

环状RNA在DNA损伤修复中作用的研究进展

Research progress on the role of circular RNA in DNA damage repair

Li Junshi, Yang Yanyong, Li Bailong

引用本文:

李俊实, 杨彦勇, 李百龙. 环状RNA在DNA损伤修复中作用的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(9): 597-603.

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202103020-00097

Li Junshi, Yang Yanyong, Li Bailong. Research progress on the role of circular RNA in DNA damage repair[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2021, 45(9): 597-603. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202103020-00097

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202103020-00097>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

环状RNA作为肿瘤标志物及其在肿瘤放疗中应用的研究进展

Progress in the research on circRNAs as tumor markers and their applications in radiotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(6): 374-380 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201903043-00033>

电离辐射损伤相关长链非编码RNA研究进展

Research advancement on long non-coding RNAs in ionizing radiation-induced damage

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(2): 161-166 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.02.011>

长链非编码RNA在甲状腺癌中的研究进展

Research progress of long non-coding RNAs in thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 367-372 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.012>

小胶质细胞在放射性脑损伤中的作用及其机制研究进展

The role and mechanism of microglia in radiation induced brain injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 124-131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018>

长链非编码RNA NBR2对乳腺癌细胞放射敏感性的影响

Effect of long non-coding RNA NBR2 on the radiosensitivity of breast cancer cells

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(2): 121-128 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.02.005>

太阳辐射对皮肤损伤及其损伤机制的研究进展

Research Progress on Mechanism of skin damage and injury induced by solar radiation

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 561-568 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.011>

·综述·

环状 RNA 在 DNA 损伤修复中作用的研究进展

李俊实 杨彦勇 李百龙

海军军医大学海军医学系舰船辐射医学防护教研室, 上海 200433

通信作者: 李百龙, Email: libailong2013@163.com

【摘要】 环状 RNA(CircRNA)是一类由外显子、内含子或基因间区经反向剪接形成的非编码 RNA, 具有种类丰富、序列保守、结构稳定和细胞组织特异性等特点。CircRNA 在多种恶性肿瘤中处于失调状态, 其可通过调节放疗后细胞 DNA 双链断裂的损伤修复功能, 使肿瘤细胞发生增殖失控、远处转移和凋亡受阻等一系列不良反应, 进而影响治疗效果和预后。笔者综述了 CircRNA 的分子生物学特性及其在 DNA 损伤修复(特别是 DNA 双链断裂损伤修复)中发挥的作用, 并对 CircRNA 在肿瘤患者的治疗、预后和减轻放疗产生的不良反应等方面可能发挥的作用进行展望。

【关键词】 RNA; DNA 损伤; 放射疗法; RNA, 环状

基金项目: 国家自然科学基金(32071239)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202103020-00097](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202103020-00097)

Research progress on the role of circular RNA in DNA damage repair

Li Junshi, Yang Yanyong, Li Bailong

Department of Radiation Medicine, Faculty of Naval Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Li Bailong, Email: libailong2013@163.com

【Abstract】 Circular RNA (CircRNA), synthesized through reverse splicing of exons, introns or intergene regions, are characterized by abundant species, conserved sequence, stable structure, tissue specificity, etc. Disordered in many malignant tumors, CircRNA can adjust the repair function of cell DNA double-strand break damage after radiotherapy and chemotherapy, causing a series of adverse reactions such as carcinoma proliferation, distant metastasis and decreased apoptosis, which in turn affects treatment effect and prognosis. In this article, the authors review the molecular biological characteristics of CircRNA and its role in DNA damage repair, especially DNA double-strand break damage repair, and prospect the practical use in further treatment, prognosis and alleviation of adverse reactions of patients.

【Key words】 RNA; DNA damage; Radiotherapy; RNA, circular

Fund program: National Natural Science Foundation of China (32071239)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202103020-00097](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202103020-00097)

DNA 作为细胞遗传信息的载体, 暴露于电离辐射或有毒化学物质中可造成严重的结构和功能损伤^[1]。尽管细胞具有多种修复 DNA 损伤的途径, 但 DNA 损伤(尤其是 DNA 双链断裂)通常难以得到完全、有效的修复, 从而导致一系列不良反应, 包括细胞代谢紊乱、增殖失控、凋亡受阻、癌变以及治疗耐受等。环状 RNA(circular RNA, CircRNA)

