

环状RNA在急性髓系白血病中的研究进展

寇丹婷, 葛繁梅*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月22日; 录用日期: 2022年8月17日; 发布日期: 2022年8月24日

摘要

急性髓系白血病(AML)是起源于造血系统髓系原始细胞的克隆性恶性疾病。AML具有治愈率与存活率低而复发率高的特点, 因此寻找早期且敏感的生物标记物、探索积极有效的治疗手段尤为重要。环状RNA(circRNA)是一类非编码RNA, 可以在转录水平、转录后水平和表观遗传学等方面发挥重要的调控作用, 影响细胞的增殖、分化、凋亡和耐药等生物学过程。本文就hsa-circ-0004277、circPAN3、hsa-circ-0009910、hsa-circ-0006332、hsa-circ-0017639等近几年来发现的circRNA在急性髓系白血病中的作用作一综述, 旨在为AML的临床诊断及治疗靶点提供潜在依据。

关键词

环状RNA, 急性髓细胞性白血病, 综述

Research Progress of CircRNAs in Acute Myeloid Leukemia

Danting Kou, Fanmei Ge*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 22nd, 2022; accepted: Aug. 17th, 2022; published: Aug. 24th, 2022

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal malignant disease originating from myeloid blasts of hematopoietic system. AML is characterized by low cure rate and survival rate and high recurrence rate. Therefore, it is particularly important to find early and sensitive biomarkers and explore active and effective treatment methods. Circular RNA (circRNA) is a class of non-coding RNA, which can play an important regulatory role in transcriptional level, post-transcriptional level and epigenetics, affecting biological processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis and

*通讯作者。

drug resistance. This article reviews the role of circRNAs discovered in recent years, such as HSA-CIRC-0004277, circPAN3, HSA-CIRC-0009910, HSA-CIRC-0006332, HSA-CIRC-0017639 in acute myeloid leukemia, aiming to provide a potential basis for the clinical diagnosis and therapeutic targets of AML.

Keywords

Circular RNA, Acute Myeloid Leukemia, Review

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

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种髓系造血干/祖细胞的克隆性恶性疾病,其发病机制复杂,主要特征是骨髓中白血病细胞不受控制的增殖和成熟障碍,从而影响了骨髓的正常造血功能。虽然近些年来在 AML 的治疗方面取得了一些进展,新型治疗药物的出现和造血干细胞移植技术的发展都使得 AML 的预后有很大的改善,但 AML 主要治疗方式还是经典“3 + 7 方案”,即化疗和造血干细胞移植,而且 AML 的临床结局仍不尽人意,长期生存率仍较差;只有不到 40%的 AML 患者获得长期生存[1]。因此,寻找新的生物标志物和靶向治疗分子显得尤为重要。

环状 RNA (circular RNA, circRNA)是基因组在转录过程中由 mRNA 前体(pre-mRNA)反向剪接而形成的一类单链闭环非编码 RNA 分子,大多数存在于真核细胞中,且具有一定组织特异性和时序性[2] [3]。与传统线性 RNA 相比, circRNA 没有 5'端的帽子结构和 3'端的 poly(A)尾巴[4]。这种特有的结构使其具有较高的稳定性,能够抵抗核酸外切酶的降解作用,在细胞中持续稳定表达[5]。根据其来源以及构成序列不同主要可以分为三类:外显子 circRNA、内含子 circRNA 和外显子 - 内含子 circRNA。目前 circRNA 常作为竞争性内源 RNA (ceRNA),通过内源性竞争作用“海绵吸附”miRNA,调控下游靶基因的表达水平。越来越多的研究表明, circRNAs 在恶性肿瘤的发生发展中起重要的作用[6]。本文总结了近年来在 AML 中发现的几种 circRNA 在急性髓系白血病中的作用,以期为 AML 的临床诊断及治疗靶供潜在依据。

