

· 综 述 ·

环状 RNA 在胶质瘤 DNA 损伤修复中的研究现状

李佩恒 彭 彪

【摘要】胶质瘤是一种恶性度高、复发率高、预后差的中枢神经系统肿瘤。DNA 损伤修复在胶质瘤发生发展中起重要作用，并且影响胶质瘤放化疗的效果。环状 RNA(circRNA)是一种单链闭环非编码 RNA，具有高度的保守性和特异性，可通过调节 DNA 损伤修复过程影响胶质瘤的发生、发展及治疗效果。本文总结 circRNAs 调控 DNA 损伤修复的病理生理机制，探讨 circRNAs 在胶质瘤 DNA 损伤修复过程中的治疗前景。

【关键词】胶质瘤；DNA 损伤修复；环状 RNA(circRNA)

【文章编号】1009-153X(2024)10-0629-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

Research status of circular RNA in DNA damage repair of glioma

LI Pei-heng, PENG Biao. Department of Neurosurgery, Affiliated Cancer Hospital and Instituted of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

【Abstract】Glioma is a tumor of the central nervous system characterized by high malignancy, high recurrence rate, and poor prognosis. DNA damage repair plays a vital role in the genesis and progression of glioma and significantly influences the efficacy of radiotherapy and chemotherapy. Circular RNA (circRNA) is a type of single-stranded closed-loop non-coding RNA, possessing high conservation and tissue specificity. It can impact the occurrence, development, and therapeutic outcome of glioma by regulating the DNA damage repair process. This paper summarizes the pathophysiological mechanisms by which circRNAs regulate DNA damage repair and explores their therapeutic prospects in DNA damage repair of glioma.

【Key words】Glioma; DNA damage repair; Circular RNA (circRNA)

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤，其中胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)恶性度最高，5 年生存率约 5%。DNA 损伤修复在胶质瘤发生、发展的过程中起重要作用，并且影响胶质瘤放化疗的效果。研究发现，DNA 损伤修复缺陷不仅增加替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的治疗敏感性，还与胶质瘤放疗抵抗相关^[1,2]。环状 RNA(circular RNA, circRNA)具有更高的丰度、更加保守的序列和更加稳定的化学性质，可通过调节 DNA 损伤修复过程影响胶质瘤的发生、发展及治疗效果^[1]。本文总结 circRNAs 调控 DNA 损伤修复的病理生理机制，探讨 circRNAs 在胶质瘤 DNA 损伤修复过程中的治疗前景。

1 DNA 损伤修复在胶质瘤中的作用

1.1 DNA 损伤修复影响胶质瘤的发生、发展 DNA 损伤修复途径包括 DNA 双链断裂(DNA double-strand

breaks, DSBs)、碱基切除修复(base excision repair, BER)、DNA 错配修复(mismatch repair, MMR)及核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)，其中 DSBs 是最常见的高毒性 DNA 损伤途径。机体在受到外部或内源性损伤刺激时，DNA 损伤会导致基因组稳定性的失调。此时，DNA 损伤修复阻止异常的 DNA 复制。当 DNA 损伤修复出现缺陷时，受损的 DNA 继续复制会导致多重异常的细胞生理学改变，从而促进胶质瘤的发生、发展^[2]。

1.2 DNA 损伤修复影响胶质瘤的治疗 当肿瘤形成后，DNA 损伤修复也在胶质瘤的治疗中也发挥着重要作用。化疗和放疗的治疗思路之一是破坏肿瘤细胞的 DNA，继而使其发生凋亡。但是胶质瘤细胞具有极强的 DNA 损伤修复能力，当受损的 DNA 得到修复后，肿瘤细胞存活，这就造成了化疗与放疗时的治疗抵抗。

1.2.1 DNA 损伤修复参与胶质瘤的化疗 TMZ 是胶质瘤化疗的主要药物，可在鸟嘌呤 O'6 位将 DNA 烷基化，O'6-甲基鸟嘌呤可阻断 DNA 复制使细胞凋亡，从而限制胶质瘤发展。O'6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine methyltransferase, MGMT)是一种 DNA 修复酶，可剔除鸟嘌呤 O'6 位的甲基，从

