



УДК 616.36-003.826:613.25]-02-07-053.2:577.213/.216:57.088.7
DOI 10.24144/1998-6475.2024.65.6-24

ЕПІГЕНЕТИЧНИЙ ВПЛИВ НЕКОДУЮЧИХ ЦИРКУЛЯРНИХ РНК НА РОЗВИТОК МЕТАБОЛІЧНО- АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Резюме. *Вступ.* Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у людей, яке суттєво впливає на якість та тривалість життя. На сьогодні встановлено, що у патогенезі стеатоза, запалення, фіброза печінки та інсулінорезистентності МАЗХП беруть участь циркулярні РНК (circR). Циркулярні РНК відіграють ключову роль в епігенетичній регуляції експресії генів на транскрипційному та посттранскрипційному рівнях.

Метою дослідження є опис епігенетичного впливу некодуєчих циркулярних РНК на розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел за останні п'ять років баз даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані за ключовими словами: діти, ожиріння, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, циркулярні РНК.

Результати досліджень. Встановлено, що розвиток стеатозу печінки при МАЗХП асоційовано з підвищенням активності експресії circ_0057558, circ_021412 та зі зниженням рівня генерації circR, таких як circ_0046366, circ_0046367, circSCD1, circH19, circ_0000660; а розвиток фіброзу печінки – з підвищенням активності експресії circ_4099, circARID1A, circ_0008494, circCHD2, circIFT80, circPWWP2A, circRSF1, circTUBD1, circUbe2k та іншими; також зі зниженням рівня генерації circR, таких як circBNC2, circCDK13, circCREBBP, circDIDO1, circMTO1, circPSD3 та іншими.

Висновки. Циркулярні РНК являють собою високодіагностичні біомаркери, для детекції яких рекомендують використовувати нові методи дослідження, такі як цифрова краплинна полімеразна ланцюгова реакція, ізотермічна експоненційна ампліфікація та ампліфікація ковзного циклу. Вважають, що поява лікарських засобів, що регулюють рівень експресії таргетних циркулярних РНК значно підвищить ефективність терапії МАЗХП.

Ключові слова: діти, ожиріння, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, циркулярні РНК.

Epigenetic influence of non-coding circular rnas on the development of metabolic associated fatty liver disease

Abatur O.E., Nikulina A.O.

Abstract. *Introduction.* Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is the most common chronic liver disease in humans, which significantly affects the quality and length of life. To date, it has been established that circular RNAs (circR) are involved in the pathogenesis of steatosis, inflammation, liver fibrosis, and insulin resistance in MAFLD. Circular RNAs play a key role in the epigenetic regulation of gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels.

Purpose of this review is to describe the epigenetic influence of non-coding circular RNAs on the development of metabolically associated fatty liver disease.

Methods. An analysis of literature sources over the last five years of the Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE databases was performed, which were selected by keywords: children, obesity, metabolically associated fatty liver disease, circular RNAs.

Results. It has been established that the development of liver steatosis in MAFLD is associated with an increase in the expression activity of circ_0057558, circ_021412 and with a decrease in the level of circR generation, such as circ_0046366, circ_0046367, circSCD1, circH19, circ_0000660; and the development of liver fibrosis – with increased expression activity of circ_4099, circARID1A, circ_0008494, circCHD2, circIFT80, circPWWP2A, circRSF1, circTUBD1, circUbe2k and others; and with decreased generation of circRs such as circBNC2, circCDK13, circCREBBP, circDIDO1, circMTO1, circPSD3 and others.

Conclusions. Circular RNAs are highly diagnostic biomarkers, for the detection of which it is recommended to use new research methods, such as digital droplet polymerase chain reaction, isothermal exponential amplifica-

tion and sliding cycle amplification. It is believed that the emergence of drugs that regulate the level of expression of target circular RNAs will significantly increase the effectiveness of the therapy of MAFLD.

Key words: children, obesity, metabolic-associated fatty liver disease, circular RNAs.

Вступ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) посідає перше місце у структурі хронічних захворювань печінки у людей. Рівень глобальної захворюваності на МАЗХП становить 47 випадків на 1000 населення. Приблизно 70–80% хворих з ожирінням або цукровим діабетом 2 (ЦД 2) типу мають МАЗХП. Рівень глобальної поширеності МАЗХП з 2016 року збільшився з 26%, зареєстрованих у 2005 році, до 38%, встановлених у 2016 році. Враховуючи зростання захворюваності на ожиріння, особливо ожиріння серед дитячої популяції, та на ЦД 2 типу, прогнозується, що поширеність і тяжкість перебігу МАЗХП із часом неухильно збільшуватимуться [1–5]. На сьогодні встановлено, що в патогенезі МАЗХП беруть участь циркулярні РНК (circular RNA – circR), зміна рівня експресії яких може сприяти розвитку цього метаболічного захворювання [6–8]. Однак участь різних патогенних і протективних circR у складному процесі розвитку МАЗХП залишається недостатньо вивченим феноменом, який також недостатньо представлений у науковій літературі. У цьому дослідженні наведено наукові дані взаємозв'язку деяких анотованих circR з основними патологічними процесами (стеатозом, запаленням, фіброзом печінки та інсулінорезистентністю), які визначають характер перебігу МАЗХП.

Мета дослідження

Описати епігенетичний вплив некодуючих циркулярних РНК на розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел за останні п'ять років баз даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані за ключовими словам: діти, ожиріння, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, циркулярні РНК.

Результати досліджень

Коротка характеристика circR

Вперше circR були відкриті у РНК-вмісних віроїдів рослин у 1976 році, а в 1979 році вони були ідентифіковані в цитоплазматичній фракції еукаріотичних клітинних ліній (клітини HeLa) [8]. У геномі людини ідентифіковано понад 420 000 circR [9]. Молекули circR репрезентують кільцеві структури одноланцюжкових ендегенних РНК без 3'-полі(А)-хвостів та 5'-кінцевих кепів. Циркулярні РНК можуть бути продуктом транскрипції різних ділянок ядерної та мітохондріальної ДНК, тому розрізняють п'ять категорій circR: екзонні circR; інтронні circR; екзон-інтронні circR; міжгенні circR та circR, що кодуються геномом мітохондрій. Бази даних досліджень circR наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Бази даних circR [10]

Бази даних	Веб-сайт	Характеристика веб-сайту
Circ2Traits	https://github.com/shaoli86/circ2Traits	Прогнозує взаємодії між miR, lncR та circR
Circbase	https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/4042	Надає інформацію про circR від багатьох видів
CircInteractome	https://circinteractome.nia.nih.gov/	Забезпечує біоінформаційний аналіз сайтів зв'язування на circR
CircLncRNA.net	https://bio.tools/circLncRNA.net	Пропонує єдиний ресурс для аналізу біології ncR
CircNet	https://awi.cuhk.edu.cn/~CircNet/php/index.php	Описує регуляцію між circR, miR та генами
CIRCpedia v2	http://yang-laboratory.com/circpedia/	Містить анотації circR для 6 різних видів
CircPro	http://bis.zju.edu.cn/CircPro	Презентує аналіз потенціалу кодування білків circRNA



Продовження табл. 1

CircRNADb	https://www.rna-seqblog.com/tag/circ-rnadb/	Пропонує детальну інформацію про circR, особливо сплайсинг екзонів, IRES та ORF
CircRNADisease	http://cgga.org.cn:9091/circRNADisease/	Надає експериментально підтверджені асоціації circR та різноманітних захворювань
CSCD	http://gb.whu.edu.cn/CSCD/	Прогнозує клітинний розподіл circR, MRE, RBP та змінний сплайсинг споріднених генів
DeepBase v2.0	https://rna.sysu.edu.cn/deepBase/download.php	Містить дані про 14 867 circR людини
ExoRBase 2.0	http://www.exorbase.org/	Надає анотації близько 58 330 circR в екзосомах крові людини
Starbase v2.0	https://academic.oup.com/nar/article/42/D1/D92/1063720?login=false	Презентує мережу взаємодії РНК-РНК і білок-РНК

Циркулярні РНК генеруються за допомогою альтернативного зворотного сплайсингу, який поєднує кінці 5'- та 3'-термінальних регіонів РНК, формуючи замкнену петлю. Завдяки кільцевій структурі, яка не має вільних кінців, молекули circR більш стійкі до деградуючої дії РНКаз R, ніж лінійні РНК. Так, середній період напіврозпаду circR знаходиться в межах 18,8–23,7 години, що як мінімум у 2,5 разу більше, ніж у лінійних РНК (4,0–7,4 години). В основному circR утворюються шляхом зворотного сплайсингу екзонів попередників мРНК, довжина яких коливається від 100 нт до більше ніж 4 кб. Інтронні комплементарні послідовності, що фланкують екзони, утворюють кільцеву структуру шляхом формування тимчасових пар, що опосередковується зв'язуванням РНК-зв'язуючих білків. Екзонні circR, переважно розташовані у цитоплазмі, тоді як інтронні circR локалізуються в ядрі клітини. Більшість молекул circR мають висококонсервативний характер, так близько 15000 послідовностей circR людини виявлені в геномі мишей [11–16].

Циркулярні РНК можна розділити на кодуючі та некодуючі circR. Кодуючі circR, як і лінійні мРНК, генерують білки. Через відсутність 5'-кепа та 3'-полі (А) хвоста, circR можуть використовувати лише трансляцію, яка не залежить від кеп-елементів. Некодуючі circR беруть участь у різних патофізіологічних процесах та діють за допомогою різноманітних механізмів. У ядрі клітини circR регулюють як експресію батьківського гена, впливаючи на активність РНК-полімерази II, так і сплайсинг, а також формують центромірні петлі хроматину. Показано, що у ядрі клі-

тини circR можуть регулювати транскрипцію генів шляхом безпосереднього зв'язування з ДНК. У цитоплазмі клітини circR діють як: 1) губки для miR або конкурентні ендегенні РНК (competitive endogenous RNA – ceR), запобігаючи їх взаємодії з цільовими мРНК; 2) приманки та рекрутери білків; 3) матриці трансляції для синтезу поліпептидів. Циркулярні РНК відіграють ключову роль в епігенетичній регуляції експресії генів на транскрипційному та посттранскрипційному рівнях [17–19]. Так, circR регулюють метилювання ДНК та модифікації гістонів [20]. Експериментальні дані свідчать про те, що circR відіграють неочінену роль у розвитку стеатозу, запалення, фіброзу печінки та інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП. Продемонстровано, що розвиток МАЖХП, залежно від причинно-значущих тригерів, супроводжується зміною рівня активності експресії від 93 до 4843 circR [7]. На сьогодні ідентифіковано 57 надекспресованих і 36 недоекспресованих circR, які можуть бути потенційними діагностичними біомаркерами МАЖХП [21].

