

环状 RNA 在甲状腺癌中的研究进展

姜泰先¹ 刘阁玲²

1.华北理工大学; 2.唐山工人医院

【摘要】甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 已成为最常见内分泌肿瘤, 是近年来发病率最快的肿瘤, TC 的存活率高于大多数其他类型的癌症, 但它取决于许多因素, 包括 TC 的具体类型和疾病的分期。环状 RNA (circRNA) 是一类新型的长链非编码 RNA, 具有闭环结构, 在控制 TC 发生的复杂基因调控网络中发挥着重要作用。circRNA 最重要的功能是特异性结合 microRNAs 的能力。circRNA 可以通过调节细胞周期以及影响细胞代谢等不同的途径调节 TC 侵袭和进展。根据 circRNA 的特征, 它们被确定为诊断肿瘤的潜在生物标志物。本文就 circRNA 的功能、意义及其在 TC 发病中的潜在临床意义进行综述。

【关键词】环状 RNA、甲状腺癌、ceRNAs 调控网络

Advances in developing circular RNA in thyroid cancer

Jiang Tai Xi'an 1 Liu Ge ling 2

1. North China University of Science and Technology; 2. Tangshan Workers' Hospital

Abstract: Thyroid cancer (thyroid cancer, TC) has become the most common endocrine tumor and the most frequent tumor in recent years. The survival rate of TC is higher than most other types of cancer, but it depends on many factors, including the specific type of TC and the stage of the disease. Circular RNA (circRNA) is a new class of long non-coding RNA with a closed-loop structure that plays an important role in the complex gene regulatory network controlling the occurrence of TC. The most important function of circRNA is the ability to specifically bind to microRNAs. circRNA can regulate TC invasion and progression through different pathways such as regulating the cell cycle and affecting cell metabolism. Based on their characteristics of circRNA, they are identified as potential biomarkers for the diagnosis of tumors. This review summarizes the function and significance of circRNA and its potential clinical significance in the pathogenesis of TC.

Key words: circular RNA, thyroid cancer, and ceRNAs regulatory network

在全球范围内, 随着甲状腺超声以及超声引导下活组织检查的广泛应用, TC 的检出率逐渐升高, 这也导致了 TC 的发病率大幅度增加^[1]。中国 TC 发病率从 2005 年 4.3/10 万上升至 2015 年 13.17/10 万, 这与美国与韩国等其他国家的趋势相似^[2, 3]。其中甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是最常见的类型, 占 80% 左右^[4]。虽然 PTC 癌细胞分化程度高, 较其他病理类型 TC 发展缓慢, 多数术后治疗预后较好, 但仍有部分 PTC 患者发生复发、远处转移等^[5]。对于 PTC 而言, 超声定位及穿刺活检术在诊断运用方面仍显不足, 因此找到敏感的生物标志物更准确地诊断和制定合理的治疗方案, 成为近年来研究热点方向。

TC 已然成为最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 是近年来发病率增长最快的实体恶性肿瘤, 因此 TC 的诊治不仅成为临床医生高度关注的热点, 也已成为百姓关注的社会性问题。随着 circRNA 的相关研究的不断深入, 更灵敏的检查手段以及更高效的治疗方案将被发现。本文将就 circRNA 与 TC 的相关研究进行综述。

1. circRNA 概述

非编码 RNA 在癌症生物学以及基因调控中都扮演着重要的角色。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类不具有 5' 末端帽子和 3' 末端 Poly (A) 尾, 通过反向剪接并以共价键形成闭环结构的内源性非编

码 RNA, 在调节细胞的增殖、分化和凋亡中均起到重要作用, 其异常表达与癌症发生和发展密切相关^[6]。第一个 circRNA 分子于 1976 年在 RNA 病毒中被发现, 1991 年通过电子显微镜在真核细胞系中观察到 circRNA^[7, 8]。此后, circRNA 一直被认为是异常剪接事件 (Mis-splicing yields circular RNA molecules), 但随着高通量测序及生物信息学的迅速发展, 越来越多的 circRNA 在生物体中被发现, 越来越多的研究表明, 它们不是偶然的副产物, 而是一类丰富且保守的 RNA, 并在正常生理活动以及各种疾病进程中发挥重要的作用^[9]。此外, circRNA 的表达总是以组织或细胞特异性的方式进行, 这使得它们成为人类癌症生物标志物研究的合适候选基因^[10]。

