10(8):131. doi: 10.3390/life10080131.
21. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell.* 2018;172(3):393-407.
22. Holdt LM, Kohlmaier A, Teupser D. Long Noncoding RNAs of the Arterial Wall as Therapeutic Agents and Targets in Atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1222-36. doi: 10.3390/life10080131.
23. Hung J, Miscianinov V, Sluimer JC, Newby DE, Baker AH. Targeting Non-coding RNA in Vascular Biology and Disease. *Front Physiol.* 2018;9: 1655. doi: 10.3389/fphys.2018.01655
24. Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol.* 2013;10(6):925-33. doi: 10.4161/rna.24604.
25. Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, et al. Long non-coding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science (New York)* 2010;329(5992):689-93. doi: 10.1126/science.1192002.
26. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *The N Engl J Med.* 2007;357(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMoa072366
27. Pasmant E, Sabbagh A, Vidaud M, Bièche I. ANRIL, a long, non-coding RNA, is an unexpected major hotspot in GWAS. *FASEB.* 2011;25(2):444-8. doi: 10.1096/fj.10-172452.
28. Holdt LM, Beutner F, Scholz M, Gielen S, Gäbel G, Bergert H, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):620-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196832.
29. Iwama A. Polycomb repressive complexes in hematological malignancies. *Blood.* 2017;30(1):23-9. doi: 10.1182/blood-2017-02-739490
30. Yuan W, Wu T, Fu H, Dai C, Wu H, Liu N, et al. Dense chromatin activates Polycomb repressive complex 2 to regulate H3 lysine 27 methylation. *Science (New York).* 2012;337(6097): 971-5. doi: 10.1126/science.1225237.
31. Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, et al. Molecular interplay of the non-coding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Molecular Cell.* 2010;38(5):662-74. doi: 10.1016/j.molcel.2010.03.021.
32. Visel A, Zhu Y, May D, Afzal V, Gong E, Attanasio C, et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature.* 2010;464(7287):409-12. doi: 10.1038/nature08801
33. Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, Langenberger D, Scholz M, Krohn K, et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet.* 2013;9(7):e1003588. doi: 10.1371/journal.pgen.1003588.
34. Zhou X, Han X, Wittfeldt A, Sun J, Liu C, Wang X, et al. Long non-coding RNA ANRIL regulates inflammatory responses as a novel component of NF- κ B pathway. *RNA Biol.* 2016;1(1):98-108. doi: 10.3892/mmr.2020.11203
35. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2003;22(39):8031-41. doi: 10.1038/sj.onc.1206928.
36. Arslan S, Berkan O, Lalem T, Özbilüm N, Göksel S, Korkmaz O, et al. Long non-coding RNAs in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis.* 2017;266:176-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.012.
37. Michalik KM, You X, Manavski Y, Doddaballapur A, Zörnig M, T. Braun T, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res.* 2014;14(9):1389-97. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303265.
38. Yang L, Lin C, Liu W, Zhang J, Ohgi KA, Grinstein JD, et al. ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs. *Cell.* 2011;147(4):773-88. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.054.
39. Gast M, Rauch BH, Nakagawa S, Haghikia A, Jasina A, Haas J, et al. Immune system-mediated atherosclerosis caused by deficiency of long non-coding RNA MALAT1 in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Res.* 2019;115(12):302-14. doi: 10.1093/cvr/cvy202.
40. Zhao G, Su Z, Song D, Mao Y, Mao X. The long non-coding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammation response through its interaction with NF- κ B. *FEBS Lett.* 2016;590(17): 2884-95. doi: 10.1002/1873-3468.12315
41. Huangfu N, Xu Z, Zheng W, Wang Y, Cheng J, Chen X. lncRNA MALAT1 regulates oxLDL-induced CD36 expression via activating β -catenin. *Bioch Biophys Res Comm.* 2018;3:2111-7. (ISSN: 1090-2104)
42. Nicholson AC. Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis: the role of lipid regulation of PPAR γ signaling. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14(1):8-12. doi: 10.1016/j.tcm.2003.09.004.
43. Huang-Fu N, Cheng JS, Wang Y, Li ZW, Wang SH. Neat1 regulates oxidized low-density lipoprotein-induced inflammation and lipid uptake in macrophages via paraspeckle formation. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):3092-8. doi: 10.3892/mmr.2017.8211
44. ASI Ahmed ASI, Dong K, Liu J, Wen T, Yu L, Xu F, et al. NEAT1 Long non-coding RNA (nuclear paraspeckle assembly transcript 1) is critical for phenotypic switching of vascular smooth muscle cells. *Proc the Nat Acad Sci (USA)* 2018; 37: E8660-67. doi: 10.3892/mmr.2017.8211
45. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang ZP, Chen C, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation.* 2014; 130(17):1452-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675
46. Sallam T, Jones M, Thomas BJ, Wu X, Gilliland T, Qian K, et al. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long non-coding RNA. *Nat Med.* 2018;24(3):304-12. doi: 10.1038/nm.4479.