Роль circR у розвитку стеатозу печінки при МАЖХП

Розвиток стеатозу печінки загалом асоційовано з експресією 357 circR [20]. Встановлено, що circ_0046366, circ_0046367, circ_0057558, circ_021412, circ_H19, circ_SCD1 та інші беруть участь у патогенезі розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП, причому розвиток стеатозу печінки пов'язаний як із підвищенням генерації простеатозних circR, так і зі зниженням експресії антистеатозних circR (табл. 2).



Таблиця 2

Стисла характеристика циркулярних РНК, асоційованих зі стеатозом печінки
у хворих на МАЖХП

CircR	Рівень експресії	Молекулярна мішень circR	Ефект дії
Простеатозні circR			
Circ_0057558	↑	miR-206	Активує ROCK1, що призводить до посилення ліпогенезу <i>de novo</i>
Circ_021412	↑	miR-1972	Активує LPIN1, що призводить до посилення ліпогенезу та зниження активності β-окислення жирних кислот
Антистеатозні circR			
Circ_0046366, circ_0046367	↓	miR-34a	Зниження circ_0046366, circ_0046367 призводить до інгібування рецептору PPARα і фактора HNF4α
CircSCD1	↓	miR-106a-5p, miR-320a	Зниження circSCD1 інгібує JAK2 та STAT5
CircH19	↓	-	Індукує транслокацію фактора SREBP1c
Circ_0000660	↓	miR-693	Зниження активності фактора IGFBP1

Простеатозні circR

У хворих на МАЖХП відзначається підвищення рівня експресії простеатозних circR: circ_0057558 та circRNA_021412.

Circ_0057558. Циркулярна РНК circ_0057558 функціонує як губка для miR-206, яка безпосередньо зв'язується з мРНК 82 генів (<https://www.targetscan.org/>), у тому числі з 3'-UTR мРНК серин/треонінової Rho-кінази 1 (Rho-kinase 1 – ROCK1) і пригнічує як ліпогенез, так і секрецію тригліцеридів. Підвищення експресії circ_0057558, яке спостерігається у хворих на МАЖХП, зумовлює дефіцит функціональної активності miR-206, що призводить до посилення ліпогенезу *de novo* та пригнічення експорту тригліцеридів з гепатоцитів [23].

Circ_021412. Продемонстровано, що у хворих на МАЖХП підвищується рівень експресії circ_021412, що секвеструє miR-1972. Зменшення пулу miR-1972, мішенню якої є мРНК ліпіну 1 (lipin 1-LPIN1) сприяє ліпогенезу. У цитоплазмі клітини LPIN1β діє як Mg^{2+} -залежна фосфогідролаза фосфатидної кислоти, прискорюючи синтез тригліцеридів. У ядрі гепатоциту LPIN1α інгібує активність генів α-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor gamma – PPARα) та коактиватора 1 рецепторів PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor gamma

coactivator-1 alpha PGC-1α), що призводить до зниження активності β-окислення жирних кислот у мітохондріях і, отже, сприяє відкладенню ліпідів у гепатоцитах, викликаючи стеатоз печінки. Підвищення експресії LPIN1α активує експресію 8 генів, пов'язаних зі стеатозом, включаючи ACSL1, ACSL3, ACSL4, ACSL6, ACSS2, G6P, ME1 та SCP2. Вважають, що трансдукція сигналів circRNA_021412/miR-1972/LPIN1 індукує розвиток стеатозу печінки [22,24].

Антистеатозні circR

На відміну від простеатозних circR, у хворих на МАЖХП спостерігається інгібування експресії антистеатозних circR (circ_0046366, circ_0046367, circ_0000660, circ_SCD1, circ_H19).

Circ_0046366, circ_0046367. Циркулярні РНК circ_0046366, circ_0046367 інгібують активність генерації miR-34a, яка пригнічує активність рецепторів PPARα. Зниження експресії circ_0046366, circ_0046367 супроводжується підвищенням рівня транскриптів miR-34a, що призводить до інгібування рецептора PPARα і ядерного фактора гепатоцитів 4α (hepatocyte nuclear factor – HNF4α), що призводить до активації ліпогенезу, пригнічення β-окислення жирних кислот та експорту ЛПДНЩ з гепатоцитів, обумовлюючи розвиток стеатозу печінки [24–27].



CircSCD1. Низький рівень експресії circR гена стеаройл-коензим А десатурази 1 (circR stearoyl-Coenzyme A desaturase 1 – circSCD1) у тканинах печінки при розвитку МАЖХП сприяє утворенню ліпідних крапель у гепатоцитах. Показано, що надекспресія circSCD1, за рахунок безпосередньої взаємодії з miR-106a-5p, miR-320a, активує Янус-кіназу 2 (Janus kinase 2 – JAK2) та фактор трансдукції сигналу й активації транскрипції 5 (signal transducer and activator of transcription 5 – STAT5), які беруть участь в інгібуванні формування ліпідних крапель. Дефіцит транскриптів circSCD1 супроводжується зниженням активності кінази JAK2 та фактора транскрипції STAT5, індукуючи акумуляцію ліпідів та збільшення ліпідних крапель у гепатоцитах [28–30].

CircH19. Зниження рівня експресії circR гена довгої нсРНК H19 (circH19) є незалежним чинником ризику розвитку метаболічного синдрому та пов'язане з ектопічним відкладенням жиру у вісцеральних орга-

нах. Зниження концентрації транскриптів circH19 індукує транслокацію фактора 1с, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding protein 1с – SREBP1с) з цитоплазми до ядра клітини, що активує ліпогенез *de novo* [31].

Circ_0000660. Також продемонстровано, що circ_0000660 інактивує miR-693, яка, зі свого боку, сприяє зниженню функціональної активності транскрипту білка 1, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin like growth factor binding protein 1 – IGFBP1). Зниження вмісту circ_0000660 супроводжується збільшенням вільних молекул miR-693, які викликають зниження активності фактора IGFBP1, що призводить до посилення акумуляції ліпідів за рахунок ліпогенезу *de novo* у гепатоцитах та активності запального процесу у печінці [32,33].

Молекулярні шляхи впливу circR на розвиток печінкового стеатозу при МАЖХП представлені на рисунку 1.

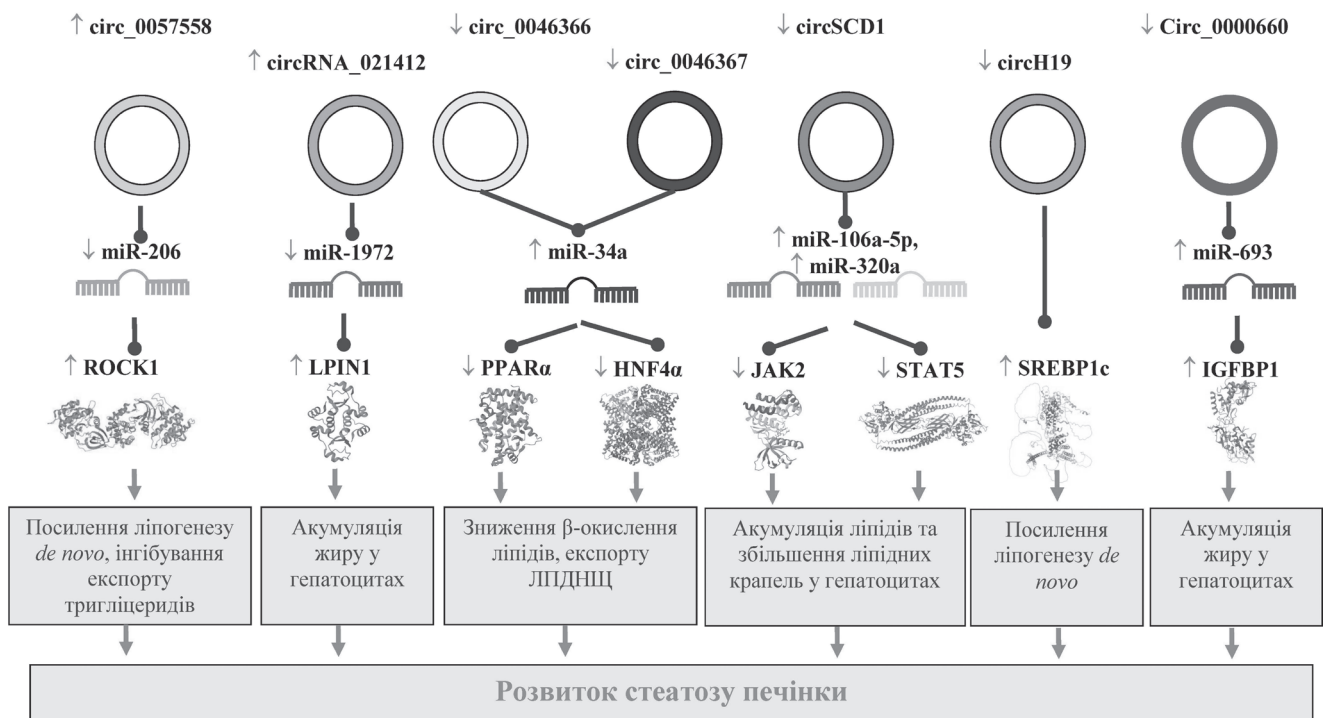


Рис. 1. Молекулярні шляхи впливу circR на розвиток стеатозу печінки при МАЖХП.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

Роль circR у розвитку запалення печінки при МАЖХП

Метаболічно-асоційований стеатогепатит (МАСГ) у хворих на МАЖХП супроводжується підвищенням рівня експресії circR, таких як circ_002581, circRSF1 та circARF3.

Circ_002581. Вважають, що надекспресія circ_002581 значно послаблює інгібуючу дію miR-122 на її мішень – протеїн 1, що зв'язує елемент цитоплазматичного поліаденілювання (cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1 – CPEB1), що призводить до

індукції експресії прозапальних генів фактора некрозу пухлини α (tumour necrosis factor α – TNF- α) та інтерлейкіну-6 (interleukin-6 – IL-6) [34,35]. Також активація внутрішньоклітинного CREB1-PTEN-mTORC1 сигнального шляху пригнічує активність аутофагії, сприяючи розвитку MACГ [36].

CircRSF1. Суперекспресія circR гена ремоделюючого і спейсерного фактора 1 (circR remodeling and spacing factor 1 – circRSF1) реалізує свою прозапальну дію через пряме зв'язування miR-146a-5p, яка має здатність репресувати Ras-пов'язаний субстрат 1 ботуліністичного токсину C3 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 – RAC1). Циркулярна circRSF1, пригнічуючи функціональну активність miR-146a-5p, розгальмовує субстрат RAC1, який активує JNK- або NF- κ B-

асоційовані прозапальні шляхи, та секрецію прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β , IL-6, зірчастими клітинами печінки (hepatic stellate cell – HSC) [36,37].

