

## · 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.09.011

# circRNA 在慢性粒细胞白血病作用的研究进展

孙璇, 蒋慧, 常伟✉

(武汉科技大学附属普仁医院, 湖北 武汉 430081)

**【摘要】** 环状 RNA (circRNA) 是一类具有共价环结构的多功能非编码 RNA, 它们在细胞内发挥着多种生物学功能。慢性粒细胞白血病 (CML) 是一种起源于造血干细胞和祖细胞的骨髓增殖性疾病。尽管目前对 CML 中 circRNA 的研究尚不全面, 但已有证据显示 circRNA 在 CML 的发生发展中扮演重要角色。文章综述了 circRNA 在 CML 中的作用, 特别关注其在酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 耐药性中的作用, 并探讨了 circRNA 在 CML 诊断和预后评估中的潜力, 旨在为研究人员提供关于 circRNA 在 CML 作用的研究进展, 为未来的研究工作提供参考。

**【关键词】** 环状 RNA; 慢性粒细胞白血病; 酪氨酸激酶抑制剂; 伊马替尼耐药

## Research progress on the role of circRNA in chronic myelogenous leukemia

SUN Xuan, JIANG Hui, CHANG Wei✉

(Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China)

Corresponding author: CHANG Wei, E-mail: cwei200408@163.com

**【Abstract】** Circular RNAs (circRNA) are a class of multifunctional non-coding RNAs with a covalently ring structure, playing a variety of biological roles within cells. Chronic myelogenous leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder originating from hematopoietic stem cells and progenitor cells. Although the current research on circRNA in CML is not yet comprehensive, evidence has shown that circRNA plays a significant role in the onset and progression of CML. This review summarizes the involvement of circRNA in CML, particularly focusing on its contribution to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) resistance, and discusses the potential utility of circRNA for diagnosing and assessing prognosis in CML. The objective is to provide researchers with an up-to-date overview of the role of circRNA in CML and offer references for future research endeavors.

**【Key words】** circRNA; Chronic myeloid leukemia; Tyrosine kinase inhibitors; Imatinib resistance

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类具有多种功能的保守单链 RNA, 它们通过前体 mRNA 反向剪接从外显子或内含子序列衍生而来。与经典线性 RNA 不同, circRNA 具有共价闭合、连续稳定的环<sup>[1]</sup>。circRNA 可分为 3 种主要类型<sup>[2]</sup>, 最常见的是外显子 circRNA, 其次是内含子 circRNA 和外显子-内含子 circRNA。研究显示, circRNA 具有以下特征: ①稳定性, 没有 5' 帽和 3' 尾的 circRNA 闭环结构使它们 RNA 核酸外切酶消化具有抗性<sup>[3]</sup>; ②特异性, circRNA 具有细胞类型特异性和组织特异性表达模式<sup>[4]</sup>; ③保守性, 在哺乳动物中, circRNA 可能比其他类型的 RNA 具有更高的序列保守性<sup>[5]</sup>。circRNA 因其独特的生命周期, 包

括它们的生物发生行为、构象、结合伴侣以及长期稳定性, 显示出在细胞调节中的潜力, 以及成为相关癌症治疗靶点的可能性<sup>[6]</sup>。

慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是血液系统最常见的恶性肿瘤之一, 约占白血病病例的 15%<sup>[7]</sup>。它是一种由断裂簇区-阿贝尔森白血病病毒同源基因 1 (breakpoint cluster region-abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, BCR/ABL1) 融合基因引起的骨髓增殖性肿瘤<sup>[8]</sup>, 该融合基因导致产生具有酪氨酸激酶活性的 210 KD 蛋白产物 P210, 进而引发造血干细胞的克隆扩增, 最终导致 CML 的发生<sup>[9]</sup>。近年来, 针对 P210 具有高度特异性的酪氨酸激酶抑制

收稿日期: 2024-05-23

基金项目: 武汉市卫生计生委医学科研项目 (WX21C23)

作者简介: 孙璇, 硕士研究生, 研究方向: 血液系统恶性肿瘤, E-mail: sunxuan828@163.com; 常伟, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 血液系统恶性肿瘤, E-mail: cwei200408@163.com

剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 的开发显著改善了 CML 患者的预后。甲磺酸伊马替尼作为第一代 TKIs, 以及随后开发的第二代 (达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼) 和第三代 (普纳替尼) TKIs 的问世, 极大地提高了 CML 患者的生存率, 其中伊马替尼通常是作为首选治疗方案。尽管 TKIs 在治疗 CML 方面取得了显著成功, CML 仍被认为是不可治愈的, TKIs 的耐药性问题仍然是 CML 治疗中的一大挑战。

近年来的研究发现, circRNA 在 CML 的发生、发展和对 TKIs 的耐药性中均扮演着关键角色。circRNA 不仅在人体体液中表现出丰富性, 而且通过细胞间通讯对肿瘤微环境产生影响, 显示出作为癌症生物标志物的巨大潜力。因此, 深入研究 circRNA 在 CML 的分子机制以及相关靶点, 对提高 CML 的治疗效果和改善预后具有重要意义。

## 1 circRNA 在 CML 发病中的作用

### 1.1 circRNA 在 CML 发生与增殖中的作用

circRNA 在几种癌症的丰度普遍下降<sup>[10-11]</sup>, 这种现象可能与快速细胞分裂导致的稀释有关。尽管如此, 在含有癌症相关染色体易位的细胞中, 已鉴定出几种致癌融合 circRNA (fusion circRNA, F-circRNA)<sup>[12]</sup>。这些 F-circRNA 在癌细胞的增殖中发挥重要作用, 但其潜在的分子机制仍不完全清楚。

BCR/ABL1 融合基因在 CML 发生中起着至关重要的作用, 其酪氨酸激酶活性不受调节是 CML 的主要发病机制之一。研究显示, 癌症相关的染色体易位不仅会产生癌蛋白, 还会产生与白血病发生相关的 F-circRNA<sup>[13]</sup>, 这些 F-circRNA 可以促进白血病细胞的增殖, 并协同融合蛋白导致白血病的发生。早期研究从 CML 患者中鉴定出一种 F-circRNA, 并将其命名为 circBA9.3, circBA9.3 是一种有助于致癌转化的融合 circRNA, 来源于 BCR/ABL1 融合基因, 其上调会增加 BCR/ABL1 和 c-ABL1 的表达, 从而增加 CML 的增殖并抑制细胞凋亡<sup>[14]</sup>。Tan 等<sup>[15]</sup>的研究使用 CML 细胞系 (K562 和 K562/G01) 通过 PCR 和测序技术发现了一种新的 F-circRNA, 名为 F-circBA1, F-circBA1 的沉默通过诱导 G2/M 细胞周期停滞来抑制 CML 的进展, 并且对细胞凋亡没有明显影响。F-circBA1 通过海绵化 miR-148b-3p, 发挥其对 CDC25B 表达的抑制作用, 从而降低

CDC25B 的表达, 并诱导细胞周期停滞在 G2/M 期<sup>[16]</sup>。Wang 等<sup>[17]</sup>同样针对 BCR/ABL1 融合基因产生 circRNA 进行研究却发现, circBA1 的过表达增加了 G1 期的细胞数量, 同时减少了 S 期细胞的数量, 提示 circBA1 可能诱导 CML 细胞周期停滞在 G1 期, 然而, circBA1 对 CML 细胞凋亡几乎没有影响。CRK 样原癌基因 (CRK like proto-oncogene, CRKL) 编码的 CRKL 蛋白是一种致癌蛋白, 已被确定为酪氨酸磷酸化的主要元素<sup>[18]</sup>。circCRKL 是一种由 CRKL 第二外显子反向剪接产生的 circRNA, 其显著高表达能够加速 BCR/ABL1 细胞增殖, 包括伊马替尼耐药细胞系 K562/G01。Wang 等<sup>[19]</sup>的研究发现 circCRKL 通过诱导 miR-877-5p 调节 BCR/ABL1 表达从而加速癌细胞增殖。

