



## KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN YENİ EPİGENETİK BELİRTEÇLER: DAİRESEL RNA'LAR

Nil ÖZBİLÜM ŞAHİN<sup>1</sup>, İzzet YELKUVAN<sup>2</sup>, Burcu BAYYURT<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 58140, Sivas Türkiye

<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 58140, Sivas, Türkiye

**Özet:** Kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar, dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Son araştırmalar, KVH patogeneğinde dairesel RNA (circRNA)'ların fonksiyonlarına odaklanmıştır. CircRNA'lar, kovalent olarak kapalı halkasal yapıya sahip, dokuya ve gelişimsel aşamaya özgü farklı ifade/ekspresyon profili olan kodlama yapmayan RNA (ncRNA)'lardır. Serbest uçlarının olmaması, doğrusal transkriptlerle karşılaştırıldığında daha fazla stabilite sağladığından, circRNA'lar gelecekte ideal terapötik hedef adaylarıdır. Bu çalışmada circRNA'ların biyogenezi, biyolojik özellikleri ve KVH patogenezindeki etki mekanizmaları ile ifade düzeyleri derlenmiştir. Yapılan çalışmalar circRNA'ların KVH'nin ilerlemesinde yakından rol oynadığını ve KVH için umut verici biyobelirteçler olabileceğini doğrulamıştır. Bu bulgular gelecekte KVH'nin önlenmesi, teşhisi ve terapötik müdahalesi için yeni bir yol sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Dairesel RNA, Kardiyovasküler hastalık, Patogenez


### New Epigenetic Markers for Cardiovascular Diseases: Circular RNAs


**Abstract:** Cardiovascular disease causes high morbidity and mortality in the world. Recent researches have focused on the functions of circular RNAs (circRNAs) in KVH pathogenesis. CircRNAs are noncoding RNAs (ncRNAs) that have a covalently closed ring structure, tissue and developmental stage specific different expression profile. Since the absence of free ends provides greater stability compared to linear transcripts, circRNAs are ideal biomarkers and therapeutic target candidates in the future. In this study, the biogenesis and biological properties of circRNAs, their mechanisms of action and expression levels in KVH pathogenesis were reviewed. Studies have confirmed that circRNAs play a role in the progression of CVD and can be promising biomarkers for CVD. These findings may provide a new avenue for CVD prevention, diagnosis, and therapeutic intervention in future.


**Keywords:** Circular RNA, Cardiovascular disease, Pathogenesis

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 58140, Sivas, Türkiye

E mail: ebayyurt@yahoo.com.tr (B. BAYYURT)

Nil ÖZBİLÜM ŞAHİN  <https://orcid.org/0000-0002-2889-3600>

İzzet YELKUVAN  <https://orcid.org/0000-0002-4668-2444>

Burcu BAYYURT  <https://orcid.org/0000-0002-5618-457X>

Gönderi: 31 Ocak 2021

Kabul: 07 Şubat 2021

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Received: January 31, 2021

Accepted: February 07, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Özbilüm Şahin N, Yelkuvan İ, Bayyurt B. 2021. New epigenetic markers for cardiovascular diseases: Circular RNAs. BSJ Health Sci, 4(2): 189-196.

### 1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Son yıllarda circRNA'ların çeşitli KVH'larla ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (Wang ve ark., 2016a; Devaux ve ark., 2017; Fan ve ark., 2017; Li ve ark., 2018). CircRNA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi ile çok az fonksiyonel çalışma bulunmaktadır. CircRNA'nın daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması, KVH'ler için circRNA kaynaklı tanısal ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesinin temelini oluşturacaktır (Altesha ve ark., 2018).

CircRNA'lar, mesajcı RNA (mRNA)'nın geriye splayı sonucu üretilen 5' kep ve 3' poli A kuyruğu olmayan RNA'lardır. CircRNA'lar ilk olarak bitki virüslerinde tanımlanmış olmakla birlikte (Kolakofsky, 1976) işlevsiz veya çok sınırlı işlevi olduğu düşünülmüştür (Nigro ve ark., 1991; Cocquerelle ve ark., 1992; Capel ve ark., 1993). Daha sonra, maya (Schroeder ve ark., 1983) ve insan (Cocquerelle ve ark., 1993) gibi birçok organizmada

circRNA'lar tespit edilmiştir. CircRNA'lar için tahmin, tespit etme ve tarama amaçlı biyoinformatik yöntemlerin hızlı gelişimi, farklı tür circRNA'ların keşfedilmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca son yapılan çalışmalarda çeşitli hastalıkların patolojik ve normal koşullarında circRNA'ların ifade profillerinin değiştiği tespit edilmiştir (Werfel ve ark., 2016; Siede ve ark., 2017; Gupta ve ark., 2018). Bazı araştırmalar, miyokard enfarktüsü (MI) (Geng ve ark., 2016; Cai ve ark., 2019) kardiyak yaşlanma (Du ve ark., 2016; Chen ve ark., 2018) ve koroner arter hastalığı (CAD) (Holdt ve ark., 2016; Dang ve ark., 2017; Shan ve ark., 2017) gibi farklı KVH türlerinin fizyolojik ve patolojik süreçlerinin düzenlenmesine circRNA'ların katılabileceği konusunda önemli kanıtlar ortaya koymaktadır (Fan ve ark., 2017; Lim ve ark., 2020).

