

circRNA 与肿瘤发生的研究进展*

张 振, 潘 晴, 刘 旭, 李 芬 (淮安市淮阴医院检验科, 江苏淮安 223300)

摘要:环状 RNA(Circular RNA, circRNA)是近年来发现的一种新的内源性非编码 RNA。circRNA 不具有 5' 末端帽子和 3' 末端多聚 A 尾, 呈现闭合环状结构, 这种特殊结构使 circRNA 具有高度的保守性和稳定性。circRNA 主要由外显子形成, 大量存在于真核细胞中。circRNA 比线性的 mRNA 含有更丰富的转录本, 能够在转录或转录后水平调控多种生命活动。而且, circRNA 还可作为竞争性内源 RNA(ceRNA)的组成部分, 抑制 miRNA 的活性, 从而调控基因转录、翻译等功能。作为一种新型调控分子及研究热点, circRNA 在肿瘤等多种疾病中异常表达, 有望成为新的诊断及预测肿瘤发生发展的生物标志物。

关键词:环状 RNA; 竞争性内源 RNA; 肿瘤

中图分类号: R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)02-157-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.02.043

Research Progress of the Relationship between Circular RNA and Tumorigenesis

ZHANG Zhen, PAN Qing, LIU Xu, LI Fen (Department of

Clinical Laboratory, Huaiyin Hospital of Huai'an City, Jiangsu Huai'an 223300, China)

Abstract: Circular RNA (circRNA) is a special kind of newly confirmed noncoding RNA. CircRNA is a closed cyclic RNA molecule and lack of the 5' end cap and the 3' end of poly (A) tail structure, showing highly conservative and stability. CircRNA is mainly composed of exons, exists in a variety of eukaryotic cells. CircRNA are showed to be the most predominant transcripts compared with linear mRNAs, acting as regulators in transcription or post-transcription in almost all kingdoms of life. CircRNA function as competing endogenous RNA to inhibit miRNA activity, involving the regulation of gene transcription and translation. As a new regulatory molecules, circRNA has a dysregulated expression in different kinds of disease including tumor, and may be a newly marker for diagnosis of tumors and prediction the progress of tumors.

Keywords: circular RNA; competing endogenous RNA; tumor

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是指不编码蛋白质的 RNA。人类基因组计划发现, 人类基因组中仅有不超过 2% 的序列编码蛋白质, 其余序列不编码任何蛋白质^[1]。环状 RNA(circular RNA, circRNA)也属于 ncRNA 中的一种。1976 年, 研究人员就在类病毒、酵母真菌及人类基因转录本中发现 circRNA 的存在, 但当时普遍认为 circRNA 是错误剪接形成的低丰度 RNA 分子, 并没有引起重视^[2]。随着生命科学的不断发展, 越来越多曾经被视为垃圾序列的“暗物质”逐渐被解析, 在生命体中发挥着重要的调控作用。近几年, circRNA 逐渐成为研究热点。circRNA 是一类双链闭合 RNA, 无 5' 帽子结构及 3' poly A 尾, 不受 RNA 外切酶降解, 广泛地存在于生物体中^[3,4]。环状 RNA 由外显子和/或内含子组成, 可存在于细胞、血清外泌体以及唾液中^[5]。目前研究发现的 circRNA 大部分属于 ncRNA, 不编码蛋白质, 但能调控基因的表达。而且, circRNA 中含有大量

miRNA 的结合位点, 可以作为竞争性内源 RNA(ceRNA), 发挥重要的生物学功能。已有研究表明 circRNA 与肿瘤的发生发展关系密切, 为肿瘤的诊断和治疗提供了新的思路。本文就 circRNA 与肿瘤的关系作一综述。

1 circRNA 概述

1.1 circRNA 的起源及特征 1976 年, 环状 RNA 的概念第一次被提出。Sanger 研究团队发现了一种单链环状闭合的 RNA 病毒, 并将其称为环状 RNA(circular RNA)^[6]。之后的很多年, circRNA 并没有引起人们的重视, 直到其被证实大量存在于生物体才吸引了足够多的关注。近年来, circRNA 的功能逐渐被解析, 学术界也掀起了 circRNA 的研究热潮。

circRNA 广泛存在于真核细胞中, 而且无核红细胞、血小板及人血浆外泌体中也存在大量 circRNA。目前认为 circRNA 的丰度比同一基因来源的线性 RNA 丰度要低, 但 circRNA 的含量却比