上述研究表明, circRNA 参与 CML 的发生及调节 CML 细胞增殖或凋亡, 在 CML 的进展中可能发挥致癌或抗癌的双重作用, 然而其具体功能和作用机制有待进一步阐明。

### 1.2 circRNA 在 CML 髓外浸润中的作用

髓外浸润是白血病原始细胞浸润到骨髓以外区域的现象, 与白血病较低的完全缓解率和不良预后密切相关, 然而其机制尚不完全明确。髓外浸润的常见部位是骨和骨膜、眼眶、淋巴结、皮肤和软组织、睾丸、胃肠道和腹膜。在现有的研究中, 关于肝脾肿大和淋巴结受累是否应被视为髓外浸润仍存在争议<sup>[20]</sup>。研究表明, 基于 circRNA/微小 RNA (miRNA)/mRNA 调控网络, circRNA 在髓外浸润中的功能可能涉及细胞黏附、迁移、信号转导和细胞间通讯。

脾脏白细胞浸润是 CML 的标志, 在一项研究中, 研究者通过尾静脉注射相同数量的稳定表达 F-circBA1 shRNA (F-circBA1-KD 组) 和 shRNA (对照组) 的 K562/G01 细胞到非肥胖型糖尿病重症联合免疫缺陷 (non-obese diabetic severe combined immunodeficiency, NOD-SCID) 小鼠体内, 发现接受 F-circBA1 沉默处理的小鼠骨髓、脾脏和肝脏中的 K562/G01 细胞数量显著低于对照组小鼠, 此外, F-circBA1-KD 组的肝脏、脾脏和骨髓中 BCR/ABL1 表达降低, 流式细胞术分析显示, F-circBA1-KD 组小鼠外周血中绿色荧光蛋白表达细胞的百分比低于对照组, 表明 F-circBA1-KD 抑制了小鼠 K562/G01 的增殖<sup>[15]</sup>。这些发现表明, F-circBA1 的沉默可能减缓了 CML 在体内的进展。然而, 目前关于 CML 髓外浸润的相关报道较少, 且其具体机制尚

未完善阐明, circRNA 是否在 CML 的髓外浸润中发挥作用, 以及它们如何影响髓外浸润的发生和发展, 都需要进一步的研究来明确。

## 2 circRNA 作为 CML 诊断和预后评估的生物标志物

circRNA 在多种人类癌症中失调, 与肿瘤的发生、进展、耐药性有关<sup>[21-22]</sup>。由于 circRNA 结构稳定, 并且在血液系统的全血、血小板和外泌体中广泛表达<sup>[23-24]</sup>, 因此有望作为 CML 诊断和预后评估的生物标志物。CML 的发生通常是由 BCR/ABL1 融合基因的染色体易位引起的。circRNA 通常位于基因的编码区<sup>[25]</sup>, 可能导致融合产生新的 circRNA。事实上, 由 BCR/ABL1 融合基因产生的 circBA9.3 和 F-circBA1 已被证明参与了 CML 的发生, 同时它们的表达水平与 BCR/ABL1 mRNA 转录本的存在密切相关, 特别是 F-circBA1, 在经过 RNase R 酶处理后, 其检测的可靠性超过了 BCR/ABL1 转录本, 这为 F-circBA1 作为 CML 的诊断生物标志物提供了科学依据。尽管如此, 大多数参与 CML 的 circRNA 并非由经典易位产生的, 而是在 CML 的病理过程中表达失调。国内的一项研究发现, CML 患者中的 hsa-circ-0017884 表达与正常对照者相比明显上调<sup>[26]</sup>, 通过 ROC 曲线分析, hsa-circ-0017884 能有效区分 CML 疾病组与对照组, 表明其异常表达与 CML 的发生有关。因此, hsa-circ-0017884 有潜力成为 CML 的诊断分子标志物。

