



ADAR1 介导的 RNA 编辑在血液肿瘤中的调控作用*

万星煜¹⁾ 郭焕平¹⁾ 黄瑞昊¹⁾ 王筱淇¹⁾ 曾令宇²⁾ 吴涛³⁾ 夏琳^{1)**} 张曦^{1)**}

(¹⁾ 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037; (²⁾ 徐州医科大学附属医院血液科, 徐州 221002;

(³⁾ 解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 兰州 730050)

摘要 RNA编辑是发生于双链RNA(dsRNA)上的一类重要转录后反应,可通过碱基插入、缺失或替换的方式改变RNA的核苷酸序列从而丰富转录组和蛋白质组水平的多样性。哺乳动物中最常见的RNA编辑是ADAR家族介导的腺嘌呤-次黄嘌呤编辑(A-to-I),其在碱基配对过程中被识别为鸟嘌呤。人类转录组中已报道了数百万个A-to-I编辑位点,而ADAR1是最主要的催化酶。在血液肿瘤中,ADAR1的失调将直接影响基因编码区、非编码区和miRNA前体的A-to-I编辑状态,从而导致一系列分子事件改变,如蛋白质编码序列改变、内含子滞留、选择性剪接和miRNA生物发生受抑制。近年来研究发现,异常的RNA编辑导致分子调控网络的紊乱,促进细胞增殖、凋亡受阻和细胞耐药,是白血病干细胞(LSCs)生成和干性维持的重要因素。目前,以RNA编辑为靶点的新药(如rebecsinib)已经在动物实验中取得良好疗效。有别于传统抗肿瘤药,表观遗传抗肿瘤药有望克服血液肿瘤的耐药、复发难题,为患者提供全新治疗选择。本综述总结了ADAR1介导的RNA编辑在血液肿瘤中的作用机制及其生物学功能研究的进展,并探讨了其在药物研发和临床应用中的价值。

关键词 血液肿瘤, RNA编辑, 表观修饰

中图分类号 R733.7, R733.3

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0037

随着高通量测序和组学分析技术的发展应用,血液肿瘤发病机制的研究已进入多组学层面,包括DNA甲基化、组蛋白修饰、RNA修饰在内的表观遗传学改变被认为在血液肿瘤的发生发展中起重要作用^[1]。在临床上,低甲基化药物地西他滨、阿扎胞苷已经广泛用于骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)等血液病的治疗。RNA编辑作为最常见的一类RNA修饰,近年被发现与造血细胞的发育、增殖、分化和血液肿瘤的发病有密切联系。由于在淋巴瘤中仍缺乏RNA

编辑的相关研究,本文主要综述RNA编辑在白血病和多发性骨髓瘤中的研究进展(表1)。

* 国家自然科学基金(82100182),国家重点研发计划(2022YFA1103300),重庆市科卫联合医学科研项目(2022DBXM003)和陆军军医大学临床医学科研项目(2018XLC1006)资助。

** 通讯联系人。

夏琳 Tel: 023-68755609, E-mail: xialin1218@163.com

张曦 Tel: 023-68755609, E-mail: zhangxxi@sina.com

收稿日期: 2023-02-10, 接受日期: 2023-05-13

Table 1 ADAR1-mediated RNA editing targets and functional effects in hematological malignancies

表1 ADAR1介导的RNA编辑在血液肿瘤中的靶点及其功能效应

疾病	靶点	编辑区域	分子改变	细胞表型	参考文献
AML	PTPN6	内含子	3号内含子滞留, PTPN6翻译受阻	促进髓系祖细胞增殖活化	[2]
AML	STAT3	内含子	STAT3亚型向STAT3 β 转变	促进pre-LSCs转化为LSCs	[3]
AML	pri-miR-142	—	表达下调	促进细胞耐药	[4-6]
AML	pri-miR-223	—	表达下调	促进增殖, 抑制细胞凋亡	[4, 7-8]
AML	pri-miR-143	—	表达下调	促进增殖, 促进细胞耐药	[4, 9-10]
CML	pri-let-7	—	表达下调	促进LSCs自我更新, 促进CML向BC期演变	[11]
CML	pri-miR-26a	—	表达下调	促进细胞周期, 促进CML向BC期演变	[12]
CML	pri-miR-155	—	表达下调	促进CML向BC期演变	[12]
CML	MDM2	3'UTR	改变miR-155靶点	促进CML向BC期演变	[12]
CML	GSK3 β	内含子	GSK3 β 外显子错误剪接	促进LSCs自我更新, 促进CML向BC期演变	[13]
MM	GLI1	外显子	701位精氨酸转变为甘氨酸	促进增殖, 促进细胞耐药	[14]
MM	NEIL1	外显子	242位赖氨酸转变为精氨酸	破坏氧化损伤修复能力, 促进细胞增殖	[15]

AML: 急性髓系白血病; CML: 慢性髓系白血病; MM: 多发性骨髓瘤; BC期: 急变期; LSCs: 白血病干细胞; 3'UTR: 3'非翻译区 (untranslated region)。

1 RNA编辑

人类中存在的最主要的RNA编辑是腺嘌呤 (adenosine, A) 到次黄嘌呤 (inosine, I) 的转换, 即 A-to-I (adenosine-to-inosine) 编辑, 约占全部RNA编辑的95%以上, 此外的C-to-U (cytidine-to-uridine) 编辑和U-to-C (uridine-to-cytidine) 编辑则少见。迄今为止, 已经通过大规模RNA测序发现了数百万个A-to-I编辑位点, 其中绝大多数集中在转座子Alu序列及其他重复序列中^[16]。

