

环状RNA在神经退行性疾病中的作用及机制研究进展

周志豪^{1,2}, 陈雪^{1,2}, 徐舜^{1,2*} (1. 广东医科大学衰老研究所; 2. 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808)

摘要: 环状RNA (circRNA) 是一类保守、稳定、含量相对丰富的单链闭环非编码RNA, 可在转录前后多个水平调控基因表达, 从而广泛参与多种生理、病理生物学过程。近年研究表明, circRNA 在许多神经退行性疾病 (NDD) 发生、发展过程中起重要作用, 可能成为NDDs敏感、准确的诊断和预后标志物; 靶向起关键调控作用的circRNA有望提高NDDs治疗效果, 改善患者预后。该文综述了circRNA在各种神经退行性疾病中作用及机制研究进展。

关键词: 环状RNA; 神经退行性疾病; 生物标志物

中图分类号: Q 74

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 01-0093-08

Effect and mechanism of circular RNA on neurodegenerative diseases

ZHOU Zhi-hao^{1,2}, CHEN Xue^{1,2}, XU Shun^{1,2*} (1. Institute of Aging Research; 2. Guangdong Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics; Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Circular RNAs (circRNAs) are conservative, stable and relatively rich single-stranded closed-loop non-coding RNAs, and widely involved in a variety of physiological and pathological processes through regulating gene expression. Recent studies have shown that circRNAs play a vital role in the occurrence and development of many neurodegenerative diseases (NDDs), and may become sensitive and accurate diagnostic and prognostic markers for NDDs. NDDs-related circRNAs might provide novel drugs for improving the therapeutic effect and prognosis of NDDs. This article reviews the progress on the role and mechanism of circRNAs on various NDDs.

Key words: circular RNA; neurodegenerative diseases; biomarker

我国老龄化形势日益严峻, 据估计到2050年中国老年人口将达到4.8亿, 从而成为全球老龄化人口最多的国家。与此同时, 神经退行性疾病、心脑血管疾病以及恶性肿瘤等老年性疾病发病率日益增加, 给我国经济发展与社会保障带来了巨大的压力和挑战。神经退行性疾病 (NDDs) 主要由神经元和(或)其髓鞘的丧失所致, 并随着时间的推移而恶化, 最后出现功能障碍。神经退行性疾病可根据主要临床特征(如痴呆症、帕金森病或运动神经元病)、解剖分布(如额颞部退行性变、锥体外系疾病或脊髓小脑退行性变)或主要分子异常进行分类。其通常可分为急性神经退行性疾病和慢性神经退行性疾病, 前者主要包括脑缺血 (cerebral ischemia, CI)、脑损伤 (brain injury, BI)、癫痫; 后者包括阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's

disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、不同类型脊髓小脑共济失调 (spinocerebellar ataxia, SCA)、Pick病等。NDDs具有病因复杂、治疗难、预后差等特征。因此, 鉴定可靠的生物标志物对于NDDs的鉴别诊断和临床治疗至关重要^[1]。

环状RNA (circRNA) 是真核生物中一类不具有5'末端帽子和3'末端poly(A)尾巴, 并以共价键形成环形结构的单链闭环非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[2]。CircRNA的环化方式可以分为内含子环化和外显子环化两种^[3], 其特殊的环状结构使其拥有高度的保守性和稳定性。此外, circRNA的表达水平还具有种属、组织和时间特异性。作为新兴的基因表达调控子, circRNA可在转录前后多个水平通过不同

收稿日期: 2022-07-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82071571, 31600976), 广东省攀登计划专项资金 (pdjh2021b0226), 广东医科大学大学生创新创业训练计划项目 (S202110571054), 广东医科大学大学生创新实验项目 (ZZDC003)

作者简介: 周志豪 (2001-), 男, 本科在读, E-mail: 3537299984@qq.com

通信作者: 徐舜 (1984-), 男, 博士, 副研究员, E-mail: xushun@gdmu.edu.cn

的作用机制调控靶基因表达,从而广泛参与多种生理的、病理的生物学过程。例如, circRNA 能作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA), 竞争性结合微小 RNA (miRNA), 从而抑制 miRNA 对靶基因的调控。CircRNA_0000285 可通过靶向 miR-654-3p 抑制宫颈癌细胞活力并促进宫颈癌细胞凋亡^[4]。CircRNA 已被发现在癌症、心血管疾病、阿尔茨海默病和 2 型糖尿病等多种疾病的发生发展中发挥重要作用^[5-7]。这表明 circRNA 可能成为多种疾病的功能性生物标志物和治疗靶点。

神经退行性疾病是一类特定亚型神经元进行性丢失导致功能障碍的疾病。在 NDDs 患者出现认知障碍时, 往往已到疾病的中晚期, 由于神经退行性疾病发病所伴随的病理变化是不可逆的, 此时治疗只能减缓疾病的发展, 并不能从根本上逆转神经网络的损伤。因此, 对于神经退行性疾病应该尽量做到早诊断、早治疗, 防止疾病进一步发展。有研究表明表观遗传是大脑适应环境应激的主要机制, 而表观遗传调控的失衡则与 NDDs 的发生和发展密切相关^[8]。因此, 深入探讨 circRNA 在神经退行性疾病中的作用及其分子机制, 不仅可加深对 NDDs 发病机制的理解, 更赋予了 circRNA 重大的科学意义和临床应用价值。本文对近年各种 circRNA 在神经退行性疾病中的作用及其分子机制的研究成果进行了综述, 期望能为神经退行性疾病的早诊断、早治疗、防止疾病进一步发展提供参考。