TKIs 的引入改变了 CML 的治疗模式, 显著改善了 CML 患者的预后, 在某些情况下, 甚至有可能实现无复发缓解的目标。然而, 少数患者治疗失败, 并从慢性期进展为加速期甚至急变期, 预后较差。因此, 及时识别进展风险较高患者仍然是 CML 管理中的一个优先事项。Lei 等<sup>[27]</sup>的研究显示, 与健康对照组相比, CML 患者外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 和血清样本中的 circ-100053 明显上调。高表达的 circ-100053 与 CML 患者和伊马替尼耐药的不良结局相关, 这表明 circ-100053 可能作为 CML 的一个生物标志物。此外, circHIPK3 也在 CML 患者 PBMC 和血清中明显上调<sup>[28]</sup>。另一项研究发现, hsa-circ-0058493 在对伊马替尼无反应的 CML 患者 PBMC 中明显过表达<sup>[29]</sup>。通过 ROC 曲线分析评估 hsa-circ-0058493 作为 CML 预后生物标志物的

价值, 结果表明 PBMC 中高水平 hsa-circ-0058493 与 CML 的不良预后相关。因此, PBMC 中的 hsa-circ-0058493 不仅可以作为 CML 预后的稳定生物标志物, 还有可能成为伊马替尼耐药患者的治疗靶点。

尽管已有研究证明了 circRNA 作为 CML 预后评估生物标志物的潜力, 但尚未深入探讨 circRNA 在 CML 不同临床分期 (慢性期、加速期、急变期) 中的具体作用, 大多数研究聚集于使用靶向药伊马替尼耐药上, 而对于第二代 TKIs 甚至第三代 TKIs 耐药研究相对较少。总之, 准确预测 CML 患者的反应对于实现维持 CML 患者的主要治疗目标至关重要。随着技术的进步和数据的积累, 我们对疾病转化机制有了更深入的理解, 并逐渐识别新的潜在生物标志物, 这些生物标志物可能起源于高度增殖和遗传不稳定的 CML 细胞。研究的未来方向涉及将这些新出现的因素与已经在疾病风险评估、反应监测和治疗决策中得到验证的因素相结合, 以优化个体 CML 患者的管理。

## 3 circRNA 在 CML 耐药中的作用

### 3.1 CML 应用 TKIs 产生耐药机制

组成型活性 BCR/ABL1 融合基因通过高表达酪氨酸激酶活性蛋白促成 CML 的发生发展, 已成为分子靶向治疗成功应用的典范。在慢性期 CML 的一线治疗中, 伊马替尼和 3 种第二代 TKIs (博舒替尼、达沙替尼和尼洛替尼) 均显示出良好的生存结果, 特别是第二代 TKIs 可能会产生更早的深层分子反应, 从而缩短达到无治疗缓解的时间<sup>[30]</sup>。然而 TKIs 的耐药性问题仍然是 CML 治疗中的主要临床挑战。目前已知的耐药机制主要分为两大类: BCR/ABL1 依赖性耐药和 BCR/ABL1 非依赖性耐药。在 BCR/ABL1 依赖性耐药机制中, BCR/ABL1 的激酶结构域突变是导致耐药的主要原因<sup>[31]</sup>。此外, BCR/ABL1 过表达、扩增以及其他突变已被证明在 TKIs 耐药性中发挥作用<sup>[32]</sup>。BCR/ABL1 非依赖性机制则涉及增加基因组不稳定性、修饰药物转运蛋白、改变骨髓微环境以及激活促进生存的信号通路<sup>[33-35]</sup>。尽管第三代 TKIs 普纳替尼可改善 BCR/ABL1 依赖性耐药 (包括 T315I 突变) 患者的预后, 但仍有一部分患者可能存在或发展为 BCR/ABL1 非依赖性耐药。因此, 进一步阐明 TKIs 耐药的分子机制, 并探索新的生物标志物或治疗靶点, 对