A-to-I编辑由RNA特异性腺苷脱氨酶 (adenosine deaminases acting on RNA, ADAR) 催化。ADAR家族包括ADAR1、ADAR2、ADAR3三种蛋白质, 它们都具有2~3个氨基端的双链RNA结合域 (double-stranded RNA binding domain, dsRBD) 和1个羧基端的脱氨酶结构域 (deaminase domain) (图1a)^[17]。重复的dsRBD形成高度保守的 α - β - β - α 结构, 与底物RNA的双链区域直接接触, 同时脱氨酶结构域参与脱氨基反应, 使A转变为I (图1b)^[17]。由于I在碱基互补配对中被机体识别为结构相似的鸟嘌呤 (guanine, G) 从而破坏原有的正常碱基配对, A-to-I编辑可能导致一系列功能后果, 如mRNA选择性剪接、翻译产物的功能改变和非编码RNA的生成障碍^[18]。人体中, ADAR1和ADAR2均在各组织中广泛表达, 而ADAR3仅特异性表达于大脑中^[19-20]。目前多数研究认为, 仅ADAR1和ADAR2具有A-to-I编辑的

催化活性, 而ADAR3对A-to-I编辑有抑制作用^[21-23]。与血液肿瘤相关的A-to-I编辑主要是由ADAR1介导的。由于启动子的不同, ADAR1具有两种亚型, 即含有两个Z-DNA结合域 (Z α 和Z β) 的ADAR1-p150, 及N端截短且仅含Z β 的ADAR1-p110^[24]。

目前, 已有大量研究证实, ADAR1介导的RNA编辑在多种恶性肿瘤和免疫性疾病中起重要作用, 且有研究表明, 敲除ADAR1可增加肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性^[24-25]。ADAR1在血液系统中的作用同样值得关注, 当前的一系列研究表明, ADAR1高度参与了造血系统功能的维持和造血细胞分子事件的调控。程涛团队^[26]对小鼠造血细胞测序, 阐明了RNA编辑在造血细胞分化全过程中的动态演变, 并发现抗酶抑制剂Azin1基因经ADAR1编辑发生非同义突变后表达的AZI蛋白通过亚细胞定位的改变和与DDX1蛋白的相互作用, 以维持正常造血干/祖细胞 (hematopoietic stem progenitor cell, HSPC) 分化。另有研究发现, 正常脐带血CD34⁺细胞中ADAR1过表达可改变一系列细胞周期相关基因的表达, 包括CDKN1A的下调和CDKN2A、GTSE1、BRCA2等基因的上调, 从而促进造血细胞周期^[12]。阐明RNA编辑参与血液肿瘤发病的分子机制, 有助于针对全新的表观遗传靶点开发靶向药物, 为血液肿瘤患者提供更多的治疗选择。

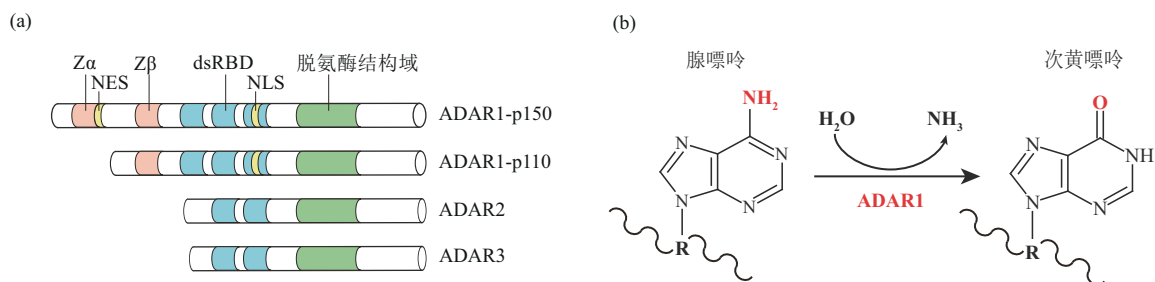


Fig. 1 ADAR1-mediated A-to-I editing and the general structure of ADAR family

图1 ADAR1介导的A-to-I编辑及ADAR家族的一般结构

(a) ADAR家族均具有1个脱氨酶结构域及2~3个双链RNA结合域，ADAR1具有独特的Z-DNA结合域。(b) RNA序列中的腺嘌呤转变为次黄嘌呤，ADAR1为催化酶。

2 RNA编辑在髓系白血病中的作用

髓系白血病起源于骨髓中髓系造血细胞的恶性克隆，髓系细胞分化障碍、凋亡受阻，在骨髓中异常积聚并破坏正常造血功能。过去的研究从多方面

揭示了髓系白血病的发病机制，包括融合基因、异常信号通路、DNA甲基化、非编码RNA等。A-to-I编辑则通过对RNA序列的碱基特异性改变参与这些分子机制，并对髓系造血细胞进行调控（图2）。