1 circRNA 与神经退行性疾病

此前有报道称, circRNA 在哺乳动物大脑中异常富集, 且序列保存良好, 在人类和小鼠大脑中常见的 circRNA, 有时甚至在果蝇大脑中检测到^[9]。另外, circRNA 在神经系统, 特别是在神经突触中富集和动态表达, 表明它们在突触可塑性或神经功能障碍中的潜在调节^[10]。总之, 越来越多的研究表明 circRNA 可能成为各种神经退行性疾病的功能性生物标志物和治疗靶点。

1.1 circRNA 与 AD

AD 是一种慢性进行性神经退行性疾病, 其特征性病理变化包括由 β -淀粉样蛋白沉积形成的细胞外老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结, 以及神经元丢失与神经胶质细胞增生^[11]。在机制上, 大脑中 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的异常积累, β -淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) β 位点切割酶 1 (β -site cleavage enzyme 1, BACE1)

的切割增强是 AD 发病的主要原因^[12]。最近的报道显示, circRNA 是阿尔茨海默病等神经退行性疾病发展的重要参与者^[13]。Akhter^[6] 的研究表明 ciRS-7 (CDR1as), 一种在人脑和视网膜中高度代表性的 circRNA, 可作为内源性的抗互补 miRNA 抑制剂或“海绵”来抑制 miRNA-7 的正常功能。低 CDR1as 水平可导致 miR-7 表达增加, 从而下调泛素蛋白连接酶 A (ubiquitin protein ligase, UBE2A) 的活性, 而 UBE2A 是重要的 AD 靶点, 在功能上参与清除 AD 脑中的有毒淀粉样肽。与此同时, Shi 等^[14] 发现 ciRS-7 并不参与 APP 和 BACE1 基因表达的调控, 而是通过蛋白酶体和溶酶体促进 APP 和 BACE1 的降解, 从而降低 APP 和 BACE1 的蛋白水平。另外, ciRS-7 的表达抑制 NF- κ B 的翻译并诱导其细胞质定位, 从而抑制 UCHL1 的表达, 促进 APP 和 BACE1 的降解。Bigarré 等^[15] 发现 circ_0131235 的表达在 AD 患者的颞叶中部皮质中增加, 可作为 AD 病理的生物标志物。他们还提出 circ_0131235 的表达增加可能是防止 $A\beta$ 聚集性损伤的生物学机制的一部分。在最新的研究中, circCwc27 可通过与调节蛋白 Pur- α 结合, 抑制其对一系列 AD 基因启动子的募集, 防止 $A\beta$ 沉积和认知功能下降, 在 AD 发病机制中发挥关键作用^[16]。Circ_0049472 通过作为 miR-107 的海绵调控 KIF1B 蛋白表达, 从而介导 $A\beta$ 诱导的神经毒性, 提示 circ_0049472 可能参与 AD 的发病机制^[17]。

神经元损伤是 AD 的主要病理特征, 也是 NDDs 最典型的特征。Zhang 等^[18] 的研究发现 circHDAC9 的表达增加可以通过竞争性结合 miR-142-5p 减轻 $A\beta$ (42) 诱导的人类神经元细胞中的神经元损伤, 这表明了 circRNA 在减轻 AD 中的神经细胞毒性方面具有神经保护作用。此外, circTulp4 在 APP/PS1 小鼠中下调, 它位于细胞核中并与 RNA 聚合酶 II 和 U1 小核糖核蛋白相互作用。CircTulp4 还可能通过促进 Tulp4 转录来调节神经元分化并影响 AD 的发展^[19]。

有人提出 AD 患者脑脊液中的 circPCCA 降低, 且 circ-PCCA 与轻度精神状态检查得分呈正相关。Wang 等^[20] 的研究显示 miR-138 通过靶向 RARA/GSK-3 β 通路促进 tau 蛋白磷酸化。而 Li 等^[21] 推测 circPCCA 可能与 miR-138-5p 竞争性结合以抑制其诱导 GSK-3 β 激活并促进 tau 磷酸化, 这提示 circPCCA 的低表达可能与 AD 病情恶化相关。此外, Ray 等^[22-23] 还推测并证实了 circ-AXL 可能通过调节 miR-328 介导的 BACE1 表达成为 AD 潜在的治疗靶点。而在 Meng 等^[24] 的实验