而增强 TMZ 的耐药性^[3]。反之,其表达降低,则提高胶质瘤对 TMZ 的敏感性,改善化疗疗效。DNA 损伤中的 MMR 途径也可作用于 O'6-甲基鸟嘌呤,使 DSBs 修复障碍,导致细胞周期停滞^[3]。此外, TMZ 的耐药性与 BER 也密切相关。大部分 N3 甲基化腺嘌呤和 N7 甲基化鸟嘌呤的 DNA 损伤可被 BER 途径识别并修复,且 BER 成员 MPG、PARP-1 及 MGMT 的表达降低会增强胶质瘤对 TMZ 的敏感性^[4]。抑癌蛋白 p53 的表达升高也提高胶质瘤对 TMZ 的敏感性^[5,6]。

1.2.2 DNA 损伤修复参与胶质瘤的放疗 放疗可以破坏胶质瘤细胞的 DNA,而 DNA 损伤修复能力影响胶质瘤对放疗的敏感性。肿瘤细胞受到辐射时,活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)将增多,破坏肿瘤细胞, BER 途径中的 APE1/Ref-1 在胶质瘤形成过程中显著增加,通过清除 ROS 和增强 DNA 损伤修复能力来对抗放疗时胶质瘤细胞的损伤^[7]。放疗不敏感的肿瘤细胞中, APE1/Ref-1 含量增高,使 ROS 维持在较低水平,并激活 BER 途径,共同抵抗放疗带来的 DNA 损伤^[8]。除了 BER 途径外,大部分放疗后 DNA 损伤会通过 DSBs 途径修复。此外,抑癌因子 p21 可以增加胶质瘤细胞在乏氧条件下的辐射抗性,说明 p21 也可能为解决胶质瘤放疗抵抗的问题提供新的治疗靶点^[9]。

2 circRNAs 在胶质瘤中调节 DNA 损伤修复的机制

2.1 circRNAs 调节表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路 EGFR 信号通路中部分因子参与 DSBs 修复过程,如 EGFR 可以通过调节 PARP-1 促进 DSBs 修复^[10],而 PARP-1 的表达降低会增加胶质瘤对 TMZ 的敏感性^[4]。临床上, PARP 抑制剂韦利帕利和 TMZ 联合使用,显著增加胶质瘤对 TMZ 的敏感性^[11]。使用靶向 EGFR 和 DSBs 标志物 γ -H2AX 的可裂解放射免疫耦联物,可以增加对肿瘤的分子放射疗效^[12]。circ-E-Cad RNA 编码分泌型 E-钙粘素蛋白变体,其在 GBM 中高表达,通过激活 EGFR 信号通路促进 GBM 干细胞的致瘤性;而抑制其表达,可增强 EGFR 靶向治疗 GBM 的敏感性^[13]。circ-EGFR 在胶质瘤组织中翻译得到 rEGFR 蛋白,下调 rEGFR 的表达可提高 EGFR 胶质瘤靶向治疗的疗效^[14]。circ-EGFR 过表达可以通过海绵状 miR-183-5p 调节 TUSC2 的表达,抑制胶质瘤的增殖、迁移和血管生成,并促进细胞凋亡^[15]。而以 EGFR 作为胶质瘤治疗靶点的研究已被证明无效^[16],这说明胶质瘤的治疗耐药可能与 EGFR 通路的下游

信号、EGFR 配体以及络氨酸受体激酶相关。因此,关于 circRNAs 的研究为提高 EGFR 靶向治疗胶质瘤的疗效提供了一个新的方向。

2.2 circRNAs 调节 PI3K 信号通路 PI3K 途径与胶质瘤细胞的增殖、侵袭、血管生成和治疗抵抗等有关。MRN 复合物是 DSBs 途径中主要的传感器,参与 PI3K-Akt 通路的激活,这说明 PI3K-Akt 通路可能与 DSBs 有关^[17]。此外, PI3K-Akt 通路可以通过调控 γ -H2AX 参与胶质瘤的放疗抵抗^[18]。circ-DICER1 作为 miR-103a-3p/miR-382-5p 的海绵吸附该 miRNA,可降低其 miRNA 对 ZIC4 的负调节,从而激活 PI3K/Akt 通路,促进胶质瘤暴露的内皮细胞的血管生成^[19]。Hsa_circ_0067934 在 GBM 中过表达,可激活 PI3K-Akt 通路促进肿瘤细胞增殖和迁移,而低表达的病人则具有更长的总生存期和无病生存期^[20]。circ_0037655 作为 miR-214 的海绵,高表达时能下调 miR-214 的表达水平,激活 PI3K-Akt 通路,从而提高胶质瘤细胞系的活力及侵袭性^[21]。

