

circRNA 在胶质母细胞瘤中的研究进展

张 思 袁凡恩 综述 陈谦学 审校

【关键词】胶质瘤;环状 RNA;miRNA;肿瘤标志物
【文章编号】1009-153X(2023)01-0057-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是一种高度恶性的颅内原发性肿瘤,WHO 分级Ⅳ级。目前,GBM 的标准治疗是手术切除联合放化疗,但中位生存期仅为 15 个月,5 年生存率不足 5%。如何更好地治疗 GBM,改善病人生存时间和生活质量仍然是一个巨大的挑战^[1]。因此,研究 GBM 恶性进展的调控机制、探索 GBM 早期肿瘤标志物,对 GBM 的早期诊断、治疗和预后评估具有重要意义。环状 RNA(circRNA)是一类单链共价闭合的非编码 RNA,没有 5'帽结构和 3'末端多聚(A)尾巴。研究表明,circRNA 表达差异与多种肿瘤的发生发展存在实质性关联^[2]。本文就 circRNA 的生物学性质及其在 GBM 中的生物学作用和临床应用进展进行综述。

1 circRNA 的生物学功能

circRNA 来源于外显子、内含子、非翻译区(UTR)、反义 RNA 和基因间区,分为三种亚型,即 EcircRNA、EicRNA、ciRNA。EcircRNA 占主要部分,存在于细胞质内;ciRNA 和 EicRNA 存在于细胞核^[3]。circRNA 具有多种生物学功能,如海绵吸附 miRNA、海绵吸附功能蛋白质、通过外泌体参与信号转导、调控基因表达、翻译蛋白质等。

circRNA 可以吸附微小 RNA(miRNA),而 miRNA 能通过 mRNA 的 3'-UTR 附着到靶位点诱导 mRNA 降解或翻译抑制。circRNA 含有特定的 miRNA 反应元件,这为它们的海绵吸附功能提供了结构基础。circRNA 阻止 miRNA 和 mRNA 之间相互作用,间接影响下游靶基因表达。与 miRNA

具有高度亲和力的 circRNA 被称为“超级海绵”^[4]。

circRNA 可以吸附蛋白质并与之相互作用,通过特定的 RBP 结合位点,与蛋白质特异性结合,作为蛋白质海绵改变其生物活性。例如,circ-Foxo3 可以特异性海绵吸附 ID-1、E2F1、HIF-1 α 、FAK,抑制它们核易位,诱导心肌老化^[5]。

circRNA 可通过外泌体参与细胞间的信号转导。肿瘤细胞比正常细胞分泌更多的外泌体,但其内容物有一定差异,肿瘤细胞来源的外泌体可以为肿瘤发育提供合适的微环境,如细胞增殖、血管生成、转移、耐药性等^[6]。circRNA 可以封装到外泌体中,参与肿瘤发生和进展。

circRNA 可以调控基因的表达。circRNA 是在内含子和线性 RNA 之间的竞争性互补配对中取得平衡而形成的,这会影响 mRNA 的表达和翻译。研究发现 circ-PTEN 可以通过作为 miR-155 和 miR-330-3p 的海绵促进 PTEN 的表达,调节 PI3K/AKT 信号通路,促进结直肠癌细胞的增殖和转移^[7]。

2 circRNA 在胶质母细胞瘤中的生物学作用

GBM 的 circRNA 种类和数量繁多,在 GBM 的发生发展中具有重要作用。

2.1 circRNA 参与调节 GBM 细胞增殖 circRNA 可以通过调节基因表达或下游信号通路调控 GBM 细胞增殖,如 hsa_circ_0072309 通过调节 HSP27 抑制 GBM 细胞增殖和侵袭^[8];circMMP9 通过吸附 miR-124,调节 CDK4 和 AURKA 的表达,促进 GBM 细胞增殖^[9];hsa_circ_0074027 表达上调,通过与 miR-518a-5p 结合,促进 IL17RD 表达,促进 GBM 细胞增殖;hsa_circ_0001801 通过与 miR-628-5p 海绵结合上调 GBM HMGB3 表达,促进细胞增殖;hsa_circ-0043278-miR-638/-HOXA9 调节轴在 GBM 进展中起重要作用,可通过调节细胞增殖参与 GBM 肿瘤发生和进展;circ-ABCC3 海绵结合 SOX770-5p,下调

