



RUNX1在骨发育及骨相关疾病中的作用研究进展*

潘子建, 周雪儿, 曹志炜, 潘剑[△]

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 口腔颌面外科(成都 610041)

【摘要】 RUNX1是一种与造血系统发生密切相关的转录因子,其基因突变在血液系统肿瘤,特别是在急性髓系白血病的发生发展中起到重要的致病作用。近年来研究表明,RUNX1也参与调控骨发育以及骨相关疾病的病理进程。RUNX1能促进间充质干细胞向软骨细胞及成骨细胞分化,并调控软骨细胞成熟及细胞外基质的形成。RUNX1在间充质干细胞、软骨细胞及成骨细胞中的表达对于维持正常的骨发育和骨质与骨量有着重要意义。RUNX1还能抑制破骨细胞的分化及功能,且该过程可能存在性别二态性。此外,通过基因敲除鼠模型还阐明了RUNX1缺乏在骨关节炎、骨折愈合延迟、骨质疏松等病理状况中的促病机制。然而,RUNX1在调控软骨细胞肥大分化、调控破骨细胞功能中的性别二态性,以及在糖尿病、衰老、感染及慢性炎症等相关骨丢失中的作用等方面还尚不完全清楚。本综述系统总结了关于RUNX1在骨生物学领域中的研究进展,为RUNX1作为治疗骨相关疾病,特别是骨关节炎、骨折延迟愈合及骨质疏松的潜在靶点提供思路。

【关键词】 RUNX1 骨生物学 骨发育 骨关节炎 综述

Latest Findings on the Role of RUNX1 in Bone Development and Disorders PAN Zijian, ZHOU Xue'er, CAO Zhiwei, PAN Jian[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases and National Center for Stomatology and National Clinical Research Center for Oral Diseases and Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: jianpancn@scu.edu.cn

【Abstract】 Runt-related transcription factor (RUNX1) is a transcription factor closely involved in hematopoiesis. RUNX1 gene mutation plays an essential pathogenic role in the initiation and development of hematological tumors, especially in acute myeloid leukemia. Recent studies have shown that RUNX1 is also involved in the regulation of bone development and the pathological progression of bone-related diseases. RUNX1 promotes the differentiation of mesenchymal stem cells into chondrocytes and osteoblasts and modulates the maturation and extracellular matrix formation of chondrocytes. The expression of RUNX1 in mesenchymal stem cells, chondrocytes, and osteoblasts is of great significance for maintaining normal bone development and the mass and quality of bones. RUNX1 also inhibits the differentiation and bone resorptive activities of osteoclasts, which may be influenced by sexual dimorphism. In addition, RUNX1 deficiency contributes to the pathogenesis of osteoarthritis, delayed fracture healing, and osteoporosis, which was revealed by the RUNX1 conditional knockout modeling in mice. However, the roles of RUNX1 in regulating the hypertrophic differentiation of chondrocytes, the sexual dimorphism of activities of osteoclasts, as well as bone loss in diabetes mellitus, senescence, infection, chronic inflammation, etc, are still not fully understood. This review provides a systematic summary of the research progress concerning RUNX1 in the field of bone biology, offering new ideas for using RUNX1 as a potential target for bone related diseases, especially osteoarthritis, delayed fracture healing, and osteoporosis.

【Key words】 RUNX1 Bone biology Bone development Osteoarthritis Review

RUNX转录因子家族在进化上高度保守,在胚胎发育、谱系分化、成骨分化等基本生命过程中起到重要作用^[1]。在哺乳动物中,RUNX转录因子家族包括RUNX1、RUNX2与RUNX3,每个成员都有不同的组织特异性表达模式^[2]。例如,RUNX1在造血干细胞的分化与调控中发挥重要作用;RUNX2在成骨分化以及骨形成中起到重要作用;RUNX3则主要调控神经发育及某些上皮的生长及

分化,在维持造血中也起到一定作用^[2]。近年来研究显示,RUNX1除了在造血方面的作用外,还在调控骨发育、成骨细胞及软骨细胞的分化及功能、破骨细胞功能等方面起到重要作用^[3-4]。此外,还有研究显示RUNX1可能参与骨关节炎等骨相关疾病的发生发展^[5]。因此,本综述对RUNX1在骨生物学领域中的研究进展进行梳理,以期加深对骨调控及骨相关疾病的机制和潜在治疗靶点的认识。

1 RUNX1的生物学功能

RUNX1最初在t(8;21)急性髓系白血病患者的21号染色体断裂点上克隆鉴定而得^[6]。RUNX1基因位于21号

* 四川省卫生健康委员会医学科技项目(No. 21PJ062)和四川省科技计划(No. 2023ZYD0110)资助

[△] 通信作者, E-mail: jianpancn@scu.edu.cn

出版日期: 2024-03-20

染色体长臂,其跨度超过260 kb^[7]。与其他RUNX家族成员类似,RUNX1蛋白包含由128个氨基酸组成、高度保守的Runt同源结构域(Runt homology domain, RHD)^[8]。该结构域能够与核心结合因子 β 亚基(core binding factor beta subunit, CBF β)结合,形成具有转录活性的RUNX1-CBF β 异二聚体,提高了RUNX1的稳定性并促进了RUNX1与DNA的结合^[8]。此外,RUNX1还能通过转录激活结构域(transactivation domain, TAD)、PY基序、VWRPY基序等结构与其他转录因子或转录调节蛋白相互作用,从而发挥较强的转录调控功能^[9]。

