

长链非编码RNA在系统性红斑狼疮发病机制中的研究进展

孟丽君^{1*}, 宋 芹^{2#}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年10月28日; 录用日期: 2022年11月23日; 发布日期: 2022年12月5日

摘 要

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是临床上常见的自身免疫性疾病, 对人类生命健康造成极大破坏, 所以及早发现、诊断和干预是当今防治的重要目标之一。关于系统性红斑狼疮的病因与发病机制目前仍尚未阐明, 随着研究的不断推进, 发现长链非编码RNA (lncRNA)在表观遗传、转录后基因调控等方面发挥重要作用, 与疾病产生密切相关。本文就lncRNA在系统性红斑狼疮发病机制中的研究进展进行综述。

关键词

系统性红斑狼疮, 长链非编码RNA, 标志物, 治疗靶点

Research Progress of Long Non-Coding RNA in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus

Lijun Meng^{1*}, Qin Song^{2#}

¹Clinical Medicine College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Oct. 28th, 2022; accepted: Nov. 23rd, 2022; published: Dec. 5th, 2022

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a clinically common autoimmune disease that has a devas-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孟丽君, 宋芹. 长链非编码 RNA 在系统性红斑狼疮发病机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 10947-10953. DOI: 10.12677/acm.2022.12121576

tating impact on human life and health, so early detection, diagnosis, and intervention is one of the primary goals of prevention and treatment today. The etiology and pathogenesis of SLE are still unknown. Long non-coding RNA (lncRNA) has been discovered to play an important role in epigenetic and post-transcriptional gene regulation, as well as being closely associated with human disease production. The progress of lncRNA research in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus is reviewed in this paper.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Long Non-Coding RNA, Markers, Therapeutic Targets

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮是影响全身多系统的自身免疫性疾病, 存在多种自身抗体, 主要见于女性[1], 患病率逐年升高, 每万人 30 到 70 例不等[2]。其病因及发病机制尚未阐明, 各项研究表明环境刺激、代谢紊乱、激素失衡及遗传失调是疾病产生的重要因素[3]。如今, 人类对 SLE 病程的延缓与预防取得了重要进展, 最新研究发现, 不同类型的 lncRNA 可作为疾病生物学标志物, 为 SLE 新的治疗靶点和防治提供理论支持, 现综述如下。

2. lncRNA 概述

2000 年人类基因组的建立, 标志着人类对遗传基因的识别、诊断及治疗等方面的认识取得重大突破, 为保障人类生命健康提供了重要途径[4]; 在真核生物中, 基因组根据是否能编码成蛋白质分为编码区和非编码区, 非编码区与内含子又组成了非编码序列, 只有 1% 的基因组会编码成蛋白质, 而非编码序列占据了整个基因组的大部分, 与基因的转录调控密切相关[5]。目前人们对基因组的认识仍存在不足, 特别是非编码序列的潜在生物学功能, 随着测序技术的不断创新, 非编码序列成为了当今研究的热点, 特别是其转录物——lncRNA。

lncRNA 是一类长度超过 200 碱基的非编码序列, 是第一个被证实与癌症有关的标志物, 不参与蛋白质转录; 众多研究证实了 lncRNA 具有介导免疫细胞活化和免疫应答等作用[6], 参与氧化应激, 诱导狼疮发生[7]; 近年来, 更多的学者通过转录组测序方法(RNA-seq) [8]和实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)方法发现 lncRNA 在 SLE 发病机制起着重要作用, 可作为疾病生物标志物和治疗靶点。

3. 不同类型 lncRNA 在系统性红斑狼疮发病机制中的作用

3.1. 肺腺癌相关转录因子-1 (MALAT-1)