于改善 CML 患者的预后至关重要。

### 3.2 circRNA 通过充当 miRNA “海绵”参与 BCR/ABL1 转录

circRNA 在调控基因表达和多种疾病中发挥重要的作用,特别是通过海绵吸附调节 miRNA 的功能来影响肿瘤细胞的迁移和侵袭速率<sup>[36]</sup>。由于其稳定的共价键环状结构, circRNA 不会被 miRNA 降解。相反,它们通过螯合 miRNA,阻止 miRNA 作用于下游靶标,从而控制 miRNA 调节的所有相同过程<sup>[37]</sup>。circRNA 与编码蛋白质的 mRNA 竞争结合 miRNA,形成 circRNA-miRNA-mRNA 轴,这是最常见的吸附方式之一。这种方式使得 circRNA 能够间接调节 mRNA 的表达,参与多种疾病的发生。Lu 等<sup>[38]</sup>的研究建立了 circ-0080145/miR-203/ABL1 和 circ-0051886/miR-637/ABL1 2 种信号通路,并发现 circ-0080145 和 circ-0051886 这 2 种 circRNA 在 K562 伊马替尼抗性细胞中表达上调,它们通过靶向 miRNA,调节 ABL1 转录,敲低这 2 种 circRNA 能够抑制 BCR/ABL1 蛋白表达,而 circRNA 的过表达则会上调其表达, circ-0080145 和 circ-0051886 的失调可能通过 miR-203 和 miR-637 的调节作用,影响 ABL1 的表达,进而导致 CML 中伊马替尼耐药性的发生。然而,另一项研究提出了不同的观点,认为 circ-0080145 是通过 miR-29b 来调节 BCR/ABL1 的表达,而非 miR-203<sup>[39]</sup>。miR-29b 能够靶向 BCR/ABL1 mRNA 转录本,并在促进细胞凋亡的同时减少增殖<sup>[40]</sup>。此外,miR-326 也被证实是 circ-0080145 的靶标之一, circ-0080145 通过调节 miR-326/PPF1A1 轴促进伊马替尼耐药<sup>[41]</sup>。

circRNA 的功能非常复杂,它们可能作为竞争性内源性 RNA 对抗多个 miRNA,而每个 miRNA 又可能靶向多个 mRNA 转录本。因此,很难确定由失调的 circRNA 引起的 CML 治疗耐药性的确切机制,需要更深入的研究来阐明这些复杂分子间的相互作用。

### 3.3 circRNA 通过介导自噬参与 TKIs 耐药

自噬是真核细胞中的一种细胞分解代谢过程,它允许细胞在营养剥夺的条件下消化溶酶体内有缺陷的细胞内结构,对细胞稳态和存活至关重要<sup>[42]</sup>。尽管第三代 TKIs 普纳替尼能够改善 BCR/ABL1 依赖性耐药机制患者的预后,但一些患者可能会存在或发展为 BCR/ABL1 非依赖性耐药。普纳替尼耐药的 CML 细胞可以通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)

的选择性激活获得 BCR/ABL1 非依赖性耐药性,催化 mTOR 抑制剂能够诱导自噬<sup>[43]</sup>,表明联合使用 mTOR 和自噬抑制剂可能为靶向 BCR/ABL1 非依赖性耐药机制提供一种有吸引力的治疗策略。

启动自噬的一个重要步骤是激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(UNC-51-like kinase 1, ULK1), ULK1 与 ATG13 和 FIP200 形成复合物并驱动自噬体形成<sup>[44]</sup>, ULK1 诱导的自噬激活信号可受 miRNA 调控。Cao 等<sup>[45]</sup>的研究发现 circ-0009910 通过靶向 miR-34a-5p 来调节 ULK1, miR-34a-5p 的抑制挽救了 circ-0009910 敲除对 K562/R 细胞凋亡和自噬的影响。这些结果表明, circ-0009910 通过靶向 miR-34a-5p 调节 ULK1 诱导的自噬,从而加速 CML 细胞中的伊马替尼耐药性出现,为伊马替尼耐药的 CML 提供了潜在的靶点。

此外,一种源自 SIRT1 基因的新型 circRNA,即 circSIRT1,被发现在 CML 中上调<sup>[46]</sup>。circSIRT1 能直接与 EIF4A3 结合,并调节 EIF4A3 介导的 ATG12 转录,影响伊马替尼耐药性和自噬水平。鉴于 circSIRT1 在调节自噬和耐药性中的潜在作用,它可能成为一个新的治疗靶点,对于治疗伊马替尼耐药的 CML 患者具有重要的临床价值。