CircARF3. Підвищення рівня генерації транскрипту circR гена фактора АДФ-рибозилування 3 (circR ADP-ribosylation factor 3 – circARF3), який як ендогенна губка поглинає miR-103, за рахунок чого індукує фактор 3, пов'язаний із рецептором TNF (TNF receptor associated factor 3 – TRAF3). Підвищення активності фактора TRAF3 зумовлює посилення запальної відповіді вродженої імунної системи та розвиток MACГ [38].

Молекулярні шляхи впливу circR на розвиток запалення печінки при МАЖХП представлені на рисунку 2.

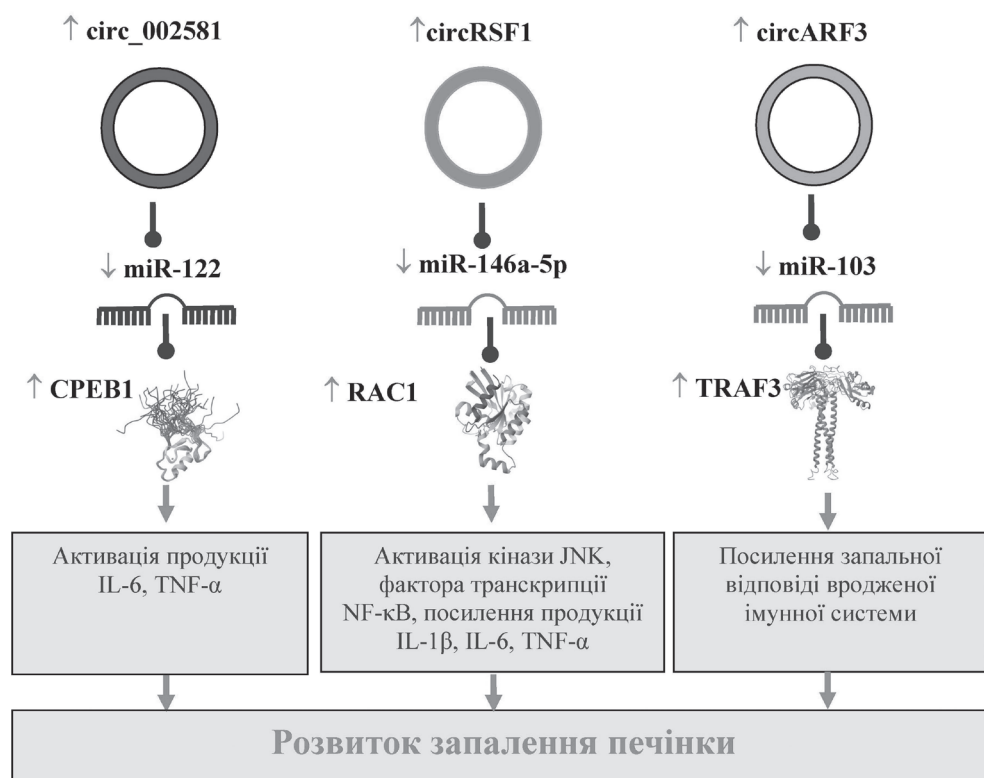


Рис. 2. Молекулярні шляхи впливу circR на розвиток запалення печінки при МАЖХП.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

Роль circR у розвитку фіброзу печінки при МАЖХП

Згідно з результатами дослідження Yühan Chen та колег [39], розвиток фіброзу печінки супроводжується підвищенням експресії 179 circR та зниженням експресії 630 circR. Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП супроводжується підвищенням рівня експресії про-

фіброзних circR (наприклад, circPWWP2A, circRSF1, circUbe2k, circ_4099 та інших), які сприяють активації HSC та продукції профіброзних факторів: α -актину гладком'язових міоцитів (actin alpha 2, smooth muscle – ACTA2/ α -SMA), α -ланцюга 1 колагена I типу (collagen type I alpha 1 chain – COL1A1); також зниженням активності генерації антифіброзних circR



(наприклад, circFBXW4, circCREBBP, circSCAR та інших) [40,41]. Основні circR, рівень експресії яких патогенетично пов'язаний з молеку-

лярними механізмами фіброзування тканини печінки у хворих на МАЖХП, представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Стисла характеристика циркулярних РНК, асоційованих із фіброзом печінки у хворих на МАЖХП [41, з доповненнями]

CircR	Рівень експресії	Молекулярна мішень circR	Ефект дії
Профіброзні circR			
Circ_4099	↑	miR-706	CircRNA-4099 посилює пошкодження та фіброз тканини печінки, які спричинені H_2O_2 , інгібуючи miR-706 через запуск Keap1/Nrf2 та p38MAPK у клітинних лініях L02
CircARID1A (hsa_circ_0008494) Circ_0008494	↑	miR-185-3p	CircRNA-0008494 може регулювати активацію, проліферацію, міграцію та апоптоз HSC за допомогою осі CircRNA-0008494/miR-185-3p/Col1a1
CircCHD2 (hsa_circ_0036956)	↑	miR-200b-3p	Сприяє збільшенню експресії HLF, що індукує продукцію IL-6, тим самим активуючи сигнальний шлях JAK1/STAT3
CircIFT80 (circ_0067835)	↑	miR-155	CircRNA-0067835 може припиняти прогресування фіброзу печінки, діючи як губка для miR-155, що інгібує експресію гена <i>FOXO3a</i> у HSC
CircPALLD (hsa_circ_0071410)	↑	miR-9-5p	Hsa_circ_0071410 пригнічує проліферацію LX-2 за допомогою hsa_circ_0071410/miR-9-5p в опроміненних клітинах LX-2
CircPWWP2A (hsa_circ_0074837)	↑	miR-203, miR-146a-5p	CircPWWP2A сприяє активації та проліферації HSC через інгібування miR-203 та miR-146a-5p, посилюючи експресію генів <i>Fstl1</i> та <i>Tlr4</i> , відповідно, що веде до розвитку фіброзу печінки
CircRSF1 (circ_0000345)	↑	miR-146a-5p	CircRSF1 може сприяти активації клітин HSC за допомогою сигнальної вісі circRSF1/miR-146a-5p/RAC1 в опроміненних клітинах LX-2
CircTUBD1 (Hsa_circ_0044897)	↑	miR-203a-3p, miR-146a-5p	CircTUBD1 регулює реакцію активації та фіброзу клітин LX-2, викликану опроміненням через вісь circTUBD1/miR-203a-3p/Smad3
CircUbe2k (hsa_circ_0126268)	↑	miR-149-5p	CircUbe2k може сприяти активації HSC і розвитку фіброзу печінки через вісь circUbe2k/miR-149-5p/TGF- β 2
Hsa_circ_0072765	↑	miR-197-3p	Hsa_circ_0072765 сприяє прогресуванню фіброзу печінки, індукованого TGF- β , шляхом зниження експресії miR-197-3p і індукції експресії TRPV3
Антифіброзні circR			
Circ608	↓	miR-222	CircR-608 може сприяти PINK1-опосередкованій мітофагії для уповільнення фіброзу печінки, пов'язаного з MACF, але інгібує miR-222 у ліпотоксичних HSC



Продовження табл. 3

CircBNC2 (has_circ_0008732)	↓	-	CircBNC2 зменшує G2/M арешт гепатоцитів, що пригнічує вивільнення профіброзних факторів, які можуть активувати HSC
CircCDK13 (hsa_circ_0134296)	↓	miR-17-5p	Пригнічує трансдукцію сигналу шляхом PI3K/AKT, збільшуючи експресію PTEN
CircCREBBP (hsa_circ_0007673, mmu_circ_0006288)	↓	hsa-miR-1291	CircCREBBP, як губка для miR-1291, сприяє експресії LEFTY2 і пригнічує активацію зірчастих клітин печінки
CircDIDO1 (hsa_circ_0061137)	↓	miR-141-3p	Позаклітинний circDIDO1 стримує активацію HSC шляхом miR-141-3p/PTEN/AKT при фіброзі печінки
CircFBXW4 (mm9_circ_000338)	↓	miR-18b-3p	CircFBXW4 діє як мікроPHK - губка для miR-18b-3p, регулюючи експресію FBXW7, пригнічуючи активацію зірчастих клітин печінки
CircMTO1 (hsa_circ_0007874)	↓	miR-17-5p, miR-181b-5p	CircMTO1 може пригнічувати TGF- β_1 -індуковану активацію HSC, націлюючись на miR-17-5p і Smad7 або каскад miR-181b-5p/PTEN/AKT
CircPSD3 (mmu_circ_0001682)	↓	miR-92b-3p	CircPSD3 може пригнічувати активацію та проліферацію HSC, націлюючись на вісь miR-92b-3p/Smad7, щоб сприяти формуванню фіброзу печінки
CircSCAR (hsa_circ_0089762)	↓	ATP5B	Надмірна експресія CircRNA SCAR явно пригнічує експресію колагена та ACTA2/ α -SMA у фібробlastах печінки при MACГ, тим самим сприяючи розвитку фіброзного фенотипу
CircSCLT1 (hsa_circ_0070963)	-	miR-223	CircSCLT1, як губка для miR-223-3p, пригнічує активацію HSC через регуляцію miR-223-3p і LEMD3 при фіброзі печінки
CircSMYD4 (hsa_circ_0041349)	↓	miR-660-3p	Розвиток фіброзу печінки, можливо, за рахунок збереження довжини теломер, які, як виявлено, скорочуються при захворюваннях печінки
Hsa_circ_0004018	↓	miR-660-3p	Hsa_circ_0004018 діє як губка для miR-660-3p, а потім цілеспрямовано пригнічує експресію TEP1, щоб інгібувати активацію HSC
LNCPINT-derived Circ-RNAs (circ_001452, circ_0001453, circ_0001454)	↓	miR-466i-3p, miR-669c-3p	Втрата LNCPINT-похідних circR може лежати в основі МАЖХП через miR-466i-3p і miR-669c-3p-залежну інактивацію сигнального шляху AMPK
Mmu_circ_0000623	↓	miR-125	ADSC, модифіковані mmu_circ_0000623, значно пригнічували індукований CCl4 фіброз печінки шляхом сприяння активації аутофагії через взаємодію з miR-125/ATG4D
Mmu_circ_34116	-	miR-22	Mmu_circ_34116 пригнічує активацію HSC і фіброз сигнальною віссю mmu_circ_34116/miR-22/BMP7



Циркулярні РНК беруть участь у регуляції активності різних молекулярних сигнальних шляхів, що визначають розвиток фіброзу печінки, таких, що асоційовані зі TGF- β , JAK/STAT, PDGF, PI3K/AKT, Wnt/ β -катеніном, YAP/TAZ/Hippo, Notch, Hedgehog, і сигнальними шляхами запалення [42].