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.01.018
基金项目:国家自然科学基金(82072764)
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(张 思、袁凡恩、陈谦学)
通讯作者:陈谦学,E-mail:chenqx666@whu.edu.cn

circ-ABCC3 表达显著抑制体内 GBM 生长^[10]。

2.2 circRNA 参与调节 GBM 细胞迁移、侵袭 肿瘤细胞的迁移和侵袭是大多数恶性肿瘤病人死亡的主要原因。circRNA 对 GBM 细胞的侵袭和转移发挥重要作用。hsa_circ_0029426 在 GBM 中表达上调,并通过特异性结合 miR-197 促进 GBM 细胞迁移和侵袭^[11]。hsa_circ_0074027 在 GBM 中表达上调,作用于 miR-518a-5p/IL17RD 轴,促进 GBM 细胞的迁移和侵袭。hsa_circ_0001946 在 GBM 中低表达,通过特异性海绵吸附 miR-671-5p,影响 CDR1 在 GBM 细胞中的表达,抑制 GBM 细胞的迁移和侵袭^[12]。circ-MTO1 通过影响 miR-92/WWOX 轴抑制 GBM 细胞的迁移和侵袭。研究表明, circ-MMP9、hsa_circ_0067934、hsa_circ_0001801、circ-PARP4 等可以通过调节上皮间质转化过程调节 GBM 的迁移和侵袭^[13]。

2.3 circRNA 参与调节 GBM 的血管生成 肿瘤的侵袭和转移高度依赖肿瘤血管生成。肿瘤细胞释放大量的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)并抑制血管生成抑制因子的分泌,导致肿瘤新生血管的快速、不受控制的生成。circRNA 可以通过影响血管生成调控 GBM 的发生发展。Barbagallo 等^[14]发现 circ-SMARCA5 通过与 SRSF1 结合来调节 VEGFA 的 mRNA 剪切,促进 GBM 的恶性进展。研究发现 circ-PITX1/miR-584-5p/KPNB1 调节轴是介导 GBM 血管生成的重要分子机制。circ-ABCC3 通过 PI3K/Akt 信号通路和 miR-770-5p/SOX2 信号通路调节 GBM 血管生成和肿瘤进展^[15]。

2.4 circRNA 参与调节 GBM 的肿瘤干性 干细胞广泛参与机体生长发育和器官形成,具有自我更新、无限增殖和多向分化的能力。各肿瘤组织中小部分具有干细胞特性的肿瘤起始细胞被称为肿瘤干细胞。胶质瘤组织起源的肿瘤干细胞具有自我更新以及分化为神经元和神经胶质细胞的能力。它们可能来源于基因突变的神经干细胞、神经祖细胞,甚至是正常脑组织中高度分化的星形胶质细胞和少突胶质细胞。Zhou 等^[16]发现, circ-MELK 在 GBM 组织中的表达显著增加,可以通过与 miR-593 结合促进 ephb2 的表达,进而调节 GBM 上皮间充质转化进展和胶质瘤肿瘤干细胞的干性维持。circ-E-cadherin 编码的蛋白质与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的 CR2 结构域结合并激活 EGFR/STAT3 信号传导,从而维持胶质瘤干细胞干性。

2.5 circRNA 参与调节 GBM 的耐药性 替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是一种烷化剂,口服生物利用度接

近 100%,易于穿过血脑屏障,是目前治疗 GBM 的一线化疗剂。TMZ 的分解产物在进入肿瘤细胞后会引发 DNA 甲基化,从而干扰细胞 DNA 复制并引起 DNA 损伤,抑制肿瘤细胞的增殖,但 GBM 细胞中具有强大的 DNA 损伤修复系统和复杂的损伤修复机制,这对于 GBM 细胞对 TMZ 耐药性的发生发展具有重要作用^[17]。研究表明, circRNA 参与 GBM 对 TMZ 耐药性发展的调节,例如 hsa_circ_0076248 通过结合 miR-181a 促进 SIRT1 表达,上调 hsa_circ_0076248 显著抑制 TMZ 化疗敏感性^[18]。hsa_circ_0043949 的高表达与 TMZ 的耐药性密切相关。Wei 等^[19]发现敲低 circ-ASAP1 表达可有效恢复 TMZ 抗性异种移植瘤对体内 TMZ 治疗的敏感性,其机制是通过与 miR-502-5p 结合来调节 NRAS 表达。hsa_circ_0072309 可以通过海绵结合 MiR-100 调节 P53,促进 GBM 细胞的自噬,进而调节 GBM 对 TMZ 的敏感性^[20]。

3 circRNA 在 GBM 诊治中的应用

3.1 GBM 组织 circRNA 表达水平与临床病理特征的关系 circRNA 表达水平与 GBM 的许多临床病理特征显著相关,包括肿瘤大小、分级、分化、分期以及肿瘤复发,例如, hsa_circ_0029426 的表达与肿瘤大小和 WHO 分类相关, hsa_circ_0074027 的表达与肿瘤大小和 WHO 等级密切相关^[18]。研究表明, circ-ENTPD7 高表达与 GBM 分类和肿瘤大小相关。circ-FLNA 的表达水平与 GBM 的 MRI 坏死影像表现存在显著相关。circ-EPB41L5 的表达与 GBM 病人年龄、病变数量、坏死变化、复发和生存期相关^[21]。hsa_circ_0006168 表达与 GBM 的 WHO 分类及分期密切相关。