MALAT-1 是常见的含核丰富的 lncRNA, 已被证实参与多种恶性肿瘤的发病机制[9], 最近一些研究报道提示 MALAT-1 在 SLE 中发挥致病作用。Yang 等[10]人首次证明了 MALAT-1 是 SLE 发病机制中的关键调控因子, 他们发现 SLE 患者外周血单核细胞中的 MALAT-1 表达上调, 与白介素(IL)-21 水平呈正相关, 而敲除 MALAT-1 则降低了 IL-21 水平, IL-21 作为一种促炎细胞因子, 在自身免疫性疾病中发挥重要作用[11]。同时他们还发现 MALAT-1 干扰 SIRT1 信号通路, SIRT1 具有抑制炎症反应及抗氧化应激

的作用[12],进而介导 SLE 发病过程。以上表明 MALAT-1 通过调节 IL-21 与 SIRT1 参与了 SLE 的发生、发展。Mao 等[13]研究表明, MALAT-1 基因多态性与 SLE 的易感性存在关联,不同的基因位点与 SLE 风险相关,特别是 MALAT-1 rs4102217。

由此可见, MALAT-1 在 SLE 发病中起着重要的作用,特别是不同的基因位点,可作为 SLE 一个潜在的生物标志物,有望成为新的治疗靶点,但其作用机理还有待于进一步的深入研究,以便为今后的临床诊断和治疗提供理论依据。

3.2. 生长阻滞特异性转录因子 5 (GAS5)

GAS5 是一种新型 lncRNA,定位于染色体 1q25,在自身免疫介导性疾病的发病机制中发挥重要作用[14]。Wu 等[15]人发现, SLE 患者血浆中 GAS5 是 SLE 特异性的诊断标志物,与 Linc0597 联合检测能提升临床诊断的准确性。一些研究发现, GAS5 在 SLE 疾病进展中扮演重要角色,其在机体中起到保护或致病性的作用,迄今仍有争议。在 SUO 等[16]人研究发现, SLE 患者外周血 CD4⁺ T 细胞中 GAS5 表达升高,合并有溃疡症状的患者升高尤为明显,这表明 GAS5 水平上调对机体存在着致病性。而另外的一些研究发现, GAS5 水平上调对机体存在着保护性。Liu 等人对 302 名 SLE 患者外周血中的单核细胞,行酶联免疫吸附试验(ELISA)和 qRT-PCR 检测,研究发现 SLE 患者外周血单核细胞中 GAS5 水平显著下调, GAS5 通过与 miR-21 竞争性靶向结合 PTEN (PTEN 作为一种抑癌基因,具有阻止细胞凋亡和生长、分化速度过快的作用)参与 SLE 的发病机制,同时他们发现 GAS5 基因位点多态性会使 SLE 发生的风险降低,与位点 rs145204276 相关性最强,说明 GAS5 表达上调可能是一种保护因素[17]。Liu Q 等[18]人研究表明, SLE 患者的 CD4⁺ T 细胞和血浆中 GAS5 表达减少, GAS5 对 CD4⁺ T 细胞活性的抑制作用与 miR-92a-3p 的调节有关,从而上调腺病毒 E4 启动子结合蛋白-4 (E4BP4)而发挥保护作用(E4BP4 具有调节 T 细胞释放炎性细胞因子,抑制 CD4⁺ T 细胞活化的作用)。

因此, LncRNA-GAS5 参与了 SLE 的发病过程,可作为 SLE 诊断和监测进展的潜在生物标志物。调控 LncRNA-GAS5 的表达可作为诊断和防治 SLE 的手段,对于 SLE 药物的研发提供了方向,是一个重要的治疗靶点。其是否可作为一种保护性的生物标志物,还需要更多的研究。

3.3. 核旁丛组装转录本 1 (NEAT1)