## 4 结语与展望

目前,靶向治疗仍然是治疗 CML 最有效的方法之一。随着技术的快速发展, circRNA 作为一种新型的非编码 RNA 开辟了一个新的研究领域。越来越多的证据表明, circRNA 可以广泛调节人体生理和病理过程,在 CML 细胞的增殖、分化和进展,以及 CML 的早期诊断、预后评估、靶向治疗耐药性中发挥着重要作用,尤其在伊马替尼或 TKIs 耐药中。异常表达的 circRNA 通过激活或抑制隐含在 CML 耐药中的分子通路,上调或下调转运蛋白,调节 BCR/ABL1 表达来影响 CML 治疗耐药性。circRNA 在 CML 耐药中的作用已经得到了初步探索,其有望作为生物标志物和治疗靶点。

然而,目前我们对与 CML 疾病进展和 TKIs 耐药相关的 circRNA 的整体动态调控网络及其相关机制的了解还不够深入,对 circRNA 在 CML 中作用还有待进一步研究。首先, circRNA 的命名目前缺乏统一标准,导致研究人员之间交流存在障碍。建立一个全面的 circRNA 注释数据库,特别是包含组织特异性 circRNA 信息的数据库,标准化

circRNA 的命名,有助于提高研究的清晰度和交流的效率。其次,虽然 circRNA 的表达水平已被证实与疾病状态相关,但其作为诊断标志物的灵敏度和特异度还需要进一步验证,探索将多种 circRNA 组合,或与传统诊断生物标志物结合使用,可能会提高诊断价值。最后,尽管目前关于 circRNA 在 CML 中的研究大多集中在其作为 miRNA 海绵的功能上,但这一作用机制仍有待进一步研究,同时, circRNA 可能还具有其他未被发现的作用模式,值得我们进一步探索。

综上所述, circRNA 作为 CML 研究中的一个新兴领域,其潜力巨大,但需要更多的研究来阐明其在疾病中的具体作用和机制,未来研究需要利用数据驱动算法、单细胞测序、微阵列技术等快速发展的工具,扩大样本量和类型,寻找更具代表性的 circRNA 作为生物标志物,以便更好地应用于 CML 的诊断、治疗及预后评价。