2. 近年来发现的与急性髓系白血病相关的 circRNAs

2.1. Hsa-circ-0004277

hsa-circ-0004277 的线性同种型是 WDR37,位于 chr10: 1125950-1126416 [7]。该家族与细胞凋亡、信号通路和细胞事件包括细胞周期相关[8]。目前认为 Hsa-circ-0004277 在癌细胞中过表达,与肝癌和结肠直肠癌等相关,在肝癌中促进细胞增殖和上皮间质转化[9] [10]。Wei 等[7]研究表明,新诊断的 AML 病例 hsa-circ-0004277 表达下调,完全缓解的病例 hsa-circ-0004277 表达升高,复发/难治性病例 hsa-circ-0004277 表达再次下调,进一步通过生物信息学分析预测了一个详细 hsa-circ-0004277-miRNA-mRNA 相互作用网络,它为其在 AML 中的潜在致病机制提供了深入的了解。这些结果表明 hsa-circ-0004277 可能作为 AML 的诊断标志物和治疗靶点。Liu 等[11]人研究揭示了 circ-0004277 在 AML 中是低表达的,功能实验表明 Circ-0004277 过表达会阻碍 AML 细胞的生长和侵袭性。在机制上, circ-0004277 通过海绵化 miR-134-5p 上调 SSBP2 的表达,而 SSBP2 过表达会导致 AML 细胞系的克隆发

生能力丧失和细胞周期停滞[12]。这项工作为 circRNA 在介导 AML 发展中的生物学功能提供了创新和重要的见解, 并为 AML 的诊断和治疗提供了一些线索。

2.2. CircPAN3

CircPAN3 位于 chr5:147450653-147488258, 通过 Pan3 pre-mRNA 的反向剪接产生。Shang 等[13]通过研究 RT-PCR 发现, 耐阿霉素(ADM)的 THP-1 AML 细胞系(THP-1/ADM)细胞中 circPAN3 高表达, 并且自难治性和复发性 AML 患者的 BM 样本显示 circPAN3 的表达增加, 功能缺失实验中通过转染 siRNA 下调 circPAN3 显著恢复了 THP-1/ADM 细胞的 ADM 灵敏度, 进一步研究表明, circPAN3 的下调可以降低细胞凋亡蛋白(XIAP) X 连锁抑制剂的表达, 但这种效应被 miR-153-3p 或 miR-183-5p 特异性抑制剂抵消, 荧光素酶报告实验证实, 这些分子参与 circPAN3 调节网络。因此, 推测 circPAN3 可能通过 miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP 轴调控 AML 细胞的化疗耐药。因此, circPAN3 可以成为预测 AML 患者化疗临床疗效的宝贵指标, 靶向 HOXA-AS2 或许能攻克 AML 患者对阿霉素耐药问题。此外, CircPAN3 在自噬介导的心脏纤维化过程中通过 miR-221/FoxO3/ATG7 轴表现出促纤维化作用, 这可能是心脏纤维化治疗的潜在生物标志物[14]。Shang 再次研究表明, 自噬在 AML 细胞耐药过程中发挥重要作用, 进一步研究发现, circPAN3 在耐药 AML 细胞中高表达, 下调 circPAN3 可以降低耐药 AML 细胞的自噬活性并增加其凋亡, 慢病毒介导的 circPAN3 过表达在药物敏感的 AML 细胞中导致相反的结果[15]。接下来研究 circPAN3 调控自噬的机制发现, siRNA 下调 circPAN3 导致 AMPK/mTOR 通路失活, AMPK 的抑制剂可以显著减弱过表达 circPAN3 引起的自噬活性增加, 通过生物信息学分析预测了 circPAN3-miR-545-3p-TAK1 轴导致 THP-1/ADM 细胞中 AMPK/mTOR 通路的激活相互作用网络, 功能实验及双荧光素酶实验证实了这一预测。因此, circPAN3 极有可能是 AML 获得性耐药的关键调控因子, 它可能通过 AMPK/mTOR 通路作为自噬诱导因子调控自噬, 从而促进 AML 细胞的耐药, 这为 circRNA 在介导 AML 耐药性中的作用提供新的重要见解, 并表明 circPAN3 可能是治疗耐药 AML 的潜在靶点。