CircR-опосередкована регуляція активності TGF- β -асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Провідним сигнальним каскадом, який індукує розвиток фіброзу, є шлях передачі сигналів TGF- β [43]. У регуляції активності TGF- β -асоційованого шляху беруть участь circBNC2, circCREBBP, circMTO1, circPSD3, circPWWP2A, circSCLT1, circTUBD1, circUbe2k, три з яких – circPWWP2A, circTUBD1, circUbe2k 0 мають профіброзну активність.

Профіброзні circR

CircPWWP2A. Циркулярна РНК гена протеїну 2A, що містить домен WWP (circR domain containing 2A – circPWWP2A), експресія якої стимулюється трансформуючим фактором росту β (transforming growth factor beta 1 – TGF- β 1), має здатність інактивувати miR-203a-3p та miR-223, що призводить до підвищення експресії мРНК протеїну 1, подібного до фолістатину (follistatin like 1 – FSTL1) та toll-подібного рецептора 4 (toll like receptor 4 – TLR4), відповідно, у HSC печінки мишей, викликаючи посилену проліферацію та активацію HSC [44]. Протеїн FSTL1, як глікопротеїновий ліганд, сприяє передачі сигналів фіброзування TGF- β -асоційованим шляхом за рахунок зв'язування з рецепторами TGF- β 1 типу II (TGF- β 1 type II receptors – T β RII). Тоді як TLR4 активує ядерний фактор транскрипції каппа В (nuclear factor kappa B – NF- κ B) для підтримки виживання активованих HSC. Фактор транскрипції NF- κ B активує гістондеацетилазу 1 (histone deacetylase 1 – HDAC1), яка сприяє зниженню активності транскрипції гена мембранозв'язаних BMP та активіну (BMP and activin membrane bound inhibitor – BAMBI). Оскільки BAMBI пригнічує передачу TGF- β /Smad-асоційованих сигналів, TLR4-опосередковане пригнічення BAMBI індукує трансдиференціювання HSC [42,45,46].

CircTUBD1. Надекспресія циркулярної РНК гена тубуліна дельта 1 (circR tubulin delta 1 – circTUBD1), що спостерігається при МАЖХП, індукує активацію HSC, у той час як нокаут гена *circTUBD1* значно пригнічує

активацію зірчастих клітин печінки людини LX-2, інгібує продукцію профіброзних молекул, таких як ACTA2/ α -SMA, COL1A1, COL3A1 і фактора зростання сполучної тканини (connective tissue growth factor – CTGF), і апоптоз, індукований радіацією. Встановлено, що circTUBD1, поглинаючи miR-203a-3p та miR-146a-5p, сприяє індукції експресії мРНК генів *Smad3* і *TLR4* в HSC, що забезпечує продукцію профіброзних факторів [47,48].

CircUbe2k. Клітини LX-2, стимульовані TGF- β 1, характеризуються значним посиленням експресії circR гена убіквітинкон'югуючого ферменту E2K (circR ubiquitin conjugating enzyme E2 K – circUbe2k) при розвитку фіброзу печінки. Пригнічення експресії circUbe2k значно знижує активацію HSC й експресію ACTA2/ α -SMA, COL1 α 1, TIMP-1 та TGF- β 1. Показано, що circUbe2k, поглинає як губка miR-149-5p, що сприяє підвищенню рівня функціональних транскриптів TGF- β 2 та, як слідство, розвитку фіброзу печінки [49].

Антифіброзні circR

Зниження активності експресії антифіброзних circBNC2, circCREBBP, circMTO1, circPSD3, circSCLT1 при МАЖХП сприяють розвитку фіброзу печінки.

CircBNC2. Продемонстровано, що для фізіологічного стану характерна наявність високого рівня експресії circR гена антифіброзного білку 2 цинкових пальців базонукліну (circR basonuclin zinc finger protein 2 – circBNC2), який різко знижується під час ураження тканини печінки. У HSC, інкубованих спільно з гепатоцитами з нокаутом гена *BNC2*, які продукують високі рівні профіброзних цитокінів, включаючи TGF- β , значно підвищується експресія маркерів фіброзу (ACTA2/ α -SMA, COL1A1). Тоді як надмірна експресія circBNC2 у гепатоцитах супроводжується низьким рівнем експресії генів *Acta2*, *Col1a1* у HSC [50]. Вважають, що оскільки рівні білка, що транслюється circBNC2 (circBNC2-translated protein – ctBNC2), знижуються в пошкодженій печінці, транслокація комплексу CDK1/циклін B1 може бути порушена. Зниження транслокації комплексу CDK1/циклін B1 індукує апоптоз клітин, що веде до гепатоцитарної секреції TGF- β і асоційованих з ушкодженням молекулярних патернів (damage-associated molecular patterns – DAMP), які активують продукцію

ЕСМ HSC, що сприяє прогресуванню фіброзу. Недостатність кількості транскриптів *circBNC2*, яка спостерігається при МАЖХП, веде до розвитку TGF- β -асоційованого фіброзу печінки за рахунок посилення секреції профіброзних факторів [50,51].

CircCREBBP. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням експресії циркулярної РНК гена CREB-зв'язуючого білка (*circR CREB binding protein – circCREBBP*), яка утворюється в результаті зворотного сплайсингу екзонів гена CREBBP. Висококонсервативний протеїн CREBBP є коактиватором транскрипції, який має активність гістонової ацетилтрансферази та властивості супресора пухлини. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням антифіброзної активності *circCREBBP*. Надмірна експресія *CircCREBBP* у експериментальних мишей значно пригнічує проліферацію і активацію HSC. Недостатнє представництво транскриптів *circCREBBP*, зчеплене зі збільшенням представництва її мішені *miR-1291*, яка інгібує експресію ліво-правого фактора детермінації 2 (*left-right determination factor 2 – LEFTY2*). Враховуючи, що фактор *LEFTY2* може пригнічувати фосфорилування факторів *Smad2/3*, зниження експресії *LEFTY2* призводить до проліферації, активації HSC та трансдиференціювання HSC у міофібробласти [52–54].

МТО1. Циркулярна РНК, що походить із гена 1 оптимізації трансляції мітохондріальної тРНК (*mitochondrial tRNA translation optimization 1 gene – MTO1*) має знижений рівень експресії в тканинах печінки у випадках фіброзу та в активованих HSC. Рівень експресії *circMTO1* у хворих на МАЖХП обернено-пропорційний стадії фіброзу печінки. Виявлено, що циркулярна РНК *circMTO1* діє як губка для *miR-17-5p* та *miR-181b-5p*. Зниження експресії *circMTO1* викликає збільшення пулу *miR-17-5p* та *miR-181b-5p*, що, зі свого боку, призведе до інгібування експресії мРНК генів *Smad7* та гомологу фосфатази та тензину (*phosphatase and tensin homolog – PTEN*), відповідно [55,56]. Враховуючи, що

PTEN є негативним регулятором сигнального шляху фосфатидилінозитол 3-кінази/протеїнкінази В (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase – PI3K*)/АКТ *serine/threonine kinase – AKT*), дефіцит *PTEN* сприяє активації HSC. Таким чином, підвищений рівень *miR-17-5p* призводить до зниження репресивних можливостей фактора *Smad7*, а *miR-181b-5p* – гомолога *PTEN*, що сприяє активації HSC [57].

CircPSD3. Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП супроводжується достовірним зниженням рівня експресії циркулярної РНК гена протеїну 3, що містить плекстрин та домен *Sec7* (*circR pleckstrin and Sec7 domain containing 3 – circPSD3*) в HSC. Виявлено, що *circPSD3* походить від екзонів 4–8 гена *PSD3*. Надекспресія *CircPSD3* пригнічує активацію та проліферацію HSC, знижує рівень відкладення АСТА2/ α -SMA, колагенів разом із рівнями продукції прозапальних цитокінів [58]. Циркулярна *CircPSD3* є біологічною губкою для *miR-92b-3p*, яка у вільному стані пригнічує експресію фактора *SMAD7*, інгібуючого TGF- β 1/*SMAD*-асоційований сигнальний шлях розвитку фіброзу печінки. Тому зниження експресії *circRSF1* за рахунок поглинання *miR-92b-3p* індукуює профіброзний фенотип HSC [41,59].

CircSCLT1. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням рівня експресії антифіброзної *circSCLT1*. Відомо, що *circSCLT1* має здатність поглинати *miR-223-3p*, яка інактивує експресію гена протеїну 3, який містить домен LEM (*LEM domain containing 3 – LEMD3*) [60]. Протеїн *LEMD3* пригнічує передачу сигналів *Smad2/3*, що порушують TGF- β -асоційований сигнальний шлях [61]. Також надекспресія *circSCLT1* може викликати зупинку клітинного циклу та пригнічення проліферації HSC [62].

Вплив *circR* на розвиток печінкового фіброзу за рахунок активації TGF- β -асоційованого сигнального шляху при МАЖХП представлений на рисунку 3.