2.3 circRNAs 调节 Wnt 信号通路 过度激活 Wnt 通路不仅会导致热休克蛋白对 DNA 损伤敏感,还增加 DSBs 的频率。在造血干细胞中, Wnt 通路可参与辐射诱导的 DNA 损伤修复过程^[22]。在胶质瘤中, circ_0001730 可通过 miR-326/Wnt7B 轴激活 Wnt/ β -catenin 通路促进 GBM 的进展;而下调该 circRNA 的表达,则可阻滞细胞周期,抑制 GBM 细胞生长^[23]。下调 cZNF292 同样可通过 Wnt/ β -catenin 通路将细胞周期阻滞在 S/G2/M 期^[24]。此外, circ_0055412 作为 miR-330-3p 的海绵调节活化 T 细胞核因子 3 的表达,诱导连环蛋白 β 1 的转录,激活 Wnt/ β -catenin 通路促使胶质瘤细胞对顺铂产生耐药^[25]。

2.4 circRNAs 调节 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 是重要的抗凋亡信号通路。经放疗诱导激活后的 NF- κ B 通路对肿瘤细胞具有双重作用:一方面诱导 DSBs 抑制肿瘤细胞的生长;另一方面产生有利于肿瘤细胞存活物质,促进肿瘤生长。作为 DSBs 与 BER 过程的重要因子, PARP-1 是 NF- κ B 通路的依赖性激活剂,可调节 NF- κ B 的转录活性,影响细胞存活^[26]。circ-ADAMTS6 在 GBM 的低氧微环境中表达上调,促进 GBM 细胞增殖、抑制细胞凋亡;通过 ANXA2 参与到 NF- κ B 通路中,从而影响 GBM 的致瘤性^[27]。circRNA_001372 可通过海绵状 miR-148b-3p 作用于 PI3K/Akt/NF- κ B 通路,从而影响神经细胞凋亡;下调其表达会增加神经细胞凋亡,而提高其表达能抑制丙泊酚诱导的神经毒性和神经炎症^[28]。

2.5 circRNAs 调节 p53 表达 p53 是细胞周期负性调节因子,可将细胞周期阻滞在 G1/S 期,使细胞进入 S 期前修复受损的 DNA^[29]。p53 通过调节多种细胞周期基因转录的过程来阻滞细胞周期,例如,可通过 p53-p21-DREAM-E2F/CHR 通路调节 G1/S、G2/M 检查点,参与 DNA 损伤修复过程^[30]。因此,p53 对 DNA 损伤的应答失败可能会增加机体对致癌突变的易感性。circRNAs 可通过调节 p53 的表达,进而影响胶质瘤的 DNA 损伤修复过程。在 p53 野生型 GBM 中,Hsa_circ_0072309 可通过抑制 p53 泛素化,使 p53 蛋白的稳定性增强,细胞周期停滞,使异常的 DNA 进入损伤修复过程,促进 GBM 细胞凋亡;此外,miR-100 可以介导 Hsa_circ_0072309 调节 p53 的表达^[5]。下调 Hsa_circ_0076248 可通过减少 miR-181a 的吸附来促进 p53 和 SIRT1 的表达,从而阻滞细胞周期,调控 DNA 损伤修复进程,抑制胶质瘤细胞的生长,且可提高 TMZ 化疗敏感性^[6],但更深入的具体机制尚不清楚。circRNAs 还能通过与蛋白质结合在 DNA 损伤修复中发挥作用。研究发现,circ-CDR1as 可直接与 p53 核心 DNA 结合域结合,限制 p53 和其负性调节因子 MDM2 的相互作用,抑制 p53 蛋白泛素化和降解;当 DNA 损伤时,CDR1as 与 p53 结合,保护 p53 功能,从而阻滞细胞周期;反之,当 circ-CDR1as 减少时,p53 的表达减弱,促进胶质瘤的增殖侵袭^[31]。