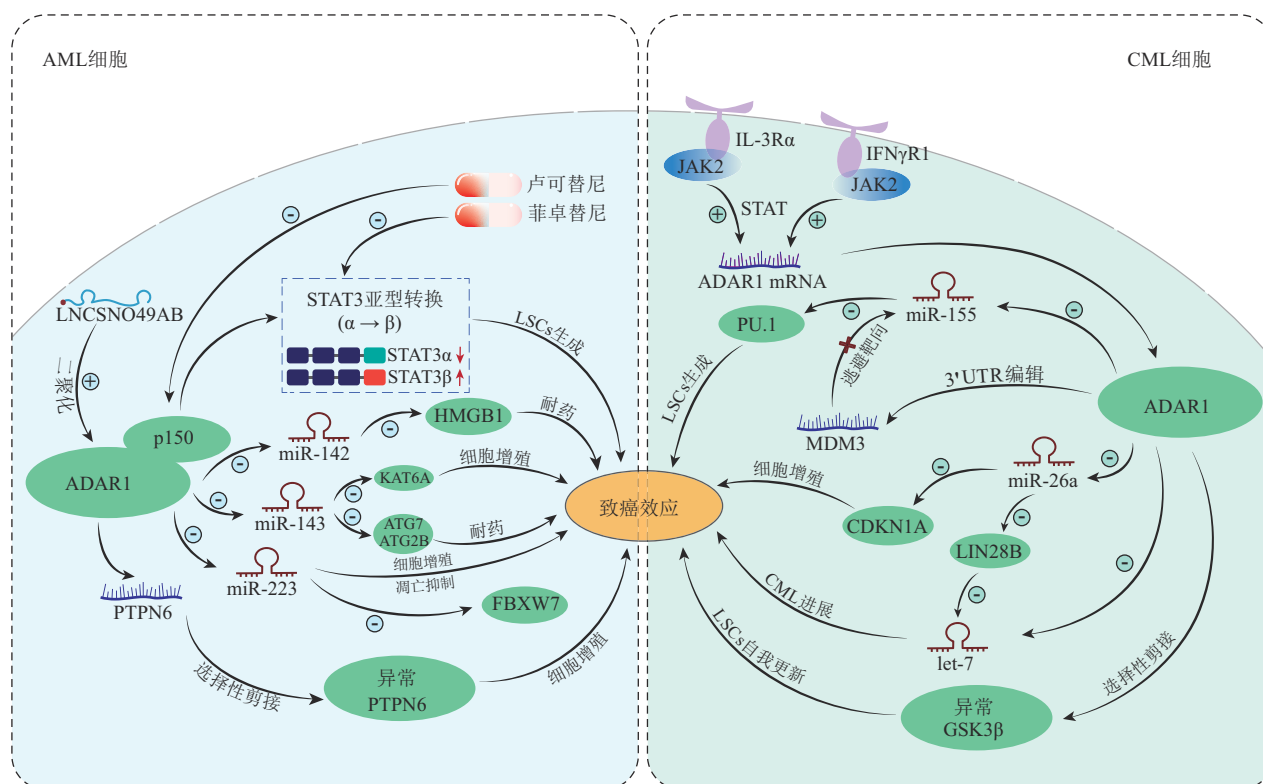


Fig. 2 Schematic diagram of molecular events involved in RNA editing of myeloid leukemia cells

图2 RNA编辑在髓系白血病细胞中参与的分子事件示意图

2.1 RNA编辑在急性髓系白血病(AML)中的作用

2000年, Beghini等^[2]报道了酪氨酸激酶PTPN6转录本中A-to-I编辑的增加导致了SH2结构域异常剪接和3号内含子滞留, 并产生功能异常的PTPN6蛋白, 影响其抑制c-kit信号通路的功能, 最终促进髓系造血祖细胞的异常增殖和恶性转化, 这也是首次发现RNA编辑在AML发病机制中的促进作用。近期的研究则表明, AML中炎症细胞因子通路激活及依赖于炎症信号的ADAR1-p150表达增加是白血病干细胞前体(pre-leukemia stem cells, pre-LSCs)向白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)转化的重要机制, 这与ADAR1介导STAT3的内含子发生编辑, 导致STAT3剪接异构体转换, STAT3 β 亚型表达增加有关^[3]。值得注意的是, 临床上两种用于治疗骨髓纤维化的药物, 菲卓替尼和卢可替尼被发现可以抑制AML干细胞中的ADAR1-p150和STAT3 β 表达^[3]。此外, 长链非编码RNA(long noncoding RNAs, lncRNAs)参与了对ADAR1的调节, LNCNO49AB在急性白血病患者中普遍高表达, 并在核仁中与ADAR1相互作用, 促进其形成活性形式的同型二聚体, 最终促进白血病细胞增殖和解除细胞周期阻滞^[27]。

ADAR1促进AML的一种重要方式是通过编辑miRNA前体调节其靶基因的表达。Yang等^[4]发现了包括miR-142、miR-223、miR-143等在内的几个miRNA前体编辑位点, 经编辑的miRNA前体更易降解。miR-142是AML的新型诊断标志物, 可靶向HMGB1从而减低P-糖蛋白和抑制细胞自噬, 当miR-142表达上调时AML对药物的敏感性增加^[5-6]。miR-223可靶向FBXW7, 抑制AML细胞增殖并促进细胞凋亡, 且血清中miR-223低表达与AML预后不良相关^[7-8]。miR-143在AML中表达显著降低, 其可通过靶向KAT6A抑制AML细胞活力和细胞增殖, 并通过靶向细胞自噬相关蛋白ATG7和ATG2B提高AML细胞对阿糖胞苷的敏感性及促进caspase依赖的细胞凋亡^[9-10]。这些对AML具有抑癌作用的miRNA受到RNA编辑而下调从而促进了AML的发生、发展和耐药, 提示抑制ADAR1并增加这些miRNA的表达可能成为AML治疗的新靶点。

