

CircRNA 调控脂代谢通路来影响肝癌的研究进展

樊榕, 牛紫仪, 嵇福森, 闫涛, 崔静怡, 李钠*

上海健康医学院医学技术学院 上海

【摘要】中国是全球肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发病率最高的地区之一, 其发病率与病死率均位居世界首位。影响肝癌的因素众多, 其中脂代谢异常与肝癌的发展密切相关。许多研究证明 CircRNA 能够通过影响脂代谢通路关键酶、脂滴形成等进而影响肝癌的进展。本文就相关的最新研究进行综述, 旨在开发以 CircRNA 等为代表的早期有效标志物, 为肝癌的早发现、早治疗提供依据。

【关键词】肝癌; 脂代谢通路; CircRNA; 标志物

【基金项目】上海健康医学院大学生创新创业创新训练项目基金 (S202210262150)

【收稿日期】2023 年 2 月 10 日

【出刊日期】2023 年 4 月 10 日

【DOI】10.12208/j.jlsr.20230002

The reseach progress of CircRNA regulatinglipid metabolic pathways to affect the hepatocellular carcinoma

Rong Fan, Ziyi Ni¹, Fusen Ji, Tao Yan, Jingyi Cui, Na Li*

School of Medical Technology, Shanghai University of Medicine & Health Science

【Abstract】China is one of the areas with the highest incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in the world, and its incidence and mortality rates rank first in the world. There are many factors affecting hepatocellular carcinoma, among which abnormal lipid metabolism is closely related to the its development. Many evidence have proved that circRNA can affect the progression of liver cancer by affecting key enzymes in the lipid metabolism pathway, lipid droplet formation and et.al. This article reviews the latest related research, aiming to develop early effective markers represented by circRNA, to provide a basis for early detection and early treatment of liver cancer.

【Keywords】hepatocellular carcinoma; lipid metabolism; CircRNA; biomarker

1 引言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是一种常见的肝脏恶性肿瘤, 是全球癌症相关死亡的第三大原因。中国是全球 HCC 发病率最高的地区, 其发病率与病死率均位居世界首位。其临床表现极不典型, 症状一般多不明显, 特别是在病程早期。大部分患者在初次诊断时, 已经错过了最佳的治疗时机^[1]。已有大量文献对肝癌的发生发展及诊断标志物进行了研究和分析, 目前甲胎蛋白 (AFP) 主要的是 HCC 的临床诊断和预后判断的标志物。但综合看来, 其早期诊断价值不够理想, 难以为早期诊断及预后提供准确及时的判断。因此, 本着“早发现、早治疗”的原则, 提出针对 HCC 早期诊断更有效的标志物, 提高诊断的敏感性及特异性, 为 HCC

早期诊断提供有力支持。

肝脏脂类代谢与一系列肝脏疾病特别是肝癌紧密相关。目前有部分研究证明, 脂代谢重编程与恶性肿瘤的发生有一定关联。人体内的脂质, 主要由脂肪酸 (FAs)、甘油三酯、胆固醇、磷脂和鞘脂组成。部分脂质除了参与生物膜结构和提供能量来源, 还有作为信号分子的作用。在癌细胞中, 脂质发挥多种生物学作用。它参与癌细胞膜结构组成, 为癌细胞提供能量, 还为脂筏信号传导发挥作用。在多种癌细胞中, 脂质的从头合成途径、FAs 的摄取和 FAs 的氧化均有增加^[2]。脂肪酸代谢异常, 包括 FAs 合成、脂肪酸氧化 (FAO) 和脂滴形成, 均与 HCC 的发病机制有关。许多物质, 包括小分子抑制剂、激活剂、蛋白因子、CircRNA 等都能调控该通路,

*通讯作者: 李钠

从而影响肝癌的进程。

2 CircRNA 简介

2.1 CircRNA 的发现

环状 RNA (CircRNA), 是一类特殊的非编码 RNA, 区别于传统线性 RNA, 其由宿主基因经过多种方式反向剪接形成环状闭合结构^[3]。CircRNA 广泛存在于真核细胞中, 因含有与微小 RNA (miRNA) 和靶向蛋白结合的位点, 当通过二者识别并结合, 从而参与脂质代谢调控过程, 影响多种脂质紊乱相关疾病的发展。自 2012 年斯坦福大学科学家们全面报道 CircRNA 以来, 人们逐渐深入探究, 发现了其巨大的应用潜力, 为生物医药领域开拓了全新的思路。