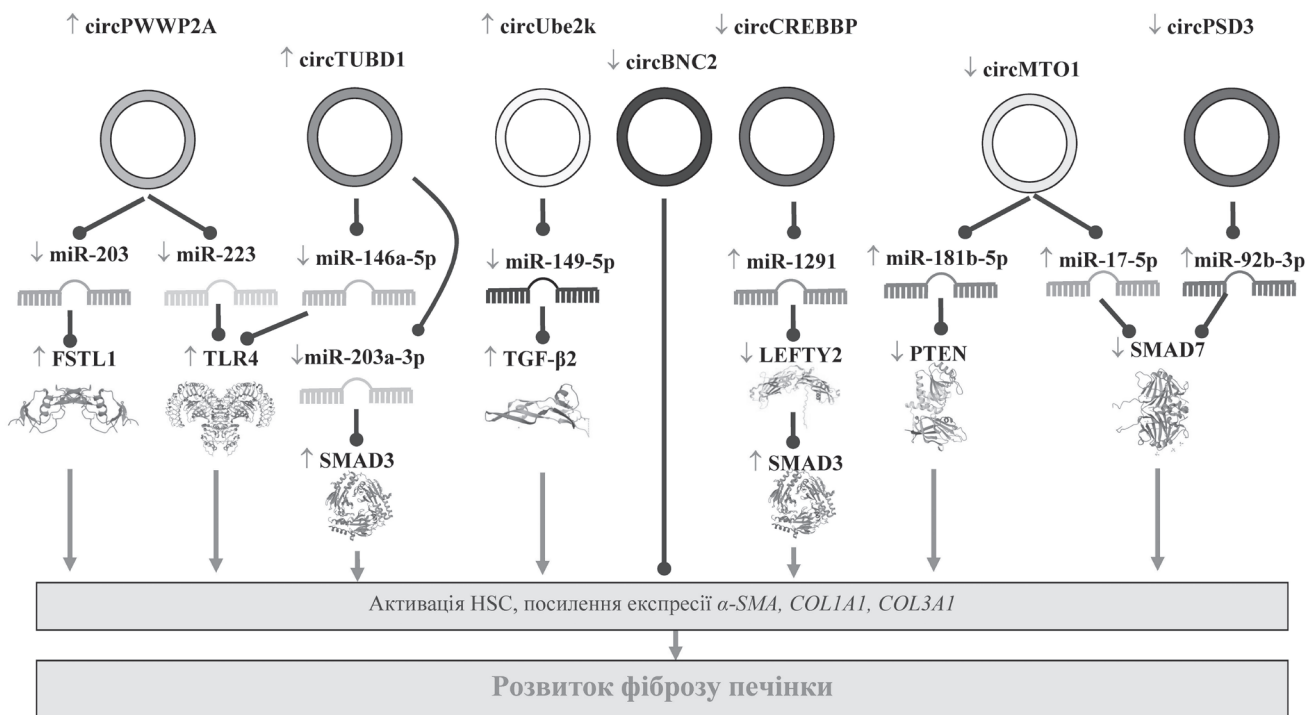


Рис. 3. Вплив circR на розвиток печінкового фіброзу за рахунок активації TGF- β -асоційованого сигнального шляху.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

CircR-опосередкована регуляція активності JAK/STAT-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Фіброз печінки може індукуватися JAK/STAT3-асоційованим сигнальним каскадом, який збуджується гормоном росту, цитокінами (IFN- γ , IFN- α/β , IL-6 та IL-22), факторами росту та різноманітними вірусними білками [63]. Кіназа JAK1 є конститутивним білком, який зв'язує рецептор TGF- β 1 I типу (TGF- β 1 type I receptors – T β RI), та є абсолютно необхідним для фосфорилування фактора транскрипції STAT3 незалежним від SMAD способом після стимуляції TGF- β . Сигнальний шлях JAK1/STAT3, відмінний від SMAD, бере участь у регуляції експресії безлічі профіброзних генів під час розвитку фіброзу печінки [64,65].

Профіброзні circR

CircCHD2. Відомо, що експресія фактора печінкового лейкозу (hepatic leukemia factor – HLF) обмежена лише активованими HSC, у тканині печінки здорових людей не реєструється експресія гена *HLF*. Підвищення продукції HLF посилює експресію IL-6 і, як наслідок, посилює фосфорилування фактора транскрипції STAT3, який сприяє активації HSC [66; 67]. Циркулярна РНК гена білка 2, який зв'язує ДНК хромодоменої гелікази (circR chromodomain helicase DNA

binding protein 2 – circCHD2) може підвищувати рівень експресії фактора HLF шляхом взаємодії з miR-200b-3p. Циркулярна РНК circCHD2 функціонує як губка для miR-200b-3p, яка безпосередньо пригнічує експресію HLF. Зниження рівня експресії miR-200b-3p сприяє продукції ACTA2/ α -SMA і COL1A1. Тоді як надекспресія miR-200b-3p запобігає розвитку фіброзу печінки. Таким чином, посилення експресії circCHD2, яке спостерігається при МАЖХП, сприяє прогресуванню фіброзу печінки [68].

CircR-опосередкована регуляція активності PI3K/Akt-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Фактори росту, такі як інсуліноподібний фактор росту I (insulin-like growth factor I – IGF-1), зв'язуються зі своїм рецептором і рекрутують субстрат 1 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1 – IRS-1), який активує кінразу PI3K. Активована кінказа PI3K конвертує фосфатиділінозитол-4,5-бісфосфат (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate – PIP2) плазматичної мембрани у фосфатиділінозитол-3,4,5-трифосфат (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate – PIP3), а PIP3 безпосередньо рекрутує кінразу AKT, сприяючи її активації. У подальшому кінказа AKT фосфорилує Thr³², Ser²⁵³ і Ser³¹⁵ транскрипційного фактора forkhead box O3

(transcription factor forkhead box O3 – FoxO3). Протеїни, що містять домен форкхед (бокс «вилки голови» – forkhead box – FOX), являють собою антипроліферативні та проапоптотичні фактори, які мають інгібуючу дію як на активацію фібробластів, так і на подальшу продукцію ЕСМ. Фосфорилування Thr³² і Ser²⁵³ дозволяє FoxO3 зв'язуватися з димером протеїнів 14-3-3, що призводить до маскуванню послідовності ядерної локалізації та до транслокації з ядра і секвестрації FoxO3 у цитоплазмі клітини. Тоді як активовані стресом N-кінцеві кінази c-Jun (c-Jun N-terminal kinases – JNK) фосфорилують білки 14-3-3, що призводить до дисоціації FoxO3 від димера 14-3-3 у цитоплазмі та індукує транслокацію FoxO3 до ядра клітини, таким чином протидіючи ефекту АКТ. Кінцевий результат регуляції експресії генів за допомогою фактора FoxO3 залежить від балансу між АКТ та JNK. Активований протеїн FoxO3 в ядрі клітини зв'язується з промоторними ділянками різних генів-мішеней, що беруть участь в аутофагії, відновленні пошкодженої ДНК, антиоксидантному захисті, регуляції клітинного циклу. Протеїн FoxO3 також може бути убіквітинильований і деградований за допомогою убіквітин-протеасомної системи. Також експресія гена FoxO3 може бути пригнічена за рахунок деацетилювання гістонів за допомогою SIRT1 [69,70]. Функціональна активність протеїнів FoxO1/2/3 призводить до пригнічення розвитку стеатозу, фіброзу печінки та запального процесу. Протеїни FoxO1/2/3 інгібують синтез тригліцеридів та холестерину та сприяють β-окисленню жирних кислот в гепатоцитах. Також протеїни FoxO1/2/3 гальмують розвиток фіброзу печінки, пригнічуючи активність проліферації та трансдиференціювання HSC; та інгібують запальний процес, знижуючи активність клітин Купфера, макрофагів та інших прозапальних імуніцитів. Дефіцит протеїнів FoxO1/3/4 у тканині печінки викликає значне підвищення рівня експресії прозапальних та профіброзних генів, включаючи EMR1, CCL2, COL1A1, TGFB, PDGFRB та TIMP1 [71,72]. У регуляції активності PI3K/Akt-асоційованого сигнального шляху, який бере участь у фіброзуванні тканини печінки, задіяні профіброзна circIFT80 та антифіброзні circDIDO1, circCDK13.

Профіброзні circR

CircIFT80. Профіброзна circR гена білка 80 внутрішньоджгутикового транспорту (circR intraflagellar transport 80 – circIFT80) поглинає miR-155 [73]. При МАЖХП відзна-

чається підвищення рівня експресії circIFT80, що призводить до зниження концентрації вільних і функціональних транскриптів miR-155 в HSC, що зумовлює підвищення рівня концентрації тимозину-β4 (thymosin beta 4 X-linked – TMSB4X), який пригнічує експресію гена FoxO3a. Інгібування продукції протеїну FoxO3a, дистального компонента PI3K/AKT-асоційованого сигнального шляху, індукує синтез і секрецію профіброзних молекул HSC [73]. Необхідно зазначити, що circIFT80 функціонує як ceR для miR-142, miR-568 та miR-634 і сприяє прогресуванню колоректального раку шляхом їх націлювання на β-катенін [74].

Антифіброзні circR

CircDIDO1. Антифіброзна circR гена смерть-індукуючого облітератора 1 (circR Death inducer-obliterator 1 – circDIDO1) поглинає miR-141-3p, яка пригнічує експресію протеїну PTEN, що інгібує передачу збудження з PI3K та негативно регулює процес розвитку фіброзу печінки [75–77]. Надекспресія circDIDO1 або інгібування miR-141-3p за рахунок блокади PI3K/AKT-сигнального шляху пов'язані з пригніченням продукції профібротичних молекул HSC. Циркулярна РНК circDIDO1, діючи як ceR для miR-141-3p, пригнічує активацію HSC. При МАЖХП відзначається зниження рівня експресії circDIDO1, що призводить до збільшення концентрації активних транскриптів miR-141-3p, які пригнічують експресію інгібуючого гена PTEN. Таким чином, дефіцит circDIDO1 призводить до розвитку фіброзу печінки [75,78].

CircCDK13. Продемонстровано, що антифіброзна circR циклінзалежної кінази 13 (circR cyclin dependent kinase 13 – circCDK13) інгібує транскрипцію сигналу PI3K/AKT шляхом збільшення експресії PTEN. Так, циркулярна circCDK13 має здатність поглинати miR-17-5p, яка пригнічує експресію лізнацетилтрансферази 2B (lysine acetyltransferase 2B – KAT2B). Тоді як KAT2B сприяє транскрипції гена глобуліна молочного жиру-епідермального фактора росту 8 (milk fat globule EGF та factor V/VIII domain containing – MFGE8), який інгібує убіквітинильовання та деградацію протеїну PTEN. Таким чином, зниження експресії circCDK13, що спостерігається при МАЖХП, використовуючи вісь miR-17-5p/KAT2B/MFGE8, призводить до зниження продукції PTEN та розвитку фіброзу печінки [79–81].

Вплив circR на розвиток печінкового фіброзу за рахунок регуляції PI3K/AKT-асоційованого сигнального шляху при МАЖХП представлений на рисунку 4.