通过对正常核型AML样本进行RNA测序, Quelen等^[28]鉴定了12个与正常CD33⁺骨髓细胞存在差异的编辑位点, 分别位于基因COPA、PPIL3、

FLNB、IGFBP7、CCNI、SEC24B、ZNF12、CDK13、GPR107、SLF2、ARL6IP4、UTP14C中。IGFBP7可诱导AML白血病干细胞死亡, 增加全反式维甲酸治疗AML的疗效, 而位于IGFBP7转录本的A-to-I编辑将影响其编码蛋白对蛋白质水解的敏感性^[29-31]。位于其他基因的RNA编辑位点对AML的发病的影响仍有待进一步研究。

综上, ADAR1是AML发病的重要促进因子, RNA编辑通过多种途径促进AML细胞的增殖和转化, 阻断ADAR1介导的RNA编辑可能成为治疗AML的新靶点。实际上, 彭路芸等^[32]成功构建了敲除ADAR1的AML小鼠模型, 表明敲除ADAR1显著抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡, 并延长AML小鼠的生存时间。

2.2 RNA编辑在慢性髓系白血病(CML)中的作用

目前已有越来越多的研究表明, ADAR1介导的RNA编辑通过多种途径促进CML的发病、进展和耐药。在CML小鼠模型中, 诱导白血病细胞ADAR1特异性敲除可致骨髓和外周血白血病细胞快速清除, 并改善脾大的症状, 且早期的Lin⁻Sca1⁺Kit⁺(LSK)白血病细胞被优先清除, 揭示了白血病细胞生存对于ADAR1的需求, 以及CML治疗的新潜在靶点^[33]。

在CML由慢性期(CP期)向急变期(BC期)的病程进展中, ADAR1的表达受到细胞因子及其受体、细胞内JAK2及其下游信号通路的诱导而上调。Jiang等^[13]发现, BC期患者髓系祖细胞中IFN- γ 等炎症信号通路激活、炎症相关受体和信号分子表达增加, 同时ADAR1-p150的表达及其介导的A-to-I编辑频率也显著增加(ADAR1-p110无明显改变), 这被认为是BCR-ABL融合基因扩增的结果。后续研究发现, BC期祖细胞表达高水平的IFN γ R1、IL-3R α 、JAK2转录本及JAK/STAT通路基因^[11]。IFN γ R1和IL-3R α 可以通过JAK2进行信号转导, 促进STATs与ADAR1启动子结合, 进而促进ADAR1的转录。随后在正常CD34⁺祖细胞中, 通过慢病毒转导增加JAK2的表达, 观察到ADAR1的表达和编辑活性增加, 这表明JAK2及其下游信号通路对于ADAR1介导的RNA编辑具有促进作用^[11]。

与AML类似, ADAR1对CML细胞的调控也涉及多种miRNA, 包括let-7、miR-26a、miR-155等, 主要是在miRNA前体的不同加工阶段抑制其

成熟, 此外对于某些 miRNA 还可改变其对靶 mRNA 的识别^[12]。let-7 是一种促进细胞分化的抑癌 miRNA, 目前普遍认为 let-7 的下调与 CML 的发病和进展密切相关, 在临床中具有诊断和预后评估价值^[34-35]。ADAR1 的过表达导致了成熟的 let-7 严重受损^[11]。一方面, let-7 前体多顺反子簇中存在多个 ADAR1 结合位点, 在 DROSHA/DGCR8 和 DICER 切割位点附近发生的 A-to-I 编辑事件改变 RNA 二级结构, 从而抑制 DROSHA/DGCR8 及 DICER 对其的加工, 最终阻碍 let-7 前体的成熟。另一方面, 过表达的 ADAR1 还可上调 LIN28B 的表达, 通过 LIN28B/let-7 轴的调控抑制 let-7 的产生。miR-26a 可刺激 EZH2 表达从而间接抑制 CDKN1A, 以调节细胞周期及自我更新, 与 let-7 类似, 其前体的成熟也受到 RNA 编辑的抑制^[12]。值得注意的是, LIN28B 是 miR-26a 的直接靶点, 因此 CML BC 期细胞 ADAR1 表达增加造成 LIN28B 上调的原因可能是通过对 miR-26a 的编辑作用^[12]。此外, miR-155 的生成也受到 ADAR1 抑制, 其靶点之一为转录因子 PU.1^[12]。研究表明, CML 细胞中 ADAR1 表达上调可促进转录因子 PU.1 的表达, 从而推动髓系祖细胞向白血病细胞的转化, 促进 CML 的病程演变^[13]。miR-155 的另一个靶点, E3 泛素连接酶 MDM2 的 mRNA 3'非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 也在 CML BC 期细胞中受到 ADAR1 的高度编辑, 改变了 miRNA 对其的靶向性从而避免被 miRNA 降解, 导致 MDM2 上调并通过其下游通路促进 CML 的恶性行为^[12]。另外, ADAR1 还催化了糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 8/9 号外显子的错误剪接, 产生的异常 GSK3 β 蛋白被认为是 β -catenin 的负性调节因子, 其功能对于 LSCs 的自我更新和 CML 进展至关重要^[13, 36]。