NEAT1 已知是核斑点的主要结构 RNA [19],参与基因的转录调控、细胞分化、应激反应等[20]。Jiang 等[21]人研究表明, NEAT1 在 SLE 患者外周血单个核细胞(PBMCs)中表达高于健康人,同时发现 NEAT1 的过度表达会使 Th1/Th2 细胞免疫平衡紊乱,出现免疫失常。在 Huang 等[22]人的研究中,发现 SLE 患者中 Th2 细胞过度激活与 NEAT1 相关, NEAT1 通过抑制 STAT6 的泛素化和降解,使 STAT6 表达水平增加, STAT6 作为一种转录因子具有促进 Th2 细胞增殖的作用[23],进而促进 CD4⁺ T 细胞中 Th2 细胞的激活, Th2 相关细胞炎性因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 等表达上调,介导 SLE 疾病进展,从一方面解释了 SLE 患者 Th1/Th2 细胞失衡的原因。Zhang 等[24]人在研究狼疮性肾炎(LN)发病机制中,发现 NEAT1 参与在脂多糖(LPS)诱导下的肾系膜细胞(HRMCs)炎症反应, LN 患者 HRMCs 中 NEAT1 表达上调,介导 miR-146b 发生相互作用,增加 TRAF6 的表达,影响 NF- κ B 信号传导(NF- κ B 表达上调会引发免疫调节异常等),导致细胞炎性损伤,加重疾病病程。

因此, NEAT1 对研究 SLE 的发病机制提供了重要途径,对疾病诊断提供了新的靶点,并为疾病治疗与干预提供了潜在的靶点,对今后 SLE 的基础、临床研究具有重要的参考价值。

3.4. 牛磺酸上调基因 1 (TUG1)

TUG1 最先在小鼠视网膜细胞中发现其表达上调,是一种长为 7.1 kb 的长链非编码 RNA,也是一种

与多种癌症相关的癌基因[25]。近些年, 一些学者发现 SLE 患者中 TUG1 的表达明显下降, 参与 SLE 发病机制。Cao 等[26]人利用 RT-PCR 技术对 85 名 SLE 患者外周血单个核细胞进行检测, 发现 SLE 患者 PBMCs 的 TUG1 表达水平下降, 且在合并 LN 患者的 TUG1 表达水平下降更为显著, 这表明 TUG1 可能参与机体炎症的调节, 从而介导 SLE 狼疮性肾炎的发展和进展。

因此, TUG1 可能与 SLE 发病机制相关, 还需要进一步研究, 或许可成为重要的治疗靶点。

3.5. Linc0597

长链内含子 RNA (LincRNA)是 lncRNA 中一种大而长的非编码 RNA, 近年来发现不同类型的 LincRNA 在 SLE 发病机制中发挥关键作用。Rong 等[27]人研究表明, SLE 患者血浆中 linc0597 的表达水平上调, LN 患者的 linc0597 水平明显高于非 LN 患者, 同时 RA、SS 患者的 linc0597 血浆水平没有显著差异, 这表明 linc0597 对于诊断 SLE, 特别是狼疮性肾炎可能具有特异性。Zheng 等[28]人将 SLE 患者分为 LN 与非 LN 组, 结果显示, LN 组的血清 linc0597 水平与疾病活动指数(SLEDAI)呈正相关, linc0597 高表达提示发生 LN 风险增加, 可作为一种 SLE 独立的危险因素。

综上, linc0597 可能是 SLE 潜在的生物标志物, 有利于 SLE 的诊断及评估疾病活动性。狼疮性肾炎是 SLE 常见并发症之一, 早期诊断可避免不可逆损害, 因此 linc0597 为早期识别狼疮性肾炎提供了方向, 目前 linc0597 在 SLE 的发病机制方面的研究相对较少, 尚需深入研究。

3.6. Linc8986

Linc8986 作为 LincRNA 的一种类型, 在 Rong 等[27]一项研究中, 首次证明了 linc8986 与 SLE 的存在相关性。研究结果表明, SLE 患者外周血单核细胞中 linc8986 水平显著升高, 与补体 C3 呈负相关, 表明 linc8986 高表达可能负调控补体 C3 的表达, 进而参与疾病发病机制。因此, linc8986 可作为 SLE 的诊断标志物, 其特异性今后还需要更多深入的研究。