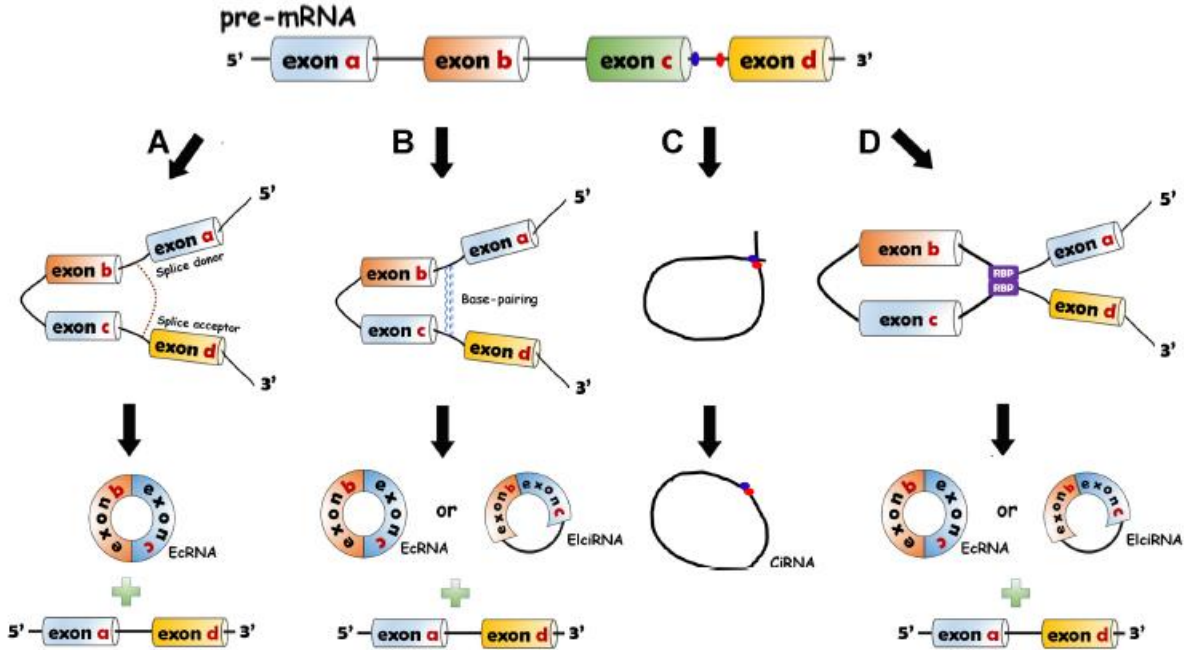
### 2. CircRNA'ların Biyogenezi

CircRNA'lar üç kategoriye ayrılır: Ekzonik circRNA'lar (ecircRNA'lar veya ecRNA'lar) (Zhang ve ark., 2014), dairesel intronik RNA'lar (ciRNA'lar) (Zhang ve ark., 2013) ve ekson-intron circRNA'lar (EIciRNA'lar) (Li ve



ark., 2015). CircRNA'lar öncül mRNA'lardan ters splay yoluyla oluşur. CircRNA oluşumunun dört mekanizması açıklanmıştır. İntronun 5' ucu (splays verici bölge, GU) ve intronun 3' ucu (splays alıcı bölge, AG), ekson içeren bir kement oluşturmak için kovalent olarak bağlanabilir. Daha sonra bu kement kendi içinde splay olarak EcRNA'yı meydana getirir (Jeck ve ark., 2013; Jeck ve Sharpless, 2014) (Şekil 1A). Öncül mRNA'nın intronlarındaki RNA baz motifleri (örneğin, Alu tekrarları) tamamlayıcı dizilerle eşleşebilir (Jeck ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2014) ve ecRNA'lar (çıkarılan

intronlar) veya ElciRNA'lar (tutulan intronlar) oluşturmak üzere halkasallaşma meydana gelir (Jeck ve ark., 2013) (Şekil 1B). İntronlarda, dallanma noktasına yakın sitozin nükleotidinin bol olduğu bölge ve 5' splay bölgesine yakın GU açısından zengin bölge birbirine bağlanabilir. Daha sonra diğer eksonlar ve intronlar, ciRNA'lar oluşturmak için splayozom tarafından çıkarılır (Zhang ve ark., 2013) (Şekil 1C). RNA bağlayıcı protein (RBP)'lerin öncül mRNA'larla köprü kurması, ecRNA'lar veya ElciRNA'ların üretimini kolaylaştırır (Ashwal-Fluss ve ark., 2014; Conn ve ark., 2015) (Şekil 1D).



Şekil 1. CircRNA'ların oluşum modelleri (Zhang ve ark., 2020).

### 3. CircRNA'ların Biyolojik Özellikleri ve Tespiti

CircRNA'ların en önemli ortak özellikleri çeşitlilik, yüksek stabilite, özgül ifade, evrimsel koruma, normal ve patolojik şartlar arasında dinamik ifade profili şeklinde detaylandırılabilir. CircRNA'lar bitkilerden hayvanlara kadar birçok ökaryotik organizmada ve tüm dokularda bulunur (Jeck ve ark., 2013). İnsanlarda 30.000'den fazla circRNA bulunmuştur ve bu sayının gelecekte artacağı belirtilmiştir (Xu ve ark., 2017; Zeng ve ark., 2017). Kovalent olarak kapalı olmaları nedeniyle, circRNA'lar ribonükleaz tarafından parçalanmaya dirençlidir ve doğrusal RNA'lardan daha kararlıdır (Suzuki ve ark., 2006). CircRNA'lar özellikle farklı dokularda, hücrelerde ve gelişim aşamalarında ifade edilir (Jakobi ve ark., 2016; Li ve ark., 2017; Xu ve ark., 2017). CircRNA'ların kalp farklılaşmasının aşamalarında farklı ifade profillerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Li ve ark., 2017). İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerden türetilen kardiyomyositlerde farklı gelişim aşamalarında önemli değişiklikler belirlenmiştir (Siede ve ark., 2017). Birçok circRNA'nın türler arasında evrimsel olarak korunduğu görülmektedir (Jeck ve ark., 2013; AbouHaidar ve ark.,

2014). Jeck ve ark. (2013), insan fibroblastları ve fare genomu arasındaki 2121 circRNA'nın homolojisini tespit etmiştir. Werfel ve ark. (2016) insan, fare ve sıçanlarda 1288 circRNA'nın yüksek homolojiye sahip olduğunu belirlemiştir. Diğer çalışmalar da, birçok circRNA'nın türlere özgü olduğunu göstermiştir (Aufiero ve ark., 2019; Lim ve ark., 2020). Pek çok circRNA'nın, hastalıklarla ilişkili olarak ifadesinin değiştiği ve bu değişikliklerin hastalık teşhis ve tedavisinde önemli genetik biyobelirteçler olabileceği önerilmektedir. Zheng ve ark. (2016), normal dokular ve kanserli dokular arasında birçok circRNA'nın ifadesini değiştiğini ortaya çıkarmıştır. Diğer birçok hastalıkta, sağlıklı kişilere göre hasta bireylerde circRNA'ların ifade farklılıkları tespit edilmiştir (Werfel ve ark., 2016; Siede ve ark., 2017; Gupta ve ark., 2018). CircRNA, beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunur, stres ve yaşlanma, ifade profillerini değiştirmede önemli rol oynar (Cortes-Lopez ve ark., 2018). İnsan erişkin ve fetal dokuların (kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, kolon ve mide) RNA-dizilemesi (RNA-seq), circRNA'ların %50'sine kadar dokuya özgü olduğunu ve fetal dokularda circRNA'nın hem sayı hem de ifade seviyesinin yetişkin dokulardan

daha yüksek olduğunu göstermektedir (Xu ve ark., 2017). CircRNA'nın ekzonükleazlara direnci, lineer RNA moleküllerine göre oldukça uzun yarı ömürlere sahiptir ve bunlar, plazmada tanımlanmış ve tespit edilmiştir; bu durum, circRNA'ların hastalık için umut veren bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Memczak ve ark., 2013).