2.3. Hsa-circ-0009910

近年来有研究证明 hsa-circ-0009910 与胃癌和骨肉瘤相关[16] [17]。Wang 等[18]通过检测 qRT-PCR 发现, hsa-circ-0009910 在 AML 细胞中明显高表达, 特别是在 AML 细胞衍生的外泌体中, 干扰 hsa-circ-0009910 表达可抑制细胞增殖和细胞周期进展, 促进细胞的凋亡率。qRT-PCR 显示, AML 细胞中 miR-5195-3p 表达下调, 过表达 miR-5195-3p 可抑制 AML 细胞增殖, 抑制细胞周期, 促进细胞凋亡。双荧光素酶报告实验表明, hsa-circ-0009910 可以通过外泌体穿梭, 直接调控 AML 细胞中 miR-23a-3p 的表达, miR-23a-3p 能抑制生长因子受体结合蛋白 10 (GRB10)的表达。因此, hsa-circ-0009910 可通过 miR-5195-3p/GRB10 影响 AML 细胞的增殖, 凋亡和细胞周期进展。以上研究表明 hsa-circ-0009910 通过外泌体的穿梭来建立细胞间通讯并维持 AML 的恶性行为, 这表明 hsa-circ-0009910 可能是 AML 中一种有希望的非侵入性生物标志物[18]。类似的研究还发现, Hsa-circ-0009910 在 AML 组织和细胞中高度表达, 沉默 hsa-circ-0009910 可显著抑制 AML 细胞的增殖、球体形成和自噬, 促进 AML 细胞的凋亡, 进一步研究表明, Hsa-circ-0009910 可以通过调节 B4GALT5 表达并通过海绵 miR-491-5p 激活 PI3K/AKT 信号通路来抑制增殖、球体形成、自噬和加速细胞凋亡, 这表明 hsa-circ-0009910 可能是治疗 AML 的潜在生物标志物[19]。

2.4. CircMYBL2 (hsa-circ-0006332)

最近研究发现 circMYBL2 与多种肿瘤相关, 如宫颈癌[20]、胰腺癌[21]等。Qian 等[22]研究发现, circMYBL2 在具有 FLT3-ITD 突变的 AML 患者中表达显著增高, 在白血病进展中发挥重要作用, 敲低

circMYBL2 可以抑制 FLT3-ITD AML 细胞增殖并促进其在体外和体内的分化, 进一步研究发现, circMYBL2 显著影响突变 FLT3 激酶的蛋白质水平, 这有助于 FLT3-ITD 依赖性信号通路的激活。多聚嘧啶区结合蛋白 1 (PTBP1) 是一种 RNA 结合蛋白, 可调节 mRNA 代谢的各个方面, 尤其是翻译调节, circMYBL2 通过增加 PTBP1 与 FLT3 信使 RNA 的结合来增强 FLT3 激酶的翻译效率, 敲低 circMYBL2 导致 FLT3 激酶表达显著下降, 随后其下游信号通路失活, 损害了 FLT3-ITD 细胞的活性[22]。因此, circMYBL2 可能是 FLT3-ITD AML 的潜在治疗靶点。

2.5. Circ-SFMBT2 (hsa-circ-0017639)

Circ-SFMBT2 主要分布在细胞质中[23]。Chang 等[23]研究发现, circ-SFMBT2 在临床 AML 患者和 AML 细胞系中表达显著升高, 其与 AML 细胞的恶性表型相关 AML 细胞中 circ-SFMBT2 高表达, 功能缺失实验中, 敲除 circ-SFMBT2 可抑制 AML 细胞的增殖、迁移、侵袭和糖酵解, 诱导细胞凋亡。荧光素酶报告实验证实, circ-SFMBT2 与 miR-582-3p 结合, miR-193a 靶向含有 20 的锌指和 BTB 结构域 (ZBTB20)。因此, circ-SFMBT2/miR-582-3p/ZBTB20 轴可能为 AML 提供潜在的治疗策略。

2.6. Has-circ-0001947

Has-circ-0001947 来源于基因 AFF2 外显子, 其长度为 861 bp。Han 等[24]人研究发现, hsa-circ-0001947 在新诊断或复发难治 AML 患者中的表达水平明显低于健康对照组, 并且在化疗后其表达水平可显著恢复, 表明其可以作为 AML 诊断和预后的生物标志物。进一步实验表明, 转染 siRNA 下调 hsa-circ-0001947 可以促进 THP-1 细胞的增殖并抑制其凋亡, 并且下游靶基因 CREBRF 的表达水平也随之下调。生物信息学分析提示, hsa-circ-0001947 与 has-miR-329-5p 存在潜在结合位点。双荧光素酶实验报告证实, hsa-circ-0001947 与 has-miR-329-5p 结合, has-miR-329-5p 能够抑制 CREBRF 的表达。因此, hsa-circ-0001947 在 AML 中发挥了关键的调控作用, 可能成为 AML 的潜在治疗靶点。