3.7. Lnc-DC

近些年来, 很多学者发现 lnc-DC 在调节免疫细胞功能与分化扮演了重要角色, Wang 等[29]人建立人外周血单核细胞向树突状细胞(DC)分化模型, 通过 RNA 测序发现 lnc-DC 在 DC 中高表达, 特别是在造血系统中, lnc-DC 与转录因子 STAT3 结合, 进而影响 DC 与 T 淋巴细胞之间免疫炎症反应。Li 等[30]人使用 qRT-PCR 方法测得 SLE 患者血浆中的 lnc-DC 表达水平下调, 表明 lnc-DC 参与 SLE 疾病发展。Wu 等[15]人发现, SLE 患者血浆中 lnc-DC 也是 SLE 特异性的诊断标志物, 与 GAS5 联合检测对于鉴别 SLE 患者是否有肾脏受累具有诊断价值。

以上均表明, lnc-DC 可能在抵抗炎症, 特别是与炎症反应相关的自身免疫系统疾病中起着关键的作用。而 lnc-DC 在 SLE 发病机制中的研究相对较少, 可作为一种疾病标志物, 仍需要进一步深入研究。

3.8. XIST

XIST 是一种与 X 染色体失活(XCI)相关的 lncRNA, Zhang 等[31]报道, 女性 SLE 患者淋巴细胞中 XIST 高表达, 其通过改变等位基因表达谱(Analyses of allelic expression, AE), 增加了整个 X 染色体等位基因不平衡性, 导致免疫细胞功能失调, 易感性高, 被证明与女性 SLE 患者的发病机制有关。因此, 干预 XIST 可能是治疗 SLE 的有效策略, 可作为一种药物靶点, 目前研究较少, 需要进一步探究。

3.9. TSIX

TSIX 又称 ENST00000604411.1, 是 XIST 的一个反义转录本, 也是一种 lncRNA, 在 Wang 等[32]人

研究发现中,应用 qRT-PCR 方法测得 SLE 患者外周血单核细胞来源的树突状细胞中 TSIX 表达增加,并且 TSIX 的表达水平与 SLEDAI 评分呈正相关,其可能保护活性 X 染色体免受异位沉默,促进 X 染色体失活,介导系统性红斑狼疮的发病机制。综上,从一方面印证了树突状细胞等免疫相关细胞在狼疮发病过程中扮演重要角色,为疾病诊疗提供了新的思路,TSIX 有望成为新的诊断标志物,为进一步探讨 SLE 的发病机制以及临床治疗提供了理论依据。

3.10. H19

H19 是一种具有致癌性的印记基因,它是一种参与多种癌症的发生发展的非编码 RNA [33]。近年来,它被认为是 SLE 等自身免疫性疾病的发病机制中重要组成部分。Chen 等[34]研究表明,通过 qRT-PCR 发现在 SLE 患者的血清和骨髓间质干细胞(BMSC)中 H19 的表达明显增高,其通过抑制 BMSC 介导的 Treg 细胞增殖和分化,促进 BMSC 凋亡,负调控 IL-2 的表达,进而导致疾病发病。综上,H19 作用机制较为复杂,可为 SLE 提供一个新的治疗方向,有待深入研究。

4. 展望

综上所述,随着科研工作不断进展,不同类型的 lncRNA 被人类发现,成为研究的热点。其通过促进或抑制免疫调节,在 SLE 的发生发展中占据着不可或缺的地位。目前,长链非编码 RNA 的检测技术不断创新,实现了简易、稳定及成本低,可以作为系统性红斑狼疮理想的生物标志物,对于疾病的诊断、防治及评估疾病活动性具有重要参考价值。虽然人类掌握了众多 lncRNA 各种调节机制,为系统性红斑狼疮的诊断与治疗提供新的思路,但进展有限,需要我们进一步的研究。因此,在未来应积极寻找基因位点,深入了解 lncRNA 的分子机制及功能,为指导疾病的诊断及治疗靶点拓宽更多路径。