3 RNA编辑在淋巴细胞白血病中的作用

此前的研究表明, ADAR1 在正常人的淋巴细胞生成和分化中具有重要作用。在 T 细胞特异性敲除 ADAR1 的小鼠模型中, T 细胞在胸腺的早期发育受损, 表现为外周血、脾脏和淋巴结的成熟 T 细胞减少, 以及胸腺中大量的细胞死亡^[37]。胸腺中 T 细胞的发育对于 ADAR1 的需求主要集中在 DN4 期, ADAR1 的缺乏导致 TCR β 的表达减少, 这是造成 T 细胞死亡的重要原因^[37]。强制表达 TCR β 同时敲除 MDA5 可以挽救 ADAR1 缺陷胸腺细胞的发

育受损^[38]。ADAR1 敲除小鼠的骨髓 B 细胞发育晚期阶段也存在缺陷, 并且前体 B 细胞体外培养中的 ADAR1 缺失可抑制 IL-7 介导的细胞分化^[39]。这些结果提示 ADAR1 可能参与淋系白血病的发病, 但目前相关的研究仍较少, 有待进一步研究。

3.1 RNA编辑在急性淋巴细胞白血病 (ALL) 中的作用

马翠花等^[40]检测了 T-ALL 小鼠模型不同发病阶段骨髓单个核细胞的 ADAR1 表达水平, 发现随着病程进展, ADAR1-p110 的表达逐渐升高, 而 ADAR1-p150 的表达逐渐降低。对中国儿童 ALL 的分析显示, ADAR1-p110 的表达水平在 ALL 中显著增高, 且经治疗缓解后下降, 而 ADAR1-p150 变化不明显, 这提示 ADAR1-p110 可能具有作为儿童 ALL 临床标志物的价值^[41]。高慧儿等^[42]在 T-ALL 小鼠模型中特异性敲除 ADAR1, 发现该敲除组小鼠的白血病细胞数量逐渐减少, 且不表现出白血病相关症状, 表明 ADAR1 在 T-ALL 细胞的维持和增殖方面起作用。

3.2 RNA编辑在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中的作用

Gassner 等^[43]通过测序分析显示 CLL 与正常 B 细胞的编辑模式存在差异, 在 IGHV 突变的 CLL 细胞中, 转座子 Alu 上的 RNA 编辑活性与 ADAR 的表达水平有关, 这可能是由于 IGHV 突变与未突变者之间某些与编辑相关的基因表达差异。此外, 该研究鉴定了涉及 14 个基因的 19 个高度置信编码区的 RNA 编辑位点, 可能对于促进 CLL 有一定作用, 但仍缺少直接证据^[43]。一些在 CLL 中高度编辑的 miRNA 也被发现, 如 miR-589、miR-3157、miR-6503 等, 它们具有与编辑前相比不同的 mRNA 靶标^[44]。总之, 目前尚缺乏 RNA 编辑在 CLL 中的研究, 有待进一步研究以揭示其分子机制。

4 RNA编辑在多发性骨髓瘤 (MM) 中的作用

染色体 1q21 的扩增是 MM 的常见染色体异常和独立预后因素, 约 40% 的 MM 患者存在 1q21 扩增, 因此定位于这一染色体区域的相关基因可能在 MM 的发病机制中具有重要作用, 这些基因包括 ADAR1、IL-6R 等^[45]。研究表明, 1q21 扩增的 MM 细胞中, ADAR1 和 IL-6R 的表达在 mRNA 和蛋白质水平均显著上调^[46]。在 MM 细胞中,

ADAR1-p150的表达受到STAT3的转录调控,并可反过来与IL-6R共同调节IL-6诱导的STAT3信号,促进MM细胞的生长和增殖,而同时抑制IL-6R和ADAR1-p150可阻断MM细胞的生长增殖和细胞周期^[46]。在高危MM患者中,ADAR1普遍高表达,并介导胶质瘤相关癌基因1(glioma-associated oncogene 1, GLI1)的RNA编辑,使第701位的精氨酸转变为甘氨酸,促进GLI1转录从而激活Hedgehog通路,最终促进MM的恶性增殖和来那度胺耐药^[14]。值得注意的是,此前曾在皮肤基底癌中有过该位点编辑的报道,报道称该位点的编辑水平在皮肤基底癌中显著降低^[47]。Nei核酸内切酶VIII样蛋白1(Nei endonuclease VIII-like 1, NEIL1)是一种参与碱基切除修复的DNA损伤修复蛋白,研究表明,NEIL1也是MM细胞中受普遍编辑的ADAR1靶基因,其第242位赖氨酸转变为精氨酸,导致氧化损伤修复能力缺陷和细胞增殖能力增强^[15]。