CircRNA'ları saptamak ve ölçmek için mevcut yöntemler arasında RNA-seq, circRNA mikrodizi ve qPCR bulunur. Circ-Seq, RNA'nın varlığını ve miktarını ortaya çıkarmak için yeni nesil sekanslamayı (NGS) kullanır. CircRNA'nın saptanması için on bir algoritma (örneğin, PTESFinder, KNIFE, NCLscan, circRNA\_finder, CIRCexplorer, DCC, find\_circ, UROBORUS, CIRI, MapSplice ve segemehl) geliştirilmiştir (Hansen ve ark., 2016). Bu farklı circRNA tahmin algoritmaları, doğruluk ve hassasiyet açısından farklılıklar göstermektedir (Zeng ve ark., 2017). Poli (A)+ RNA tükenmesi (RPDA) lineer RNA'ları uzaklaştırır ve sirküler RNA'ları etkili bir şekilde zenginleştirir, bu da circRNA'ların nicel ve nitel analizini artırır.

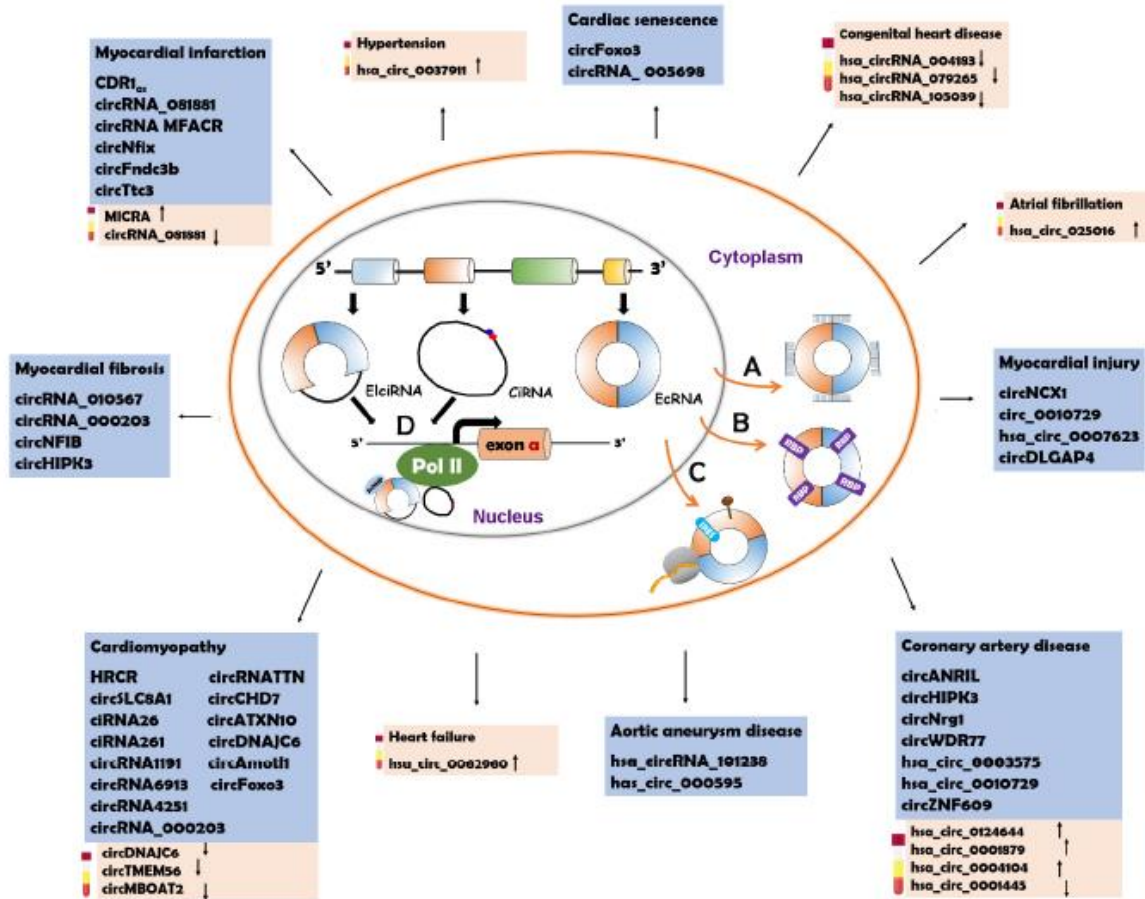
#### 4. CircRNA Fonksiyonlarının Temel Mekanizmaları

Son çalışmalar, circRNA'ların çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olduğunu ve farklı mekanizmalarla

işlev görebildiğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2020) (Şekil 2). CircRNA'lar, ncRNA çeşitlerinden olan mikroRNA (miRNA)'ların işlevlerini düzenlemek için miRNA süngerleri görevi görebilir (Şekil 2A). CircRNA'lar, işlevlerini etkilemek üzere RBP'lere bağlanabilir (Şekil 2B). CircRNA'lar, iç ribozom giriş bölgesi (IRES) öğeleri veya m6A modifikasyonu yardımıyla proteinleri kodlamak için kalıp görevi görebilirler (Şekil 2C). İntronik sekanslara sahip circRNA'lar, RNA polimeraz II'ye (Pol II) bağlanarak parental genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir (Şekil 2D).

