研究报告

ciRS-7 在心血管类疾病中的研究进展

罗文浩,张培东*

(南方医科大学第二临床医学院珠江医院,广州　510282)

【摘要】 心血管疾病目前仍居世界各国死因首位,其发病率和死亡率仍呈增长趋势。最新研究表明,环状 RNA(circular RNA,circRNA)参与调控基因的转录与翻译,在心血管系统疾病的进展过程中发挥重要的作用。ciRS-7(circular RNA sponge for miR-7,ciRS-7)是一类特殊的环状 RNA,其能够在转录或转录后水平对基因表达进行调控,继而调控多种生命活动,与心血管系统疾病密切相关,成为 RNA 领域最新的研究热点。如今,circRNA 在心血管疾病的发生发展、早期诊断、病程监控等方面的作用受到越来越多的重视。文中将以 ciRS-7 为重点,从 circRNA 的发生机制、功能及与其与心血管疾病的关系等方面对最新国内外的研究进展作一综述。

【关键词】 环状 RNA;心血管疾病;作用关系

【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2018) 04-0127-04

doi: 10.3969/j.issn.1671 – 7856. 2018.04.023

Research progress of ciRS-7 in cardiovascular diseases

LUO Wenhao, ZHANG Peidong*

(The Second Affiliated Hospital, Zhujiang Hospital, Sounthern Medical University, Guangzhou 510282, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is still the world's first cause of death, its morbidity and mortality rates are still increasing. Recent studies have shown that circular RNA is involved in the regulation of gene expression and plays a significant role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Circular RNA is a kind of special non-coding RNA, which can regulate the expression of genes at the level of post-transcription or transcription, then regulate various life activities as well as cardiovascular system diseases, becoming a latest research hot spot in the field of RNA. Nowadays, more and more attention is paid to the role of cyclic RNA in the development, early diagnosis, disease monitoring and other aspects of cardiovascular diseases. In this paper, we make an overview of the latest research on circRNAs from the aspects of genesis, function, and the relationship with cardiovas cular diseases, and so on.

【Key words】 CircRNA; cardiovascular diseases; relative connections

环状 RNA(circular RNA,circRNA)是一类广泛存在于真核生物细胞内的非编码 RNA,具有一定的保守性、时序性和组织特异性,呈闭合环状结构,因其不含 3'或 5'末端,不受 RNA 外切酶影响,不易被降解,因此表达更稳定。环状 RNA 通过参与调控基因的表达,在心血管系统疾病的发生与进展过程中发挥重要作用。

最近研究证明[1],ciRS-7(circular RNA sponge for miR-7,ciRS-7)/miR-7 (micro RNA-7,miR-7)可以影响靶基因胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor,IGF1R)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、mTOR 的表达,因此与心血管疾病的发生发展密切相关。ciRS-7 与 miR-7 有超过 70 个结合位点。ciRS-7 可

[作者简介]罗文浩(1994—),男,本科生,专业:临床医学。E-mail: 790483365@qq.com

[通信作者]张培东(1981—),男,主治医师,研究方向:心血管内科。E-mail: xnkd010@163.com

作为 miR-7 的抑制剂,结合后使 miR-7 的靶基因如 EGFR、IGF1R 和 mTOR 等的表达水平增高[2]。这些被调控的基因及表达分子可以进一步调控心血管疾病的发展。

1 环状 RNA 的生成机制

真核生物存在一种反向的可变剪接机制,其能使基因的外显子序列反向首尾连接,形成一个环形,称 circRNA[3]。目前发现的 circRNA 来源于外显子或内含子。有文献证实,circRNA 不是 mRNA 成熟过程中的副产物,而与 mRNA 一样,是 mRNA 前体加工后的一个重要产物[4],并且生成 circRNA 的加工机制与生成 mRNA 的加工机制形成竞争[5]。

2 环状 RNA 的功能

2.1 竞争性内源 RNA(competitive endogenous RNA,ceRNA)

circRNA 可调节宿主基因表达,其与 RNA 结合蛋白相互作用来调控翻译过程,发挥顺式转录调控的作用,其还能够调控可变剪接。研究相对比较成熟的是其发挥微小 RNA 分子"海绵"作用,即吸附与竞争作用:circRNA 上存在多个 miRNA 的互补结合位点,从而 circRNA 作为 miRNA 的"海绵"吸附到 miRNA 上,通过竞争性地结合 miRNAs 位点来调节 miRNAs 活性。其功能是使 miRNAs 功能减弱或消失,继而影响 miRNAs 下游靶基因的表达,最终减少 miRNA 对靶基因的负性调控。具有代表性的 circRNA 如小脑退化相关蛋白 1 反义转录物(antisense to the cerebellar degeneration related protein 1 transcript,Cdr1as)和 Y 染色体上性别决定区(sex-determining region on the Y chromosome,SRY)反义链。2013 年 Hansen 等[6]研究发现,Cdr1as 作为 miRNA 的"海绵"能够负向调控 miR-7 的活性,又称为 ciRS-7(circular RNA sponge for miR-7,ciRS-7)。