2.6 circRNAs 调节 p21 表达 p21 是细胞周期素依赖性激酶抑制因子,可将细胞周期阻滞在 G1 和 G2 期,以调节相应刺激,并可通过调节 NF-κB 通路,参与基因转录、与增殖细胞核抗原相互作用等方式直接或间接参与 DNA 损伤修复过程^[32]。PAK 是其活化激酶,PAK 的过度表达会影响 p21 的表达水平,造成肿瘤的恶性进展。Zhang 等^[33]研究发现,circ-PTPPRZ1 在胶质瘤中表达升高,通过上调 PAK1 蛋白的表达活化 p21,促进胶质瘤细胞的增殖和侵袭,同时抑制细胞凋亡;miR-1261 可抑制 circ-PTPPRZ1 的表达,发挥出与 circRNAs 相反的作用。有趣的是,circ-PTPPRZ1 不同于其他 circRNAs 对 miRNA 的海绵作用,其对 miR-1261 的表达没有产生影响,这提示除了作为 miRNA 海绵外,circRNAs 可能通过参与其他机制调控 DNA 损伤修复过程。

综上所述,circRNAs 可以通过调控 DNA 损伤修复过程中的关键信号通路及相关因子,从而影响胶质瘤的发生、发展及治疗效果,可能为胶质瘤的治疗和预后提供新的有效策略。虽然现阶段 DNA 损伤修复途径已被证明与胶质瘤的放化疗抵抗有一定关

系,且相关因子的靶向药物已用于临床,但关于 circRNAs 在胶质瘤中通过 DNA 损伤修复途径如何影响放化疗敏感性更深入的研究仍然有限,相关机制有待进一步明确。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:李佩恒负责查阅文献、拟定写作思路、撰写论文及修改论文;彭彪参与修改论文及最后定稿。

【参考文献】

[1] RAYBAK-WOLF A, STOTTMEISTER C, GLAZAR P, *et al.* Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed [J]. *Mol Cell*, 2015, 58(5): 870-885.

[2] DONG MX, SUN XH, XU C, *et al.* DNA damage repair and cell cycle arrest [J]. *Int J Biomed Eng*, 2021, 44(4): 329-333, 339.
董明新,孙晓辉,徐 畅,等. DNA 损伤修复与细胞周期阻滞[J]. 国际生物医学工程杂志,2021,44(4):329-333,339.

[3] ZHANG WJ, LIU QR, ZHANG M, *et al.* Research progress on DNA damage repair and glioma resistance to temozolomide [J]. *West China J Pharm Sci*, 2017, 32(5): 555-558.
张文静,刘倩蓉,张 敏,等. DNA 损伤的修复与胶质瘤对替莫唑胺耐药性的研究进展[J]. 华西药学杂志,2017,32(5):555-558.

[4] CHRISTMANN M, KAINA B. Epigenetic regulation of DNA repair genes and implications for tumor therapy [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2019, 780: 15-28.

[5] YUAN F, ZHANG S, SUN Q, *et al.* Hsa_circ_0072309 enhances autophagy and TMZ sensitivity in glioblastoma [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(6): 897-912.

[6] 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(4): 6698-6708.

[7] OLIVEIRA TT, COUTINHO LG, DE OLIVEIRA LOA, *et al.* APE1/Ref-1 role in inflammation and immune response [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 793096.

[8] FROSINA G. DNA repair and resistance of gliomas to chemotherapy and radiotherapy [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(7): 989-99.

[9] KUANG YB. Research on the mechanism of p21 enhancing the radioresistance of glioma under hypoxic conditions [D]. University of Chinese Academy of Sciences, 2021.
匡彦蓁. p21 增强乏氧条件下胶质瘤辐射抗性的机制研究[D]. 中国科学院大学,2021.

[10] MYLLYNNEN L, KWIATKOWSKI M, GLEIONER L, *et al.* Quantitative proteomics unveiled: regulation of DNA double strand break repair by EGFR involves PARP1 [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 116 (3): 423–30.

[11] GUPTA SK, KIZILBASH SH, CARLSON BL, *et al.* Delineation of MGMT hypermethylation as a biomarker for veliparib-mediated temozolomide-sensitizing therapy of glioblastoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 108(5): djv369.

[12] CORNELISSEN B, WALLER A, ABLE S, *et al.* Molecular radiotherapy using cleavable radioimmunoconjugates that target EGFR and γ H2AX [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): 2472–82.