#### 4.1. mikroRNA ve CircRNA'lar Arasındaki İlişki

miRNA'lar, komplementer mRNA'ların UTR bölgesi ile kısmi baz eşleşmesi yaparak gen ekspresyonunu negatif olarak düzenler. CircRNA'larda miRNA bağlanma bölgelerinin varlığı hesaplama analizi ile gösterilmiştir. Komplementer circRNA ve miRNA dizileri arasındaki etkileşim, "süngerleşme etkisi" olarak adlandırılır. miRNA'nın bağlanmasına ve tutulmasına yol açar. CircRNA ile yakalanan miRNA, hedef mRNA'sına bağlanmayı başaramaz ve gen ekspresyonunu baskılama yeteneğini kaybeder, bu da hedef mRNA'sının artan ifadesine neden olur.



Şekil 2. KVH patogenezi ile ilişkili circRNA'lar ve çalışma mekanizmaları (Zhang ve ark., 2020). Kahverengi pin: m6A modifikasyonu; KVH'da görev alan circRNA'lar mavi kutuda, olası tanısal biyobelirteçler ise pembe kutuda listelenmiştir.

Örneğin, CDR1 geninden kodlanan ve miRNA-7 için 70'den fazla korunmuş bağlanma alanı içeren ciRS-7 veya CRD1as bu duruma en iyi örnektir (Hansen ve ark., 2013). Birçok circRNA; RNA bağlayıcı protein (RBP) genlerinden üretilir ve konakçı RBP'leri için korunmuş bağlanma bölgelerine sahiptir. CircMbl ve onun komşu intronik sekansları, pre-mRNA splayını düzenleyen bir RBP proteini için korunmuş bağlanma bölgeleri içerir (Ashwal-Fluss ve ark., 2014). CircRNA'lar aynı zamanda proteinlerin temasını ve birleşmesini kolaylaştıran dinamik protein iskeleleri olarak işlev görür. İlk rapor edilen circRNA protein iskelesi, circFoxo3'tür (Du ve ark., 2017). Forkhead box O geninden üretilen circFoxo3, Id-1, E2F1, HIF- $\alpha$  ve FAK gibi transkripsiyon faktörlerine yüksek bağlanma afinitesi gösterir. CircRNA'ların çoğunluğu, miRNA süngerleri, protein süngerleri veya protein iskeleleri olarak işlev gösterebilecekleri sitoplazmada bulunur. Bununla birlikte ciRNA ve ElciRNA, U1 snRNP ile etkileşime girdiği çekirdekte kalır ve RNA pol II transkripsiyon aktivitesini artırır (Li ve ark., 2015).

## 5. Kardiyovasküler Hastalıklar ve CircRNA'lar

Sekanslama ve veri analizinde ileri teknolojilerin kullanılmasıyla, insan kalp dokusunda çok sayıda circRNA tespit edilmiştir ve bunların KVH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jakobi ve ark., 2016; Werfel ve ark., 2016; Fan ve ark., 2017; Tan ve ark., 2017) (Şekil 2).

### 5.1. Miyokardiyal Enfarktüs

Miyokard enfarktüsü (MI), kardiyak yeniden şekillenmeye neden olur ve genellikle aritmi, şok veya kalp yetmezliği (KY) ile komplike hale gelir. CDR1as'ın miR-7 süngeri olarak görev yaptığı ve MI'li farelerde yüksek seviyelere sahip olduğu belirlenmiştir (Geng ve ark., 2016). CircRNA\_081881'in akut MI ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Deng ve ark., 2016). MTP18, MI gelişimine katılır. CircRNA MFACR, MTP18'in ifadesini artırmak ve ardından MI'nın ilerlemesini desteklemek için miR-652-3p'yi çekebilir (Wang ve ark., 2017). CircNfix'in miR-214'ün süngeri olarak işlev gördüğü ve parçalanmasını teşvik ettiği ortaya çıkmıştır. CircNfix'in aşağı regülasyonunun, MI sonrası kardiyomiyosit apoptozunu inhibe ettiği ve kardiyak rejenerasyon ve onarımı teşvik ettiği bulunmuştur (Huang ve ark., 2019).

### 5.2. Miyokardiyal Fibroz

Miyokardiyal fibroz, normal miyokardın, atmayan kardiyak fibroblastları ile değiştirildiği ve diyastol zorluğuyla sonuçlanan bir hastalık durumudur (Zhang ve ark., 2020). CircRNA\_010567 ve miR-141'in rekabetçi bağlanması, bir profibrotik faktör olan TGF- $\beta$ 1'in inhibe edici etkisini serbest bırakarak miyokardiyal fibrozu teşvik ettiği tespit edilmiştir. (Zhou ve Yu, 2017). CircRNA\_000203'ün diyabetik fare miyokardında yükseldiği ortaya çıkmıştır. CircHIPK3'ün Col1a2, Col3a1 ve a-SMA gibi fibrozla ilişkili proteinleri hedefleyebilen

miR-29b-3p için sünger görevi yaptığı gösterilmiştir. Yüksek CircHIPK3 seviyesi, sonuçta Col1a2, Col3a1 ve a-SMA'nın işlevini artırarak miyokardiyal fibrozu teşvik ettiği bulunmuştur (Ni ve ark., 2019).

### 5.3. Miyokardiyal Yaralanma

Miyokardiyal hasar ve apoptoz genellikle KY, MI ve iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı ile ilişkilidir. CircNCX1'in oksidatif stres sırasında yüksek seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. CircNCX1, miR-133a-3p'ye bağlanabilir ve ardından hücre ölümünü tetikleyen protein 1'in aktivitesini artırarak apoptozu ve I/R hasarını indükleyebilir (Li ve ark., 2018). Circ\_0010729'un, oksijen-glikoz yoksunluğunun neden olduğu insan kardiyomiyositlerinin yaralanmasında rol oynadığı açıklanmıştır (Jin ve Chen, 2019). Hsa\_circ\_0007623'ün, akut iskemi farelerinde kardiyoprotektif etkilere sahip olduğu doğrulanmıştır. Hsa\_circ\_0007623, miR-297'ye bağlanabildiği ve miR-297'nin VEGF-A üzerindeki inhibitör etkisini bastırabildiği, böylece hücre proliferasyonunu, göçünü ve anjiyogenezi desteklediği son çalışmalarda gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2020). Wang ve ark., (2019a) CircDLGAP4'ün miR-143'ü hedefleyerek miyokardiyal I/R hasarında kardiyomiyosit apoptozunu düzenleyebileceğini göstermiştir.