2.2 疾病生物标志物

circRNA 稳定性高,容易进入体液(全血、血清、血浆、脑脊液、尿液等),并且其表达模式具有组织、时空和疾病特异性,使得 circRNA 成为有潜力的疾病生物标志物。目前,已有研究在人类唾液中发现 circRNA[7]。Kino 等[8]对人类外周全血中的 RNA 进行测序,结果显示超过百种 circ RNA 的表达量明显高于对应的 miRNA,这提示 circRNA 亦可能具有细胞外功能,甚至可以作为此类样本中的生物标记物。

2.3 调控来源基因的转录

调控来源基因的表达是指 circRNA 可以与 RNA 结合蛋白相互结合,特别是转录相关因子,如 RNA 聚合酶 II,转录因子等,将其募集到亲本基因,从而影响亲本基因的表达[5]。另有研究表明,环状 RNA 和线性 RNA 在转录后加工中存在竞争关系,环状 RNA 通过竞争影响 mRNA 的表达[9]。

近年来随着 circRNA 参与包括肿瘤在内的多类疾病发生机制的报告甚多,人们对 circRNA 有了越来越深入的理解,circRNA 的功能也不断有更多的发现。除了上述功能外,最新研究发现,circRNA 还具有调控 RNA 结合蛋白[10]以及参与蛋白质翻译[11]的作用,这些发现为更好地探索 circRNA 在心血管疾病的发生机制的作用关系上打下坚实的基础。

3 ciRS-7 与心血管疾病

大量研究表明,miRNA 在心脏相关疾病的发生发展过程中起着重要作用。近几年,出现越来越多有关 ciRS-7 作用于 miRNA 在心血管疾病方面的报道。

3.1 ciRS-7 与高血压

Hansen 等[12]观测到,ciRS-7 和 miR-7 在小鼠脑中共定位,并证明了两者在胞内发生相互作用。ciRS-7 可与 miR-7 相互作用,捕获胞质中大量 miR-7,进而抑制了 miR-7 的生物活性,从而上调 miR-7 靶基因的表达水平。

高血压的发生发展与血管内皮细胞病理学变化密不可分,其介导微血管重构是常见的高血压病理机制,而影响血管发生和凋亡的 ciRS-7/miRNA 势必参与血压的调节。有关文献显示,作为 ciRS-7/miR-7 的靶基因配体 IGF1R 通过诱导促炎介质的生成、改变基质成分、促进血管平滑肌增殖、细胞迁移和血管重构,从而促进高血压病的进展[13]。ciRS-7/miR-7 的靶基因配体 IGF-1 作为肠促胰岛素家族的一员,具有重要舒张血管作用,在高血压发病机制中起重要作用。有试验证实,在自发性高血压大鼠中 IGF-1 的表达明显下调[14]。靶基因 EGFR 通过参与诱导促炎介质的生成,改变基质成分,增强血管平滑肌增殖和细胞迁移及血管重构,参于高血压的形成;靶基因 mTOR 对压力负荷增加所导致的心功能不全有保护作用。因此,circRNA 通过调控 miR-7 并影响靶基因 EGFR、IGF1R 与 mTOR 的作用及表达,从而调节高血压的进程。

此外,血管平滑肌细胞在调节血压等方面发挥

重要作用,而 α 平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)是最重要的血管平滑肌细胞的骨架成分。2017 年 Sun 等[15]发现,表皮生长因子家族成员 NRG-1 的可溶剪切变体形式 NRG-1-ICD 可影响 α-SMA 的表达:NRG-1-ICD 通过结合到 α-SMA 的第一内含子上面,募集转录因子 IKZF1,促进 α-SMA 基因来源的 circACTA2 的形成。circACTA2 通过竞争性结合 miR-548f-5p 抑制后者对 α-SMA 的表达抑制作用,最终产生促进 α-SMA 表达的作用,使血管内皮细胞与细胞基质发生重构,从而促进高血压的形成。

3.2　ciRS-7 与心肌梗死

ciRS-7 可以作用于 miR-7 并抑制其活性[2,12]。研究发现 ciRS-7/miR-7 a/b 对心肌有保护作用,其通过负调节靶基因多聚 ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)减少心肌凋亡[16]。Sp1 和 PARP 都是 miR-7 的靶基因,在诱导心肌凋亡引发心肌梗死的 ciRS-7 /miR-7 a 机制过程起到重要作用,miR-7 a 通过下调 PARP 和 Sp1 发挥抗细胞凋亡作用,进而减轻心肌梗死程度。因此,ciRS-7 通过抑制 miR-7 a 的激活过程并提高 miR-7 a 靶基因如 PARP 和 SP1 的表达从而促进心肌梗死的发展。

miR-7 的靶基因 IGF1R 的表达与心肌梗死的发生发展密切相关:血清中低 IGF-1 水平与心绞痛、心肌梗死和复发性心肌缺血相关[17]。IGF-1 有增强心肌收缩力、改善心功能的作用,可用于治疗缺血性心脏病。此外,IGF-1 可抑制心肌细胞凋亡,能减少缺血再灌注引发的心肌细胞凋亡。因此,ciRS-7 可以通过调控 miR-7 并影响基因 IGF1R 表达,从而调节心肌梗死的发展进程。

3.3　ciRS-7 与心力衰竭

已知 ciRS-7 可以抑制 miR-7 对下游靶基因如 IGF-1 的抑制作用。Lee 等[18]研究了 34 例缺血性心脏病患者急性期血 IGF-1 水平与左室收缩末直径(left ventricular end-systolic diameter, LVSD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及舒张末直径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDD)的关系,发现血液中 IGF-1 水平与 LVSD 和 LVDD 呈负相关,与 LVEF 呈正相关。IGF-1 可以降低心室重构率,减弱心衰的发生发展,从而证实 IGF-1R 低表达与心力衰竭密切相关:IGF-1R 低表达是心力衰竭的危险因素。因此,ciRS-7 通过抑制 miR-7 对 IGF1R 的抑制作用,从而促进基因 IGF1R 表达,最终抑制心力衰竭的发展进程。

此外,Wang 等[19]研究发现,HRCR(heart-related circRNA, HRCR)/ microRNA- 223(miR-223)在转基因小鼠中相互作用可导致小鼠心脏肥大和心力衰竭,进一步研究发现存在一类与心脏相关的 circRNA 即 HRCR。HRCR 对 miR-223 具有海绵吸附作用并抑制其活性,抑制其对靶基因 ARC(apoptosis repressor with CARD domain, ARC)的调控作用,从而增加 ARC 的表达。由于 ARC 基因对心肌肥厚和凋亡具有保护作用[20],因此,在 HRCR 的作用下机体可以延缓心肌肥大和心衰。

3.4　ciRS-7 与心肌纤维化

ciRS-7 能够抑制 miR-7 对靶基因 mTOR 的下调作用。mTOR 能与 TGF-β 和 αvβ3 整合素信号通路相互作用,影响细胞外基质的产生,通过调控胶原蛋白的合成从而起到促进心肌纤维化的作用。因此,ciRS-7 控制 miR-7 从而影响 mTOR 基因表达,从而达到影响心肌纤维化的发展[21],但其具体的作用机制还有待进一步研究。

3.5　ciRS-7 与心脏衰老

研究证实在转基因小鼠模型中,miR-7 的靶基因 IGF-1R 过表达可改善心肌细胞衰老,减少由缺血导致的心肌细胞萎缩。因此 IGF-1 被认为是在心脏生长和损伤时能影响肌细胞增殖和再生的多效性生长因子,IGF-1R 过表达可以减弱心肌细胞坏死和凋亡,并且在扩张性心肌病中可以使心肌细胞免于凋亡[22]。因此,ciRS-7 控制 miR-7 从而影响 IGF-1 基因表达,从而达到延缓心脏衰老的发展过程。

4　展望

最新研究表明,circRNA 动态表达于参与心脏发育与应激反应的人诱导多能干细胞来源的心肌细胞(human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes, hiPSC-CM)模型。一些 circRNA 在患者心肌样品中显示出类似的宿主基因独立表达动力学,并且可能与核糖体和 RNA 诱导沉默复合体相互作用。总之,hiPSC-CM 揭示了 circRNA 可能作为新型治疗靶点的潜在疾病新特征。

近年来,关于 miRNA 对心血管类疾病的研究已相对完善[23-24]。而 circRNA 能通过调控 miRNA 的表达并控制心血管疾病的发生和发展,这为心血管疾病的诊治提供了一个新方向。而以 ciRS-7 为主的 circRNA 研究手段也日趋成熟,目前多个数据库已收录了多种环状 RNA 测序结果,并能预测 ciRS-7 与 miRNA 的相互作用,为研究 circRNA 通过作用于 miRNA 间接地调控心血管疾病的发生发展提供了