47. Liao B, Chen R, Lin F, Mai A, Chen J, Li H, et al. Long non-coding RNA HOTTIP promotes endothelial cell proliferation and migration via activation of the Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Biochem.* 2018;19(3):2797-805. doi: 10.1002/jcb.26448.
48. Vigetti D, Deleonibus S, Moretto P, Bowen T, Fischer JW, Grandoch M, et al. Natural antisense transcript for hyaluronan synthase 2 (HAS2-AS1) induces transcription of HAS2 via protein O-GlcNAcylation. *J Biol Chem.* 2014; 289(42):28816-26. doi: 10.1074/jbc.M114.597401.
49. van den Boom M, Sarbia M, von Wnuck Lipinski K, Mann P, Meyer-Kirchath J, Rauch BH, et al. Differential regulation of hyaluronan synthase isoforms in human saphenous vein smooth muscle cells: possible implications for vein graft stenosis. *Circ Res.* 2006;98(1):36-44. doi: 10.1161/01.RES.0000199263.67107.c0.
50. Viola M, Karousou E, D'Angelo ML, Moretto P, Caon I, Luca G, et al. Extracellular Matrix in Atherosclerosis: Hyaluronan and Proteoglycans Insights. *Curr Med Chem.* 2016;23(26):2958-71. doi: 10.2174/0929867323666160607104602.
51. Sussmann M, Sarbia M, Meyer-Kirchath J, Nüsing RM, Schrör K, Fischer JW. Induction of hyaluronan synthase 2 (HAS2) in human vascular smooth muscle cells by vasodilatory prostaglandins. *Circ Res.* 2004;94(5):592-600. doi: 10.1161/01.RES.0000119169.87429.A0.

52. Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, Itano N, Izawa A, Koyama J, et al. Crucial role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury. *PLoS One*. 2013;8(3):e58760. doi: 10.1371/journal.pone.005876
53. Zhang Y, Zheng L, Xu BM, Tang WH, Ye ZD, Huang C, et al. lncRNA-RP11-714G18.1 suppresses vascular cell migration by directly targeting LRP2BP. *Imm cell Biol*. 2018; 2:175-89. doi: 10.1016/j.euro.2018.07.032.
54. Huang C, Hu YW, Zhao JJ, Ma X, Zhang Y, Guo FX. Long Noncoding RNA HOXC-AS1 Suppresses Ox-LDL-Induced Cholesterol Accumulation Through Promoting HOXC6 Expression in THP-1 Macrophages. *DNA Cell Biol*. 2016; 11:722-9. doi: 10.1089/dna.2016.3422.
55. Miao Y, Ajami NE, Huang TS, Lin FM, Lou CH, Wang YT, et al. Enhancer-associated long non-coding RNA LEENE regulates endothelial nitric oxide synthase and endothelial function. *Nat Comm*. 2019;1:292-8. doi: 10.1038/s41467-017-02113-y.
56. Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, Mikhail M, Laberge RM, Chang HY. A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics. *Life*. 2013;2:e00762. doi: 10.7554/eLife.00762.
57. Peng Y, Meng K, Jiang L, Zongh Y, Yang Y, Lan Y, et al. Thymic stromal lymphopoietin-induced HOTAIR activation promotes endothelial cell proliferation and migration in atherosclerosis. *Biosc Rep*. 2017;37(4):R20170351. doi: 10.1042/BSR20170351.
58. Lin J, Chang W, Dong J, Zhang F, Mohabeer N, Kushwaha KK, et al. Thymic stromal lymphopoietin over-expressed in human atherosclerosis: potential role in Th17 differentiation. *Cellular physiology and biochemistry: Int J Exp Cell Phys Biochem Pharmacol*. 2013;31(2-3): 305-18. doi: 10.1159/000343369
59. Smith E K, Prasad M, Butcher M, Dobrian A, Kolls JK, Ley K, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2010;121(15):1746-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924886.
60. Tang Y, Jin X, Xiang Y, Chen Y, Shen CX, Zhang YC, et al. The lncRNA MALAT1 protects the endothelium against ox-LDL-induced dysfunction via upregulating the expression of the miR-22-3p target genes CXCR2 and AKT. *FEBS Lett*. 2015;589(20Pt8):3189-96. doi: 10.1016/j.febslet.2015.08.046.