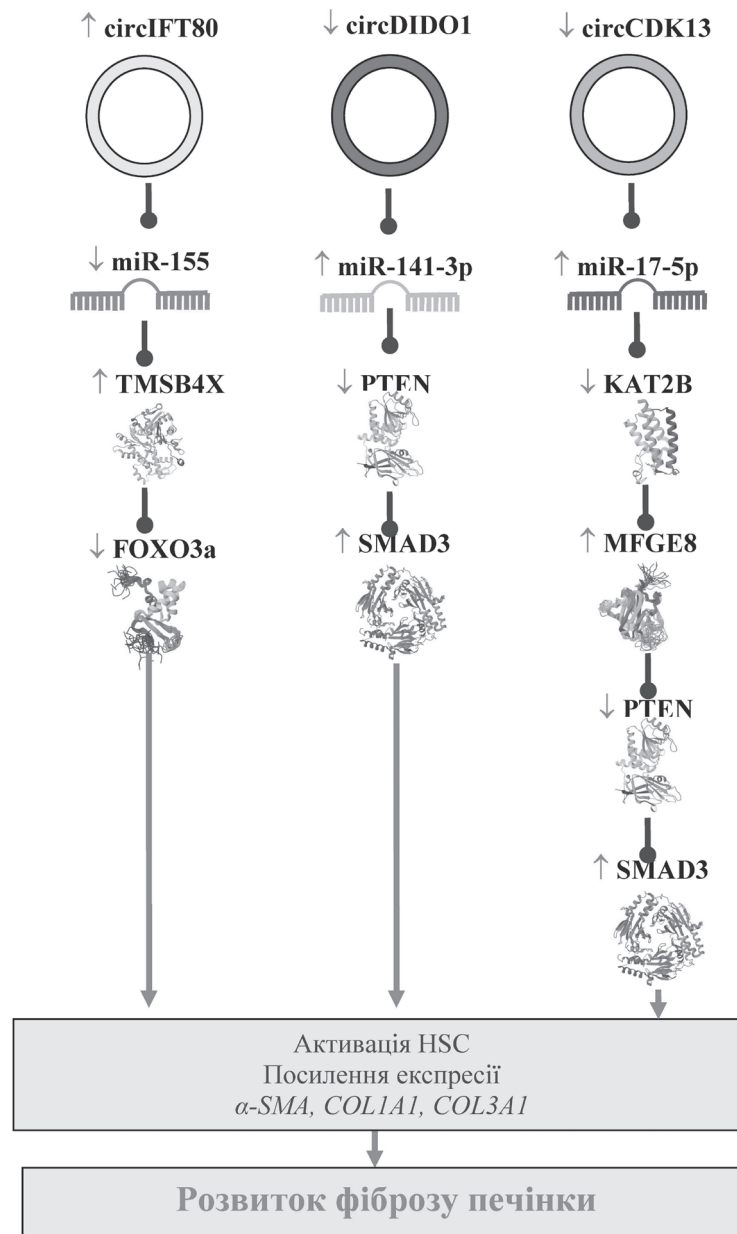


Рис. 4. Вплив circR на розвиток печінкового фіброзу за рахунок регуляції PI3K/AKT-асоційованого сигнального шляху.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

CircR-опосередкована регуляція активності Wnt/ β -катенін- та YAP/TAZ/Hippo-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Антифіброзна circR

Circ608. На сьогодні ідентифіковано одну circR – circ608 HSC, яка бере участь у регуляції активності як Wnt/ β -катенін-, так і YAP/TAZ/Hippo-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки. Циркулярна РНК circ608 виконує функцію ceR щодо miR-222, мішенню якої є PTEN-індукована кіназа 1 (PTEN induced kinase 1 – PINK1).

Зниження miR-222 запобігає деградації β -катеніну і активує експресію негативного регулятора YAP/TAZ/Hippo-асоційованого сигнального шляху. Враховуючи, що МАЖХП супроводжується зниженням рівня експресії circ608 та підвищенням рівня miR-222, ці зміни активують як Wnt/ β -катенін-, так і YAP/TAZ/Hippo-асоційований сигнальний шлях розвитку фіброзу печінки [82].

CircR-опосередкована регуляція активності Notch-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Антифіброзна circR

CircFBXW4. У регуляції активності Notch-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки бере участь антифіброзна circFBXW4. Зниження експресії циркулярної РНК білка 4, який містить повтори F-box/WD (circR F-box і WD repeat domain containing 4 – circFBXW4), є характерною ознакою розвитку фіброзу печінки при МАЖХП. Циркулярна РНК circFBXW4 інгібує активацію та проліферацію HSC за рахунок поглинання miR-18b-3p, яка пригнічує експресію протеїну FBXW7 [83,84].

*CircR-опосередкована регуляція активності Hedgehog-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки**Профіброзна circR*

У регуляції активності Hedgehog-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки бере участь circRSF1 [39].

*CircR-опосередкована регуляція активності інших шляхів розвитку фіброзу печінки**Профіброзна circR*

CircARID1A. Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП супроводжується підвищенням кількості транскриптів профіброзної circR гена протеїну 1A, який містить домен взаємодії, багатий на AT (circR AT-rich interaction domain 1A – circARID1A) у цитоплазмі HSC. Циркулярна РНК circARID1A функціонує як губка щодо miR-185-3p, безпосередньою мішенню якої є ген COL1A1. Підвищення експресії circARID1A призводить до зниження представництва miR-185-3p, що сприяє продукції Col1a1 HSC та розвитку фіброзу печінки [85]. Також показано, що circARID1A безпосередньо зв'язується з miR-370-3p, мішенню якою є рецептор TβRII [86].

Антифіброзна circR

CircSCAR. Надекспресія антифіброзної circSCAR, асоційована зі MACG і націлена на транскрипт регулятора ATP5B (steatohepatitis-associated circR ATP5B regulator – SCAR), пригнічує активність фібробластів. Продemonстровано, що circSCAR, взаємодіючи з β-субодиницею мітохондріальної АТФ-синтази F1 (ATP synthase F1 subunit beta, mitochondrial – ATP5B), яка є компонентом комплексу мітохондріальної пори перехідної

проникності (mitochondrial permeability transition pore – mPTP), зменшує вивільнення активних кисневмісних метаболітів (АКМ), таким чином стримуючи продукцію колагенів, α-SMA та секрецію цитокінів фібробластами печінки. Зниження генерації circSCAR сприяє утворенню АКМ та, як наслідок, посиленню активності фіброзування тканини печінки [87].

Роль circR у розвитку інсулінорезистентності при МАЖХП

CircHIPK3. У розвитку інсулінорезистентності при МАЖХП особливу роль відіграє circHIPK3, рівень експресії якої посилюється на фоні дієти з високим вмістом жиру.

Зокрема продемонстровано, що стимуляція олеатом індукуює експресію гена circR гомеодомен-взаємодіючої протеїнкінази 3 (circR homeodomain-interacting protein kinase 3 – circHIPK3), яка має здатність поглинати miR192-5p. У свою чергу miR192-5p інгібує активність експресії транскрипційного фактора FoxO1, що відіграє ключову роль у глюконеогенезі [88]. Відомо, що в гепатоцитах фактор транскрипції FoxO1 опосередковує дію інсуліну, інгібуючи транскрипцію генів IGFBP-1, фосфоенолпіруваткарбоксикінази (phosphoenolpyruvate carboxykinase – PCK1) та глюкозо-6-фосфатази (glucose-6-phosphatase – G6P). Враховуючи, що G6P здійснює гідроліз глюкозо-6-фосфату з вивільненням вільної глюкози, підвищення активності фактора транскрипції FoxO1 призводить до зниження рівня глікемії, а зниження активності фактора транскрипції FoxO1 – до виникнення гіперглікемії [89]. Надекспресія circHIPK3 та застосування анти-miR192-5p супроводжується інгібуванням РНК FoxO1 та значним підвищенням рівня глікемії. Вважають, що підвищення рівня експресії circHIPK3 сприяє гіперглікемії та розвитку інсулінорезистентності [88]. Також circHIPK3 істотно впливає на розвиток запалення та фіброзу печінки, оскільки фактор транскрипції FoxO1 бере участь у регуляції активності NLRP3-інфламасоми і є потенційним супресором фіброзування тканин [90].

Циркулярні РНК, які беруть участь у розвитку ЦД 2 типу, представлені у таблиці 4.



Таблиця 4

Циркулярні РНК, асоційовані з розвитком ЦД 2 типу [91]

CircR	Рівень експресії	Ефект дії
Продіабетичні circR		
CircANKRD36	↑	Порушує функцію β-клітин за ліпотоксичних умов і може бути потенційним біомаркером ЦД 2 типу
CircCCNB1	↑	Може бути губкою для miR-608 і miR-3907
CircGLIS3	↑	Зв'язується з miR-1-3p і позитивно пов'язана з PI3K
CircHIPK3	↑	Регулює рівень експресії ключових генів β-клітин у щурів. Може бути потенційним біомаркером діагностики ЦД 2 типу
Hsa_circ_0002590	↑	Взаємодіє з miR-877-3p і модулює мітохондріальний апоптоз
Hsa_circ_000372	↑	Взаємодіє з miR-149-5p і пригнічує секрецію інсуліну
Hsa_circ_0071106	↑	Може бути пов'язана з прогресуванням ЦД 2 типу та функціонувати як потенційний біомаркер для діагностики ЦД 2 типу
Антидіабетичні circR		
Circ_0009024	↓	Може бути пов'язана з прогресуванням ЦД 2 типу та функціонувати як потенційний біомаркер для діагностики ЦД 2 типу
CircTULP4	↓	Зв'язується з gno-miR-504, впливаючи на аутофагію β-клітин острівців Лангергансу
Hsa_circ_0005686	↓	Взаємодіє з miR-877-3p і модулює мітохондріальний апоптоз
Hsa_circ_0016196	↓	Регулює проліферацію β-клітин через сигнальний шлях miR-7222-3p/SOAT1/циклін D1
Hsa_circ_0016198	↓	Взаємодіє з miR-877-3p і модулює мітохондріальний апоптоз
Hsa_circ_0056891	↓	Зв'язується з miR-19a-3p і позитивно пов'язана з АКТ
Hsa_circ_0063425	↓	Може використовуватися як діагностичний маркер ЦД 2 типу
Hsa_circ_11783-2	↓	Взаємодіє з miR-149-5p і пригнічує секрецію інсуліну

Висновки

Розвиток МАЖХП супроводжується зміною активності експресії circR. Наприклад, МАЖХП асоціюється з підвищенням активності експресії circ_0057558, circ_002581, circR_021412, circRSF1, circARF3 та зі зниженням рівня генерації circR, таких як circ_0046366, circ_0046367, circSCD1, circH19. Встановлено, що circR відіграють важливу роль у розвитку МАЖХП. Показано, що виникнення та прогресування МАЖХП пов'язані з підвищенням рівня експресії простеатозних, профіброзних, прозапальних і продіабетичних circR та зниженням активності circR, функціонально націлених на інгібування механізмів розвитку стеатозу, запалення, фіброзу печінки та інсулінорезистентності. Осо-