2.2 CircRNA 的生成与作用机制

CircRNA 因缺乏 5' 和 3' 末端, 通过外显子或内含子环化, 将 5' 和 3' 末端连接形成环状结构, 可避免外切酶影响, 所以作为分子海绵调控脂质代谢^[3]。当 CircRNA 与 miRNA 特异性结合时, 竞争性内源性 RNA 的作用影响着 miRNA 对 mRNA 的负调控, 而近来研究表明 miRNA 作为癌基因或抑癌基因与肿瘤密切相关, 同时可通过脂质代谢调控参与 HCC 发病机制^[4]。因此 CircRNA 起着重要的桥梁作用, 连接 miRNA 与 HCC 来促进研究以及提供启发。

3 CircRNA 调控脂代谢与 HCC 发生

3.1 调控 FAs 去饱和与 HCC 发生

生物体内脂肪酸分为饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸, 其中不饱和脂肪酸是饱和脂肪酸通过去饱和途径作用转化而来的。单不饱和脂肪酸是生物体细胞膜的必需组分之一。研究调查显示, 单不饱和脂肪酸与肿瘤的发生发展有一定的相关性^[5]。

SCD 可以调控肝癌细胞凋亡和促进肝细胞增殖。在肿瘤细胞中, 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (SCD) 是单不饱和脂肪酸的唯一来源。肿瘤细胞所需的脂肪酸主要来源于从头合成路径, 而 SCD1 在从头合成路径中发挥重要作用, 它是催化不饱和脂肪酸转化的限速酶^[6]。SCD1 活性降低, 会增加肿瘤细胞内质网膜的饱和脂肪酸, 从而加剧内质网应激反应。因此抑制 SCD1 活性可以导致肿瘤细胞凋亡。

目前有研究在 HepG2 细胞中发现了 circPRKAA1。circPRKAA1 是一种源自 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的 circRNA, 具有维持脂质代谢稳态的

作用。在肝细胞癌中, circPRKAA1 有两种方式可以调节脂肪酸合成。第一种方式, 在低 p-AMPK 中, circPRKAA1 能够与 Ku80/Ku70 异二聚体和成熟形式的甾醇调节元件结合蛋白 1 (mSREBP-1) 形成四聚体复合物, 其作用是增强 mSREBP1 的稳定性, 以此上调 mSREBP1 的转录, 增加脂肪酸的合成。第二种方式, 在高 p-AMPK 中, circPRKAA1 可以选择性地结合 ACC1、ACLY、SCD1 和 FASN 基因的启动子, circPRKAA1 的过表达或下调会增加或减少它们的表达^[7]。当 circPRKAA1 过表达时, SCD1 等多种脂代谢信号的活性增加, 加剧了饱和脂肪酸转化为不饱和脂肪酸的催化, 使肝癌细胞内质网膜的饱和脂肪酸减少, 减慢肝癌细胞的凋亡。此外, 在 FA 进入代谢途径之前, 需要先被辅酶 A (CoA) 分子激活。游离的 FAs 通过基辅酶 A 合成酶 (ACS) 转化为 FA-CoA^[8]。其中最大的 ACS 家族为长链 ACS (ACSL) 家族, 它们可以催化 FA 产生 acyl-CoA。

利用 circRNA-miRNA-mRNA 网络, circRNA_021412/miR-1972/LPIN1 的信号级联可以激活 PPAR α , 其诱导了包括 ACSL1、ACSL3、ACSL4、ACSL6 等相关基因的表达。而 ACSLs 可以调控 FAs 去饱和过程, 因此, circRNA_021412 在代谢调节和脂肪变性诱导中有转录依赖作用^[9]。

综上所述, circRNA 无论是直接参与调控, 或是利用利用 circRNA-miRNA-mRNA 网络, 均可以靶向调控 FAs 去饱和途径的进程, 参与 HCC 的发生和发展。

3.2 调控 FAO 与 HCC 发生

研究表明, 脂肪酸氧化 (FAO) 存在于大部分癌症演进过程中。FAO 经活化、转移、 β 氧化可产生乙酰辅酶 A (acetyl-CoA)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FADH₂)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH), 最后经三羧酸循环完全分解产生 ATP。