### 5.4. Kardiyomiyopati

Kardiyomiyopati, anormal kalp kaslarına sahip bir hastalıktır. Kaslar gerilir, zayıflar veya başka yapısal değişikliklere sahip olup, kalp pompalama güçlüklerine neden olur. Kardiyomiyopati hastaların çoğunda KY gelişir (Molkentin ve ark., 1998; Aaronson ve Sackner-Bernstein, 2006; Rajabi ve ark., 2007). Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM, kardiyak hipertrofi) ve dilate kardiyomiyopati (DKM, kardiyak dilatasyon), kardiyomiyopatinin iki yaygın alt tipidir. HKM oluştuğunda, kalp kasları gerilir ve kalınlaşır, böylece kan akışını azaltır veya bloke eder. DKM'de kalp kasları zayıflar ve bu da kalbin pompalama gücünün kaybına neden olur. HRCR, aktivitesini azaltmak için miR-223-5p'ye bağlanabilir ve daha sonra hedefini yukarı doğru düzenleyerek, HKM ve KY'nin inhibisyonuna neden olabilir (Wang ve ark., 2016). CircSLC8A1'in son zamanlarda miR-133a'nın süngeri olduğu kanıtlanmıştır (Lim ve ark., 2019). Sırasıyla yüksek seviyelerde ve normal D\_glukoz seviyelerinde kültürlendiklerinde çeşitli circRNA'ların (ciRNA26, ciRNA261, circRNA1191, circRNA4251 ve circRNA6913), HKM'li kalp hücrelerinde değişmiş ekspresyon sergilediği bildirilmiştir (Meng ve ark., 2019). Bu circRNA'ların, HKM'de hayati işlevlere sahip olduklarını düşündüren 60'tan fazla miRNA'nın süngerleri olabileceği önerilmektedir.

### 5.5. Aortik Anevrizma Hastalığı

Aort diseksiyonu en ciddi anevrizma hastalığıdır. Zheng ve ark., (2015) aort diseksiyon anevrizması olan hastalardan alınan aort dokularının taranması yoluyla yukarı regüle edilmiş bir circRNA bulmuştur. Hsa\_circ\_000595'in miR-19a ekspresyonunu yukarı

regüle ederek hipoksik koşullar altında vasküler düz kas hücre (VSMC)'lerinde apoptozu teşvik ettiği bulunmuştur. Zou ve ark., (2017), üç torasik aort diseksiyonu hastasının ve üç kontrol deneğinin mikroarray analizi ile anormal ekspresyona sahip 162 circRNA bulunmuştur ve bunlardan hsa\_circRNA\_101238'nin belirgin şekilde arttığı belirtilmiştir.

### 5.6. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, esas olarak aterosklerozun neden olduğu kronik bir hastalıktır. miRNA'ların, endotel disfonksiyonu, lipid metabolizması bozukluğu, SMC'lerin proliferasyonu ve farklılaşması gibi KAH'ın tüm patogenez süreçlerinde işlev gördüğü gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2018; Zhang ve ark. 2020). Son zamanlarda, circRNA'ların da KAH gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. CircANRIL'in, pre-rRNA olgunlaşmasını bastırmak ve ardından ribozomların biyojenizini sınırlandırdığı ve sonuç olarak anti-aterojenik hücrelerin stabilitesini artırdığı tespit edilmiştir. CircANRIL'in yüksek seviyesi, KAH'ın şiddetini azaltabilmektedir (Holdt ve ark., 2016). Bu nedenle, circANRIL'in, ateroprotektif bir rol oynadığı düşünülmüştür. CircHIPK3, miR-30a-3p'ye bağlanarak endotelial proliferasyonu ve vasküler disfonksiyonu destekleyebilir (Shan ve ark., 2017). CircWDR77'nin yüksek glukoz ile muamele edilen VSMC'lerde arttığı belirlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2017). Pan ve ark. (2017), circRNA mikrodizisi ile farklı şekilde ifade edilen 24 circRNA'yı tanımlamıştır. Bu circRNA'lardan dokuz circRNA'nın hsa-miR-130a-3p süngeri olarak rol oynadığı ve daha sonra kolesterol ile işbirliği içinde VSMC'lerin proliferasyonunu ve kasılmasını etkilediği bulunmuştur (Pan ve ark., 2017). OxLDL muamelesi, ateroskleroz veya KAH patogenezinde endotelial hücre hasarını indüklemek için kullanılabilirliği belirtilmiştir. Hsa\_circ\_0003575'in oxLDL ile indüklenen insan umbilikal ven endotel hücre (HUVEC)'lerde ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (Li ve ark., 2017a).

### 6. Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyobelirteç Olarak CircRNA'lar

Günümüzde proteinler ve miRNA'lar gibi çeşitli dolaşımdaki moleküllerin, KVH için tanısal potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Troponinler, kreatin kinaz-MB ve miyoglobin gibi proteinler klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu proteinler erken teşhis için spesifik değildir. Ek olarak, bu proteinler kalp ile ilişkili hastalıklar, ilaçlar, hastanın genetik geçmişi ve yaş gibi faktörlerden kolayca etkilenmektedir (Chen ve ark., 2008; Lawrie ve ark., 2008). Bu nedenle, protein biyobelirteçlerinin sınırlı tanı değeri vardır. Dolaşımdaki miRNA'ların yüksek özgüllük ve erken tanı için güçlü potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, dolaşımdaki miRNA'lar klinikte henüz uygulanmamıştır. (Zhang ve ark., 2018). Dolaşımdaki circRNA'lar, biyobelirteçler için gerekli olan yüksek stabilite,