是一类经反向剪接形成的环状非编码 RNA, 具有序列保守、不易降解和细胞组织特异性等特点。随着 CircRNA 分子生物学效应研究的进一步深入, CircRNA 自身稳定的化学性质使其在细胞内无需较高丰度就能发挥与其他非编码 RNA 同等水平的调控效应, 故其在细胞周期调控、DNA 损伤修复等重要领域的作用逐渐引起研究者的关注。

1 CircRNA 概述

自1976年人类首次观察到CircRNA以来^[2],研究者陆续发现CircRNA在不同种类的细胞中均大量存在。大部分CircRNA由已知的蛋白编码基因产生,且广泛存在于细胞质中^[3]。CircRNA包括外显子CircRNA、内含子CircRNA、外显子-内含子CircRNA和基因间CircRNA^[4]。CircRNA为共价闭环结构,既没有成熟mRNA特有的5'端7-甲基鸟苷三磷酸(m⁷GTP)帽和3'-端多聚腺苷酸(polyA)尾结构,也不包含自由的3'5'-OH末端,由此可见,CircRNA是通过初级转录本中的下游外显子以反向顺序剪接到上游外显子(又名反向剪接)这一非传统方式合成的。有研究表明,当mRNA前体因多个剪接因子缺乏导致CircRNA的合成加工进程放缓时,在其反向剪接的途径中,通过上下游的Alu重复序列、RNA结合蛋白FUS(肉瘤融合蛋白)和QKI(Quaking蛋白)等形成同源二聚体,拉近线性前体转录本上的供体和受体位点,继而为后续的反向剪接创造条件。此外,当外显子跳跃并形成套索样结构时,含有外显子的套索结构可以通过反向剪接形成外显子CircRNA,而由内含子构成的套索结构最后形成内含子CircRNA^[5]。

相较于外显子CircRNA,外显子-内含子CircRNA和内含子CircRNA均位于细胞核内,并能通过与U1小核糖核蛋白(snRNP)相互作用或正向调控RNA聚合酶II(Pol II)来促进自身亲本基因的转录,前者的典型代表有circEIF3J(真核翻译起始因子3J亚基)和circPAIP2(聚腺苷酸结合蛋白相互作用蛋白2)^[5],后者的代表则包括ci-ankrd52(锚蛋白重复结构域52)和ci-sirt7(NAD依赖性脱乙酰酶7)^[6]。随着研究的深入,研究者在细胞外囊泡中也发现了以小脑变性相关蛋白1反义RNA(cerebellar degeneration-related protein 1 antisense RNA, CDR1-AS)、circ-HIPK3(同源结构域相互作用蛋白激酶3)为代表的一系列CircRNA分子的富集,推测这可能与细胞间的信息交流有关,即CircRNA可能通过囊泡出胞的方式作用于靶细胞,发挥特定的调控作用^[7]。与线性RNA不同,CircRNA更稳定,这是因为相较于线性RNA,其末端未暴露,不易被核酸外切酶或核糖核酸酶R降解^[5]。有研究表明,N⁶-甲基腺苷修饰的CircRNA可经由YTH N⁶-甲基腺苷RNA

结合蛋白(YTHDF2)和热反应蛋白12(HRSP12)依赖途径降解,其自身可能存在的特异性降解和修饰位点也引起了研究者的关注。除上述优势外,研究者还发现,在多种耐药肿瘤细胞系中,CircRNA的异常表达还与肿瘤细胞对化疗药物的敏感性有关^[8-9]。这些研究结果均表明,在由DNA损伤修复失调所导致的细胞癌变中,CircRNA可能作为一个潜在的关键分子参与介导细胞周期和信号转导通路的异常激活。

2 CircRNA 在 DNA 损伤修复中的作用

如今,越来越多的研究表明,在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌和骨肉瘤等多种恶性肿瘤中,CircRNA的异常变化与肿瘤细胞对放化疗的耐受性密切相关。现阶段,绝大多数研究者都着眼于CircRNA分子经由微小RNA这一媒介,在多个信号转导通路中靶向调控特定分子,并通过增强DNA损伤修复、减少胞内药物聚集、目的基因扩增和构筑肿瘤微环境等方式影响肿瘤的治疗效果和预后。然而,随着CircRNA研究的拓展,新的修复机制得以阐述并逐渐成为学术界关注的焦点。我们将分别对CircRNA参与调控的信号转导通路和靶点进行介绍。