参考文献

- [1] Kaul, A., Gordon, C., Crow, M., *et al.* (2016) Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16039. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- [2] Rees, F., Doherty, M., Grainge, M.J., Lanyon, P. and Zhang, W. (2017) The Worldwide Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Rheumatology*, **56**, 1945-1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- [3] Tsokos, G.C. (2020) Autoimmunity and Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Immunology*, **21**, 605-614. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>
- [4] Bentley, D.R. (2000) Decoding the Human Genome Sequence. *Human Molecular Genetics*, **9**, 2353-2358. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.16.2353>
- [5] Ponting, C.P., Oliver, P.L. and Reik, W. (2009) Evolution and Functions of Long Noncoding RNAs. *Cell*, **136**, 629-641. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.006>
- [6] Huang, D., Chen, J., Yang, L., *et al.* (2018) NKILA lncRNA Promotes Tumor Immune Evasion by Sensitizing T Cells to Activation-Induced Cell Death. *Nature Immunology*, **19**, 1112-1125. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0207-y>
- [7] Tsai, C.-Y., Hsieh, S.-C., Lu, C.-S., *et al.* (2019) Cross-Talk between Mitochondrial Dysfunction-Provoked Oxidative Stress and Aberrant Noncoding RNA Expression in the Pathogenesis and Pathophysiology of SLE. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5183. <https://doi.org/10.3390/ijms20205183>
- [8] Wang, Z., Gerstein, M. and Snyder, M. (2009) RNA-Seq: A Revolutionary Tool for Transcriptomics. *Nature Reviews Genetics*, **10**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nrg2484>
- [9] Fu, S., Wang, Y., Li, H., Chen, L. and Liu, Q. (2020) Regulatory Networks of lncRNA MALAT-1 in Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 10181-10198. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S276022>
- [10] Yang, H., Liang, N., Wang, M., *et al.* (2017) Long Noncoding RNA MALAT-1 Is a Novel Inflammatory Regulator in Human Systemic Lupus Erythematosus. *Oncotarget*, **8**, 77400-77406. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20490>
- [11] Long, D., Chen, Y., Wu, H., Zhao, M. and Lu, Q. (2019) Clinical Significance and Immunobiology of IL-21 in Autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, **99**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.013>