中, circAXL 的下调可以富集 miR-1306-5p 进而促进 miR-1306-5p 对 PDE4A 的抑制, 以此减轻 A β 1-42 诱导的 SK-N-SH 细胞的细胞毒性、细胞凋亡、炎症、氧化应激和内质网应激。另外, Meng 认为外显体 circAXL 和 miR-1306-5P 可作为 AD 的诊断标志物。Zhang 等^[25] 提出 mmu_circ_0001125 和 mmu_circ_0000672 是针对 Cst7 (Cystatin F) 的 miR-351-5p 的 ceRNA。而 Cst7 编码内酶体/溶酶体组织蛋白酶抑制剂, 调节溶酶体途径中的组织蛋白酶活性^[26], Cst7 在小胶质细胞中的表达对于降低激活的小胶质细胞的吞噬能力具有重要意义, 下调 Cst7 的表达可能促进 A 类 β 通过小胶质细胞和巨噬细胞的清除能力^[27]。因此, mmu_circ_0001125 和 mmu_circ_0000672 可能通过竞争性结合 miR-351-5p 来调控 Cst7 从而影响 AD 进展。Zhang 等^[25] 还初步证实了 new_circ_0003012/mmu-miR-298-3p/Smoc2 信号轴可能通过影响 cGMP-PKG 信号通路来调节 AD 的病理生理。

总之, circRNA 作为 AD 的生物标志物的潜力已经在小规模的临床研究中得到证实, 越来越多的研究加深了人们对 circRNA-ceRNA 生物学功能及其涉及的信号通路的认识, 如有些 circRNA 与核苷酸代谢异常相关, 涉及 cGMP-PKG 信号通路、cAMP 信号通路以及它们在 AD 中的调节作用。这些研究结果都强调了分析 circRNA 的重要性, 并给未来探索 circRNA 在 AD 诊断、治疗、预后中的潜在作用提供支撑。

1.2 circRNA 与 PD

PD 的主要病理变化是 α -突触核蛋白的构象变化, 它形成错误折叠的蛋白质的病理性聚集体, 然后积聚在神经元内包涵体中, 导致特定脑区的多巴胺能神经元丢失。这些神经元的丢失导致包括运动皮质区和基底神经节在内的神经元回路功能障碍。最终, 在个体行为层面导致运动异常^[28]。PD 的发病机制尚未完全阐明, 目前的研究表明, PD 病理变化可能与线粒体功能障碍、过度氧化应激、细胞凋亡异常以及泛素-蛋白酶体系统功能障碍有关^[29]。相对于衰老过程, 在 PD 患者大脑中观察到 circRNA 的表达增加。其中, mmu_circRNA_0003292/miRNA-132 可能通过 Nr4a2 调控 PD 的发生^[30]。在健康的黑质 (substantia nigra, SN) 中, circRNA 以年龄依赖性的方式积累, 但在 PD SN 中, 这种相关性消失, circRNA 的总数减少。与此同时, 帕金森病患者其他脑区的 circRNA 水平确是升高的^[31]。这些病理现象提示了 circRNA 可能在 PD 的发生发展中发挥着重要的调控作用。

此前的研究表明 miR-128 靶向 AXIN1, 过表达的 miR-128 可保护多巴胺能神经元免于凋亡^[32]。另外, miR-128-3p 通过靶向 Jagged1 来抑制 Notch 信号通路的激活, 负调控神经元特异性基因 β III-微管蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 和多唾液酸-神经细胞黏附分子 (polysialic acid-neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM) 的表达^[33]。miR-128 还可以通过靶向 RNA 解旋酶 UPF1 和外显子连接复合体核心成分 MLN51 来抑制无感介导的衰退 (non-inductively mediated decline, NMD)^[34]。以上这些研究结果都显示 miR-128 可以靶向与神经退行性和衰老调节因子高度相关的几种 mRNA, 参与调节神经细胞分化和保护神经元。而 Hanan 等^[31] 的数据表明在帕金森病患者的 SN 中增加的 circSLC8A1 携带 7 个 miR-128 结合位点。因此, 推测 circSLC8A1 可能是通过竞争性结合 miR-128 参与调节神经细胞分化, 并在 PD 的发生发展中发挥重要的调控作用。

最近的研究显示 circDLGAP4 在 PD 模型中下调, 它可以通过海绵效应调节 miR-134-5p 的表达, 参与 PD 的病理生理过程^[35]。而 miR-134-5p 靶向的 CAMP 反应元件结合蛋白 (CAMP response element binding protein, CREB) 是 cAMP 信号通路中的重要转录因子, CREB 可通过 Ser133 位点的磷酸化激活^[36]。激活的 CREB 能通过转录激活下游靶基因如凋亡调节因子 Bcl2、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α PGC-1 α) 来发挥神经保护作用^[36-38]。因此, 推测 circDLGAP4 可能通过调节 miR-134-5p/CREB 通路参与 PD 的发病机制。另外, Liu 等^[39] 证实了 circ-Pank1 可通过调节 miR-7a-5p/ α -syn 通路促进帕金森病多巴胺能神经元退行性变, 加剧运动功能障碍。Hsa_circ_0004381 可通过靶向 miR-185-5p/RAC1 轴促进帕金森病细胞模型神经元损伤^[40]。

尽管目前对 circRNA 与帕金森病的研究十分有限, 但随着对 circRNA 生理机制的了解, 人们对其在帕金森病发病机制中的作用将越来越清楚。这也将为 circRNA 成为帕金森病诊断和治疗策略的生物标志物提供依据。