бливості спектру circR-транскриптома хворого визначають індивідуальність характеру перебігу захворювання. Певні сигнатури circR характеризують circR-транскриптоми, які асоційовані з різними патоморфологічними змінами тканини печінки. Достатня специфічність змін спектру circR у тканині печінки та сироватці крові у поєднанні зі стійкістю circR до деградуючої дії екзонуклеази РНКазі R дозволяють використовувати circR як діагностичні біомаркери. Для детекції circR розроблено низку нових методів дослідження, таких як цифрова краплинна ПЛР (droplet digital PCR – ddPCR), ізотермічна експоненційна ампліфікація та ампліфікація ковзного циклу [92]. Поза всякими сумнівами, розробка лікарських засобів, що регулюють рівень експресії



та вмісту таргетних circR, може значно підвищити ефективність терапії МАЖХП, особливо у випадках прогресуючого перебігу.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Abaturov OE, Nikulina AO. Metabolically associated fatty liver disease/metabolically associated steatotic liver disease: an overview. *Child's health*. 2024; 2 (19): 68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683. [Article in Ukrainian].
2. Abaturov OE, Nikulina AO. Genetic predisposition to metabolically associated fatty liver disease. *Child's health*. 2024; 3(19): 50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696. [Article in Ukrainian].
3. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1851-1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
4. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
5. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29(Suppl):S32-S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365.
6. Wu YL, Li HF, Chen HH, et al. Emergent Roles of Circular RNAs in Metabolism and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 18;23(3):1032. doi: 10.3390/ijms23031032.
7. Zeng Q, Liu CH, Ampuero J, et al. Circular RNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Functions and clinical significance. *RNA Biol*. 2024 Jan;21(1):1-15. doi: 10.1080/15476286.2023.2290769.
8. Yepmo M, Potier JB, Pinget M, et al. Discussing the role of circular RNA in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 2;13:1035159. doi: 10.3389/fendo.2022.1035159.
9. Wu W, Ji P, Zhao F. CircAtlas: an integrated resource of one million highly accurate circular RNAs from 1070 vertebrate transcriptomes. *Genome Biol*. 2020 Apr 28;21(1):101. doi: 10.1186/s13059-020-02018-y.
10. Tang X, Ren H, Guo M, et al. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Jan 22;19:910-928. doi: 10.1016/j.csbj.2021.01.018.
11. Noto JJ, Schmidt CA, Matera AG. Engineering and expressing circular RNAs via tRNA splicing. *RNA Biol*. 2017 Aug 3;14(8):978-984. doi: 10.1080/15476286.2017.1317911.
12. Han B, Chao J, Yao H. Circular RNA and its mechanisms in disease: From the bench to the clinic. *Pharmacol Ther*. 2018 Jul;187:31-44. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.010.
13. Liu X, Wang X, Li J, et al. Identification of mecciRNAs and their roles in the mitochondrial entry of proteins. *Sci China Life Sci*. 2020 Oct;63(10):1429-1449. doi: 10.1007/s11427-020-1631-9.
14. Yang Q, Li F, He AT, et al. Circular RNAs: Expression, localization, and therapeutic potentials. *Mol Ther*. 2021 May 5;29(5):1683-1702. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.018.
15. Li H. circRNA: a promising all-around star in the future. *Epigenomics*. 2023 Jun;15(12):677-685. doi: 10.2217/epi-2023-0141.
16. Liu X, Yao X, Chen L. Expanding roles of circRNAs in cardiovascular diseases. *Noncoding RNA Res*. 2024 Feb 5;9(2):429-436. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.02.001.
17. Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification. *Theranostics*. 2020 Feb 10;10(8):3503-3517. doi: 10.7150/thno.42174.
18. Wawrzyniak O, Zarębska Ż, Kuczyński K, et al. Protein-Related Circular RNAs in Human Pathologies. *Cells*. 2020 Aug 6;9(8):1841. doi: 10.3390/cells9081841.
19. Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer*. 2020 Dec 14;19(1):172. doi: 10.1186/s12943-020-01286-3.
20. Zeng X, Yuan X, Cai Q, et al. Circular RNA as An Epigenetic Regulator in Chronic Liver Diseases. *Cells*. 2021 Jul 30;10(8):1945. doi: 10.3390/cells10081945.
21. Yuan X, Diao J, Du A, et al. Circular RNA expression profiles and features in NAFLD mice: a study using RNA-seq data. *J Transl Med*. 2020 Dec 11;18(1):476. doi: 10.1186/s12967-020-02637-w.
22. Guo XY, He CX, Wang YQ, et al. Circular RNA Profiling and Bioinformatic Modeling Identify Its Regulatory Role in Hepatic Steatosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5936171. doi: 10.1155/2017/5936171.
23. Chen X, Tan QQ, Tan XR, et al. Circ_0057558 promotes nonalcoholic fatty liver disease by regulating ROCK1/AMPK signaling through targeting miR-206. *Cell Death Dis*. 2021 Aug 26;12(9):809. doi: 10.1038/s41419-021-04090-z.
24. Li YY, Zhou JY. [Role of lipin-1 in the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016 Mar 20;24(3):237-40. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.03.017.



25. Lu H, Lei X, Liu J, et al. Regulation of hepatic microRNA expression by hepatocyte nuclear factor 4 alpha. *World J Hepatol.* 2017 Feb 8;9(4):191-208. doi: 10.4254/wjh.v9.i4.191.
26. Guo XY, Sun F, Chen JN, et al. circRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 21;24(3):323-337. doi: 10.3748/wjg.v24.i3.323.
27. Guo XY, Chen JN, Sun F, et al. circRNA_0046367 Prevents Hepatotoxicity of Lipid Peroxidation: An Inhibitory Role against Hepatic Steatosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3960197. doi: 10.1155/2017/3960197.
28. Kaltenecker D, Themanns M, Mueller KM, et al. Hepatic growth hormone – JAK2 - STAT5 signalling: Metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma progression. *Cytokine.* 2019 Dec;124:154569. doi: 10.1016/j.cyto.2018.10.010.
29. Li P, Shan K, Liu Y, et al. CircScd1 Promotes Fatty Liver Disease via the Janus Kinase 2/Signal Transducer and Activator of Transcription 5 Pathway. *Dig Dis Sci.* 2019 Jan;64(1):113-122. doi: 10.1007/s10620-018-5290-2.
30. Yu G, Yang Z, Peng T, et al. Circular RNAs: Rising stars in lipid metabolism and lipid disorders. *J Cell Physiol.* 2021 Jul;236(7):4797-4806. doi: 10.1002/jcp.30200.
31. Zhu Y, Gui W, Lin X, et al. Knock-down of circular RNA H19 induces human adipose-derived stem cells adipogenic differentiation via a mechanism involving the polypyrimidine tract-binding protein 1. *Exp Cell Res.* 2020 Feb 15;387(2):111753. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111753.
32. Chen Q, Liu M, Luo Y, et al. Maternal obesity alters circRNA expression and the potential role of mmu_circRNA_0000660 via sponging miR_693 in offspring liver at weaning age. *Gene.* 2020 Mar 20;731:144354. doi: 10.1016/j.gene.2020.144354.
33. Pan J, Cen L, Zhou T, et al. Insulin-like growth factor binding protein 1 ameliorates lipid accumulation and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec;36(12):3438-3447. doi: 10.1111/jgh.15627.
34. Jin X, Feng CY, Xiang Z, et al. CircRNA expression pattern and circRNA-miRNA-mRNA network in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Oncotarget.* 2016 Oct 11;7(41):66455-66467. doi: 10.18632/oncotarget.12186.
35. Jin X, Gao J, Zheng R, et al. Antagonizing circRNA_002581-miR-122-CPEB1 axis alleviates NASH through restoring PTEN-AMPK-mTOR pathway regulated autophagy. *Cell Death Dis.* 2020 Feb 13;11(2):123. doi: 10.1038/s41419-020-2293-7.
36. Wei Z, Ran H, Yang C. CircRSF1 contributes to endothelial cell growth, migration and tube formation under ox-LDL stress through regulating miR-758/CCND2 axis. *Life Sci.* 2020 Oct 15;259:118241. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118241.
37. Zhou P, Cheng B, Sun Y, et al. Circular RNA circRSF1 binds to HuR to promote radiation-induced inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2023 Jan 20;43(1):46-51. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2023.01.06. [Article in Chinese].
38. Zhang Z, Zhang T, Feng R, et al. circARF3 Alleviates Mitophagy-Mediated Inflammation by Targeting miR-103/TRAF3 in Mouse Adipose Tissue. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019 Mar 1;14:192-203. doi: 10.1016/j.omtn.2018.11.014.
39. Chen Y, Yuan B, Wu Z, et al. Microarray profiling of circular RNAs and the potential regulatory role of hsa_circ_0071410 in the activated human hepatic stellate cell induced by irradiation. *Gene.* 2017 Sep 20;629:35-42. doi: 10.1016/j.gene.2017.07.078.
40. Dai X, Cheng Y, Wang C, et al. Role of circular RNAs in visceral organ fibrosis. *Food Chem Toxicol.* 2021 Apr;150:112074. doi: 10.1016/j.fct.2021.112074.
41. Wang G, Tong J, Li Y, et al. Overview of CircRNAs Roles and Mechanisms in Liver Fibrosis. *Biomolecules.* 2023 Jun 5;13(6):940. doi: 10.3390/biom13060940.
42. Nokkeaw A, Thamjamrassri P, Tangkijvanich P, et al. Regulatory Functions and Mechanisms of Circular RNAs in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Cells.* 2023 Jan 19;12(3):378. doi: 10.3390/cells12030378.
43. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Mar 22;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
44. Liu W, Feng R, Li X, et al. TGF- β - and lipopolysaccharide-induced upregulation of circular RNA PW-WP2A promotes hepatic fibrosis via sponging miR-203 and miR-223. *Aging (Albany NY).* 2019 Nov 13;11(21):9569-9580. doi: 10.18632/aging.102405.
45. Sun X, Zheng Y, Tian Y, et al. Astragalus polysaccharide alleviates alcoholic-induced hepatic fibrosis by inhibiting polymerase I and transcript release factor and the TLR4/JNK/NF- κ B/MyD88 pathway. *J Ethnopharmacol.* 2023 Oct 5;314:116662. doi: 10.1016/j.jep.2023.116662.