2.1 CircRNA 与微小 RNA 的相互作用

2.1.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)信号转导通路

EGFR/PI3K通路与肿瘤预后不良密切相关^[10-11]。有研究结果显示,在肺腺癌中,CDR1-AS的高表达与EGFR/PI3K通路中的EGFR、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)的表达水平上调呈正相关。进而促进肿瘤细胞对培美曲塞(PTX)和顺铂(CDDP)等化疗药物产生耐药性^[12]。在食管癌中,CircVRK1的含量与患者的预后呈正相关,其可能是通过充当微小RNA海绵,吸附miR-624-3p降低了人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)/PI3K介导的蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的活性,并抑制食管癌的上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),进而达到食管癌放疗增敏的效果^[13]。此外,另一个CircRNA分子circAKT3,在细胞中也可以吸附

胞质中的 miR-198, 逆转其对调节亚基蛋白 p85 α 表达的抑制作用, 并诱导 PI3K/AKT 信号分子的表达^[8]。有趣的是, 经证实, PI3K 激酶介导的与底物相互作用的结构域磷酸化可引起 DExH 盒解旋酶 9(DHX9)功能减退, 并诱导下游 CircRNA 分子 circCCDC66 的表达, 后者在结肠癌中与癌细胞对奥沙利铂的耐受性密切相关^[14]。EGFR/PI3K 通路是否还存在其他的作用机制还有待进一步证实^[8]。

2.1.2 Wnt 信号转导通路

Wnt 信号通路的激活增加了 DNA 双链断裂修复的频率, 且该通路的激活依赖于 Dvl2(dishevelled segment polarity protein 2)蛋白的磷酸化。既往研究结果显示, itchy E3 泛素蛋白连接酶(ITCH)基因可以破坏 Dvl2 蛋白的磷酸化, 从而抑制 Wnt 信号通路, 促进肿瘤对化疗产生耐受。由于 CircITCH 对 miRNA 具有吸附作用, 因此, 蛋白质编码基因 ITCH 表达水平的升高会通过阻碍 Dvl2 的磷酸化来抑制 Wnt 信号通路的激活^[15], 从而使食管癌细胞对放疗的敏感性降低。既往研究结果显示, Wnt3 可促进 β -链蛋白的稳定性, 后者可调节肿瘤细胞对放疗的敏感性^[16]。EMT 是肿瘤获得性放疗耐受产生的关键机制之一^[17], CircRNA 分子 circRNA_100367 通过吸附 miR-217, 可逆转后者对 Wnt3 表达的抑制, 进而使食管癌细胞对放疗产生耐受, 并且在放疗耐受的癌细胞中 E-钙黏蛋白、snail 蛋白、波形蛋白等 EMT 相关蛋白分子的表达水平均显著升高 ($P < 0.01$)^[18]。此外, 鉴于 Wnt 信号通路与口腔鳞癌的发生发展关系密切, 故相关 CircRNA 分子也可能与口腔鳞癌的 EMT 密切相关, 可能成为潜在的治疗靶点。

2.1.3 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路

NF- κ B 信号通路同样也是 CircRNA 研究领域的热点通路。结果表明, 包括 circ-Sirt1(沉默信息调节因子 1)在内的多数 CircRNA 可经 NF- κ B 信号通路介导炎性血管平滑肌细胞表型转换^[19]。而在造血干细胞中, 抑制 NF- κ B 信号通路可能导致 DNA 损伤修复基因表达下调, 从而造成大范围的 DNA 修复错误, 使造血干细胞对损伤因素敏感, 对造血系统放疗后的恢复造成不良影响^[20]。上述机制是否存在于肿瘤细胞(特别是肿瘤干细胞)仍有待进一步研究证实, 不过该机制本身也是一个非常

有意义的切入点。而细胞周期相关激酶 2(NIMA-related kinase 2, NEK2)基因作为 NF- κ B 信号通路的一个新的激活靶点, 在细胞中可激活 AKT 蛋白激酶, 并促进 NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)的磷酸化修饰和降解, 且 NEK2 还能通过调节 NF- κ B 抑制蛋白 α 磷酸化, 激活 p65 蛋白入核, 后者与乙酰肝素酶(Heparanase)启动子结合, 上调乙酰肝素酶的表达水平, 继而促进骨髓瘤的产生和发展^[21]。Xia 等^[9]的研究结果表明, circTNPO3(转运蛋白 3)通过吸附 miR-1299, 提高其下游 NEK2 蛋白的表达水平, 从而参与 DNA 损伤修复的调控。综上所述, CircRNA 既可能经由 NF- κ B 信号通路中的典型分子介导 DNA 损伤修复, 也可能通过与全新靶点的相互作用共同参与 DNA 损伤修复的调控。