* 作者简介: 张 振(1986—), 男, 硕士, 检验师, 专业: 分子诊断学研究, E-mail: zzconquerer@163.com。

通讯作者: 李 芬, E-mail: 3063892835@qq.com。

同一基因来源的线性 RNA 更丰富^[4]。circRNA 具有共价闭环结构,没有 5'末端帽子和 3'末端多聚 A 尾,而且不易被 RNA 酶降解,这使得 circRNA 具有极高的稳定性^[7]。circRNA 大部分来源于外显子,少部分来源于内含子(丁型肝炎中的 circRNA 编码丁型肝炎核心抗原)。circRNA 在不同物种间具有保守性,人类和小鼠的脑内部分 circRNA 都具有相似的序列。研究表明,circRNA 的表达具有一定的时间-空间特异性^[8,9]。

1.2 circRNA 的生物学功能 目前发现的大部分 circRNA 不能编码蛋白质(极少部分能够在体外编码蛋白质),circRNA 主要功能是调控基因的表达,主要有以下几个方面:

1.2.1 调控亲代基因的表达:circRNA 大量存在于细胞核,可与聚合酶 II 结合,调控转录过程。如 ciankrd52 主要定位于转录位点附近,是 Pol II 复合体的正调节因子,对其亲代基因发挥顺式调控作用^[10]。EIciRNA 通过特殊的结合方式与 U1 snRNP 结合成 EIciRNA-U1snRNP 复合体,复合体可与 Pol II 结合,通过顺式调控作用增强亲本基因的转录。相关研究发现了 circRNA 可通过 RNA 元件从内含子套索结构中逃脱而形成^[11]。

1.2.2 circRNA 调节选择性剪接和转录过程:circRNA 在细胞内稳定表达,呈现组织特异性,并且优势表达于细胞质。研究表明 circRNA 参与选择性剪接和转录过程的调控。circMbl 是 muscleblind 基因的第 2 个外显子形成的环状 RNA。muscleblind 能够编码剪接因子 MBL,MBL 通过 circMbl 及其内含子序列上的 MBL 结合位点显著影响 circMbl 的生物合成^[12]。

1.2.3 circRNA 作为 ceRNA 发挥 miRNA 海绵作用:ceRNA 理论的主体为 mRNA,假基因,LncRNA 以及 circRNA。mRNA,假基因,LncRNA 以及 circRNA 可通过新的语言媒介 MREs 竞争性结合 miRNA,相互调控各自的表达水平,从而构成庞大的调节网络。circRNA 上有 miRNA 结合位点,能够竞争性结合,从而抑制 miRNA 对其相应 mRNA 的降解作用。比如,circRNA Sry 有多个 miRNA-138 的结合位点,可通过与 miRNA 的相互结合影响生物体的多种病生理学过程^[13]。ciRS-7 拥有数十个 miR-7 的结合位点,可明显抑制 miR-7 的功能,显著提高 miR-7 作用靶点的表达水平。

2 circRNA 与肿瘤 circRNA 在多种细胞中广泛存在,参与多种生物学过程,比如基因的转录、转录后调控等,丰富了 ncRNA 调控网络的复杂性。circRNA 可引起细胞功能缺陷或异常,从而导致肿

瘤的发生发展。

2.1 circRNA 与肝癌 肝癌是涉及多基因、多通路的恶性肿瘤,侵袭力强、死亡率高、预后差。Fu 等^[14]利用 circRNA microarray 分析了肝癌中总 circRNA 的表达情况,发现了 has-circ-0004018 表达水平显著下降,低水平的 has-circ-0004018 与 AFP 的水平及肿瘤发生发展的不同阶段有一定的相关性。has-circ-0004018 还可通过与 miRNA 的相互作用,影响肝癌的生物学进程。Huang 等^[15]的研究发现,在肝癌中高表达的 circRNA-100338 与乙型肝炎病毒相关性肝癌的转移及低生存率密切相关。miRNA-141-3P 是 circRNA-100338 的作用靶点,circRNA-100338 可作为 miRNA-141-3P 的内源性海绵影响肝癌的发生发展。Shang 等^[16]筛选了肝癌中差异表达的 circRNA,发现了多个 circRNA 表达水平在肝癌组织中显著改变。其中 has-circ-0005075 在肝癌和正常组织中的表达有显著差异,其表达水平与肿瘤大小及预后密切相关,has-circ-0005075 能够与 miR-23b-5p,miR-93-3 等 miRNA 及其相应的 mRNA 互相作用影响肝癌的发生发展,而且 GO 分析显示 has-circ-0005075 与肝癌细胞的黏附密切相关。