### 参 考 文 献

- [1] TANG X, REN H, GUO M, et al. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19 : 910-928. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.018.
- [2] ZHU G, CHANG X, KANG Y, et al. CircRNA: a novel potential strategy to treat thyroid cancer (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48 (5) : 201. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5034.
- [3] LIU C X, CHEN L L. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications [J]. *Cell*, 2022, 185 (12) : 2016-2034. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.021.
- [4] PANDEY P R, MUNK R, KUNDU G, et al. Methods for analysis of circular RNAs [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2020, 11 (1) : e1566. DOI: 10.1002/wrna.1566.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027.
- [6] LIANG L, ZHU Y, LI J, et al. ALKBH5-mediated m6A modification of circCCDC134 facilitates cervical cancer metastasis by enhancing HIF1A transcription [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41 (1) : 261. DOI: 10.1186/s13046-022-02462-7.
- [7] JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97 (9) : 1236-1256. DOI: 10.1002/ajh.26642.
- [8] OCHI Y. Genetic landscape of chronic myeloid leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2023, 117 (1) : 30-36. DOI: 10.1007/s12185-022-03510-w.
- [9] MOJTAAHEDI H, YAZDANPANA N, REZAEI N. Chronic myeloid leukemia stem cells: targeting therapeutic implications [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1) : 603. DOI: 10.1186/s13287-021-02659-1.
- [10] CHEN S, HUANG V, XU X, et al. Widespread and functional RNA circularization in localized prostate cancer [J]. *Cell*, 2019, 176 (4) : 831-843.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.025.
- [11] VO J N, CIESLIK M, ZHANG Y, et al. The landscape of circular RNA in cancer [J]. *Cell*, 2019, 176 (4) : 869-881.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.021.
- [12] WU K, LIAO X, GONG Y, et al. Circular RNA F-circSR derived from SLC34A2-ROS1 fusion gene promotes cell migration in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1) : 98. DOI: 10.1186/s12943-019-1028-9.
- [13] GUARNERIO J, BEZZI M, JEONG J C, et al. Oncogenic role of fusion-circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations [J]. *Cell*, 2016, 165 (2) : 289-302. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.020.
- [14] PAN Y, LOU J, WANG H, et al. CircBA9.3 supports the survival of leukaemic cells by up-regulating c-ABL1 or BCR-ABL1 protein levels [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018, 73 : 38-44. DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.09.002.
- [15] TAN Y, HUANG Z, WANG X, et al. A novel fusion circular RNA F-circBA1 derived from the BCR-ABL fusion gene displayed an oncogenic role in chronic myeloid leukemia cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1) : 4816-4827. DOI: 10.1080/21655979.2021.1957749.
- [16] LI S, PENG F, NING Y, et al. SNHG16 as the miRNA let-7b-5p sponge facilitates the G2/M and epithelial-mesenchymal transition by regulating CDC25B and HMGA2 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (3) : 2543-2558. DOI: 10.1002/jcb.29477.
- [17] WANG J, MA H L, LIU W R, et al. CircBA1 derived from BCR-ABL fusion gene inhibits cell proliferation in chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41 (1) : 79-82. DOI: 10.1002/cac2.12120.
- [18] AIELLO F B, GUSZCZYNSKI T, LI W, et al. IL-7-induced phosphorylation of the adaptor Crk-like and other targets [J]. *Cell Signal*, 2018, 47 : 131-141. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.03.008.
- [19] WANG J, LIANG Y, QIN Y, et al. circCRKL, a circRNA derived from CRKL, regulates BCR-ABL via sponging miR-877-5p to promote chronic myeloid leukemia cell proliferation [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1) : 395. DOI: 10.1186/s12967-022-03586-2.
- [20] KIM E H, IM S A, LEE J W, et al. Extramedullary infiltration in pediatric acute myeloid leukemia on surveillance magnetic resonance imaging and its relationship with established risk factors [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44 (3) : e713-e718. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002353.
- [21] LONG F, LI L, XIE C, et al. Intergenic circRNA circ\_0007379 inhibits colorectal cancer progression by modulating miR-320a biogenesis in a KSRP-dependent manner [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 (12) : 3781-3803. DOI: 10.7150/ijbs.85063.