以上研究表明, circRNA 在白血病的发生、发展、预后中具有重要作用, 但是 circRNA 在 AML 致病机制中的研究尚处于起步阶段, 主要集中于 circRNA 常作为竞争性内源 RNA (ceRNA) 调控下游基因表达方面, 尚需要更多功能机制实验和临床试验研究, 为靶向治疗 AML 的 circRNA 相关药物出现提供有力的依据。

3. 展望

综上所述, 环状 RNA 作为一种新的、早期的、较敏感的生物标记物, 不仅可以用于早期筛查 AML, 而且可以干扰相关作用靶点用于疾病的靶向性治疗。目前对环状 RNA 和 AML 关系的研究刚刚起步, 在环状 RNA 和 AML 之间的这个复杂的关系网络中, 目前的发现只是冰山一角, 还需要研究者们进行更多更深入的研究。AML 具有治愈率与存活率低, 而复发率高的特点, 研究环状 RNA 对 AML 的影响机制, 使得其在临床 AML 的诊断、分型、治疗和预后评估等方面发挥重要作用, 未来可能为 AML 治疗提供一个新的途径。

参考文献

- [1] Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., *et al.* (2010) Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, **115**, 453-474. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-235358>
- [2] Jeck, W.R., *et al.* (2013) Circular RNAs Are Abundant, Conserved, and Associated with ALU Repeats. *RNA*, **19**, 141-157. <https://doi.org/10.1261/rna.035667.112>
- [3] Chen, L.L. and Yang, L. (2015) Regulation of circRNA Biogenesis. *RNA Biology*, **12**, 381-388.