2.2 circRNA 与胃癌 胃癌源于胃部表层黏膜上皮细胞,是消化系统常见的恶性肿瘤,位居肿瘤相关死亡的第三位。Lai 等^[17]研究发现,三种不同的 circRNA has-circ-0047905, has-circ-0138960 和 has-circ7690-15 在胃癌中的表达水平显著下降。在体外,降低 has-circ-0047905, has-circ-0138960 和 has-circ7690-15 的表达水平可以抑制胃癌细胞的增殖及侵袭。Lai 等的发现表明 has-circ-0047905, has-circ-0138960 和 has-circ7690-15 可能作为促癌基因参与胃癌的发生发展。Zhang 等^[18]研究发现,miR-424 表达水平的上升以及 LATS1 表达水平的下降和胃癌患者的病理学阶段及不良预后密切相关,circLARP4 与 miR-424 相互作用影响胃癌细胞的生物学行为。胃癌中 circLARP4 表达水平的下调是胃癌患者总生存水平的独立预测因子。circRNA-100269 是可以预测癌症复发的生物标志物,有研究表明在胃癌组织中 circRNA-100269 和其线性异构体 LPHN2 处于低表达水平,miR-630 是 circRNA-100269 的靶 miRNA, circRNA-100269 和 miR-630 相互作用可抑制胃癌细胞的生长^[19]。has-circ-0000745 在胃癌组织中表达水平下降,参与肿瘤的分化及转移。而且,has-circ-000745 与 CEA 的水平有一定的相关性,有可能成为胃癌的新型诊断标志物^[20]。

2.3 circRNA 与肺癌 肺癌是世界范围内的恶性

肿瘤,死亡率逐年上升。研究表明,大量 circRNA 参与了肺癌的生物学进程。Zhu 等^[21] 研究发现了 39 个 circRNA 在肺腺癌中表达水平升高,20 个 circRNA 表达水平下降。其中,has-circ-0013958 在所有肺腺癌组织及细胞中表达水平都升高。has-circ-0013958 与肺腺癌的 TNM 分期及淋巴结转移密切相关;has-circ-0013958 还可以与 miRNA 相互作用进一步影响肺腺癌的发生发展。Zhu 等^[21] 的研究表明了 has-circ-0013958 可能是肺腺癌早期诊断及预防的潜在分子标志物。circ-100876 在非小细胞肺癌中显著升高,circ-100876 的表达水平与非小细胞肺癌肿瘤分期及淋巴结转移密切相关。高表达水平的 circ-100876 患者的总生存率显著低于低表达水平的 circ-100876 患者的总生存率。该研究表明了 circ-100876 参与到了非小细胞肺癌的发生发展中,可能成为非小细胞肺癌的潜在标志物及治疗靶点^[22]。

2.4 circRNA 与乳腺癌 乳腺癌的发病呈年轻化及逐年增高的趋势,是女性常见的恶性肿瘤之一。人体内特定基因的异常影响着乳腺癌的发生发展,circRNA 与乳腺癌关系的研究也取得了一定的进展。研究表明了 has-circ-0001982 在乳腺癌组织及细胞中表达水平上升,has-circ-0001982 可以与 miR-143 相互作用影响乳腺癌的发生发展^[23]。circular RNA circ-ABCB10 在乳腺癌组织中表达上升,circ-ABCB10 可以影响乳腺癌细胞的增殖和凋亡。circ-ABCB10 还可以作为 ceRNA 与 miR-1271 相互作用参与乳腺癌的发生发展,为乳腺癌的研究提供了一个新的思路^[24]。

2.5 circRNA 与膀胱癌 膀胱癌是男性常见恶性肿瘤之一,发病率有逐年增高的趋势,严重危害人类的健康。circRNA 与膀胱癌的相关研究也成为最近研究的热点。circRNA-MYLK 可作为 miR-29a 的 ceRNA,通过激活 VEGFA/VEGFR2 及其下游的 Ras/ERK 信号通路进一步影响膀胱癌的发生发展,为膀胱癌诊断及治疗提供了新的研究思路^[25]。Zhong 等^[26] 研究发现 circTCF25 可以和 miR-103a-3p/miR-107 相互结合影响癌细胞的增殖、转移及侵袭。高表达 circTCF25 可以降低 miR-103a-3p/miR-107 的表达水平,进一步影响 CDK6 的表达,促进膀胱癌细胞的增殖和转移。