46. Hu L, Cheng Z, Chu H, et al. TRIF-dependent signaling and its role in liver diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Apr 17;12:1370042. doi: 10.3389/fcell.2024.1370042.
47. Niu H, Zhang L, Chen YH, et al. Circular RNA TUBD1 Acts as the miR-146a-5p Sponge to Affect the Viability and Pro-Inflammatory Cytokine Production of LX-2 Cells through the TLR4 Pathway. *Radiat Res.* 2020 Apr;193(4):383-393. doi: 10.1667/RR15550.1.
48. Niu H, Zhang L, Wang B, et al. CircTUBD1 Regulates Radiation-induced Liver Fibrosis Response via a circTUBD1/micro-203a-3p/Smad3 Positive Feedback Loop. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Aug 28;10(4):680-691. doi: 10.14218/JCTH.2021.00511.
49. Zhu S, Chen X, Wang JN, et al. Circular RNA circUbe2k promotes hepatic fibrosis via sponging miR-149-5p/TGF- β 2 axis. *FASEB J.* 2021 Jun;35(6):e21622. doi: 10.1096/fj.202002738R.
50. Wang P, Huang Z, Peng Y, et al. Circular RNA circBNC2 inhibits epithelial cell G2-M arrest to prevent fibrotic maladaptive repair. *Nat Commun.* 2022 Oct 31;13(1):6502. doi: 10.1038/s41467-022-34287-5.
51. Ignat SR, Dinescu S, Hermenean A, et al. Cellular Interplay as a Consequence of Inflammatory Signals Leading to Liver Fibrosis Development. *Cells.* 2020 Feb 18;9(2):461. doi: 10.3390/cells9020461.
52. Jia D, Augert A, Kim DW, et al. Crebbp Loss Drives Small Cell Lung Cancer and Increases Sensitivity to HDAC Inhibition. *Cancer Discov.* 2018 Nov;8(11):1422-1437. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0385.
53. Yang YR, Bu FT, Yang Y, et al. LEFTY2 alleviates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by regulating the TGF- β 1/Smad3 pathway. *Mol Immunol.* 2020 Oct;126:31-39. doi: 10.1016/j.molimm.2020.07.012.
54. Yang YR, Hu S, Bu FT, et al. Circular RNA CREBBP Suppresses Hepatic Fibrosis Via Targeting the hsa-miR-1291/LEFTY2 Axis. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 22;12:741151. doi: 10.3389/fphar.2021.741151.
55. Wang W, Dong R, Guo Y, et al. CircMTO1 inhibits liver fibrosis via regulation of miR-17-5p and Smad7. *J Cell Mol Med.* 2019 Aug;23(8):5486-5496. doi: 10.1111/jcmm.14432.
56. Jin H, Li C, Dong P, et al. Circular RNA cMTO1 Promotes PTEN Expression Through Sponging miR-181b-5p in Liver Fibrosis. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jul 31;8:714. doi: 10.3389/fcell.2020.00714.
57. Cai CX, Buddha H, Castelino-Prabhu S, et al. Activation of Insulin-PI3K/Akt-p70S6K Pathway in Hepatic Stellate Cells Contributes to Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2017 Apr;62(4):968-978. doi: 10.1007/s10620-017-4470-9.
58. Bu FT, Zhu Y, Chen X, et al. Circular RNA circPSD3 alleviates hepatic fibrogenesis by regulating the miR-92b-3p/Smad7 axis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021 Jan 16;23:847-862. doi: 10.1016/j.omtn.2021.01.007.
59. Chen Y, Yuan B, Chen G, et al. Circular RNA RSF1 promotes inflammatory and fibrotic phenotypes of irradiated hepatic stellate cell by modulating miR-146a-5p. *J Cell Physiol.* 2020 Nov;235(11):8270-8282. doi: 10.1002/jcp.29483.
60. Nokkeaw A, Thamjamrassri P, Tangkijvanich P, et al. Regulatory Functions and Mechanisms of Circular RNAs in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Cells* 2023, 12, 378. doi.org/10.3390/cells12030378.
61. Chambers DM, Moretti L, Zhang JJ, et al. LEM domain-containing protein 3 antagonizes TGF β -SMAD2/3 signaling in a stiffness-dependent manner in both the nucleus and cytosol. *J Biol Chem.* 2018 Oct 12;293(41):15867-15886. doi: 10.1074/jbc.RA118.003658.
62. Ji D, Chen GF, Wang JC, et al. Hsa_circ_0070963 inhibits liver fibrosis via regulation of miR-223-3p and LEMD3. *Aging (Albany NY).* 2020 Jan 29;12(2):1643-1655. doi: 10.18632/aging.102705.
63. Liu J, Wang F, Luo F. The Role of JAK/STAT Pathway in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Biomolecules.* 2023 Jan 6;13(1):119. doi: 10.3390/biom13010119.
64. Tang LY, Heller M, Meng Z, et al. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway. *J Biol Chem.* 2017 Mar 10;292(10):4302-4312. doi: 10.1074/jbc.M116.773085.
65. Jiang H, Yang J, Li T, et al. JAK/STAT3 signaling in cardiac fibrosis: a promising therapeutic target. *Front Pharmacol.* 2024 Mar 1;15:1336102. doi: 10.3389/fphar.2024.1336102.
66. Xiang DM, Sun W, Ning BF, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1704-1715. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313392.
67. Rieder F, Mukherjee PK, Massey WJ, et al. Fibrosis in IBD: from pathogenesis to therapeutic targets. *Gut.* 2024 Apr 5;73(5):854-866. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329963.
68. Hu P, Guo J, Zhao B, et al. CircCHD2/miR-200b-3p/HLF Axis Promotes Liver Cirrhosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2022;41(4):1-10. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022041823.
69. Williams JA, Manley S, Ding WX. New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 28;20(36):12908-33. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12908.



70. Jin H, Zhang L, He J, et al. Role of FOXO3a Transcription Factor in the Regulation of Liver Oxidative Injury. *Antioxidants* (Basel). 2022 Dec 16;11(12):2478. doi: 10.3390/antiox11122478.
71. Pan X, Zhang Y, Kim HG, et al. FOXO transcription factors protect against the diet-induced fatty liver disease. *Sci Rep*. 2017 Mar 16;7:44597. doi: 10.1038/srep44597.
72. Dong XC. FOXO transcription factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Res*. 2017 Sep;1(3):168-173. doi: 10.1016/j.livres.2017.11.004.
73. Zhu L, Ren T, Zhu Z, et al. Thymosin- β 4 Mediates Hepatic Stellate Cell Activation by Interfering with CircRNA-0067835/miR-155/FoxO3 Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(3):1389-1398. doi: 10.1159/000495556.
74. Liu N, Jiang F, Chen Z, et al. circIFT80 Functions as a ceRNA for miR-142, miR-568, and miR-634 and Promotes the Progression of Colorectal Cancer by Targeting β -Catenin. *Dis Markers*. 2022 Jun 23;2022:8081246. doi: 10.1155/2022/8081246.
75. Ma L, Wei J, Zeng Y, et al. Mesenchymal stem cell-originated exosomal circDIDO1 suppresses hepatic stellate cell activation by miR-141-3p/PTEN/AKT pathway in human liver fibrosis. *Drug Deliv*. 2022 Dec;29(1):440-453. doi: 10.1080/10717544.2022.2030428.
76. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer*. 2023 Aug 18;22(1):138. doi: 10.1186/s12943-023-01827-6.
77. Tsuji A, Yoshikawa S, Ikeda Y, et al. Tactics with Prebiotics for the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease via the Improvement of Mitophagy. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 13;24(6):5465. doi: 10.3390/ijms24065465.
78. Liang H, Wang X, Si C, et al. Downregulation of miR-141 deactivates hepatic stellate cells by targeting the PTEN/AKT/mTOR pathway. *Int J Mol Med*. 2020 Jul;46(1):406-414. doi: 10.3892/ijmm.2020.4578.
79. Jang YJ, An SY, Kim JH. Identification of MFGE8 in mesenchymal stem cell secretome as an anti-fibrotic factor in liver fibrosis. *BMB Rep*. 2017 Feb;50(2):58-59. doi: 10.5483/bmbrep.2017.50.2.012.
80. Khalifeh-Soltani A, Gupta D, Ha A, et al. The Mfge8- α 8 β 1-PTEN pathway regulates airway smooth muscle contraction in allergic inflammation. *FASEB J*. 2018 May 15:fj201800109R. doi: 10.1096/fj.201800109R.
81. Ma J, Li Y, Chen M, et al. hMSCs-derived exosome circCDK13 inhibits liver fibrosis by regulating the expression of MFGE8 through miR-17-5p/KAT2B. *Cell Biol Toxicol*. 2023 Apr;39(2):1-22. doi: 10.1007/s10565-022-09714-4.
82. Xu ZX, Li JZ, Li Q, et al. CircRNA608-microRNA222-PINK1 axis regulates the mitophagy of hepatic stellate cells in NASH related fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Jun 25;610:35-42. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.008.
83. Chen X, Li HD, Bu FT, et al. Circular RNA circFBXW4 suppresses hepatic fibrosis via targeting the miR-18b-3p/FBXW7 axis. *Theranostics*. 2020 Mar 26;10(11):4851-4870. doi: 10.7150/thno.42423.
84. Zailaie SA, Khoja BB, Siddiqui JJ, et al. Investigating the Role of Non-Coding RNA in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Noncoding RNA*. 2024 Jan 31;10(1):10. doi: 10.3390/ncrna10010010.
85. Li B, Zhou J, Luo Y, et al. Suppressing circ_0008494 inhibits HSCs activation by regulating the miR-185-3p/Col1a1 axis. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 17;13:1050093. doi: 10.3389/fphar.2022.1050093.
86. Li B, Chen J, Wu Y, et al. Decrease of circARID1A retards glioblastoma invasion by modulating miR-370-3p/ TGFBR2 pathway. *Int J Biol Sci*. 2022 Aug 8;18(13):5123-5135. doi: 10.7150/ijbs.66673.
87. Zhao Q, Liu J, Deng H, et al. Targeting Mitochondria-Located circRNA SCAR Alleviates NASH via Reducing mROS Output. *Cell*. 2020 Oct 1;183(1):76-93.e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.009.
88. Cai H, Jiang Z, Yang X, et al. Circular RNA HIPK3 contributes to hyperglycemia and insulin homeostasis by sponging miR-192-5p and upregulating transcription factor forkhead box O1. *Endocr J*. 2020 Apr 28;67(4):397-408. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0271.
89. Link W. Introduction to FOXO Biology. *Methods Mol Biol*. 2019;1890:1-9. doi: 10.1007/978-1-4939-8900-3_1.
90. Zhao H, Qin L, Wang R, et al. FOXO1 regulates NLRP3 inflammasome proteins in LPS-induced cardiotoxicity. *Am J Transl Res*. 2023 Aug 15;15(8):5446-5456.
91. Fan W, Pang H, Xie Z, et al. Circular RNAs in diabetes mellitus and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 1;13:885650. doi: 10.3389/fendo.2022.885650.
92. Mi Z, Zhongqiang C, Caiyun J, et al. Circular RNA detection methods: A minireview. *Talanta*. 2022 Feb 1;238(Pt 2):123066. doi: 10.1016/j.talanta.2021.123066.