61. Cremer S, Michalik KM, Fischer A, Jae N, Winter C. Hematopoietic Deficiency of the Long Non-coding RNA MALAT1 Promotes Atherosclerosis and Plaque Inflammation. *Circulation*. 2019;139(10):1320-34. doi: 10.1016/j.febslet.2015.08.046.
62. Li S, Sun Y, Zhong L, Xiao Z, Yang M, Chen M, et al. The suppression of ox-LDL-induced inflammatory cytokine release and apoptosis of HCAECs by long non-coding RNA-MALAT1 via regulating microRNA-155/SOCS1 pathway. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2018; 28(11): 1175-87. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.017.
63. Zheng H, Dong X, Liu N, Xia W, Zhou L, Chen X, et al. Regulation and mechanism of mouse miR-130a/b in metabolism-related inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;74:72-83.
64. Pan SD, Yang X, Jia Y, Li R, Zhao R. Microvesicle-shuttled miR-130b reduces fat deposition in recipient primary cultured porcine adipocytes by inhibiting PPAR-g expression. *J Cell Physiol*. 2014;229(5): 631-9. doi: 10.1002/jcp.24486.
65. Han Y, Ma J, Wang J, Wang L. Silencing of H19 inhibits the adipogenesis and inflammation response in ox-LDL-treated Raw264.7 cells by up-regulating miR-130b. *Mol Immunol*. 2018;93:107-14. doi: 10.1016/j.molimm.2017.11.017
66. Zhang L, Cheng H, Yue Y, Li S, Zhang D, He R. H19 knockdown suppresses proliferation and induces apoptosis by regulating miR-148b/WNT/ β -catenin in ox-LDL-stimulated vascular smooth muscle cells. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):11. doi: 10.1186/s12929-018-0418-4.
67. Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, Civelek M, Lulis AJ, Miller CL, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis. *Nature*. 2016;536(7614):86-90. doi: 10.1038/nature18935.
68. Ye ZM, Yang S, Xia YP, Hu RT, Chen S, BW, et al. lncRNA MIAT sponges miR-149-5p to inhibit efferocytosis in advanced atherosclerosis through CD47 upregulation. *Cell Death Dis*. 2019;10(2):138. doi: 10.1038/s41419-019-1409-4.
69. Zhong X, Ma X, Zhang L, Li Y, He R. MIAT promotes proliferation and hinders apoptosis by modulating miR-181b/STAT3 axis in ox-LDL-induced atherosclerosis cell models. *Biomed Pharmacother*. 2018;97: 1078-85. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.052.
70. Wang L, Xia JW, Ke ZP, Zhang H. Blockade of NEAT1 represses inflammation response and lipid uptake via modulating miR-342-3p in human macrophages THP-1 cells. *J Cell Physiol*. 2019;234(4): 5319-26. doi: 10.1002/jcp.27340.
71. Chen C, Cheng G, Yang X, Li C, Shi R, Zhao N. Tanshinol suppresses endothelial cells apoptosis in mice with atherosclerosis via lncRNA TUG1 up-regulating the expression of miR-26a. *Am J Transl Res*. 2016;8(7):2981-91. PMID: 27508018
72. Zhang L, Cheng H, Yue Y, Li S, Zhang D, He R. TUG1 knockdown ameliorates atherosclerosis via up-regulating the expression of miR-133a target gene FGF1. *Cardiovasc Pathol*. 2018;33: 6-15. doi: 10.1016/j.carpath.2017.11.004.
73. Zhang BY, Jin Z, Zhao Z. Long intergenic non-coding RNA 00305 sponges miR-136 to regulate the hypoxia induced apoptosis of vascular endothelial cells. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:238-43. doi: 10.1016/j.carpath.2017.11.004
74. He C, Ding JW, Li S, Wu H, Jiang YR, Yang W, et al. The Role of Long Intergenic Noncoding RNA p21 in Vascular Endothelial Cells. *DNA Cell Biol*. 2015;34(11):677-83. doi: 10.1089/dna.2015.2966.
75. Shen Z, She Q. Association Between the Deletion Allele of Ins/Del Polymorphism (Rs145204276) in the Promoter Region of GAS5 with the risk of atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(4):1431-43. doi: 10.1159/000493447
76. Campalans A, Kondorosi A, Crespi M. Enod40, a short open reading frame-containing mRNA, induces cytoplasmic localization of a nuclear RNA binding protein in *Medicago truncatula*. *Plant Cell*. 2004;16(4): 1047-59. doi: 10.1105/tpc.019406.
77. Hellwig S, Bass BL. A starvation-induced non-coding RNA modulates expression of Dicer-regulated genes. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(35):1289-902. doi: 10.1073/pnas.0805118105