2.2 外泌体 CircRNA 调节 DNA 损伤修复

外泌体因内部包含种类丰富的蛋白、脂质和核酸而被认为是细胞间信息传递的重要分子。近年来, 随着研究的不断深入, 有研究者提出外泌体可能以旁分泌或远距离分泌的方式使携带的 CircRNA 分子被靶细胞吸收, 从而改变靶细胞的治疗敏感性^[22]。有研究者发现, CircRNA 分子 CiRS-122 在化疗耐受的结直肠癌癌细胞中高表达, 后者通过分泌外泌体的方式将 CiRS-122 运送到其他细胞, 并吸附胞内的 miR-122, 上调 M2 亚型丙酮酸激酶的水平, 使靶细胞对奥沙利铂产生耐药性^[23]。与 CiRS-122 相反, 在对顺铂耐受的卵巢癌患者的血清和组织的外泌体中, CiRS-7(与 CDR1-AS 是同一分子)的含量反而降低, 这可能是 CiRS-7 低表达使侵袭抑制因子 CiRS-7-miR-1270-SCAI 对侵袭因子的抑制作用减弱所致^[24]。已有研究结果论证了泛素化和去泛素化修饰与电离辐射相关的 DNA 损伤修复存在密切联系^[25], 其中涉及与 DNA 损伤修复相关的研究比较少。在肝癌细胞中, 外泌体 CircRNA 分子 circ-DB 可充当 miR-34a 海绵, 促进去泛素化蛋白泛素特异性肽酶 7(USP7)的表达, 并激活下游的泛素特异性肽酶 7/Cyclin A2 信号转导通路, 发挥减少 DNA 损伤、促进肿瘤生长的作用^[26]。综上所述, 现有研究结果表明, 血清所包含的外泌体 CircRNA 分子因具有丰度高和化学性质稳定的优点, 既可以作为一种筛查指标, 也可以作为一种载体在靶向治疗中运送分子药物, 具有非常广阔的应用前景。

2.3 CircRNA 经 p53 调控细胞周期

与 DNA 损伤所致的上百种 p53 相关基因转录本异常相比, p53 诱导基因仅促进了少数 CircRNA 的上调。其中, 环状 RNA-鼠双微粒体 2 (circ-murine double minute 2, circ-MDM2) 因其线性宿主基因 MDM2 在抑制 p53 蛋白表达水平中的重要调控作用而成为研究者关注的热点。Chaudhary 等^[27] 发现, 使用小干扰 RNA (siRNA) 沉默 circ-MDM2 会导致包括 p53 基础水平上升、细胞增殖缺陷、G1 期/S 期细胞周期阻滞、Rb 磷酸化水平降低等一系列现象, 同时伴有数个 p53 直接作用位点的高表达。但是相关基因的转录或翻译水平几乎没有影响。研究者还发现, 与单独抑制 circ-MDM2 相比, 在靶细胞中使用 siRNA 同时抑制 circ-MDM2 和 p53 基因, 反而使细胞的增殖缺陷得到了完全恢复, 这表明 circ-MDM2 的调控作用可能还需要 p53 介导^[27]。免疫组织化学实验结果显示, circ-MDM2 的缺失使肿瘤生长功能受损, 与对照组相比, circ-MDM2 缺失组中细胞增殖核抗原 Ki67 阳性率降低约 18%。然而, Lou 等^[28] 针对 CircRNA 分子 CDR1-AS 的研究结果表明, 与主流微小 RNA 海绵学说相反, 在 argonaute 2 (AGO2) 蛋白和 Dicer (一种核糖核酸内切酶) 耗竭的人脑星形胶质母细胞瘤 U87 细胞中因微小 RNA 成熟障碍, 造成 p53 及其靶基因 p21 表达水平降低; 但在上述细胞中伴随着 CDR1-AS 表达水平上调, p53、p21 的表达水平及 p53 的转录活性均得以恢复。Zhang 等^[29] 的实验也得出了类似的结果, 和 CDR1-AS 一样, circ-Amot1 (angiomin like 1) 并不是通过吸附微小 RNA 来发挥自身的调控作用。既然 argonaute 2 蛋白和 Dicer 在微小 RNA 的合成和成熟过程中必不可少, 那么 CDR1-AS 对 p53 的调控很显然不经由微小 RNA 发挥作用。这提示除传统的微小 RNA 海绵的角色之外, CircRNA 很可能还通过其他机制参与 DNA 损伤修复过程^[28]。