5 总结与展望

ADAR1介导经典的A-to-I编辑,不仅直接改变mRNA序列并影响蛋白质的功能,更通过对miRNA前体及mRNA非编码序列的编辑,以多种方式调控相关分子事件。这些丰富的调控手段已经在多种恶性肿瘤的发病机制中得到体现,其在血液肿瘤中的作用也逐渐明晰。近年来,尽管血液肿瘤在发病机制、诊断标志物、靶向药物上都取得了巨大进展,但血液肿瘤的临床治疗仍然面临着复发率高、长期生存率低、化疗药物耐药等问题。ADAR1在多种血液肿瘤中表达增加,通过多种途径促进肿瘤增殖和疾病进展,对这些机制进行深度探讨,有助于针对全新的表观遗传靶点开发靶向药物。A-to-I编辑抑制剂8-Azaadenosine与JAK2抑制剂联用已被证实可显著降低白血病细胞自我更新能力^[11]。另外,一种名为rebecsinib的小分子抑制剂可通过抑制ADAR1-p150,在不损害正常HSPCs的前提下抑制LSCs的自我更新,并延长白血病小鼠模型的生存期^[48]。未来该系列研究的进展及相关药物的开发将为血液肿瘤患者提供更多的治疗选择。

参 考 文 献

- [1] 杨程,夏琳,赫童,等.表观遗传学修饰在血液肿瘤中的研究进展.生物化学与生物物理进展,2020,47(5):386-398
- [2] Yang C, Xia L, He T, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2020, 47(5): 386-398
- [3] Beghini A, Ripamonti C B, Peterlongo P, *et al.* RNA hyperediting and alternative splicing of hematopoietic cell phosphatase (PTPN6) gene in acute myeloid leukemia. Hum Mol Genet, 2000, 9(15): 2297-2304
- [4] Jiang Q, Isquith J, Ladel L, *et al.* Inflammation-driven deaminase deregulation fuels human pre-leukemia stem cell evolution. Cell Rep, 2021, 34(4): 108670
- [5] Yang W, Chendrimada T P, Wang Q, *et al.* Modulation of microRNA processing and expression through RNA editing by ADAR deaminases. Nat Struct Mol Biol, 2006, 13(1): 13-21
- [6] Wang F, Wang X S, Yang G H, *et al.* miR-29a and miR-142-3p downregulation and diagnostic implication in human acute myeloid leukemia. Mol Biol Rep, 2012, 39(3): 2713-2722
- [7] Zhang Y, Liu Y, Xu X. Upregulation of miR-142-3p improves drug sensitivity of acute myelogenous leukemia through reducing P-glycoprotein and repressing autophagy by targeting HMGB1. Transl Oncol, 2017, 10(3): 410-418
- [8] Xiao Y, Su C, Deng T. miR-223 decreases cell proliferation and enhances cell apoptosis in acute myeloid leukemia *via* targeting FBXW7. Oncol Lett, 2016, 12(5): 3531-3536
- [9] Yu G, Yin Z, He H, *et al.* Low serum miR-223 expression predicts poor outcome in patients with acute myeloid leukemia. J Clin Lab Anal, 2020, 34(3): e23096
- [10] Xu D, Jiang J, He G, *et al.* miR-143-3p represses leukemia cell proliferation by inhibiting KAT6A expression. Anticancer Drugs, 2022, 33(1): e662-e669
- [11] Zhang H, Kang J, Liu L, *et al.* microRNA-143 sensitizes acute myeloid leukemia cells to cytarabine *via* targeting ATG7- and ATG2B-dependent autophagy. Aging, 2020, 12(20): 20111-20126
- [12] Zipeto M A, Court A C, Sadarangani A, *et al.* ADAR1 activation drives leukemia stem cell self-renewal by impairing let-7 biogenesis. Cell Stem Cell, 2016, 19(2): 177-191
- [13] Jiang Q, Isquith J, Zipeto M A, *et al.* Hyper-editing of cell-cycle regulatory and tumor suppressor RNA promotes malignant progenitor propagation. Cancer Cell, 2019, 35(1): 81-94
- [14] Jiang Q, Crews LA, Barrett C L, *et al.* ADAR1 promotes malignant progenitor reprogramming in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(3): 1041-1046
- [15] Lazzari E, Mondala P K, Santos N D, *et al.* Alu-dependent RNA editing of GLI1 promotes malignant regeneration in multiple myeloma. Nat Commun, 2017, 8(1): 1922
- [16] Teoh P J, An O, Chung T H, *et al.* Aberrant hyperediting of the myeloma transcriptome by ADAR1 confers oncogenicity and is a marker of poor prognosis. Blood, 2018, 132(12): 1304-1317
- [17] Picardi E, D'Erchia A M, Lo Giudice C, *et al.* REDIPortal: a comprehensive database of A-to-I RNA editing events in humans. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D750-D757
- [18] Quin J, Sedmik J, Vukic D, *et al.* ADAR RNA modifications, the epitranscriptome and Innate Immunity. Trends Biochem Sci, 2021, 46(9): 758-771