[13] GAO X, XIA X, LI F, *et al.* Circular RNA-encoded oncogenic E-cadherin variant promotes glioblastoma tumorigenicity through activation of EGFR-STAT3 signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23 (3): 278–291.

[14] LIU Y, LI Z, ZHANG M, *et al.* Rolling-translated EGFR variants sustain EGFR signaling and promote glioblastoma tumorigenicity [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(5): 743–756.

[15] GUO Q, GUO J, LIU W, *et al.* Circ-EGFR functions as an inhibitory factor in the malignant progression of glioma by regulating the miR-183–5p/TUSC2 Axis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(7): 2245–2256.

[16] WESTPHAL M, MAIRE CL, LAMSZUS K. EGFR as a target for glioblastoma treatment: an unfulfilled promise [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(9): 723–735.

[17] ROBERT M, WASTIE M. Glioblastoma multiforme: a rare manifestation of extensive liver and bone metastases [J]. *Biomed Imaging Interv J*, 2008, 4(1): e3.

[18] KAO GD, JIANG Z, FERNANDES AM, *et al.* Inhibition of phosphatidylinositol-3-OH kinase/Akt signaling impairs DNA repair in glioblastoma cells following ionizing radiation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(29): 21206–21212.

[19] HE Q, ZHAO L, LIU X, *et al.* MOV10 binding circ-DICER1 regulates the angiogenesis of glioma via miR-103a–3p/miR-382–5p mediated ZIC4 expression change [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 9.

[20] XIN J, ZHANG XY, SUN DK, *et al.* Up-regulated circular RNA hsa_circ_0067934 contributes to glioblastoma progression through activating PI3K-AKT pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8): 3447–3454.

[21] QIAO J, LIU M, TIAN Q, *et al.* Microarray analysis of circRNAs expression profile in gliomas reveals that circ_0037655 could promote glioma progression by regulating miR-214/PI3K signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117363.

[22] WANG Y, CUI H, TAO S, *et al.* High canonical Wnt/ β -catenin activity sensitizes murine hematopoietic stem and progenitor cells to DNA damage [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(1): 212–221.

[23] LU Y, DENG X, XIAO G, *et al.* Circ_0001730 promotes proliferation and invasion via the miR-326/Wnt7B axis in glioma cells [J]. *Epigenomics*. 2019, 11(11): 1335–1352.

[24] YANG P, QIU Z, JIANG Y, *et al.* Silencing of cZNF292 circular RNA suppresses human glioma tube formation via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Oncotarget*. 2016, 7(39): 63449–63455.

[25] ZHOU Q, FU Q, SHAYA M, *et al.* Knockdown of circ_0055412 promotes cisplatin sensitivity of glioma cells through modulation of CAPG and Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(6): 884–896.

[26] PALMAI-PALLAG T, BACHRATI CZ. Inflammation-induced DNA damage and damage-induced inflammation: a vicious cycle [J]. *Microbes Infect*, 2014, 16(10): 822–832.

[27] ZHAO S, LI B, ZHAO R, *et al.* Hypoxia-induced circADAMTS6 in a TDP43-dependent manner accelerates glioblastoma progression via ANXA2/NF- κ B pathway [J]. *Oncogene*, 2023, 42(2): 138–153.

[28] WANG M, SUO L, YANG S, *et al.* CircRNA 001372 reduces inflammation in propofol-induced neuroinflammation and neural apoptosis through PI3CA/Akt/NF- κ B by miRNA-148b–3p [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(11): 1167–1177.

[29] MEROLA E, CLAUDIO PP, GIORDANA A. p53 and the malignant progression of Barrett’s esophagus [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 206(3): 574–577.

[30] ENGELAND K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (1): 114–132.

[31] LOU J, HAO Y, LIN K, *et al.* Circular RNA CDR1as disrupts the p53/MDM2 complex to inhibit gliomagenesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 138.

[32] KARIMAN A, AHMADI Y, YOUSEFI B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2016, 42: 63–71.

[33] ZHANG F, MAI SR, CAO FP, *et al.* MiR-1261/circ-PTPRZ1/PAK1 pathway regulates glioma cell growth and invasion [J]. *Hum Cell*, 2019, 32(4): 540–547.

(2023-07-12 收稿, 2024-01-03 修回)