2.4 CircRNA 与 DNA 损伤修复蛋白的相互作用

蛋白质是分子调控机制中最重要的下游效应分子。研究结果表明, 非编码 RNA 可通过与蛋白质结合的方式参与转录、翻译等重要过程的调控^[30], 作为非编码 RNA 中的一员, CircRNA 很可能也通过类似的方式发挥对 DNA 损伤修复的调节作用。Xia 等^[31] 研究发现, 源自 AKT 基因序列的 CircRNA Hsa_circ-0017250 分子所编码的蛋白能够使 AKT

失活, 从而增强细胞对辐射的敏感性, 这增加了 CircRNA 与蛋白质可能发生相互作用的途径。在针对 CircRNA 分子 CDR1-AS 的研究中, Lou 等^[28] 发现 CDR1-AS 可促进 DNA 损伤诱导的细胞周期阻滞和凋亡, 且 CDR1-AS 相较于传统的 CircRNA 还具有不同于 miRNA 海绵的分子生物学效应: 虽然 CDR1-AS 的过表达与 p53 蛋白水平的升高呈剂量依赖性, 但 TP53 的 mRNA 水平并没有受 CDR1-AS 分子水平的明显影响, 进一步的实验结果证明了 CDR1-AS 可促进 p53 蛋白在使用阿霉素处理的细胞中累积, 而且与其在细胞核紧密共定位。不同于其他 CircRNA 分子, CDR1-AS 可通过直接与 p53 的核心 DNA 结合域紧密结合来发挥调控作用。两者的结合会破坏 p53/MDM2 复合物的形成, 进而通过限制 p53 泛素化降解来促进蛋白的稳定性^[28]。同样, Zhang 等^[29] 发现另一个 CircRNA 分子 circ-Amot1 可以直接结合 AKT 和丙酮酸脱氢酶激酶 (PKD), 促进 AKT 蛋白的激活以及 AKT、pAKT、丙酮酸脱氢酶激酶 (PKD) 和 pPKD 的核转位。在该过程中, CircRNA 并未参与调控上述蛋白的表达, 这也进一步说明 CircRNA 可能直接结合靶蛋白的效应分子。类似的相互作用还可能存在于其他新发现的 CircRNA 分子和蛋白之间, 还有待进一步研究发掘。

2.5 DNA 重组修复的调节

越来越多的研究结果表明, 非编码 RNA 可不依赖转录本调控临近基因的转录和表达^[32], 因此, 是否存在非编码 RNA 与基因直接相互作用的途径也成了科学界关注的焦点。Xu 等^[33] 研究发现, 在乳腺癌活检标本细胞中, CircSMARCA5 通过与其亲本基因相互作用形成 r 环, 可起到抑制癌细胞 SMARCA5 基因表达的作用。既往研究结果表明, SMARCA5 基因在调控 DNA 修复和维持基因组稳定性方面发挥重要作用^[34]。在 circSMARCA5 的作用下, 亲本基因仅能翻译产生截断的无功能蛋白, 且免疫印迹实验结果显示, 人乳腺癌 MCF-7 细胞 (表达 circSMARCA5) 的 DNA 损伤标志物 γ -H2AX (DNA 双链断裂标志物) 表达水平明显高于对照组。此外, 与对照组相比, 用顺铂处理 MCF-7 细胞显著提高了细胞内 DNA 损伤反应蛋白细胞周期检测点激酶 1 (Chk1) 和细胞周期检测点激酶 2 (Chk2) 的水平。在后续的实验, 研究者将 ANT (一种野生型寡核苷酸, 可结合 circSMARCA5) 或 ANT-mut

(ANT 突变体, 无 circSMARCA5 结合能力) 转染到表达 circSMARCA5 的细胞中, 经单细胞凝胶电泳实验和 γ -H2AX 抗体检测实验发现, ANT 转染的细胞的 DNA 损伤修复能力明显提高^[33], 这进一步验证了之前的假设, 即 CircRNA 通过结合亲本基因的启动子序列, 抑制目的基因的蛋白质合成, 进而调控 DNA 损伤修复过程。CircRNA 可能会成为继顺式作用元件和反式作用因子之后的又一大类调控目的基因转录的作用分子, 如果该假设成立, CircRNA 分子在癌前筛查和靶向治疗中的应用前景将更加广阔。

3 小结与展望

随着以高通量技术为代表的一系列 RNA 研究技术的不断发展, 越来越多的 CircRNA 在调控细胞增殖、分化、癌变等方面的作用得到了详尽的阐述。与其他非编码 RNA 相比, CircRNA 自身独有的化学结构以及在部分亚细胞结构中的高丰度提示其在基因表达和细胞周期调控中具有关键作用。现阶段, 大多数研究仍然着眼于 CircRNA 作为微小 RNA 海绵的传统作用机制, 但我们认为 CircRNA 的分子生物学特性不止于此, 越来越多的研究结果也证实了 CircRNA 可不经微小 RNA 介导, 直接与特定的蛋白质、核酸分子相互作用, 进而调控肿瘤细胞的敏感性和 DNA 损伤修复。

在诸如 EGFR/PI3K、Wnt 等传统信号转导通路中, CircRNA 分子大多与肿瘤耐受性相关, 鉴于分子自身稳定的化学性质和低丰度特性, 很难通过传统的敲除方法达到对肿瘤细胞放化疗增敏的作用。但以 circSMARCA5 为代表的 CircRNA 可通过直接与基因相互作用来调节 DNA 损伤修复, 这可能预示着 CircRNA 分子在 DNA 损伤修复相关领域存在有别于传统信号通路的作用机制。虽然目前有关 CircRNA 在相关领域的作用还没有成熟的研究可供临床借鉴, 但在涉及癌症放化疗敏感性的相关问题上, CircRNA 仍有可能作为预测治疗耐受乃至逆转耐药性的理想分子靶点。相信随着研究的不断深入, 相关 CircRNA 在 DNA 重组修复中新的作用机制能得到详尽阐述, 并为临床肿瘤治疗和电离辐射的防护提供完备指导。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任

何利益冲突。

作者贡献声明 李俊实负责文献的收集与整理、综述的撰写; 杨彦勇负责综述的选题与写作指导; 李百龙负责综述的审阅与修订。

参 考 文 献

- [1] Alizadeh E, Orlando TM, Sanche L. Biomolecular damage induced by ionizing radiation: the direct and indirect effects of low-energy electrons on DNA[J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2015, 66: 379–398. DOI: 10.1146/annurev-physchem-040513-103605.
- [2] 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. DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852.
- [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. DOI: 10.1038/nature11928.
- [4] Jeyaraman S, Hanif EAM, Ab Mutalib NS, et al. Circular RNAs: potential regulators of treatment resistance in human cancers[J/OL]. *Front Genet*, 2019, 10: 1369[2021-03-21]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.01369/full>. DOI: 10.3389/fgene.2019.01369
- [5] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675–691. DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7.
- [6] Li ZY, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256–264. DOI: 10.1038/nsmb.2959.
- [7] Preußner C, Hung LH, Schneider T, et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1424473[2021-03-21]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20013078.2018.1424473>. DOI: 10.1080/20013078.2018.1424473.
- [8] Huang XX, Li Z, Zhang Q, et al. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 71[2021-03-21]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-0969-3>. DOI: 10.1186/s12943-019-0969-3.
- [9] Xia B, Zhao ZT, Wu YY, et al. Circular RNA circTNPO3 regulates paclitaxel resistance of ovarian cancer cells by miR-1299/NEK2 signaling pathway[J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 780–791[2021-03-21]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2162253120301633>. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.06.002.
- [10] Lee SY, Jeong EK, Ju MK, et al. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 10[2021-03-21]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-016-0577-4>. DOI: 10.1186/s12943-016-0577-4.

- [11] Yuan Y, Liao H, Pu Q, et al. miR-410 induces both epithelial-mesenchymal transition and radioresistance through activation of the PI3K/mTOR pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 85. DOI: [10.1038/s41392-020-0182-2](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0182-2).
- [12] Mao YQ, Xu R. Circular RNA CDR1-AS contributes to pemetrexed and cisplatin chemoresistance through EGFR/PI3K signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109771. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.109771](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109771).
- [13] He YL, Mingyan E, Wang CB, et al. CircVRK1 regulates tumor progression and radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-624-3p/PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 116–123. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2018.11.273](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.273).
- [14] Lin YC, Yu YS, Lin HH, et al. Oxaliplatin-Induced DHX9 phosphorylation promotes oncogenic circular RNA CCDC66 expression and development of chemoresistance[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 697[2021-03-21]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/697>. DOI: [10.3390/cancers12030697](https://doi.org/10.3390/cancers12030697).
- [15] Han D, Wang YJ, Wang YB, et al. The Tumor-suppressive human circular RNA CircITCH sponges miR-330-5p to ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulating SIRT6, survivin, and SERCA2a[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): e108–e125. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.119.316061](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316061).
- [16] Derksen PWB, Tjin E, Meijer HP, et al. Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(16): 6122–6127. DOI: [10.1073/pnas.0305855101](https://doi.org/10.1073/pnas.0305855101).
- [17] Zhou DN, Ye CS, Pan ZY, et al. SATB1 knockdown inhibits proliferation and invasion and decreases chemoradiation resistance in nasopharyngeal carcinoma cells by reversing EMT and suppressing MMP-9[J/OL]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(1): 42–52[2021-03-21]. <https://www.medsci.org/v18p0042.htm>. DOI: [10.7150/ijms.49792](https://doi.org/10.7150/ijms.49792).
- [18] Liu JQ, Xue NN, Guo YX, et al. CircRNA_100367 regulated the radiation sensitivity of esophageal squamous cell carcinomas through miR-217/Wnt3 pathway[J/OL]. *Aging*, 2019, 11(24): 12412–12427[2021-03-21]. <https://www.aging-us.com/article/102580/text>. DOI: [10.18632/aging.102580](https://doi.org/10.18632/aging.102580).
- [19] Kong P, Yu Y, Wang L, et al. circ-Sirt1 controls NF-κB activation via sequence-specific interaction and enhancement of SIRT1 expression by binding to miR-132/212 in vascular smooth muscle cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7): 3580–3593. DOI: [10.1093/nar/gkz141](https://doi.org/10.1093/nar/gkz141).
- [20] Kraft D, Rall M, Volcic M, et al. NF-κB-dependent DNA damage-signaling differentially regulates DNA double-strand break repair mechanisms in immature and mature human hematopoietic cells[J]. *Leukemia*, 2015, 29(7): 1543–1554. DOI: [10.1038/leu.2015.28](https://doi.org/10.1038/leu.2015.28).
- [21] Hao M, Franqui-Machin R, Xu H, et al. NEK2 induces osteoclast differentiation and bone destruction via heparanase in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2017, 31(7): 1648–1650. DOI: [10.1038/leu.2017.115](https://doi.org/10.1038/leu.2017.115).
- [22] Hon KW, Ab-Mutalib NS, Abdullah NMA, et al. Extracellular vesicle-derived circular RNAs confers chemoresistance in colorectal cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16497[2021-03-21]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53063-y>. DOI: [10.1038/s41598-019-53063-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-53063-y).
- [23] Wang XY, Zhang HY, Yang HO, et al. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(3): 539–555. DOI: [10.1002/1878-0261.12629](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12629).
- [24] Zhao Z, Ji M, Wang QQ, et al. Circular RNA cdr1as upregulates SCAI to suppress cisplatin resistance in ovarian cancer via miR-1270 suppression[J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 24–33[2021-03-21]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2162253119302021>. DOI: [10.1016/j.omtn.2019.07.012](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.07.012).
- [25] Yang YF, Yang CZ, Li TT, et al. The deubiquitinase USP38 promotes NHEJ repair through regulation of HDAC1 activity and regulates cancer cell response to genotoxic insults[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(4): 719–731. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-19-2149](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2149).
- [26] Zhang HY, Deng T, Ge SH, et al. Exosome circRNA secreted from adipocytes promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting deubiquitination-related USP7[J]. *Oncogene*, 2019, 38(15): 2844–2859. DOI: [10.1038/s41388-018-0619-z](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0619-z).
- [27] Chaudhary R, Muys BR, Grammatikakis I, et al. A circular RNA from the MDM2 locus controls cell cycle progression by suppressing p53 levels[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(9): e00473–19. DOI: [10.1128/MCB.00473-19](https://doi.org/10.1128/MCB.00473-19).
- [28] Lou JS, Hao YC, Lin KF, et al. Circular RNA CDR1as disrupts the p53/MDM2 complex to inhibit gliomagenesis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 138[2021-03-21]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01253-y>. DOI: [10.1186/s12943-020-01253-y](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01253-y).
- [29] Zhang T, Wu DM, Deng SH, et al. RNAseq profiling of circRNA expression in radiation-treated A549 cells and bioinformatics analysis of radiation-related circRNA-miRNA networks[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1557–1566. DOI: [10.3892/ol.2020.11698](https://doi.org/10.3892/ol.2020.11698).
- [30] Qian XY, Zhao JY, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches[J/OL]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(1): 33–52[2021-03-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096800041830197X>. DOI: [10.1016/j.tibs.2018.09.012](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.09.012).
- [31] Xia X, Li XX, Li FY, et al. A novel tumor suppressor protein encoded by circular AKT3 RNA inhibits glioblastoma