目前的研究表明, CircRNA_0048179、circRNA_0001805、circRNA_0046366、circRNA_0046367 可以加速肝内脂肪酸氧化分解。

CircRNA_0048179 作为 miR-188-3p 的分子海绵, 能直接吸附抑制其表达。而 miR-188-3p 又抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的表达, 增加 HepG2 细胞内的脂质积累。因此, 上调 circRNA_0048179

可以减轻肝细胞内的脂质堆积^[10]。

CircRNA_0001805 可以吸附 miR-106a-5p 和 miR-320a。miR-106a-5p 抑制 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1)的表达, miR-320a 抑制肉碱棕榈酰转移酶 1 (CPT1) 的表达。ABCA1 和 CPT1 抑制游离脂肪酸诱导的脂质积累。上调 CircRNA_0001805 可以减少 miR-106a-5p 和 miR-320a 对 ABCA1 和 CPT1 的抑制作用, 从而减少肝细胞脂质积累^[11]。

CircRNA_0046366 和 circRNA_0046367 海绵吸附 miR-34a, 减少对过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 的抑制效应。PPAR α 可以促进脂肪酸 β -氧化的限制酶 CPT1A 和 CPT 的表达, 加速肝内脂肪酸氧化分解。肝细胞内脂肪酸含量降低, 减少肝细胞脂质积累^[12,13]。

综上所述, circRNA 作为海绵分子对 miRNA 的结合抑制, 可以靶向调控肝内脂肪酸氧化分解, 参与 HCC 的发生发展。

3.3 影响脂滴形成与 HCC 发生

脂滴 (lipid droplet LDs) 是一种独特的细胞内细胞器, 主要由中性脂质 (甘油三酯、甾醇酯) 组成。它是能量储存的重要场所, 同时也与脂质代谢相关信号传导通路息息相关^[14]。肿瘤细胞通常由于低效且异常的脉管组织处于缺氧状态, 在此条件下的肿瘤细胞富含脂质, 导致 LDs 的生成增加。而肿瘤细胞则能够通过 LDs 的产生来适应周遭缺氧环境, 满足自身的增值需求^[15]。

CircRNA 的主要特点是“microRNA (miRNA) 海绵”, 意味着 circRNA 可以有效结合和抑制 miRNA 活性, 进一步影响下游 mRNA 表达, 最终参与各种疾病^[16]。CircRNA_002581 可直接海绵吸附 miR-122, Xi Jin 等人在 2020 年的研究中确认了 circRNA-0002581-miR-122-CPEB1 调节轴的存在。在高浓度游离脂肪酸 (HFFA) 诱导的非酒精性脂肪肝 (NASH) 小鼠模型中, circRNA_002581 的过表达显著减轻了 miR-122 对细胞质多腺苷酸化元件结合蛋白 1 (cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 1, CPEB1) 的抑制效应, 敲除 circ-002581 可显著减少 LDs 的累积。也表明了 circ-002581 在肝癌中作为促癌基因增加 LDs 的积聚, 促进肿瘤细胞增值, 而靶向敲除 circ-002581 是潜在治疗策略^[17]。Chen X 等人通过高脂肪饮食 (HFD) 引诱的 NAFLD

小鼠模型研究了 circRNA-0057558-miR-206-ROCK1/AMPK 轴的功能。CircRNA-0057558 作为 miR-206 海绵, circRNA-0057558 的增加会使 miR-206 减少, miR-206 直接靶向 ROCK1 并通过抑制 ROCK1 激活 AMPK 信号。敲除 circRNA-0057558 或使 miR-206 过表达可抑制脂滴生成^[18]。Li P 等人将 pcDNA3.1 (+)-circScd1 载体引入 AML-12 细胞, 构建了 circScd1 高表达模型。油红“O”染色结果表明, circScd1 的高表达减少了脂滴的形成。上调 circScd1 可以降低肝细胞的脂肪变性程度^[19]。CircRNA-0001805d 的高表达也使肝组织中脂滴的形成显著减少^[20]。