3 小结 医学研究在不断探索基因在疾病发生、发展和治疗中的作用。目前对大多数疾病的研究停留在疾病易感基因或相关基因的水平,还达不到通过基因诊断和治疗疾病的目的。circRNA 广泛存在于生物体内,在多种疾病的发生发展中发挥重要调控作用。circRNA 对于疾病诊断及治疗的巨

大潜力使其成为越来越多研究者关注的对象。相信随着研究的深入,研究人员对 circRNA 及其调控网络的探索必将对肿瘤等相关疾病的预测、诊断及治疗等做出一定的贡献。

参考文献:

- [1] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. Nature, 2012, 489(7414): 57-74.
- [2] Cocquerelle C, Mascres B, Hetuin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules[J]. FASEB J, 1993, 7(1): 155-160.
- [3] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338.
- [4] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. RNA, 2013, 19(2): 141-157.
- [5] Bahn JH, Zhang Q, Li F, et al. The landscape of mircRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva[J]. Clin Chem, 2015, 61(1): 221-230.
- [6] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base paired rod-like structures[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73(11): 3852-3856.
- [7] Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. RNA Biol, 2015, 12(4): 381-388.
- [8] Rybak 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.
- [9] Szabo L, Morey R, Palpant NJ, et al. Statistically based splicing detection reveals neural enrichment and tissue-specific induction of circular RNA during human fetal development[J]. Genome Biol, 2015, 16(1): 126.
- [10] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2013, 51(6): 792-806.
- [11] Zhang Y, Yang L, Chen LL. Life without a tail: new formats of long noncoding RNAs[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 54(1): 338-349.
- [12] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. Mol Cell, 2014, 56(1): 55-66.
- [13] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. Nature, 2013, 495(7441): 384-388.
- [14] Fu L, Yao T, Chen Q, et al. Screening differential circular RNA expression profiles reveals has-circ-0004018 is associated with hepatocellular carcinoma[J].

(下转 164 页)

- Oncotarget, 2017, 85(35):58405-58416.
- [15] Huang XY, Huang ZL, Xu YH, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3P pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):5428.
- [16] Shang X, Li G, Liu H, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals that has-circ-0005075, a new circular RNA biomarker, is involved in hepatocellular carcinoma development [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(22):e3811.
- [17] Lai Z, Yang Y, Yan Y, et al. Analysis of co-expression networks for circular RNAs and mRNAs reveals that circular RNAs has-circ-0047905, has-circ-0138960 and has-circ7690-15 are candidate oncogenes in gastric cancer[J]. Cell Cycle, 2017, 16(23):2301-2311.
- [18] Zhang J, Liu H, Hou L, et al. Circular RNA-LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LAT51 expression[J]. Molecular Cancer, 2017, 16:151.
- [19] Zhang Y, Liu H, Li W, et al. Circular RNA-100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J]. Aging, 2017, 9(6):1585-1593.
- [20] Huang M, He YR, Liang LC, et al. Circular RNA has-circ-0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34):6330-6338.
- [21] Zhu X, Wang X, Wei S, et al. Has-circ-0013958: a circular RNA and potential novel biomarker for lung adenocarcinoma[J]. FEBS J, 2017, 284(14):2170-2182.
- [22] Yao JT, Zhao SH, Liu QP, et al. Over-expression of circRNA-100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(5):453-456.
- [23] Tang YY, Zhao P, Zou TN, et al. Circular RNA has-circ-0001982 promotes breast cancer cell carcinogenesis through decreasing miR-143[J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(11):901-908.
- [24] Liang HF, Zhang XZ, Liu BG, et al. Circular RNA circ-ABCB10 promotes breast cancer proliferation and progression through sponging miR-1271[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(7):1566-1576.
- [25] Zhong Z, Huang M, Lü M, et al. Circular RNA M-YLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway [J]. Cancer Lett, 2017, 403:305-317.
- [26] Zhong ZY, Lü MX, Chen JX. Screening differential circular RNA expression profiles reveals the regulatory role of circTCF25-miR103A-3p/miR-107-CDK6 pathway in bladder carcinoma[J]. Sci Rep, 2016, 6:30919.