- [22] WU B, XIA L, ZHANG S, et al. circRNA-SMO upregulates CEP85 to promote proliferation and migration of glioblastoma via sponging miR-326 [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38 (11): 1307-1319. DOI: 10.14670/HH-18-587.
- [23] DENG W, CHAO R, ZHU S. Emerging roles of circRNAs in leukemia and the clinical prospects: an update [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11 (1): e725. DOI: 10.1002/iid3.725.
- [24] ZHOU Q, JU L L, JI X, et al. Plasma circRNAs as biomarkers in cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7325-7337. DOI: 10.2147/CMAR.S330228.
- [25] VERDUCI L, TARCITANO E, STRANO S, et al. CircRNAs: role in human diseases and potential use as biomarkers [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (5): 468. DOI: 10.1038/s41419-021-03743-3.
- [26] 易云云. 急性与慢性髓系白血病中 Hsa-circ-0017884 表达的临床意义 [D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- YI Y Y. Clinical significance of expression of Hsa-circ-0017884 in acute and chronic myeloid leukemia [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2019.
- [27] LEI P, CHEN J J, LIAO C S, et al. High circ\_100053 predicts a poor outcome for chronic myeloid leukemia and is involved in imatinib resistance [J]. *Oncol Res*, 2019 Feb 14. DOI: 10.3727/096504018X15412701483326.
- [28] FENG X Q, NIE S M, HUANG J X, et al. Circular RNA circHIPK3 serves as a prognostic marker to promote chronic myeloid leukemia progression [J]. *Neoplasma*, 2020, 67 (1): 171-177. DOI: 10.4149/neo\_2018\_181129N908.
- [29] ZHONG A N, YIN Y, TANG B J, et al. CircRNA microarray profiling reveals hsa\_circ\_0058493 as a novel biomarker for imatinib-resistant CML [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 728916. DOI: 10.3389/fphar.2021.728916.
- [30] SENAPATI J, SASAKI K, ISSA G C, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 - common ground and common sense [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13 (1): 58. DOI: 10.1038/s41408-023-00823-9.
- [31] SOVERINI S. Resistance mutations in CML and how we approach them [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2023, 2023 (1): 469-475. DOI: 10.1182/hematology.2023000447.
- [32] ZENG D, GAO M, ZHENG R, et al. The HSP90 inhibitor KW-2478 depletes the malignancy of BCR/ABL and overcomes the imatinib-resistance caused by BCR/ABL amplification [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11 (1): 33. DOI: 10.1186/s40164-022-00287-w.
- [33] HOUSHMAND M, SIMONETTI G, CIRCOSTA P, et al. Chronic myeloid leukemia stem cells [J]. *Leukemia*, 2019, 33 (7): 1543-1556. DOI: 10.1038/s41375-019-0490-0.
- [34] LOSCOCCO F, VISANI G, GALIMBERTI S, et al. BCR-ABL independent mechanisms of resistance in chronic myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 939. DOI: 10.3389/fonc.2019.00939.
- [35] MORADI F, BABASHAH S, SADEGHIZADEH M, et al. Signaling pathways involved in chronic myeloid leukemia pathogenesis: the importance of targeting Musashi2-Numb signaling to eradicate leukemia stem cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22 (6): 581-589. DOI: 10.22038/ijbms.2019.31879.7666.
- [36] MIAO L, FENG G, YUAN H. CircRNAs: a family number of miRNA regulatory transcriptome in laryngeal carcinoma [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35 (11): e24038. DOI: 10.1002/jcla.24038.
- [37] RUDICH A, GARZON R, DORRANCE A. Non-coding RNAs are implicit in chronic myeloid leukemia therapy resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (20): 12271. DOI: 10.3390/ijms232012271.
- [38] LU Y H, HUANG Z Y. Global identification of circular RNAs in imatinib (IM) resistance of chronic myeloid leukemia (CML) by modulating signaling pathways of circ\_0080145/miR-203/ABL1 and circ\_0051886/miR-637/ABL1 [J]. *Mol Med*, 2021, 27 (1): 148. DOI: 10.1186/s10020-021-00395-z.
- [39] LIU J, KONG F, LOU S, et al. Global identification of circular RNAs in chronic myeloid leukemia reveals hsa\_circ\_0080145 regulates cell proliferation by sponging miR-29b [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504 (4): 660-665. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.154.
- [40] LI Y, WANG H, TAO K, et al. MiR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL1 protein [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319 (8): 1094-1101. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.02.002.
- [41] CHE H, DING H, JIA X Z. Circ\_0080145 enhances imatinib resistance of chronic myeloid leukemia by regulating miR-326/PPF1A1 axis [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2024, 39 (7): 478-491. DOI: 10.1089/cbr.2020.3600.
- [42] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier [J]. *Autophagy*, 2022, 18 (1): 86-103. DOI: 10.1080/15548627.2021.1909406.
- [43] MITCHELL R, HOPCROFT L E M, BAQUERO P, et al. Targeting BCR-ABL-independent TKI resistance in chronic myeloid leukemia by mTOR and autophagy inhibition [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110 (5): 467-478. DOI: 10.1093/jnci/djx236.
- [44] BAQUERO P, DAWSON A, HELGASON G V. Autophagy and mitochondrial metabolism: insights into their role and therapeutic potential in chronic myeloid leukaemia [J]. *FEBS J*, 2019, 286 (7): 1271-1283. DOI: 10.1111/febs.14659.
- [45] CAO H X, MIAO C F, SANG L N, et al. Circ\_0009910 promotes imatinib resistance through ULK1-induced autophagy by sponging miR-34a-5p in chronic myeloid leukemia [J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117255. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117255.
- [46] ZHANG R, HAO J, YU H, et al. circ\_SIRT1 upregulates ATG12 to facilitate Imatinib resistance in CML through interacting with EIF4A3 [J]. *Gene*, 2024, 893: 147917. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147917.

(责任编辑: 郑巧兰)