- [18] Nishikura K. A-to-I editing of coding and non-coding RNAs by ADARs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, **17**(2): 83-96
- [19] Melcher T, Maas S, Herb A, *et al*. RED2, a brain-specific member of the RNA-specific adenosine deaminase family. *J Biol Chem*, 1996, **271**(50): 31795-31798
- [20] Li Z, Zhu J, Wang Y. ADAR3 alleviated inflammation and pyroptosis of neuropathic pain by targeting NLRP3 in chronic constriction injury mice. *Gene*, 2021, **80**: 145909
- [21] Oakes E, Anderson A, Cohen-Gadol A, *et al*. Adenosine deaminase that acts on RNA 3 (ADAR3) binding to glutamate receptor subunit B pre-mRNA inhibits RNA editing in glioblastoma. *J Biol Chem*, 2017, **292**(10): 4326-4335
- [22] Raghava Kurup R, Oakes E K, Manning A C, *et al*. RNA binding by ADAR3 inhibits adenosine-to-inosine editing and promotes expression of immune response protein MAVS. *J Biol Chem*, 2022, **298**(9): 102267
- [23] Tan M H, Li Q, Shanmugam R, *et al*. Dynamic landscape and regulation of RNA editing in mammals. *Nature*, 2017, **550**(7675): 249-254
- [24] Song B, Shiromoto Y, Minakuchi M, *et al*. The role of RNA editing enzyme ADAR1 in human disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2022, **13**(1): e1665
- [25] Ishizuka J J, Manguso R T, Cheruiyot C K, *et al*. Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade. *Nature*, 2019, **565**(7737): 43-48
- [26] Wang F, He J, Liu S, *et al*. A comprehensive RNA editome reveals that edited Azin1 partners with DDX1 to enable hematopoietic stem cell differentiation. *Blood*, 2021, **138**(20): 1939-1952
- [27] Huang W, Sun Y M, Pan Q, *et al*. The snoRNA-like lncRNA LNC-SNO49AB drives leukemia by activating the RNA-editing enzyme ADAR1. *Cell Discov*, 2022, **8**(1): 117
- [28] Quelen C, Eloit Y, Noirot C, *et al*. RNA editing in acute myeloid leukaemia with normal karyotype. *Br J Haematol*, 2016, **173**(5): 788-790
- [29] Godfried Sie C, Hesler S, Maas S, *et al*. IGFBP7's susceptibility to proteolysis is altered by A-to-I RNA editing of its transcript. *FEBS Lett*, 2012, **586**(16): 2313-2317
- [30] Van Gils N, Verhagen H, Rutten A, *et al*. IGFBP7 activates retinoid acid-induced responses in acute myeloid leukemia stem and progenitor cells. *Blood Adv*, 2020, **4**(24): 6368-6383
- [31] Verhagen H J, De Leeuw D C, Roemer M G, *et al*. IGFBP7 induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells and synergizes with chemotherapy in suppression of leukemia cell survival. *Cell Death Dis*, 2014, **5**(6): e1300
- [32] 彭路芸, 杨鑫, 张英驰, 等. RNA 腺苷脱氨酶在 MLL-AF9 诱导的小鼠急性髓系白血病发病中的作用. *中华血液学杂志*, 2015, **36**(5): 383-388
Peng L Y, Yang X, Zhang Y C, *et al*. *Chin J Hematol*, 2015, **36**(5): 383-388
- [33] Steinman R A, Yang Q, Gasparetto M, *et al*. Deletion of the RNA-editing enzyme ADAR1 causes regression of established chronic myelogenous leukemia in mice. *Int J Cancer*, 2013, **132**(8): 1741-1750
- [34] Mardani R, Jafari Najaf Abadi M H, Motieian M, *et al*. MicroRNA in leukemia: tumor suppressors and oncogenes with prognostic potential. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(6): 8465-8486
- [35] Ma Y, Shen N, Wicha M S, *et al*. The roles of the let-7 family of microRNAs in the regulation of cancer stemness. *Cells*, 2021, **10**(9): 2415
- [36] Abrahamsson A E, Geron I, Gotlib J, *et al*. Glycogen synthase kinase 3beta missplicing contributes to leukemia stem cell generation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(10): 3925-3929
- [37] Xufeng R, Nie D, Yang Q, *et al*. RNA editing enzyme ADAR1 is required for early T cell development. *Blood Sci*, 2020, **2**(1): 27-32
- [38] Vongpipatana T, Nakahama T, Shibuya T, *et al*. ADAR1 regulates early T cell development via MDA5-dependent and -independent pathways. *J Immunol*, 2020, **204**(8): 2156-2168
- [39] Marcu-Malina V, Goldberg S, Vax E, *et al*. ADAR1 is vital for B cell lineage development in the mouse bone marrow. *Oncotarget*, 2016, **7**(34): 54370-54379
- [40] 马翠花, 田晨, 种靖慧, 等. ADAR1 同工型基因在小鼠急性 T 淋巴细胞白血病模型中的表达. *中国实验血液学杂志*, 2011, **19**(3): 566-569
Ma C H, Tian C, Chong J H, *et al*. *Chin J Exp Hematol*, 2011, **19**(3): 566-569
- [41] Ma C H, Chong J H, Guo Y, *et al*. Abnormal expression of ADAR1 isoforms in Chinese pediatric acute leukemias. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, **406**(2): 245-251
- [42] 高慧儿, 彭路芸, 杨鑫, 等. 敲除 ADAR1 抑制 Notch1 诱导小鼠 T 淋巴细胞白血病的发生. *中国实验血液学杂志*, 2016, **24**(3): 643-648
Gao H E, Peng L Y, Yang X, *et al*. *Chin J Exp Hematol*, 2016, **24**(3): 643-648
- [43] Gassner F J, Zaborsky N, Buchumenski I, *et al*. RNA editing contributes to epitranscriptome diversity in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2021, **35**(4): 1053-1063
- [44] Gassner F J, Zaborsky N, Feldbacher D, *et al*. RNA editing alters miRNA function in chronic lymphocytic leukemia. *Cancers (Basel)*, 2020, **12**(5): 1159
- [45] Hanamura I. Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. *Cancers (Basel)*, 2021, **13**(2): 256
- [46] Teoh P J, Chung T H, Chng P Y Z, *et al*. IL6R-STAT3-ADAR1 (P150) interplay promotes oncogenicity in multiple myeloma with 1q21 amplification. *Haematologica*, 2020, **105**(5): 1391-1404
- [47] Shimokawa T, Rahman M F, Tostar U, *et al*. RNA editing of the GLI1 transcription factor modulates the output of hedgehog signaling. *RNA Biol*, 2013, **10**(2): 321-333
- [48] Crews L A, Ma W, Ladel L, *et al*. Reversal of malignant ADAR1 splice isoform switching with rebecsinib. *Cell Stem Cell*, 2023, **30**(3): 250-263

The Regulatory Function of ADAR1-mediated RNA Editing in Hematological Malignancies*

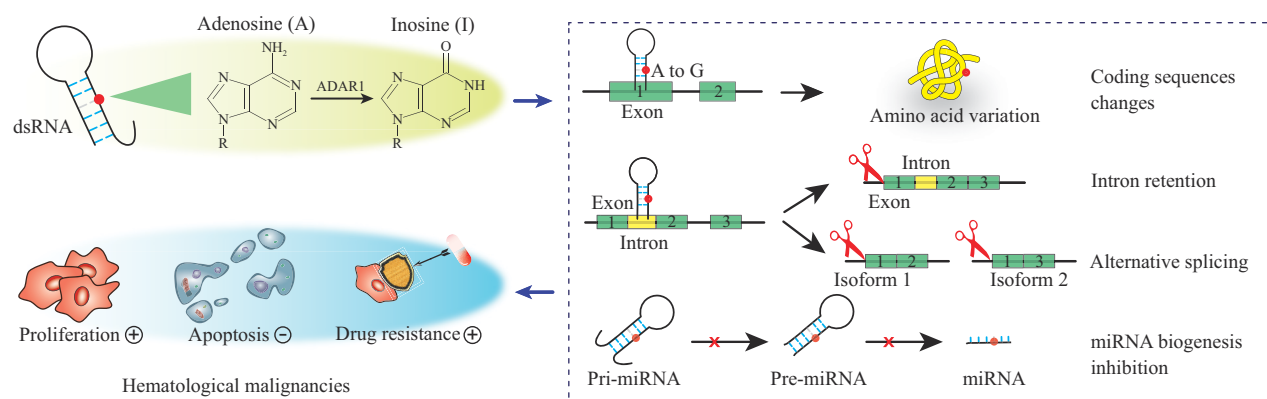
WAN Xing-Yu¹⁾, GUO Huan-Ping¹⁾, HUANG Rui-Hao¹⁾, WANG Xiao-Qi¹⁾, ZENG Ling-Yu²⁾,
WU Tao³⁾, XIA Lin^{1)**}, ZHANG Xi^{1)**}

¹⁾Medical Center of Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China;

²⁾Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China;

³⁾Department of Hematology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou 730050, China)

Graphical abstract



Abstract RNA editing, an essential post-transcriptional reaction occurring in double-stranded RNA (dsRNA), generates informational diversity in the transcriptome and proteome. In mammals, the main type of RNA editing is the conversion of adenosine to inosine (A-to-I), processed by adenosine deaminases acting on the RNAs (ADARs) family, and interpreted as guanosine during nucleotide base-pairing. It has been reported that millions of nucleotide sites in human transcriptome undergo A-to-I editing events, catalyzed by the primarily responsible enzyme, ADAR1. In hematological malignancies including myeloid/lymphocytic leukemia and multiple myeloma, dysregulation of ADAR1 directly impacts the A-to-I editing states occurring in coding regions, non-coding regions, and immature miRNA precursors. Subsequently, aberrant A-to-I editing states result in altered molecular events, such as protein-coding sequence changes, intron retention, alternative splicing, and miRNA biogenesis inhibition. As a vital factor of the generation and stemness maintenance in leukemia stem cells (LSCs),

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82100182), the National Key Research and Development Program of China (2022YFA1103300), Chongqing Science and Health Joint Medical Research Project (2022DBXM003), and Science and Technology Innovation Promotion Project of AMU (2018XLC1006).

** Corresponding author.

XIA Lin. Tel: 86-23-68755609, E-mail: xialin1218@163.com

ZHANG Xi. Tel: 86-23-68755609, E-mail: zhangxxi@sina.com

Received: February 10, 2023 Accepted: May 13, 2023

disordered RNA editing drives the chaos of molecular regulatory network and ultimately promotes the cell proliferation, apoptosis inhibition and drug resistance. At present, novel drugs designed to target RNA editing (*e.g.*, rebecsinib) are under development and have achieved outstanding results in animal experiments. Compared with traditional antitumor drugs, epigenetic antitumor drugs are expected to overcome the shackle of drug resistance and recurrence in hematological malignancies, and provide new treatment options for patients. This review summarized the recent advances in the regulation mechanism of ADAR1-mediated RNA editing events in hematologic malignancies, and further discussed the medical potential and clinical application of ADAR1.

Key words hematological malignancies, RNA editing, epigenetic modification

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0037