1.3 circRNA 与 ALS

ALS 是一种特发性、致命性的人类运动系统退行性疾病。ALS 发病机制尚未完全明了, 但核糖核酸加工和蛋白质清除的功能缺陷可能是根本原因, 9

号染色体开放阅读框 72 基因 (open reading frame 72 gene on chromosome 9 C9orf72) 的重复扩增是已知的 ALS 最常见的遗传原因^[41]。目前临床上还没有适用于 ALS 的生物标志物, 而 circRNA 参与多种神经退行性疾病的发生发展, 有望成为 ALS 诊断和治疗策略的生物标志物。此前的研究表明 hsa_circ_0088036 在类风湿关节炎中通过竞争性结合 miR-1403p 和上调 SIRT1 表达促进成纤维细胞样滑膜细胞的增殖和迁移^[42]。hsa_circ_0088036 位于含有 1 (SUSD1) 基因的 sushi 结构域, 而该基因可能与 ALS 相关^[43], 推测 hsa_circ_0088036 也可能与 ALS 的发生发展密切相关。

在 ALS 患者的脊髓样本中已经检测到了 miR-647 和肌萎缩侧索硬化症之间的某种联系, 而 hsa_circ_0063411 包含 miR-647 的一个结合位点且它的宿主基因 TNRC6B 指导 Ago 介导的基因沉默^[44-46]。这些研究充分展现了 hsa_circ_0063411 通过 miR-647 来调节 ALS 的可能性, 然而还需要更多的实验数据来验证。

在 ALS 患者中已经检测到了核糖核酸结合蛋白 FUS 的突变^[47], 且 FUS 的异常与家族性和散发性 ALS 和额颞叶痴呆 (FTLD) 有因果关系^[48]。Errichelli 等^[49]证明了 FUS 通过结合后剪接接头两侧的内含子来调节 circRNA 的生物发生, 并观察到 FUS^{-/-} 小鼠中 circRNA 表达普遍下调。由于同源线性转录物在表达水平上没有显示出显著的变化, circRNA 的去调控可以归因于突变或缺乏 FUS 而改变的剪接动态。但这是否也是人类组织中 circRNA 表达改变的原因, 还有待确定。研究表明 FUS 功能丧失可导致神经元功能障碍和/或神经元细胞死亡。核内 FUS 的缺失会损害可变剪接和/或转录, 而细胞质中 FUS 的功能障碍, 特别是神经元树突棘, 会导致 mRNA 的不稳定。MAPT 基因 10 外显子的选择性剪接产生 4R-Tau 和 3R-Tau, 这是 FUS 调控的最具影响力的靶标之一。此外, FUS 功能的丧失可以通过破坏诸如谷氨酸受体 1 (glutamate receptor 1, GluA1) 和突触 Ras GTPase 激活蛋白 1 (synaptic Ras GTPase activating protein 1, SynGAP1) 等 mRNA 的稳定性来影响树突棘的成熟。FUS 还参与神经元的轴突运输和形态维持。这些发现表明 FUS 功能缺失、Tau 亚型改变、突触后功能异常和表型表达之间的生物学联系可能导致 ALS/FTLD 的级联反应^[50]。考虑到 FUS 在剪接调控和神经退行性疾病 (如 ALS 和 FTLD) 中的作用, 探讨 FUS 在 circRNA 生物发生中的作用不仅对阐明其在这一过程中的作用, 而且对加深 circRNA 功能与神经退行性疾病之间的联系具有重要意义。

已有研究表明 miR-206、miR-133b、miR-27a、mi-338-3p、miR-183、miR-451、let-7 和 miR-125b 等 miRNA 都可能在 ALS 的发生发展中发挥作用^[51]。然而, 这些 miRNA 是否受相关 circRNA 及其他核糖核酸调控, 相关的信号通路是否真实存在, 这些信号通路对 ALS 的发生发展又有多大的影响? 这些疑问的解决都有赖于更深入的研究。只有找到强有力的循环生物标志物和治疗靶点, 区分特定肌萎缩侧索硬化类型中的关键核糖核酸的相互作用, 才能推动 ALS 的早期诊断、进展预测和治疗设计等方面的发展。

1.4 circRNA 与 HD

HD 是一种全渗透神经退行性疾病, 由 4 号染色体上亨廷顿蛋白基因的显性遗传 CAG 三核苷酸重复扩增引起。在细胞水平上, 突变亨廷顿蛋白可通过破坏蛋白稳态、转录和线粒体功能以及直接毒性等多种机制导致神经元功能障碍和死亡, 目前没有该疾病的特效疗法^[52]。DNA 三核苷酸重复, 特别是 CXG, 在人类基因组中很常见。然而, 三核苷酸重复序列的扩大与许多疾病有关, 包括亨廷顿病、脊髓球肌萎缩和脊髓小脑共济失调。在这些病例中, 已知重复长度与发病年龄和疾病严重程度的降低相关。有报道称小分子萘啶-氮杂喹诺酮 NA 是一种 CAG 重复序列的配体^[53]。此后又有研究表明, NA 和 NbzA (一种氨基酸衍生物) 中的接头结构适合与 DNA 和 RNA 中的 (CAG) n 结合^[54]。虽然目前还未有研究表明 circRNA 在亨廷顿病的发生发展中发挥重要作用, 但鉴于 circRNA 具有调控亲本基因表达的作用, 推测很有可能存在与调节 HD 发生发展相关的 circRNA。