综上所述, 无论是 circRNA 的高表达还是 circRNA 作为海绵对 miRNA 的结合抑制, 均可靶向调控脂滴形成进程, 参与 HCC 的发生和发展。

4 结论

CircRNA 是脂代谢重要的调控因子, 其作为分子海绵或直接编码蛋白质产物, 靶向作用于相应 microRNA 或靶蛋白, 从而调控 FAs 合成、脂肪酸氧化 (FAO) 和脂滴形成过程。CircRNA 通过多种信号通路参与 HCC 的发生发展过程, 部分 CircRNA 可以成为 HCC 诊断筛查和预后评估的潜在标志物。目前关于 CircRNA 在 HCC 中的研究仍处于起步阶段, 还需要更深入地研究, 进一步明确它与 HCC 的发生发展关系。

参考文献

- [1] Sun, H., Y. Song and X. Wang, Effects of Different Anesthetic Methods on Cellular Immune and Neuroendocrine Functions in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before and After Surgery. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2016. 30(6).
- [2] Beloribi-Djefafia, S., S. Vasseur and F. Guillaumond, Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. *Oncogenesis*, 2016. 5(1).
- [3] 陈诗芮等, CircRNA 调控脂代谢对相关疾病进展的影响. *生命的化学*, 2022. 42(09): 第 1685-1693 页.
- [4] 王玉敏等, MicroRNAs 靶向脂代谢重编程参与肝细胞癌发生的研究进展. *基础医学与临床*, 2022. 42(12): 第 1930-1934 页.

- [5] Peck, B. and A. Schulze, Lipid desaturation - the next step in targeting lipogenesis in cancer? *The FEBS journal*, 2016. 283(15).
- [6] Zuzanna, T. and D. Pawel, Stearoyl-CoA Desaturase 1 as a Therapeutic Target for the Treatment of Cancer. *Cancers*, 2019. 11(7).
- [7] Li, Q., et al., circPRKAA1 activates a Ku80/Ku70/SREBP -1 axis driving de novo fatty acid synthesis in cancer cells. *Cell Reports*, 2022. 41(8).
- [8] Yan, S., et al., Long-chain acyl-CoA synthetase in fatty acid metabolism involved in liver and other diseases: an update. *World journal of gastroenterology*, 2015. 21(12).
- [9] Guo, X., et al., Circular RNA Profiling and Bioinformatic Modeling Identify Its Regulatory Role in Hepatic Steatosis. *BioMed research international*, 2017. 2017.
- [10] Yang, W., et al., Hsa_circ_0048179 attenuates free fatty acid-induced steatosis via hsa_circ_0048179/miR-188-3p/GPX4 signaling. *Aging*, 2020. 12(23).
- [11] Li, J., et al., A nanodrug system overexpressed circRNA_0001805 alleviates nonalcoholic fatty liver disease via miR-106a-5p/miR-320a and ABCA1/CPT1 axis. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021. 19(1).
- [12] Xing-Ya, G., et al., circRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling. *World Journal of Gastroenterology*, 2018. 24(03): p. 323-337.
- [13] Xing-Ya, G., et al., circRNA_0046367 Prevents Hepatotoxicity of Lipid Peroxidation: An Inhibitory Role against Hepatic Steatosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. 2017.
- [14] Stefano, V., Intracellular Lipid Droplets: From Structure to Function. *Lipid Insights*, 2017. 10.
- [15] Shiro, K. and M. Yohei, Lipid Droplets: A Key Cellular Organelle Associated with Cancer Cell Survival under Normoxia and Hypoxia. *IJMS*, 2016. 17(9).
- [16] Jeremy, E.W. and A.S. Phillip, A Circuitous Route to Noncoding RNA. *Science*, 2013. 340(6131).
- [17] Jin, X., et al., Antagonizing circRNA_002581-miR-122-CPEB1 axis alleviates NASH through restoring PTEN-AMPK-mTOR pathway regulated autophagy. *Cell death & disease*, 2020. 11(2).
- [18] Chen, X., et al., Circ_0057558 promotes nonalcoholic fatty liver disease by regulating ROCK1/AMPK signaling through targeting miR-206. *Cell Death & Disease*, 2021. 12(9).
- [19] Li, P., et al., CircScd1 Promotes Fatty Liver Disease via the Janus Kinase 2/Signal Transducer and Activator of Transcription 5 Pathway. *Digestive diseases and sciences*, 2019. 64(1).
- [20] Li, J., et al., A nanodrug system overexpressed circRNA_0001805 alleviates nonalcoholic fatty liver disease via miR-106a-5p/miR-320a and ABCA1/CPT1 axis. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021. 19(1).

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS