

circRNA 促进口腔鳞状细胞癌的增值、侵袭和迁移

张寒

中南大学湘雅医学院, 湖南省长沙市, 410000;

摘要: 口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 是头颈部最常见的恶性肿瘤, 临床上包括牙龈癌、舌癌、软硬腭癌、口底癌等。尽管手术切除联合化疗和放疗的治疗方法已广泛应用, 但 OSCC 仍总体预后不佳, 且近 20 年来没有任何明显的进展。发生转移是 OSCC 预后不良的重要指标, 大多数转移性 OSCC 患者生存期仅不到一年。因此, 探究 OSCC 增殖侵袭和迁移的潜在分子机制可以为 OSCC 治疗开拓新的思路, 提供新的潜在治疗靶点。环状 RNA (circRNA) 是内源性非编码 RNA 的新兴亚群, 大量研究表明, circRNA 通过 circRNA-miRNA-mRNA 网络在癌症发生发展中发挥重要作用。越来越多的实验证明, 一些 circRNA 能促进 OSCC 的进展。circRNA 有望作为 OSCC 转移、复发的潜在标志物, 为其诊断、治疗提供新思路。

关键词: 癌细胞迁移; 环状 RNA; 癌症标志物

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 02. 040

引言

口腔鳞状细胞癌的增值、侵袭、迁移问题是手术愈合后中比较常见的情况, 目前研究重点开始转向 circRNA-miRNA-mRNA 网络, 希望通过研究其中特定信号通路来阐明环状 RNA 作为口腔癌细胞转移的潜在标志, 并为治疗提供帮助。

1 口腔癌简介

口腔癌 (OC) 是一种发生在口腔的恶性病变, 是世界上第六大常见癌症。口腔癌病发中大多数类型是口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC), 可发生于牙龈、硬腭、舌、颊黏膜、唇等器官, 是常见的口腔恶性肿瘤, 早期发现和治疗对于提高治愈率非常重要。

2017 年全球 OC 新发病例超过 389760 例, 死亡病例超过 193696 例, 1990 年至 2017 年 OC 发病率和死亡率逐年上升^[1]。虽然有不同的治疗方法, 但 OC (包括所有分期) 的总体五年生存率仅约 50%。OC 患者的生存及复发与淋巴结转移及肿瘤扩散密切相关^[2]。

2015 年, 据估计, 中国共发生口腔癌和口咽癌事件 51765 例, 死亡 23830 例。口腔癌、口咽癌粗发病率为 3.77/10 万, 中国标准人群年龄标准化发病率超过世界标准人群发病率^[3]。在湖南省, 2009 至 2015 年期间, 湖南省肿瘤登记地区男女合计及分性别的口腔癌发病率呈上升趋势, 发病率从 2009 年的 1.87/10 万上升到 2015 年的 4.84/10 万^[3]。

2 环状 RNA 简介

环状 RNA (Circular RNAs, circRNA) 是一类内源性非编码 RNA, 为共价闭环结构, 没有 5' 帽状结构或 3' 多聚 A 尾^[4]。1976 年, SANGER 等人在 RNA 病毒中首次发现 circRNAs^[5]。在 1979 年发现 circRNA 也可以是真核生物中的内源性 RNA 剪接产物。近年来研究发现 circRNA 在转录和转录后水平调节基因的表达, 参与多种生理病理过程, 有研究表明 circRNA 与肿瘤的发生发展过程密切相关^[6]。目前认为在 OSCC 中, circRNA 异常表达能通过调节 MAPK、PI3K/Akt/mTOR、Notch 等信号通路, 影响 OSCC 的增殖、侵袭和转移^[7]。例如, circRNA hsa_cir_0007059 通过 AKT/mTOR 信号通路促进 OSCC 增殖侵袭和迁移^[8]; circFOXO3 通过靶向结合 miR-214 调控 KD M2A 促进 OSCC 增殖侵袭和转移^[9]。

3 circRNA 与口腔鳞状细胞癌治疗国内外研究概况

3.1 circRNA 的作用机制

circRNA 是具有共价闭环结构的非编码 RNA, 结构稳定, 并且由于其固有的核酸外切酶抗性而在细胞内持续存在^[10]。这种稳定性导致临床上对利用 circRNA 作为不同疾病的特异性生物标志物的兴趣日益浓厚^[11]。circRNA 可以整合互补的 microRNA (miRNA), 从而改变基因表达, 就像 circUHRF1 一样, 它通过整合 miR-526b-5p 和促进 c-Myc 上调来推动 OSCC 发育^[12]。c

ircRNA 还可以与 RNA 结合蛋白 (RBP) 相互作用, 以改变靶标基因转录和稳定性, 或帮助酶共定位。例如, circFoxo3 促进 MDM2 介导的乳腺癌中 p53 的泛素化和降解。在某些情况下, circRNA 衍生的肽还可以调节某些疾病^[13]。circ-LINC-PINT 衍生的 FBXW-185aa 可通过与 PAF1c 相互作用来抑制多个癌基因的转录延伸, 进而抑制胶质母细胞瘤的发展^[14]。因此, 探索 OSCC 中的特定 circRNA 功能可能会改善 OSCC 患者的诊断和治疗。

3.2 miRNA 与口腔癌进展

MicroRNAs(miRNAs)是一类长度为 18 ~ 25 个核苷酸的短非编码 RNA。MicroRNA 是基因组中保守的序列, 通过与信使 RNA (mRNA)中的互补序列结合, 在转录后水平调控基因的表达。MicroRNA 调控人类约 30%的 mRNA 转录本, 影响细胞代谢、凋亡和增殖。单个 miRNA 能够靶向作用于相同或不同功能通路中的数百个 MicroRNAs, 因此在心血管疾病、糖尿病、精神分裂症和包括口腔癌在内的癌症等多种疾病中具有功能意义。

口腔癌的特征是口腔癌前病变(OPML)的最终进展, 包括口腔癌前的白斑、红斑、黑素斑和粘膜下纤维化。目前的研究表明, 多种 MicroRNAs 与 OPMLs 相关, 并可能与口腔病变转化为恶性表型的较高风险相关。烟草、槟榔、酒精和感染高危致癌 HPV 16/18 是口腔癌的公认危险因素^[15]。危险因素可能会影响 MicroRNAs 的表达, 例如使用无烟烟草, 如玛拉斯粉, 与 miR-31 和 miR-138 的表达增加有关, 与 miR-10b、miR-92a、miR-200b、miR-372、miR-375、miR-378a 和 miR-145 的表达减少有关^[16]。

3.3 口腔癌治疗现状

手术切除仍是口腔癌的首选治疗方式^[17], 为了预防转移术中通常还会进行颈部淋巴结清扫, 对于中晚期 OSCC 患者还会辅以化疗和放疗。然而尽管随着治疗方式的进步, OSCC 患者术后易复发, 转移风险极高以及晚期无法进行手术的难题仍亟待解决^[17]。有研究表明 65%以上的 OSCC 患者会复发或转移(或两者兼有), 因此 OSCC 增殖侵袭和迁移的相关分子机制是 OSCC 治疗的一个有力潜在靶点。

4 环状 RNA 促进口腔癌细胞转移、扩散的研究概况和未来展望

当 circRNA 与 mRNA 竞争结合相同的 miRNA 时, circRNA、miRNA 和 mRNA 之间的相互作用被许多研究概括 CircRNA-miRNA-mRNA 网络, 可用于检测癌症生物标志物、早期诊断模式和癌症治疗。

circRNA 参与肿瘤的细胞增殖、侵袭、迁移和免疫^[18]。研究揭示了 circRNA 在 OSCC 中的各种作用。例如, circRNA_100290 拮抗 miR-378a 诱导的 GLUT1 抑制, 从而促进 OSCC 的糖酵解和细胞增殖^[19]。Hsa_circ_0001162 阻断 miR-149 以提高 MMP9 mRNA 的稳定性, 从而促进 OSCC 的转移。Hsa_circ_0055538 作用于 p53/Bcl-2/半胱天冬酶信号通路, 抑制肿瘤形成, 在 OSCC 中起保护作用^[20]。CircRNA 因其稳定性和肿瘤特异性而成为理想的诊断和预后生物标志物。

有研究通过生物信息学分析在 OSCC 中建立了 circRNA-miRNA-mRNA 网络。确定了 SLC20A1、PITX2、has-mir-135b、has-mir-377 和 has-let-7c 作为评估 OSCC 患者预后的潜在生物标志物, 并建立了预后模型^[21], 结果有助于阐明 OSCC 的潜在机制, 并指出潜在的免疫治疗新策略。

研究发现大量的 circRNA 在 OSCC 中显著表达。对于丰富的 circRNA, 它们可能通过 CircRNA-miRNA-mRNA 网络机制参与肿瘤发生和发展。还有许多研究发现 circRNA 富含 miRNA 结合位点, 通过和特异性 miRNA 结合, 进而解除 miRNA 对其靶基因的抑制作用。许多 circRNA 通过作为 miRNA 或蛋白质抑制剂、调节蛋白质功能或使自身翻译而发挥重要的生物学功能。这一研究有助于研究人员在一定程度上阐明 OSCC 中 circRNA 的机制, 并为未来分子机制的探索铺平道路。

参考文献

- [1]Ren, Z.H., et al., Global and regional burdens of oral cancer from 1990 to 2017: Results from the global burden of disease study. *Cancer Commun (Lond)*, 2020. 40(2-3): p. 81-92.
- [2]Fanaras, N. and S. Warnakulasuriya, Oral Cancer Diagnosis in Primary Care. *Prim Dent J*, 2016. 5(1): p. 64-68
- [3]Lei, L., et al., Incidence and mortality of oral and oropharyngeal cancer in China, 2015. *Chin J Cancer Res*, 2020. 32(1): p. 1-9
- [4]Meng, S., et al., CircRNA: functions and pr

properties of a novel potential biomarker for cancer. *Molecular cancer*, 2017. 16(1): p. 94.

[5]Sanger, H., et al., Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1976. 73(11): p. 3852-6.

[6]Kristensen, L., et al., The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nature reviews. Clinical oncology*, 2022. 19(3): p. 188-206.

[7]Fan, H., et al., CircRNAs: A New Chapter in Oral Squamous Cell Carcinoma Biology. *OncoTargets and therapy*, 2020. 13: p. 9071-9083

[8]Su, W., et al., Circular RNA hsa_circ_0007059 indicates prognosis and influences malignant behavior via AKT/mTOR in oral squamous cell carcinoma. *Journal of cellular physiology*, 2019. 234(9): p. 15156-15166.

[9]Ai, Y., et al., Circular RNA circFOXO3 regulates KDM2A by targeting miR-214 to promote tumor growth and metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2022. 26(6): p. 1842-1852.

[10]Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013;495:333-8.

[11]Wang S, Zhang K, Tan S, Xin J, Yuan Q, Xu H, et al. Circular RNAs in body fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies. *Mol Cancer* 2021;20:13.

[12]Zhao W, Cui Y, Liu L, Qi X, Liu J, Ma S, et al. Splicing factor derived circular RNA circUHRF1 accelerates oral squamous cell carcinoma tumorigenesis via feedback loop. *Cell Death Differ* 2020;27:919-33.

[13]Shi Y, Jia X, Xu J. The new function of circRNA: translation. *Clin Transl Oncol* 2020;22:2162-69.

[14]Zhang M, Zhao K, Xu X, Yang Y, Yan S, Wei P, et al. A peptide encoded by circular

form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma. *Nat Commun* 2018;9:4475.

[15]Yete, S., W. D'Souza, and D. Saranath, High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications. *Oncology*, 2018. 94(3): p. 133-141.

[16]Taş, B. and A.O. Güre, The effect of Maras powder and smoking on the microRNA deregulation of oral mucosa. *J Appl Oral Sci*, 2020. 28: p. e20190382.

[17]Kumar, A., et al., Elective Neck Dissection Versus Therapeutic Neck Dissection in Clinically Node-Negative Early Stage Oral Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 2022. 21(2): p. 340-349.

[18]Cheng Y, Shi L, Yu Y. Comprehensive analysis of circRNA-miRNA-mRNA in oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol*. 2022;138:105346.

[19]Chen X, Yu J, Tian H. et al. Circular RNA hsa_circRNA_100290 serves as a ceRNA for miR-378a to regulate oral squamous cell carcinoma cells growth via Glucose transporter-1 (GLUT1) and glycolysis. *Journal of cellular physiology*. 2019;11:19130-19140

[20]Su W, Sun S, Wang F. et al. Circular RNA hsa_circ_0055538 regulates the malignant biological behavior of oral squamous cell carcinoma through the p53/Bcl-2/caspase signaling pathway. *Journal of translational medicine*. 2019;1:76

[21]Hu D, Cai Y, He L, Jiang H. Identification of a CircRNA-miRNA-mRNA Network and Integrated Analysis of Immune Infiltration in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer*. 2023;14(2):250-261. Published 2023 Jan 1. doi:10.7150/jca.79967

作者简介: 张寒 (2004.5-), 女, 汉族, 甘肃兰州人, 本科在读, 中南大学湘雅医学院, 研究方向: 鼻咽癌口腔癌。