1.5 circRNA 与癫痫 (EP)

癫痫是一种以无缘无故发作复发为特征, 由大脑神经元高度同步异常放电引起的临床综合征^[55], 潜在的病理过程包括突触强度、炎症、离子通道和凋亡。作为表观遗传因子, 非编码 RNA (ncRNA) 参与癫痫病理生理过程的调节, 并在癫痫发生过程中失调^[56]。越来越多的实验表明 circRNA 可能在癫痫的发生发展中发挥重要作用, 有作为临床相关治疗的生物分子靶标的潜力。Gong 等^[57]的实验表明 circRNA-0067835 通过充当 miR-155 的海绵来促进 FOXO3a 的表达, 从而影响难治性癫痫的进展。此外, circ_ANKMY2 通过竞争性结合 miR-106b-5p 调节 FOXP1 的表达来促进/抑制颞叶癫痫 (TLE) 的进展^[58]。Zheng 等^[59]的数据显示 circ_DROSHA 在 TLE 患者血清样本和 TLE 细胞模型中下调, 紧接着他们用实验证明了 circ_DROSHA 通过竞争

性结合miR-106b-5p调节MEF2C的表达,影响TLE细胞模型的细胞损伤。CircUBQLN1通过调节miR-155/SOX7轴,可以预防Mg²⁺处理的HN-h细胞的神经损伤,这表明了circUBQLN1被用作治疗癫痫的生物分子靶点的可能性^[60]。

最新的研究显示,癫痫中circSRRM4通过与富含丝氨酸和精氨酸的剪接因子3(splicing factor 3 rich in serine and arginine, SRSF3)结合并抑制其加入泛素-蛋白酶体途径,调节PKM选择性剪接影响糖代谢(PKM2通过诱导糖酵解促进星形胶质细胞乳酸的产生,从而为癫痫发作提供能量来源)^[61]。尽管多种circRNA在癫痫病中的生物分子机制已经阐明,体现了其作为可能治疗靶点的潜力,但其实际临床应用价值还需要更多的药物研发实验及其他治疗手段的研究来证明。

1.6 circRNA与脑缺血(CI)

脑缺血性疾病包括缺血性卒中(脑梗死)和脑缺血再灌注损伤,可导致大脑严重功能障碍、极高的死亡率和致残率。到目前为止,还没有脑缺血疾病的有效治疗方法^[62]。据报道, circRNA在多个器官中富集,在大脑中含量尤其丰富,这表明circRNA可能参与大脑的生理和病理过程^[9]。在Chen等^[63]的局灶性脑缺血再灌注模型小鼠实验中, circUCK2通过调节转化生长因子 β (TGF- β)/Smad3信号来减少氧糖剥夺(oxygen and glucose deprivation, OGD)诱导的细胞凋亡,上调circUCK2水平可显著减少梗死体积、减轻神经元损伤和改善神经功能缺损。此外, circUCK2作为内源性的miR-125b-5p的海绵发挥作用,抑制miR-125b-5p活性,导致生长分化因子11(growth differentiation factor 11, GDF11)表达增加,并随后改善神经元损伤。Han等^[64]发现circHectd1的水平在缺血脑组织中显著增加,而敲除circHectd1表达显著减少梗死面积,减轻神经元缺陷,并改善星形胶质细胞活化。机制上, circHectd1作为microRNA 142海绵抑制miR-142活性,导致抑制TIPARP[TCDD诱导型聚(ADP-核糖)聚合酶]的表达,随后通过巨噬/自噬抑制星形胶质细胞活化。此外, circTLK1通过miR-335-3p/TIPARP加重缺血性卒中后神经元损伤和神经功能缺损^[65]; circRNA_0001449在短暂性脑缺血中通过竞争性结合miR-124-3p和miR-32-5p来增强Osbp15翻译,干扰磷脂酰肌醇稳态和AKT活性^[66]; circDLGAP4可作为miR-143的海绵抑制了与E6-AP C端结构域同源的E3

泛素蛋白连接酶1的表达,改善缺血性卒中结局^[67]。多种circRNA在脑缺血中的部分作用机制已经阐明,但这些研究都还只是体外实验,进入临床应用前还需更多的临床试验作为支撑。另外,脑缺血与糖尿病、贫血、动脉粥样硬化等疾病密切相关,而circRNA在这些疾病中的研究更为全面深入,因此在未来的研究中应该多关注脑缺血患者的基础疾病,以及患者体内与这些基础疾病相关的circRNA的变化。

2 总结与展望

近年来,随着国内人口老龄化现象的加剧,神经退行性疾病等老年性疾病的发病率大幅上升。神经退行性疾病的发病机制复杂,早期变化具有隐匿性且缺乏诊疗相关标志物,导致了神经退行性疾病早期诊断难、预后差等特点。circRNAs是一类新兴的基因表达调控子,可在转录、转录后和翻译等多种水平调控基因的表达,从而参与多种生理的、病理的生物学过程(表1)。此外, circRNA具备稳定、高表达以及能够分泌到循环体液中特性,提示了circRNA作为多种神经退行性疾病诊断的生物分子标志物或者治疗靶点的潜力。尽管如此,哪些circRNA在神经退行性疾病发生发展过程中发生异常表达?这些circRNA是否在神经退行性疾病发病中发挥至关重要的作用?它们又通过何种方式参与调节神经退行性疾病的发生发展?这些科学问题依然所知有限,有待深入研究与探讨。