方便。此外,心血管疾病的发生与进展同 circRNA 表达水平密切相关,circRNA 组织的特异性和稳定性使其有可能成为一种新的生物标志物并有助于疾病的诊断,预后以及病程、药物疗效的监测。但 circRNA 的研究还处于初始阶段,其靶基因种类繁多,有关作用机制尚不研究透彻,需要更多的研究。目前,临床诊断心血管类疾病主要通过介入影像学及心电图予以确诊,是否可以通过检测 circRNA 的水平来判断心血管类疾病的严重程度还有待于深入研究。circRNA 的研究还处于初始阶段,其靶基因种类繁多,有关作用机制尚不研究透彻。但 circRNA 与疾病的相关研究正向"实践证明"转变,circRNA 运用于临床诊疗工作将成为转化医学与精准医疗的新方向。相信随着 circRNA 研究的发展与深入,circRNA 将带给医学界更多的惊喜与突破。

参考文献:

[1] Siede D, Rapti K, Gorska AA, et al. Identification of circular RNAs with host gene-independent expression in human model systems for cardiac differentiation and disease [J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 109: 48 – 56.

[2] 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.

[3] Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, et al. CircRNA: a novel type of biomarker for cancer [J]. Breast Cancer, 2018, 25(1): 1 – 7.

[4] Salzman J, Gawad C, Wang, PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30733.

[5] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. Mol Cell, 2014. 56(1): 55 – 66.

[6] Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(18): 5609 – 5612.

[7] Lin X, Lo HC, Wong DT, et al. Noncoding RNAs in human saliva as potential disease biomarkers [J]. Front Genet, 2015, 6: 175.

[8] Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, et al. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0141214.

[9] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs [J]. Mol Cell, 2013, 51(6): 792 – 806.

[10] Qi L, Zhang J, He T, et al. Probing interaction of a fluorescent ligand with HIV TAR RNA [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2017, 173: 93 – 98.

[11] Guo JU, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs [J]. Genome Biol, 2014, 15(7): 409.

[12] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. Nature, 2013, 495 (7441): 384 – 388.

[13] 卢文, 胡克. 表皮生长因子受体的反式激活及其与高血压关系的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(3): 316 – 318.

[14] Dan RY, Liu FL, Li Y. Circular RNA hsa_circ_0010729 regulates vascular endothelial cell proliferation and apoptosis by targeting the miR-186/HIF-1alpha axis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 104 – 110.

[15] Sun Y, Yang Z, Zheng B. et al. A novel regulatory mechanism of smooth muscle alpha-actin expression by NRG-1/circACTA2/miR-548f-5p axis[J]. Circ Res, 2017, 121(6): 628 – 635.

[16] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of mir-7a on its target genes expression [J]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0151753.

[17] Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome [J]. Biochem Pharmacol, 2015, 93(4): 409 – 417.

[18] Lassale C, Batty GD, Steptoe A, et al. Insulin-like growth factor 1 in relation to future hearing impairment: findings from the English Longitudinal Study of Ageing [J]. Sci Rep, 2017. 7 (1): 4212.

[19] Wang K, Long B, Liu F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223 [J]. Eur Heart J, 2016, 37(33): 2602 – 2611.

[20] Rodriguez BV, Malczewskyj ET, Cabiya JM, et al. Identification of RNase-resistant RNAs in Saccharomyces cerevisiae extracts: Separation from chromosomal DNA by selective precipitation [J]. Anal Biochem, 2016, 492: 69 – 75.

[21] Asante-Korang A, Carapellucci J, Krasnopero D, et al. Conversion from calcineurin Inhibitors to mTOR inhibitors as primary immunosuppressive drugs in pediatric heart transplantation [J]. Clin Transplant, 2017, 31 (10). doi: 10.1111/ctr. 13054. Epub 2017 Aug 12

[22] Gallego-Colon E, Sampson RD, Sattler S, et al. Cardiac-restricted IGF-1Ea overexpression reduces the early accumulation of inflammatory myeloid cells and mediates expression of extracellular matrix remodelling genes after myocardial infarction[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 484357.

[23] 高威,钟锋. miR – 126 对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国比较医学杂志,2016,26(7):57 – 63.

[24] 郑婧. 自发性高血压大鼠心肌组织 microRNA-97a 与 TGF-1β1 蛋白表达的改变及意义 [J]. 中国比较医学杂志,2016, 26(11):72 – 76.

〔收稿日期〕2017 – 09 – 16