- tumorigenicity by competing with active phosphoinositide-dependent Kinase-1[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 131[2021-03-21]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-1056-5>. DOI: 10.1186/s12943-019-1056-5.
- [32] Engreitz JM, Haines JE, Perez EM, et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 452-455. DOI: 10.1038/nature20149.
- [33] Xu XL, Zhang JW, Tian YH, et al. CircRNA inhibits DNA damage repair by interacting with host gene[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 128[2021-03-21]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01246-x>. DOI: 10.1186/s12943-020-01246-x.
- [34] Jin QX, Mao XY, Li B, et al. Overexpression of SMARCA5 correlates with cell proliferation and migration in breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1895-1902. DOI: 10.1007/s13277-014-2791-2.
- (收稿日期: 2021-03-22)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

论文作者署名和工作单位的基本要求

1. 直接参与选题、设计、研究、观察、资料分析与解释或撰写文稿关键内容,能对文稿内容负责,并同意文稿发表者,才可作为作者署名。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研课题或临床科室进行一般管理者也不宜列为作者。来稿决定刊用后,应请全体作者在《中华医学会系列杂志论文授权书》上逐一签名,将论文专有使用权授予中华医学会。

2. 作者姓名的排序不分院所、科室,统一按对本文贡献大小的顺序排列在题名之下。作者排序应由全体作者讨论后在投稿前确定,投稿后一般不得改动。

3. 作者单位名称应使用全称,并具体到科室,包括所在省、自治区、城市名(省会城市可以略去省名)和邮政编码。凡以“中国人民解放军”开头的单位名称,“中国人民”字样可以省略(例如:解放军第二五二医院内科);军区总医院和军医大学名称可以进一步省略“解放军”字样(例如:北京军区总医院,第三军医大学)。省会及名城(如大连、鞍山、大庆、齐齐哈尔、锦州、唐山、保定、包头、大同、青岛、开封、洛阳、徐州、延安、宁波、苏州、厦门、瑞金、深圳、桂林等)的医院和所有医学院校均不加省名。省、自治区等行政区划名要写全称。例如:“山东省某县”、“内蒙古自治区某旗”,不要写“山东某县”、“内蒙古某旗”。

4. 与国外人员共同研究完成的论文,应共同署名,并在文内注明研究进行及完成的单位名称。外国作者姓名及单位应标注原文。

5. 英文摘要中我国作者的姓名用汉语拼音字母标注。汉族作者姓名姓在前,复姓连写,全部大写;名在后,首字母大写;名不缩写,姓与名之间空一格。对于复姓或双名的汉语拼音音节界限易混淆者,应加隔音号“'”。少数民族作者姓名按照民族习俗,用汉语拼音字母音译转写,分连次序依民族习惯。我国香港、澳门、台湾地区作者姓名的书写方式应尊重其传统习惯。外国作者的姓名写法遵从国际惯例。英文摘要中的作者单位著录应与中文一致,并应在邮政编码后加注国名。

6. 署名作者在2人以上(含2人)及以集体作者署名时,应标注通信作者(Corresponding author)和Email。集体作者成员姓名可标注于文末与参考文献之间。

本刊编辑部