CircRNA在NDDs中的研究仍处于起步阶段,存在许多问题。例如, circRNA在神经退行性疾病中作用机制的研究多为体外实验,还需体内实验进一步证实,对其功能的研究也仅限于其miRNA海绵效应及其与RBP的结合,其在NDDs中的各种作用机制的研究有待进一步探索。此外,在临床应用方面,把circRNA作为检测指标还依赖于细胞组织,目前还不能单独应用在血清等容易获得的临床样本中。近年来新提出的circRNA递送方法,如使用病毒或脂质载体的方法,仍然缺乏足够的特异性、稳定性和可靠性,需要更多的努力来确保治疗性circRNA被输送到合适的细胞类型,必要时穿过血脑屏障,并以合适的治疗浓度达到治疗效果。

综上所述,鉴定在神经退行性疾病中异常表达的circRNA,揭示其影响NDDs发生发展的分子机制,不仅对深入理解神经退行性疾病的发生机制具有极高的科学意义,更为神经退行性疾病的临床诊断与治疗提供潜在的靶标和手段。

表1 神经退行性疾病相关的环状RNA

环状RNA	疾病	通路	功能	参考文献
ciRS-7 (↓)	AD	miR-7/UBE2A	抑制AD 脑中有毒淀粉样肽的清除	[14]
circPCCA (↓)	AD		加重AD 的严重程度	[21]
circ-AXL (↑)	AD	miR-328 / BACE1	增加AD 中的神经元损伤和炎症	[23]
new_circ_0003012 (↑)	AD	mmu-miR-298-3p/Smoc2/cGMP-PKG	调节AD 的病理生理	[25]
mmu_circRNA_0003292 (↑)	PD	miRNA-132/Nr4a2	调节PD 的发生	[30]
circRNA-0067835 (↓)	EP	miR-155/FOXO3a	调节顽固性癫痫的进展	[57]
circ_ANKMY2 (↓)	TLE	miR-106b-5p/FOXP1	调节颞叶癫痫的进展	[58]
circ_DROSHA (↓)	TLE	miR-106b-5p/MEF2C	影响TLE 细胞的损伤	[59]
circUCK2 (↓)	CI	TGF-β/ Smad3 miR-125b-5p/GDF11	减少氧和葡萄糖剥夺诱导的细胞凋亡/ 改善神经元损伤	[63]
circHectd1 (↑)	CI	miR-142/TIPARP	抑制星形胶质细胞的活化	[64]
circTLK1 (↑)	CI	miR-335-3p/TIPARP	加重缺血性卒中后的神经元损伤和神经功能损害	[65]
circRNA_0001449 (↑)	CI	miR-124-3p and miR-32-5p/Osbp15	干扰磷脂酰肌醇稳态和AKT 活性	[66]
circDLGAP4 (↑)	CI	miR-143/E6-AP	改善缺血性中风的预后	[67]

参考文献:

- [1] SIMRÉN J, ASHTON N J, BLENNOW K, et al. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: Recent success and challenges ahead[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 61: 29-39.
- [2] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-691.
- [3] SHI S, LI X, ZHAO R. Detecting circRNA in purified spliceosomal P complex[J]. *Methods*, 2021, 196: 30-35.
- [4] ZHANG S, XU Y, ZHENG Q. circRNA_0000285 knockdown suppresses viability and promotes apoptosis of cervical cancer cells by sponging microRNA-654-3[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5251-5261.
- [5] ZHANG H D, JIANG L H, SUN D W, et al. CircRNA: A novel type of biomarker for cancer[J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(1): 1-7.
- [6] AKHTER R. Circular RNA and Alzheimer's disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 239-243.
- [7] BAI C, YANG W, LU Y, et al. Identification of circular RNAs regulating islet β-Cell autophagy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4128315.
- [8] KRITSILIS M, RIZOU S V, KOUTSOUDAKI P N, et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2937.
- [9] RYBAK-WOLF A, STOTTMEISTER C, GLAŽAR P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(5): 870-885.
- [10] LI J C, SUN C Y, CUI H, et al. Role of circRNAs in neurodevelopment and neurodegenerative diseases[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1743-1751.
- [11] MA N, PAN J, YE X, et al. Whole-transcriptome analysis of APP/PS1 mouse brain and identification of circRNA-miRNA-mRNA networks to investigate AD pathogenesis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 1049-1062.
- [12] SORIA LOPEZ J A, GONZÁLEZ H M, LÉGER G C. Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-255.
- [13] GHAFOURI-FARD S, SAFARI M, TAHERI M, et al. Expression of linear and circular lncRNAs in Alzheimer's disease[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(2): 187-200.
- [14] SHI Z, CHEN T, YAO Q, et al. The circular RNA ciRS-7 promotes APP and BACE1 degradation in an NF-κB-dependent manner[J]. *FEBS J*, 2017, 284(7): 1096-1109.
- [15] BIGARRÉ I M, TROMBETTA B A, GUO Y J, et al. IGF2R circular RNA hsa_circ_0131235 expression in the middle temporal cortex is associated with AD pathology[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(4): e02048.
- [16] SONG C, ZHANG Y, HUANG W, et al. Circular RNA Cwc27 contributes to Alzheimer's disease pathogenesis by repressing Pur-α activity[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(2): 393-406.
- [17] ZENG C, XING H, CHEN M, et al. Circ_0049472 regulates the damage of Aβ-induced SK-N-SH and CHP-212 cells by mediating the miR-107/KIF1B axis[J]. *Exp Brain Res*, 2022, 240(9): 2299-2309.
- [18] ZHANG N, GAO Y, YU S, et al. Berberine attenuates Aβ₄₂-induced neuronal damage through regulating circHDAC9/miR-142-5p axis in human neuronal cells[J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117637.
- [19] MA N, PAN J, WEN Y, et al. circTulp4 functions in Alzheimer's disease pathogenesis by regulating its parental gene, Tulp4[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(6): 2167-2181.
- [20] WANG X, TAN L, LU Y, et al. MicroRNA-138 promotes tau phosphorylation by targeting retinoic acid receptor alpha[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(6): 726-729.