2.1 circRNA 的作用

circRNA 发挥其功能进而影响癌症发展和进展的机制是多种多样的。circRNA 的序列和稳定性、转录后修饰、二级结构以及它们的积累方式和积累位点决定了它们的功能。已知 circRNA 具有多种功能, 包括充当 miRNA 海绵、与 rbp 相互作用、调节选择性剪接和转录、翻译、生成假基因、运输和通信。目前为止, 只有少部分的 circRNA 的生物学意义得到了研究, 大部分 circRNA 仍被认为作为细胞质中的 miRNA 海绵发挥作用。位于细胞质中的 circRNA 可以通过吸附 miRNAs 参与转录后基因调控, 从

而阻止特定 miRNAs 的相互作用和抑制它们的靶 mRNA。

2.2 circRNA 与 TC

大量研究表明, circRNA 不仅可以影响肿瘤微环境的多种功能, 还能影响肿瘤侵袭性以及肿瘤血管生成、上皮间质转化 (EMT) 和耐药性。因此, circRNA 可能通过不同的途径调节 TC 侵袭和进化的进程。

2.2.1 circRNA 对侵袭性的调控。

circRNA 在调节细胞侵袭性在肿瘤进展中具有重要意义。近年来, 某些致癌的 circRNA 被发现用于调节 TC 的侵袭性。Bi 等研究发现, CircRNA_102171 能够直接与 CTNNB1 结合并激活 Wnt/ β -连环蛋白途径来上调 CircRNA_102171 增强了 PTC 的侵袭性。除了直接与蛋白质相互作用外, circRNA 还能通过海绵吸收 miRNA 促进 TC 的进展。例如, 在 PTC 中过表达的 CircBACH2 吸附 miR-139-5P 能够与之相互作用。CircRASSF2 促进肿瘤生长并促进侵袭力^[11]。到目前为止, 已有报道 CIRC_0008274、CIRC_0103552、CIRC_FOXM1、CIRC_0058124、CIRC_FNDC3B 和 CIRC_EI F31 参与了与 TC 细胞增殖和凋亡相关的不同信号通路的调控。

2.2.2 circRNA 对细胞周期的影响。

癌症的特点是各种细胞周期蛋白的异常活跃, 导致肿瘤细胞增殖失控。Cui 等人指出, TC 中 circDOCK1 的上调伴随着细胞周期蛋白 D1 表达的增加和 p53 的下调, 从而导致细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 活性失衡和肿瘤细胞的快速生长^[12]。Jin 等指出, 在 PTC 中 circ_0004458 上调。circ_0004458 沉默后, 细胞周期分布与对照组相比大幅下降。此外, hsa_circ_0004458 能够通过 miR-885-5p 的特异性海绵作用来调节 Rac1 的表达^[13]。Rac1 蛋白能够激活 γ 辐射诱导的细胞外调节蛋白激酶 1/2 信号传导以及随后的 G2/M 检查点反应。CircRNA 在细胞周期调节中发挥着重要作用, 以不同的方式绕过细胞周期检查点, 加速细胞周期的进程。目前大多数研究结果来自对促进癌症的 circRNA 进行敲除的研究, 这些类型的实验可能揭示 circRNA 对 TC 的影响。但 circRNA/miRNA 或 circRNA/蛋白质与细胞周期蛋白之间的直接相互作用仍有待确定。

2.2.3 circRNA 对 EMT 的调控

EMT 是上皮细胞在细胞培养过程中失去其特征并获得间质特征的过程; EMT 普遍参与生理和病理过程, 特别是肿瘤转移。因此, 分析 circRNA 对 EMT 和肿瘤转移的贡献可以揭示它们是抑制 TC 恶性进展的潜在靶标。PTC 组织中低密度脂蛋白受体 (circ_LDLR) 的 circRNA 较正常组织显著上调, 并作为 miR-195-5p 海绵上调 LDLR mRNA 的表达, 导致 E-cadherin 水平降低和 Twist 1 水平升高。Twist 能够通过改变 EMT 相关基因的转录来下调上皮标志物 (如 E-cad) 并上调间质细胞标志物 (如波形蛋白), 从而促进 PTC 中的 EMT 转化^[14]。circRNA 可能通过其在 EMT 通路中的调节作用, 吸收下游靶点, 促进 TC 的转移, 但具体过程和下游通路尚不清楚, 需要进一步研究。

2.2.4 葡萄糖代谢

肿瘤细胞的葡萄糖代谢与正常细胞不同, 只有当氧气缺乏时, 正常细胞才依赖糖酵解而不是消耗氧气的线粒体代谢来创造能量。然而, 无论氧气是否充足, 肿瘤细胞更喜欢在细胞质中进行糖酵解, 这种现象被称为瓦尔堡效应。它描述了肿瘤细胞快速产生能量的能力, 伴随着每分子葡萄糖产生 ATP 的低效率。癌细胞经历快速生长和增殖, 并且它们的能量需求可以通过糖酵解来满足。瓦尔堡效应已被认为与某些致癌基因和肿瘤抑制因子的调节相关。然而, circRNA 与癌症中葡萄糖代谢之间的关系仍有待充分证明。circCCDC 66 基因敲除后, PTC 细胞的糖代谢明显受到抑制。进一步分析确定, circCCDC 66 能够作为 miR-211-5p 的海绵, 促进丙酮酸脱氢酶激酶 4 的表达, 从而增加 PTC 细胞中葡萄糖代谢的水平^[15]。此外, hsa_circ_0011290 在细胞中特异性沉默后, 葡萄糖代谢谱显示葡萄糖摄取受到抑制, 乳酸产生减少, ATP 含量增加, 细胞增殖和细胞活力受到显著抑制。以上研究虽表明 CircRNA 对 TC 的糖酵解有一定的影响, 可能直接或间接地调节糖代谢关键酶的活性, 但其调节作用方式仍有待证实。

2.3 circRNA 对其他癌

到目前为止, 各种与癌症相关的 circRNA 已经陆续被发现。越来越多的证据表明, 这些 circRNA 在大量的癌症中发挥作用, 并在癌症的发生和发展中发挥不可或缺的作用。

Zhou 等发现 circENO1 及其线性对应物在肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 细胞中升高, circENO1 海绵吸附 miR-22-3p 并上调 ENO1, 敲低 circENO1 可以诱导细胞凋亡, 从而抑制细胞生长、迁移和上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[16]。Liu 等人发现 YWHAZ 和 circSERPINE2 上调, 而 miR375 在胃癌组织和细胞中明显下调, 验证了 circSERPINE2 作为海绵吸附 miR-375 并调节 YWHAZ 的表达, 以促进胃癌细胞生长和细胞周期进展^[17]。Zhang 等发现 hsa_circ_104700 和 hsa_circ_103809 在结肠癌组织中表达明显下调, 并且与癌症的发病机制密切相关^[18]。此外, circNFIX 作为 ceRNA 发挥功能, 通过吸附 miR-34a-5p 影响靶基因 NOTCH1 的表达, 从而促进胶质瘤的发生与发展^[19]。

随着研究的持续深入, 更多与肿瘤发生发展的 circRNA 被发现, 这些结果提示 circRNA 可能对肿瘤的进展有显著影响, 增加了其作为肿瘤筛选的便利生物标志物的潜力。

3. circRNA 的研究对 TC 的意义

生物标志物的临床应用是癌症的各个阶段都至关重要, 已成为癌症诊断和预后的主要途径之一。circRNA 的生物标记价值已在不同的癌症类型中得到证实, 如乳腺癌 (102 例)、肺癌 (103 例) 和胃癌 (104 例)。最近, Lan 等^[20]通过临床病理因素关联分析观察到, hsa_circ_0137287 的下调与 PTC 的临床病理特征相关, 如淋巴结转移、晚期 T 分期、甲状腺外延伸和肿瘤大小。受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 为 0.8973, 这表明 hsa_circ_0137287 有可能成为 PTC 的候选诊断生物标志物。

4. 展望:

近年来, circRNA 在肿瘤研究中受到越来越广泛的关注, 本文就 circRNA 在 TC 中的作用进行综述。CircRNA 作为诊断和预后的生物标志物已被广泛研究。对于 TC 患者定期检测特异性 circRNA 的表达水平可能会带来新的预后改善。但目前关于 circRNA 在 TC 中的生物标志物作用的研究主要集中在侵袭性 TC 组织活检, 应注意非侵入性体液, 以提高其作为诊断和预后标志物的实用性。而且 TC 中某些差异表达的 circRNA 的下游信号尚未得到充分研究, circRNA-miRNA-mRNA 调控网络机制及其对肿瘤微环境、细胞外基质和细胞通讯的影响有待进一步研究。总体而言, circRNA 在肿瘤的临床治疗中具有广阔的应用前景, 其作用于肿瘤细胞的分子机制尚需进一步的实验研究。