- [12] Qiu, Y., Zhou, X., Liu, Y., Tan, S. and Li, Y. (2021) The Role of Sirtuin-1 in Immune Response and Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 632383. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632383>
- [13] Mao, Y.-M., He, Y.-S., Wu, G.-C., *et al.* (2021) Association of MALAT-1 Gene Single Nucleotide Polymorphisms with Genetic Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **30**, 734-740. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106898>
- [14] Mayama, T., Marr, A.K. and Kino, T. (2016) Differential Expression of Glucocorticoid Receptor Noncoding RNA Repressor Gas5 in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Hormone and Metabolic Research*, **48**, 550-557. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106898>
- [15] Wu, G.-C., Li, J., Leng, R.X., *et al.* (2017) Identification of Long Non-Coding RNAs GAS5, linc0597 and linc-DC in Plasma as Novel Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Oncotarget*, **8**, 23650-23663. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15569>
- [16] Suo, Q.-F., Sheng, J., Qiang, F.-Y., *et al.* (2018) Association of Long Non-Coding RNA GAS5 and miR-21 Levels in CD4⁺ T Cells with Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 345-350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16438>
- [17] Liu, C.-H., Lu, Y.-L., Huang, H.-T., *et al.* (2021) Association of lncRNA-GAS5 Gene Polymorphisms and PBMC lncRNA-GAS5 Level with Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Chinese Population. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 3548-3559. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16438>
- [18] Liu, Q., Deng, Y., Li, C., *et al.* (2020) lncRNA GAS5 Suppresses CD4⁺ T Cell Activation by Upregulating E4BP4 via Inhibiting miR-92a-3p in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunology Letters*, **227**, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.08.001>
- [19] Clemson, C.M., Hutchinson, J.N., Sara, S.A., *et al.* (2009) An Architectural Role for a Nuclear Noncoding RNA: NEAT1 RNA Is Essential for the Structure of Paraspeckles. *Molecular Cell*, **33**, 717-726. <https://doi.org/10.1042/EBC20200010>
- [20] Wang, Y. and Chen, L.-L. (2020) Organization and Function of Paraspeckles. *Essays in Biochemistry*, **64**, 875-882. <https://doi.org/10.1042/EBC20200010>
- [21] Jiang, Y., Zhao, Y. and Mo, X. (2021) Expression of lncRNA NEAT1 in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Its Correlation with Th1/Th2 Balance. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **14**, 646-652.
- [22] Huang, S., Dong, D., Zhang, Y., *et al.* (2021) Long Non-Coding RNA Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1 Promotes Activation of T Helper 2 Cells via Inhibiting STAT6 Ubiquitination. *Human Cell*, **34**, 800-807. <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00496-1>
- [23] Goenka, S. and Kaplan, M.H. (2011) Transcriptional Regulation by STAT6. *Immunologic Research*, **50**, 87-96. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8205-2>
- [24] Zhang, L.H., Xiao, B., Zhong, M., *et al.* (2020) lncRNA NEAT1 Accelerates Renal Mesangial Cell Injury via Modulating the miR-146b/TRAF6/NF-κB axis in Lupus Nephritis. *Cell and Tissue Research*, **382**, 627-638. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03248-z>
- [25] Guo, C., Qi, Y., Qu, J., *et al.* (2020) Pathophysiological Functions of the lncRNA TUG1. *Current Pharmaceutical Design*, **26**, 688-700. <https://doi.org/10.2174/1381612826666191227154009>
- [26] Cao, H.-Y., Li, D., Wang, Y.-P., *et al.* (2020) Clinical Significance of Reduced Expression of lncRNA TUG1 in the Peripheral Blood of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **23**, 428-434. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13786>
- [27] Rong, C., Xu, H., Yan, C., *et al.* (2021) linc8986 and linc0597 in Plasma Are Novel Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1210. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10644>
- [28] Zheng, C.-Z., Yan, W.-W., Luo, Y.-L., Wang, T.-L. and Shu, Y.-B. (2020) Value of sTNF-R1 and linc0597 as Indicators for Disease Activity and Diagnosis of Lupus Nephritis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 5582-5591.
- [29] Wang, P., Xue, Y., Han, Y., *et al.* (2014) The STAT3-Binding Long Noncoding RNA linc-DC Controls Human Dendritic Cell Differentiation. *Science*, **344**, 310-313. <https://doi.org/10.1126/science.1251456>
- [30] Li, J., Wu, G.C., Zhang, T.P., *et al.* (2017) Association of long Noncoding RNAs Expression Levels and Their Gene Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 15119. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15156-4>
- [31] Zhang, Y., Li, X., Gibson, A., Kimberly, R.P. and Absher, D.M. (2020) Skewed Allelic Expression on X Chromosome Associated with Aberrant Expression of XIST on Systemic Lupus Erythematosus Lymphocytes. *Human Molecular Genetics*, **29**, 2523-2534. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa131>
- [32] Wang, Y., Chen, S., Chen, S., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA Expression Profile and Association with SLEDAI

-
- Score in Monocyte-Derived Dendritic Cells from Patients with Systematic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1640-x>
- [33] Ghafouri-Fard, S., Esmaili, M. and Taheri, M. (2020) H19 lncRNA: Roles in Tumorigenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **123**, Article ID: 109774. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109774>
- [34] Chen, X., Luo, X., Wei, Y., *et al.* (2021) LncRNA H19 Induces Immune Dysregulation of BMSCs, at Least Partly, by Inhibiting IL-2 Production. *Molecular Medicine*, **27**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00326-y>