- [21] LI Y, FAN H, SUN J, et al. Circular RNA expression profile of Alzheimer's disease and its clinical significance as biomarkers for the disease risk and progression[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 123: 105747.
- [22] RAY A K, DUBOIS J C, GRUBER R C, et al. Loss of Gas6 and Axl signaling results in extensive axonal damage, motor deficits, prolonged neuroinflammation, and less remyelination following cuprizone exposure[J]. *Glia*, 2017, 65(12): 2051-2069.
- [23] LI Y, HAN X, FAN H, et al. Circular RNA AXL increases neuron injury and inflammation through targeting microRNA-328 mediated BACE1 in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2022: 136531.
- [24] MENG S, WANG B, LI W. CircAXL knockdown alleviates A β (1-42)-induced neurotoxicity in Alzheimer's disease via repressing PDE4A by releasing miR-1306-5p[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(6): 1707-1720.
- [25] ZHANG Y, QIAN L, LIU Y, et al. CircRNA-ceRNA network revealing the potential regulatory roles of circRNA in Alzheimer's disease involved the cGMP-PKG signal pathway[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 665788.
- [26] MAGISTER S, KOS J. Cystatins in immune system[J]. *J Cancer*, 2013, 4(1): 45-56.
- [27] OFENGEIM D, MAZZITELLI S, ITO Y, et al. RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(41): e8788-e8797.
- [28] VASCELLARI S, MANZIN A. Parkinson's disease: A prionopathy? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8022.
- [29] CACABELOS R. Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 551.
- [30] JIA E T, ZHOU Y, LIU Z Y, et al. Transcriptomic profiling of circular RNA in different brain regions of Parkinson's disease in a mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 3006.
- [31] HANAN M, SIMCHOVITZ A, YAYON N, et al. A Parkinson's disease CircRNAs Resource reveals a link between circSLC8A1 and oxidative stress[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2020, 12(9): e11942.
- [32] ZHOU L, YANG L, LI Y J, et al. MicroRNA-128 protects dopamine neurons from apoptosis and upregulates the expression of excitatory amino acid transporter 4 in Parkinson's disease by binding to AXIN1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2275-2289.
- [33] GAO Y, ZHANG R, WEI G, et al. Long non-coding RNA maternally expressed 3 increases the expression of neuron-specific genes by targeting miR-128-3p in all-trans retinoic acid-induced neurogenic differentiation from amniotic epithelial cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 342.
- [34] BRUNO I G, KARAM R, HUANG L, et al. Identification of a microRNA that activates gene expression by repressing nonsense-mediated RNA decay[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(4): 500-510.
- [35] FENG Z, ZHANG L, WANG S, et al. Circular RNA circDLGAP4 exerts neuroprotective effects via modulating miR-134-5p/CREB pathway in Parkinson's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(2): 388-394.
- [36] YOU M, PAN Y, LIU Y, et al. Royal jelly alleviates cognitive deficits and β -Amyloid accumulation in APP/PS1 mouse model via activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway and inhibition of neuronal apoptosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 428.
- [37] YE D, SHI Y, XU Y, et al. PACAP attenuates optic nerve crush-induced retinal ganglion cell apoptosis via activation of the CREB-Bcl-2 pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 68(3): 475-484.
- [38] ZHAO Z, PU Y. Lixisenatide enhances mitochondrial biogenesis and function through regulating the CREB/PGC-1 α pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 1120-1125.
- [39] LIU Q, LI Q, ZHANG R, et al. circ-Pank1 promotes dopaminergic neuron neurodegeneration through modulating miR-7a-5p/ α -syn pathway in Parkinson's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 477.
- [40] ZHANG H, WANG C, ZHANG X. Circular RNA hsa_circ_0004381 promotes neuronal injury in parkinson's disease cell model by miR-185-5p/RAC1 axis[J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(4): 1007-1019.
- [41] WANG S, LATALLO M J, ZHANG Z, et al. Nuclear export and translation of circular repeat-containing intronic RNA in C9ORF72-ALS/FTD[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4908.
- [42] ZHONG S, OUYANG Q, ZHU D, et al. Hsa_circ_0088036 promotes the proliferation and migration of fibroblast-like synoviocytes by sponging miR-140-3p and upregulating SIRT1 expression in rheumatoid arthritis[J]. *Mol Immunol*, 2020, 125: 131-139.
- [43] SCHYMIK J C, SCHOLZ S W, FUNG H C, et al. Genome-wide genotyping in amyotrophic lateral sclerosis and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(4): 322-328.
- [44] CAMPOS-MELO D, DROPPPELMANN C A, HE Z, et al. Altered microRNA expression profile in amyotrophic lateral sclerosis: a role in the regulation of NFL mRNA levels[J]. *Mol Brain*, 2013, 6: 26.
- [45] NISHI K, NISHI A, NAGASAWA T, et al. Human TNRC6A is an argonaute-navigator protein for microRNA-mediated gene silencing in the nucleus[J]. *Rna*, 2013, 19(1): 17-35.
- [46] DUDEKULA D B, PANDA A C, GRAMMATIKAKIS I, et al. CircInteractome: A web tool for exploring circular RNAs and their interacting proteins and microRNAs[J]. *RNA Biol*, 2016,