- <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1020271>
- [4] Li, X., Yang, L. and Chen, L.L. (2018) The Biogenesis, Functions, and Challenges of Circular RNAs. *Molecular Cell*, **71**, 428-442. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.06.034>
- [5] Chen, X., Fan, S. and Song, E. (2016) Noncoding RNAs: New Players in Cancers. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **927**, 1-47. https://doi.org/10.1007/978-981-10-1498-7_1
- [6] 李馨慧, 张慧杰, 吴丹, 马瑞肖, 张淑兰. 环状 RNA 在妇科肿瘤中的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1291-1294.
- [7] Li, W., Zhong, C., Jiao, J., Li, P., Cui, B., Ji, C. and Ma, D. (2017) Characterization of hsa-circ-0004277 as a New Biomarker for Acute Myeloid Leukemia via Circular RNA Profile and Bioinformatics Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 597. <https://doi.org/10.3390/ijms18030597>
- [8] Greene, J., Baird, A.M., Brady, L., Lim, M., Gray, S.G., McDermott, R. and Finn, S.P. (2017) Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **4**, Article No. 38. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00038>
- [9] Yang, L., Sun, H., Liu, X., Chen, J., Tian, Z., Xu, J., Xiang, B. and Qin, B. (2020) Circular RNA hsa-circ-0004277 Contributes to Malignant Phenotype of Colorectal Cancer by Sponging miR-512-5p to Upregulate the Expression of PTMA. *Journal of Cellular Physiology*. <https://doi.org/10.1002/jcp.29484>
- [10] Zhu, C., Su, Y., Liu, L., Wang, S., Liu, Y. and Wu, J. (2021) Circular RNA hsa-circ-0004277 Stimulates Malignant Phenotype of Hepatocellular Carcinoma and Epithelial-Mesenchymal Transition of Peripheral Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 585565. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.585565>
- [11] Liu, Y., Chen, X., Liu, J., Jin, Y. and Wang, W. (2022) Circular RNA circ-0004277 Inhibits Acute Myeloid Leukemia Progression through MicroRNA-134-5p/Single Stranded DNA Binding Protein 2. *Bioengineered*, **13**, 9662-9673. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2059609>
- [12] Liang, H., Samanta, S. and Nagarajan, L. (2005) SSBP2, a Candidate Tumor Suppressor Gene, Induces Growth Arrest and Differentiation of Myeloid Leukemia Cells. *Oncogene*, **24**, 2625-2634. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208167>
- [13] Shang, J., Chen, W.M., Wang, Z.H., Wei, T.N., Chen, Z.Z. and Wu, W.B. (2019) CircPAN3 Mediates Drug Resistance in Acute Myeloid Leukemia through the miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP Axis. *Experimental Hematology*, **70**, 42-54.e3. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2018.10.011>
- [14] Li, F., Long, T.Y., Bi, S.S., Sheikh, S.A. and Zhang, C.L. (2020) circPAN3 Exerts a Profibrotic Role via Sponging miR-221 through FoxO3/ATG7-Activated Autophagy in a Rat Model of Myocardial Infarction. *Life Sciences*, **257**, Article ID: 118015. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118015>
- [15] Shang, J., Chen, W.M., Liu, S., Wang, Z.H., Wei, T.N., Chen, Z.Z. and Wu, W.B. (2019) CircPAN3 Contributes to Drug Resistance in Acute Myeloid Leukemia through Regulation of Autophagy. *Leukemia Research*, **85**, Article ID: 106198. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.106198>
- [16] Deng, N., Li, L., Gao, J., Zhou, J., Wang, Y., Wang, C. and Liu, Y. (2018) Hsa-hsa-circ-0009910 Promotes Carcinogenesis by Promoting the Expression of miR-449a Target IL6R in Osteosarcoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **495**, 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.028>
- [17] Liu, M., Liu, K.D., Zhang, L., Cai, J., Yao, H.W., Bai, Y.K. and Zhang, Z.T. (2018) Hsa-circ-0009910 Regulates Growth and Metastasis and Is Associated with Poor Prognosis in Gastric Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 8248-8256.
- [18] Wang, D., Ming, X., Xu, J. and Xiao, Y. (2021) Hsa-circ-0009910 Shuttled by Exosomes Regulates Proliferation, Cell Cycle and Apoptosis of Acute Myeloid Leukemia Cells by Regulating miR-5195-3p/GRB10 Axis. *Hematological Oncology*, **39**, 390-400. <https://doi.org/10.1002/hon.2874>
- [19] Wu, Y., Zhao, B., Chen, X., Geng, X. and Zhang, Z. (2022) Hsa-circ-0009910 Sponges miR-491-5p to Promote Acute Myeloid Leukemia Progression through Modulating B4GALT5 Expression and PI3K/AKT Signaling Pathway. *International Journal of Laboratory Hematology*, **44**, 320-332. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13742>
- [20] Sun, Y.M., Wang, W.T., Zeng, Z.C., Chen, T.Q., Han, C., Pan, Q., Huang, W., Fang, K., Sun, L.Y., Zhou, Y.F., Luo, X.Q., Luo, C., Du, X. and Chen, Y.Q. (2019) circMYBL2, a circRNA from MYBL2, Regulates FLT3 Translation by Recruiting PTBP1 to Promote FLT3-ITD AML Progression. *Blood*, **134**, 1533-1546. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000802>
- [21] Dong, M., Li, P., Xie, Y., Wang, Z. and Wang, R. (2021) CircMYBL2 Regulates the Resistance of Cervical Cancer Cells to Paclitaxel via miR-665-Dependent Regulation of EGFR. *Drug Development Research*, **82**, 1193-1205. <https://doi.org/10.1002/ddr.21834>
- [22] Qian, X., Zong, W., Ma, L., Yang, Z., Chen, W., Yan, J. and Xu, J. (2022) MM-Associated Circular RNA Downregulates microRNA-19a through Methylation to Suppress Proliferation of Pancreatic Adenocarcinoma Cells. *Bioengi-*

neered, **13**, 9294-9300. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2051815>

- [23] Chang, W., Shang, Z., Ming, X., Wu, J. and Xiao, Y. (2022) Circ-SFMBT2 Facilitates the Malignant Growth of Acute Myeloid Leukemia Cells by Modulating miR-582-3p/ZBTB20 Pathway. *Histology and Histopathology*, **37**, 137-149.
- [24] Han, F., Zhong, C., Li, W., Wang, R., Zhang, C., Yang, X., Ji, C. and Ma, D. (2020) hsa-circ-0001947 Suppresses Acute Myeloid Leukemia Progression via Targeting hsa-miR-329-5p/CREBRF Axis. *Epigenomics*, **12**, 935-953. <https://doi.org/10.2217/epi-2019-0352>