3.2 GBM 组织 circRNA 表达水平与病人预后的关系 circRNA 的表达水平与 GBM 病人的预后密切相关。hsa_circ_0043278、circ-PITX1 和 circ_0074027 在 GBM 细胞和组织中明显高表达,并于肿瘤大小及 WHO 分级正相关。circ_0001649 下调与肿瘤大小和 WHO 分级呈正相关,并可作为术后独立的预后标志物。研究发现, circ-BRAF 低表达与胶质瘤 WHO 分级呈正相关。因此, circRNA 的表达水平与 GBM 的肿瘤大小、WHO 病理分级、分期及病人生存时间有相关性^[22]。我们前期研究发现, hsa_circ_0072309 在 GBM 细胞和组织中低表达,并且 GBM 组织 hsa_circ_0072309 表达下调提示病人不良预后。hsa_circ_0072309 可以通过调节 HSP27 抑制 GBM 的增殖和侵袭,且其促进 p53 野生型 GBM 的自噬,进而增强 p53 野生型 GBM 的 TMZ 灵敏度,然而其对 p53 突变体

GBM 的自噬、TMZ 敏感性和 p53 表达没有显著影响，其机制为 hsa_circ_0072309 抑制野生型 p53 的泛素化，并在通过 miR-100 增加 p53 蛋白的稳定性。

总之，circRNA 对 GBM 具有多种多样的生物学功能，影响 GBM 的发生、发展，这为 GBM 的诊断和治疗提出了新的视角。然而，目前对 circRNA 的研究仍有许多不足之处，需要进一步研究确定 GBM 与 circRNAs 之间关系，也需要大量临床实验进行探索验证。

【参考文献】

[1] Yuan F, Sun Q, Zhang S, *et al.* The dual role of p62 in ferro- ptosis of glioblastoma according to p53 status [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 20.

[2] Arnaiz E, Sole C, Manterola L, *et al.* CircRNAs and cancer: biomarkers and master regulators [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 58: 90-99.

[3] Qu S, Yang X, Li X, *et al.* Circular RNA: a new star of noncoding RNAs [J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141-148.

[4] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.

[5] Du WW, Yang W, Chen Y, *et al.* Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1402-1412.

[6] Dai J, Su Y, Zhong S, *et al.* Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 145.

[7] Wang Y, Wang Z, Lu J, *et al.* Circular RNA circ- PTEN elevates PTEN inhibiting the proliferation of non-small cell lung cancer cells [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(4): 1174-1184.

[8] Yuan F, Sun Q, Xu Y, *et al.* Hsa_circ_0072309 inhibits proliferation and invasion of glioblastoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 222: 153433.

[9] Wang R, Zhang S, Chen X, *et al.* EIF4A3-induced circular RNA MMP9 (circMMP9) acts as a sponge of miR- 124 and promotes glioblastoma multiforme cell tumorigenesis[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17: 166.

[10] Guo X, Piao H. Research progress of circRNAs in glioblastoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 791892.

[11] Zhang G, Sun W, Zhu L, *et al.* Overexpressed circ_0029426 in glioblastoma forecasts unfavorable prognosis and pro-

motes cell progression by sponging miR- 197[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 10295-10302.

[12] Li X, Diao H. Circular RNA circ_0001946 acts as a competing endogenous RNA to inhibit glioblastoma progression by modulating miR- 671- 5p and CDR1[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 13807-13819.

[13] Salami R, Salami M, Mafi A, *et al.* Circular RNAs and glioblastoma multiforme: focus on molecular mechanisms [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20: 13.

[14] Barbagallo D, Caponnetto A, Brex D, *et al.* CircSMARCA5 regulates VEGFA mRNA splicing and angiogenesis in glioblastoma multiforme through the binding of SRSF1 [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): 194.

[15] Balandeh E, Mohammadshafie K, Mahmoudi Y, *et al.* Roles of non-coding RNAs and angiogenesis in glioblastoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 716462.

[16] Zhou F, Wang B, Wang H, *et al.* circMELK promotes glioblastoma multiforme cell tumorigenesis through the miR- 593/EphB2 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 25-36.

[17] Tomar MS, Kumar A, Srivastava C, *et al.* Elucidating the mechanisms of Temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188616.

[18] Lei B, Huang Y, Zhou Z, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0076248 promotes oncogenesis of glioma by sponging miR- 181a to modulate SIRT1 expression [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 6698-6708.

[19] Wei Y, Lu C, Zhou P, *et al.* EIF4A3-induced circular RNA ASAP1 promotes tumorigenesis and temozolomide resistance of glioblastoma via NRAS/MEK1/ERK1- 2 signaling [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(4): 611-624.

[20] Yuan F, Zhang S, Sun Q, *et al.* Hsa_circ_0072309 enhances autophagy and TMZ sensitivity in glioblastoma [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28: 897-912.

[21] Dai L, Liang W, Shi Z, *et al.* Systematic characterization and biological functions of non-coding RNAs in glioblastoma [J]. *Cell Prolif*, 2022. Online ahead of print.

[22] Li Z, Ruan Y, Zhang H, *et al.* Tumor-suppressive circular RNAs: mechanisms underlying their suppression of tumor occurrence and use as therapeutic targets [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(12): 3630-3638.