- 13(1): 34-42.
- [47] CHIA R, CHIÒ A, TRAYNOR B J. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 94-102.
- [48] ISHIGAKI S, MASUDA A, FUJIOKA Y, et al. Position-dependent FUS-RNA interactions regulate alternative splicing events and transcriptions[J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 529.
- [49] ERRICHELLI L, DINI MODIGLIANI S, LANEVE P, et al. FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14741.
- [50] ISHIGAKI S, SOBUE G. Importance of functional loss of FUS in FTL/ALS[J]. *Front Mol Biosci*, 2018, 5: 44.
- [51] RAVNIK-GLAVAČ M, GLAVAČ D. Circulating RNAs as potential biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1714.
- [52] MARFIL-MARIN E, SANTAMARÍA-OLMEDO M, PEREZGROVAS-SALTIJERAL A, et al. circRNA regulates dopaminergic synapse, MAPK, and long-term depression pathways in huntington disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(12): 6222-6231.
- [53] NAKATANI K, HAGIHARA S, GOTO Y, et al. Small-molecule ligand induces nucleotide flipping in (CAG)_n trinucleotide repeats[J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(1): 39-43.
- [54] LI J, SAKATA A, HE H, et al. Naphthyridine-Benzoazaquinolone: Evaluation of a tricyclic system for the binding to (CAG)_n repeat DNA and RNA[J]. *Chem Asian J*, 2016, 11(13): 1971-1981.
- [55] BEGHI E, GIUSSANI G, SANDER J W. The natural history and prognosis of epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17(3): 243-253.
- [56] SHAO Y, CHEN Y. Pathophysiology and clinical utility of non-coding RNAs in epilepsy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 249.
- [57] GONG G H, AN F M, WANG Y, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-0067835/miR-155 pathway in temporal lobe epilepsy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1399-1409.
- [58] LIN Q, CHEN J, ZHENG X, et al. Circular RNA circ-ANKMY2 regulates temporal lobe epilepsy progression via the miR-106b-5p/FOXP1 axis[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(12): 3034-3044.
- [59] ZHENG D, LI M, LI G, et al. Circular RNA circ_DROSHA alleviates the neural damage in a cell model of temporal lobe epilepsy through regulating miR-106b-5p/MEF2C axis[J]. *Cell Signal*, 2021, 80: 109901.
- [60] ZHU Z, WANG S, CAO Q, et al. CircUBQLN1 promotes proliferation but inhibits apoptosis and oxidative stress of hippocampal neurons in epilepsy via the miR-155-mediated SOX7 upregulation[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1933-1943.
- [61] ZHAO W, LI M, WANG S, et al. CircRNA SRRM4 affects glucose metabolism by regulating PKM alternative splicing via SRSF3 deubiquitination in epilepsy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022: e12850.
- [62] YANG J, CHEN M, CAO R Y, et al. The role of circular RNAs in cerebral ischemic diseases: Ischemic stroke and cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 309-325.
- [63] CHEN W, WANG H, FENG J, et al. Overexpression of circRNA circUCK2 Attenuates cell apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury via miR-125b-5p/GDF11 signaling[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 673-683.
- [64] HAN B, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: Implications for cerebral ischemic stroke[J]. *Autophagy*, 2018, 14(7): 1164-1184.
- [65] WU F, HAN B, WU S, et al. Circular RNA TLK1 aggravates neuronal injury and neurological deficits after ischemic stroke via miR-335-3p/TIPARP[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(37): 7369-7393.
- [66] SHANG F F, LUO L, YAN J, et al. CircRNA_0001449 disturbs phosphatidylinositol homeostasis and AKT activity by enhancing Osbp15 translation in transient cerebral ischemia[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101459.
- [67] BAI Y, ZHANG Y, HAN B, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(1): 32-50.