参考文献:

- [1]SALVATORE V, SILVIA F, FREDDIE B, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. The New England journal of medicine [J]. 2016, 375 (7) .
- [2]文静, 殷成宇, 廖国伟, et al. 应用 GM (1, 1) 灰色模型预测全国甲状腺癌发病趋势现代肿瘤医学 [J]. 2022, 30 (05) : 899-902.
- [3]SIK A H, GILBERT W H. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"—Turning the Tide. The New England journal of medicine [J]. 2015, 373 (24) .
- [4]中华医学会放射学分会头颈学组. 甲状腺结节影像检查流程专家共识中华放射学杂志 [J]. 2016, 50 (12) : 911-5.
- [5]陈立波, 丁勇, 关海霞, et al. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南-2019 肿瘤预防与治疗 [J]. 2019, 32 (12) : 1051-80.
- [6]HUIHUI W, XIAOGUANG Y, HAIJUN Z, et al. CircRNA circ_0067934 Overexpression Correlates with Poor Prognosis and Promotes Thyroid Carcinoma Progression [J]. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2019, 25.
- [7]L S H, G K, D R, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1976, 73 (11) .
- [8]T H M, M C-P. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells [J]. Nature, 1979, 280 (5720) .
- [9]WILUSZ J E, SHARP P A. A Circuitous Route to Noncoding RNA [J]. Science, 2013, 340 (6131) .
- [10]G M P, PETAR G, SEBASTIAN M, et al. A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues [J]. Journal of molecular medicine (Berlin, Germany) , 2017, 95 (11) .
- [11]WU G, ZHOU W, LIN X, et al. circRASSF2 Acts as ceRNA and Promotes Papillary Thyroid Carcinoma Progression through miR-1178/TLR4 Signaling Pathway [J]. Molecular Therapy - Nucleic Acids, 2020, 19 (C) .
- [12]WEI C, JUN X. Circular RNA DOCK1 downregulates microRNA-124 to induce the growth of human thyroid cancer cell lines [J]. BioFactors (Oxford, England) , 2020, 46 (4) .
- [13]XIAOYAN J, ZHENG YI W, WENYANG P, et al. Upregulated hsa_circ_0004458 Contributes to Progression of Papillary Thyroid Carcinoma by Inhibition of miR-885-5p and Activation of RAC1 [J]. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2018, 24.
- [14]JIANG Y M, LIU W, JIANG L, et al. CircDLDR Promotes Papillary Thyroid Carcinoma Tumorigenicity by Regulating miR-637/LMO4 Axis [J]. Disease markers, 2021, 2021: 3977189.
- [15]HONG R, ZHENDI S, CHEN C, et al. circCCDC66 promotes thyroid cancer cell proliferation, migratory and invasive abilities and glycolysis through the miR-211-5p/PDK4 axis [J]. Oncology Letters, 2021, 21 (5) .
- [16]JIAYU Z. CircRNA-ENO1 promoted glycolysis and tumor progression in lung adenocarcinoma through upregulating its host gene ENO1 [J]. Cell death & disease, 2019, 10 (12) : 885.
- [17]JIANING L. Circ-SERPINE2 promotes the development of gastric carcinoma by sponging miR-375 and modulating YWHAZ [J]. Cell proliferation, 2019, 52 (4) : e12648.
- [18]ZHANG P, ZUO Z, SHANG W, et al. Identification of differentially expressed circular RNAs in human colorectal cancer [J]. Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2017, 39 (3) : 1010428317694546.
- [19]HAIYANG X. NFIX Circular RNA Promotes Glioma Progression by Regulating miR-34a-5p via Notch Signaling Pathway [J]. Frontiers in molecular neuroscience, 2018, 11: 225.
- [20]XIABIN L, JUN C, JIAJIE X, et al. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma [J]. Journal of clinical laboratory analysis, 2018, 32 (8) .

作者简介: 姜泰先, 男, 汉族, 1998 年 11 月, 河北邢台, 研究生在读, 专业: 内科学。

通讯作者: 刘阁玲, 女, 汉族, 1965 年, 河北唐山, 博士, 专业: 内分泌与代谢性疾病。