duyarlılık ve özgüllük dahil olmak üzere dolaşımdaki miRNA'lara benzeyen birçok özelliğe sahiptir. Birçok çalışma, KVH'nin erken teşhisi için yeni ve ümit verici biyobelirteçler olarak dolaşımdaki circRNA'ların önemli potansiyelini ortaya çıkarmıştır (Şekil 2). CircZNF609 (MICRA), MI hastalarının periferik kanında sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. Dolaşımdaki MICRA'nın sol ventriküler disfonksiyonu öngörmede yüksek bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (Vausort ve ark., 2016). CircRNA\_081881, Akut MI hastalarının plazmasında aşağı regüle edilmiştir (Deng ve ark., 2016). Koroner arter hasta (KAH)'larının periferik kanında hsa\_circ\_0124644 düzeyi artmış ve bu circRNA'nın KAH ile anlamlı bir ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. ROC analizi, dolaşımdaki hsa\_circ\_0124644'ün KAH için potansiyel bir tanısal biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur (Zhao ve ark., 2017). Hsa\_circ\_0001879 ve hsa\_circ\_0004104'ün, KAH hastalarının periferik kan mononükleer hücre (PBMC)'lerinde artmış seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, hsa\_circ\_0001879, hsa\_circ\_0004104 ve KAH risk faktörlerinin kombinasyonunun, KAH hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (Wang ve ark., 2019b). Atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası sık görülen bir komplikasyondur (Maesen ve ark., 2012). Hsa\_circ\_025016, KABG'den sonra yeni başlayan AF'li hastaların plazmasında yukarı regüle edilmiştir. ROC analizi, yüksek bir teşhis değeri ortaya çıkarmıştır (Zhang ve ark., 2018). Büyük bir doğrulama kohortuyla yapılan analiz, hsa\_circ\_025016'nın tanısal gücünü doğrulamıştır (Zhang ve ark., 2018). Tüm sonuçlar, hsa\_circRNA\_025016'nın KABG'den sonra yeni başlayan AF'nin tahmini için umut verici bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2018). Sun ve ark. (2020), circRNA mikrodizin analizi sonucunda KY hastalarında hsa\_circ\_0112085, hsa\_circ\_0062960, hsa\_circ\_0053919 ve hsa\_circ\_0014010'un önemli ölçüde yukarı regüle edilmiş plazma seviyelerini bulmuştur. ROC analizi, hsa\_circ\_0062960'ın HF'nin tanısal bir biyobelirteci olma potansiyeline sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Sun ve ark., 2020). Tam kanın kullanıldığı bir çalışma, kontrol grubunun aksine hipertansif hastalarda hsa\_circ\_0037911 düzeyinin önemli ölçüde arttığını ortaya koymuştur (Bao ve ark., 2018). Başka bir çalışma, hipertrofik kardiyomiopati (HCM) hastaların serumunda circRNA'ların (DNAJC6, TMEM56 ve MBOAT2) ekspresyon seviyelerinin azaldığını ortaya koymuştur. CircTMEM56 ve circDNAJC6'nın, HCM'li hastalarda hastalık şiddetinin göstergeleri olabileceği bildirilmiştir (Sonnenschein ve ark., 2019). Wu ve ark. (2019), konjenital kalp hastalıkları (KKH) olan çocukların plazmasındaki önemli ölçüde aşağı regüle edilmiş 3 önemli circRNA (hsa\_circRNA\_004183, hsa\_circRNA\_079265 ve hsa\_circRNA\_105039) belirlemiş ve biyobelirteç olma potansiyellerini belirlemek için ROC analizleri kullanmışlardır. KKH için yeni non-invaziv

tanısal biyobelirteçler olarak üç CircRNA'nın büyük potansiyelinin olduğunu tespit etmişlerdir (Wu ve ark., 2019). Hsa\_circ\_0001445'in KAH hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük plazma seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Hsa\_circ\_0001445, koroner SMC'lerin hücre dışı veziküllerinde paketlenerek dolaşıma salınır. Koroner aterosklerotik durum, hsa\_circ\_0001445 ile veziküllerin ilişkisini ortadan kaldırarak plazma hsa\_circ\_0001445'in aşağı regülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle, hsa\_circ\_0001445, KAH'nin etkili ve yeni bir öngörücüsü olarak düşünülebileceği bildirilmiştir (Vilades ve ark., 2020). Genel olarak, bu çalışmalar, dolaşımdaki circRNA'ların KVH'nin tanı ve prognozu için biyolojik belirteçler olarak potansiyel rolünü aydınlatılmasına katkı sağlamıştır.

## 7. Sonuç ve Öneriler

Anormal splay işleminin bir ürünü olduğuna inanılan circRNA'lar, geniş biyolojik fonksiyon yelpazesi nedeniyle önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Gen ifadesinin düzenlenmesinden, translasyon ve mRNA yarışmasına kadar circRNA'ların hastalıklarda terapötik hedef ve biyobelirteç olma potansiyeli olan faydalı moleküller olduğu önerilmektedir (Altesha ve ark., 2018). Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar circRNA'ların KVH patogeneğinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ek olarak, circRNA'lar stabildir ve dolaşım sisteminde bol miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle, circRNA'lar, KVH tanısı için de umut verici biyobelirteçler olabilir ve artan araştırmalar bu olasılığı desteklemektedir. Tanısal biyobelirteçler olarak circRNA'ların klinik kullanımı, KVH'nin önlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Ancak, circRNA'ların klinik uygulamasından önce çözülmesi gereken bazı problemler vardır. Birincisi, dolaşımdaki circRNA'larının ölçüm prosedürlerine ilişkin genel kabul görmüş bir metodoloji yoktur, bu da çeşitli çalışmalarda tutarlılık eksikliğine neden olabilir. Bu nedenle, klinik kullanımdan önce standartlaştırılmış bir metodoloji formüle edilmelidir. İkinci olarak, çoğu çalışmada örnek boyutları küçüktür. Yetersiz numuneler test sonuçlarında sapmalara neden olabilir. Doğru sonuçlar için daha büyük bir kohort gereklidir. Son olarak, bu bulgulara rağmen, dolaşımdaki birçok circRNA'nın işlevinin altında yatan mekanizmalar aydınlatılamamıştır ve bu konudaki bilgimiz hala yetersizdir, bu da klinik uygulamaya önemli bir engel teşkil etmektedir. Potansiyel moleküler mekanizmaları keşfetmek için circRNA'ların proteinler ve diğer ncRNA'lar ile etkileşime girdiği daha fazla ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Katkı Oranı Beyanı

Tüm yazarla eşit oranda katkıya sahiptir ve tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

## Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

## Kaynaklar

- Aaronson KD, Sackner-Bernstein J. 2006. Risk of death associated with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *JAMA*, 296: 1465-1466.
- AbouHaidar MG, Venkataraman S, Golshani A, Liu BL, Ahmad T. 2014. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111: 14542-14547.
- Altesha MA, Ni T, Khan A, Liu K, Zheng X. 2018. Circular RNA in Cardiovascular Disease. *J Cellular Phys*, 234: 5588-5600.
- Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M. 2014. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 56: 55-66.
- Aufiero S, Reckman YJ, Pinto YM, Creemers EE. 2019. Circular RNAs open a new chapter in cardiovascular biology. *Nat Rev Cardiol*, 16: 503-514.
- Bao X, Zheng S, Mao S, Gu T, Liu S, Sun J. 2018. A potential risk factor of essential hypertension in case-control study: Circular RNA hsa\_circ\_0037911. *Biochem Biophys Res Commun*, 498: 789-794.
- Cai L, Qi B, Wu X, Peng S, Zhou G, Wei Y. 2019. Circular RNA Ttc3 regulates cardiac function after myocardial infarction by sponging miR-15b. *J Mol Cell Cardiol*, 130: 10-22.
- Capel B, Swain A, Nicolis S, Hacker A, Walter M, Koopman P. 1993. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell*, 73: 1019-1030.
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K. 2008. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 18: 997-1006.
- Chen J, Zou Q, Lv D, Wei Y, Raza MA, Chen Y. 2018. Comprehensive transcriptional landscape of porcine cardiac and skeletal muscles reveals differences of aging. *Oncotarget*, 9: 1524-1541.
- Cocquerelle C, Daubersies P, Majerus MA, Kerckaert JP, Bailleul B. 1992. Splicing with inverted order of exons occurs proximal to large introns. *EMBO J*, 11: 1095-1098.
- Cocquerelle C, Mascrez B, Hetuin D, Bailleul B. 1993. Mis-splicing yields circular RNA molecules. *FASEB J*, 7: 155-160.
- Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, Conn VM, Salmanidis M, Phillips CA. 2015. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell*, 160: 1125-1134.
- Cortés-López M, Gruner MR, Cooper DA, Gruner HN, Voda AI, van der Linden AM, Miura P. 2018. Global accumulation of circRNAs during aging in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Genomics*, 19: 8.
- Dang RY, Liu FL, Li Y. 2017. Circular RNA hsa\_circ\_0010729 regulates vascular endothelial cell proliferation and apoptosis by targeting the miR-186/HIF-1 $\alpha$  axis. *Biochem Biophys Res Commun*, 490: 104-110.
- Devaux Y, Creemers EE, Boon RA, Werfel S, Thum T, Engelhardt S, Squire I. 2017. Circular RNAs in heart failure. *European J Heart Failure*, 19: 701-709.
- Du WW, Yang W, Liu E, Yang Z, Dhaliwal P, Yang BB. 2016. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2. *Nucl Acids Res*, 44: 2846-2858.
- Du WW, Fang L, Yang W, Wu N, Awan FM, Yang Z, Yang BB. 2017. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity. *Cell Death and Differ*, 24: 357-370.
- Fan X, Weng X, Zhao Y, Chen W, Gan T, Xu D. 2017. Circular RNAs in cardiovascular disease: An overview. *BioMed Res Int*, 2017:

- 5135781-5135789.
- Geng HH, Li R, Su YM, Xiao J, Pan M, Cai XX. 2016. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression. *PLoS One*, 11: e0151753.
- Gupta SK, Garg A, Bar C, Chatterjee S, Foinquinos A, Milting H. 2018. Quaking inhibits doxorubicin-mediated cardiotoxicity through regulation of cardiac circular RNA expression. *Circ Res*, 122: 246-254.
- Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. 2013. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 495: 384-388.
- Hansen TB, Venø MT, Damgaard CK, Kjems J. 2016. Comparison of circular RNA prediction tools. *Nucleic Acids Res*, 44: e58-e58.
- Holdt LM, Stahringer A, Sass K, Pichler G, Kulak NA, Wilfert W. 2016. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nat Commun*, 7: 12429.
- Jakobi T, Czaja-Hasse LF, Reinhardt R, Dieterich C. 2016. Profiling and validation of the circular RNA repertoire in adult murine hearts. *Genom Proteom Bioinf*, 14: 216-223.
- Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu JZ. 2013. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*, 19: 141-157.
- Jeck WR, Sharpless NE. 2014. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol*, 32: 453-461.
- Jin QF, Chen YY. 2019. Silencing circular RNA circ\_0010729 protects human cardiomyocytes from oxygen-glucose deprivation-induced injury by up-regulating microRNA-145-5p. *Mol. Cell Biochem*, 462: 185-194.
- Kolakofsky D. 1976. Isolation and characterization of Sendai virus DI-RNAs. *Cell*, 8: 547-555.
- Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K. 2008. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 141: 672-675.
- Li ZY, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang XL. 2015. Exonintron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 22: 256-264.
- Li CY, Ma L, Yu B. 2017. Circular RNA hsa\_circ\_0003575 regulates oxLDL induced vascular endothelial cells proliferation and angiogenesis. *Biomed Pharmacother*, 95: 1514-1519.
- Li YS, Zhang JW, Huo CQ, Ding N, Li JY, Xiao J. 2017. Dynamic organization of lncrna and circular rna regulators collectively controlled cardiac differentiation in humans. *Ebiomedicine*, 24: 137-146.
- Li M, Ding W, Sun T, Tariq MA, Xu T, Li P, Wang J. 2018. Biogenesis of circular RNAs and their roles in cardiovascular development and pathology. *The FEBS Journal*, 285: 220-232.
- Lim TB, Aliwarga E, Luu TDA, Li YP, Ng SL, Annadoray L. 2019. Targeting the highly abundant circular RNA circSlc8a1 in cardiomyocytes attenuates pressure overload induced hypertrophy. *Cardiovasc Res*, 115: 1998-2007.
- Lim TB, Lavenniah A, Foo RS. 2020. Circles in the heart and cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 116: 269-278.
- Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Rajewsky N. 2013. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 495: 333-338.
- Meng ZY, Chen C, Cao HL, Wang JY, Shen E. 2019. Whole transcriptome sequencing reveals biologically significant RNA markers and related regulating biological pathways in cardiomyocyte hypertrophy induced by high glucose. *J Cell Biochem*, 120: 1018-1027.
- Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J. 1998. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell*, 93: 215-228.
- Ni H, Li W, Zhuge Y, Xu S, Wang Y, Chen Y. 2019. Inhibition of circHIPK3 prevents angiotensin II-induced cardiac fibrosis by sponging miR-29b-3p. *Int J Cardiol*, 292: 188-196.
- Nigro JM, Cho KR, Fearon ER, Kern SE, Ruppert JM, Oliner JD. 1991. Scrambled exons. *Cell*, 64: 607-613.
- Pan RY, Liu P, Zhou HT, Sun WX, Song J, Shu J. 2017. Circular RNAs promote TRPM3 expression by inhibiting hsa-miR-130a-3p in coronary artery disease patients. *Oncotarget*, 8: 60280-60290.
- Panda AC, De S, Grammatikakis I, Munk R, Yang X, Piao Y, Gorospe M. 2017. High-purity circular RNA is DOI: 10.1093/nar/gkx297olation method (RPAD) reveals vast collection of intronic circRNAs. *Nucleic Acids Res*, 45: e116-e116.
- Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtmeyer H. 2007. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail Rev*, 12: 331-343.
- Schroeder R, Breitenbach M, Schweyen RJ. 1983. Mitochondrial circular RNAs are absent in sporulating cells of *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucl Acids Res*, 11: 1735-1746.
- Shan K, Liu C, Liu BH, Chen X, Dong R, Liu X. 2017. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*, 136: 1629-1642.
- Siede D, Rapti K, Gorska AA, Katus HA, Altmuller J, Boeckel JN. 2017. Identification of circular RNAs with host gene-independent expression in human model systems for cardiac differentiation and disease. *J Mol Cell Cardiol*, 109: 48-56.
- Sonnenschein K, Wilczek AL, de Gonzalo-Calvo D, Pfanne A, Derda AA, Zwadlo C. 2019. Serum circular RNAs act as blood-based biomarkers for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Sci Rep*, 9: 20350.
- Sun Y, Jiang X, Lv Y, Liang X, Zhao B, Bian W. 2020. Circular rna expression profiles in plasma from patients with heart failure related to platelet activity. *Biomolecules*, 10: 187.
- Suzuki H, Zuo YH, Wang JH, Zhang MQ, Malhotra A, Mayeda A. 2006. Characterization of RNase R-digested cellular RNA source that consists of lariat and circular RNAs from pre-mRNA splicing. *Nucl Acids Res*, 34: e63.
- Tan WL, Lim BT, Anene-Nzulu CG, Ackers-Johnson M, Dashi A, See K. 2017. A landscape of circular RNA expression in the human heart. *Cardiov Res*, 113: 298-309.
- Wang H, Yang J, Yang J, Fan Z, Yang C. 2016. Circular RNAs: Novel rising stars in cardiovascular disease research. *Int J Cardiol*, 202: 726-727.
- Wang S, Chen JY, Yu WQ, Deng F. 2019a. Circular RNA DLGAP4 ameliorates cardiomyocyte apoptosis through regulating BCL2 via targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol*, 279: 147-147.
- Wang L, Shen C, Wang Y, Zou T, Zhu H, Lu X. 2019b. Identification of circular RNA Hsa\_circ\_0001879 and Hsa\_circ\_0004104 as novel biomarkers for coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 286: 88-96.
- Werfel S, Nothjunge S, Schwarzmayr T, Strom TM, Meitinger T, Engelhardt S. 2016. Characterization of circular RNAs in human, mouse and rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 98: 103-107.
- Wu JH, Li JQ, Liu H, Yin JW, Zhang MJ, Yu ZB. 2019. Circulating plasma circular RNAs as novel diagnostic biomarkers for congenital heart disease in children. *J Clin Lab Anal*, 33: e22998.
- Xu TY, Wu J, Han P, Zhao ZM, Song XF. 2017. Circular RNA expression profiles and features in human tissues: a study using RNA-seq data. *Bmc Genom*, 18: 680.

- Vausort M, Salgado-Somoza A, Zhang L, Leszek P, Scholz M, Teren A. 2016. Myocardial infarction-associated circular RNA predicting left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 68: 1247-1248.
- Vilades D, Martinez-Camblor P, Ferrero-Gregori A, Bar C, Lu DC, Xiao K. 2020. Plasma circular RNA hsa\_circ\_0001445 and coronary artery disease: performance as a biomarker. *Faseb J*, 34: 4403-4414.
- Zeng X, Lin W, Guo M, Zou Q. 2017. A comprehensive overview and evaluation of circular RNA detection tools. *PLOS Comput Biol*, 13: e1005420.
- Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH. 2013. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 51: 792-806.
- Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu XH, Chen LL, Yang L. 2014. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell*, 159: 134-147.
- Zhang J, Xu YL, Xu S, Liu Y, Yu LM, Li Z. 2018. Plasma circular RNAs, Hsa\_circRNA\_025016, predict postoperative atrial fibrillation after isolated off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc*, 7: e006642.
- Zhang L, Zhang Y, Zhao YF, Wang Y, Ding H, Xue S. 2018. Circulating miRNAs as biomarkers for early diagnosis of coronary artery disease. *Expert Opin Ther Pat*, 28: 591-601.
- Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Zhao Y, Ding H, Li P. 2020. Circular RNAs: Functions and clinical significance in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol*, 8: 584051.
- Zhang Q, Sun WX, Han J, Cheng SY, Yu P, Shen L. 2020. The circular RNA hsa\_circ\_0007623 acts as a sponge of microRNA-297 and promotes cardiac repair. *Biochem Biophys Res Co*, 523: 993-1000.
- Zheng C, Niu H, Li M, Zhang H, Yang Z, Tian L. 2015. Cyclic RNA hsa\_circ000595 regulates apoptosis of aortic smooth muscle cells. *Mol Med Rep*, 12: 6656-6662.
- Zheng QP, Bao CY, Guo WJ, Li SY, Chen J, Chen B. 2016. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs. *Nat Commun*, 7: 11215.
- Zhou B, Yu JW. 2017. A novel identified circular RNA, circRNA\_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF-beta 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 487: 769-775.
- Zou M, Huang C, Li X, He X, Chen Y, Liao W. 2017. Circular RNA expression profile and potential function of hsa\_circRNA\_101238 in human thoracic aortic dissection. *Oncotarget*, 8: 81825-81837.