RUNX1在哺乳动物造血系统的建立和维持中起到核心作用^[10]。在定向造血过程中,RUNX1抑制内皮转录程序,调控内皮-造血转化,从而启动造血程序^[10]。RUNX1还能够维系谱系特异性分化和内稳态,调控小鼠巨核细胞成熟及T、B淋巴细胞的分化^[11]。RUNX1胚系突变或体细胞改变与急性髓系白血病密切相关^[7]。例如由于21号染色体上RUNX1与8号染色体上ETO融合,即t(8; 21),引起造血干细胞的致癌突变,从而产生融合蛋白RUNX1-ETO,促进急性髓系白血病的发生^[12]。

尽管对RUNX1的研究主要聚焦于其在造血系统发育及在血液系统恶性肿瘤发生中的作用,但近年来尚有研究表明,RUNX1在调控耳蜗中螺旋神经节神经元的亚型组成^[13]、卵巢颗粒细胞的分化及维持^[14]、实体肿瘤的发生发展^[15]等过程中也起到重要作用。除此之外,RUNX1在骨发育中也起到不可或缺的作用,这将在后文进行详细阐述。

2 RUNX1调控软骨细胞分化和功能

软骨细胞起源于间充质凝结核中的未分化间充质干细胞,其在软骨内成骨、关节软骨内细胞外基质代谢等方面起到重要调控作用^[16]。在关节软骨中,软骨细胞合成富含II型胶原纤维、IX型胶原纤维、XI型胶原纤维、蛋白聚糖的细胞外基质,从而为关节软骨提供抵抗挤压、拉伸和剪切等机械力的能力^[17]。

RUNX1在调控间充质干细胞向软骨细胞的分化过程中起到重要作用。早期研究在对小鼠枝芽细胞微团进行体外培养过程中发现,在培养早期即出现RUNX1表达水平的上调,提示RUNX1可能参与四肢骨发育过程中的早期软骨分化^[18]。在C3H10T1/2间充质干细胞细胞系中过表达或敲除RUNX1则分别会增强或抑制软骨早期分化标志物,即II型胶原蛋白 α 1链(collagen type II alpha 1 chain, COL2A1)的表达^[18]。后续KIMURA等^[19]研究证实了在C3H10T1/2中过表达RUNX1能上调COL2A1的表达,

此外还发现SOX5和SOX6的转录水平也出现了升高。该研究进一步指出,RUNX1能够结合于SOX6启动子区域,增强SOX6的转录活性,并通过与RUNX2发挥协同作用促进间充质干细胞向软骨细胞分化,这在胸骨的形态学发生过程中起到关键性的作用。

RUNX1还参与调控软骨细胞的成熟及细胞外基质的形成。早期研究显示,在小鼠枝芽细胞微团中加入一种在软骨内成骨中促进软骨细胞增殖和成熟的重要调控因子,即骨形成发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2),能够显著上调RUNX1的早期表达^[18]。后续TANG等^[20]利用条件性敲除小鼠进一步证实了RUNX1在促进软骨细胞成熟及软骨内成骨中的重要作用:在未成熟的软骨细胞中特异性敲除RUNX1(RUNX1^{fllox/fllox}; Col2a1-Cre)可导致小鼠股骨中生长板结构紊乱、细胞外基质沉积量减少,最终形成骨发育延迟、骨量减低的生物表型;在调控机制上,RUNX1可通过结合印度刺猬因子(Indian hedgehog homolog, Ihh)的启动子来促进Ihh表达,并可进一步引起Ihh下游分子如甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)、细胞周期蛋白D1(cyclin D1)等表达水平的提高,从而促进软骨细胞的增殖分化及基质沉积。此外,RUNX1还能通过与SOX家族成员SOX5、SOX6、SOX9相互作用,促进软骨基质的形成^[21]。

然而,RUNX1在调控软骨细胞肥大性分化中的作用尚未完全阐明。TANG等^[20]研究发现,与对照组相比,3周龄大的RUNX1^{fllox/fllox}; Col2a1-Cre小鼠的长骨生长板中,肥大软骨细胞标志物X型胶原蛋白 α 1链(collagen type X alpha 1 chain, COL10A1)的蛋白表达量显著降低,且肥大层变薄、肥大软骨细胞排列紊乱。然而与上述研究结论相反,YANO等^[21]发现在16周龄RUNX1^{fllox/fllox}; Col2a1-Cre小鼠的膝关节软骨中,COL10A1蛋白表达量显著增高;在原代小鼠软骨细胞体外培养中,过表达RUNX1抑制了COL10A1表达,而该效应被Bapx1敲除所逆转,提示RUNX1可能通过Bapx1抑制软骨细胞肥大性分化。不同研究之间的差异可能来自于RUNX1在调控软骨不同发育阶段中的作用差异,但上述推测还需进一步实验来验证。

综上所述,RUNX1在调控软骨细胞分化、成熟及软骨基质的形成中起到重要作用。RUNX1在受到BMP2的刺激后表达上调,并能够通过SOX家族成员、Ihh及其下游分子相互作用,在调控软骨生物学行为中发挥作用。目前关于RUNX1调控软骨细胞肥大分化的研究较少且存在矛盾,后续研究可进一步探究RUNX1在软骨细胞肥大分化不同阶段的差异化表达与作用,并尝试阐明

其分子机制。

3 RUNX1调控成骨细胞分化和功能

成骨细胞是一种起源于骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)、能够形成骨的细胞,其在骨形成、骨重塑及骨再生等过程中起到重要作用^[22]。BMSCs 历经谱系承诺、细胞增殖、细胞外基质的分泌、成熟及矿化等过程,形成成骨细胞^[23]。进一步,成骨细胞可发生凋亡、成为骨衬里细胞或掺入骨基质成为骨细胞^[23]。在上述过程中,BMPs、RUNX2、Osterix(Osx)、骨钙素(osteocalcin, OCN)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatas, ALP)、COL1A1等成骨特异性因子发挥重要的调控作用^[23]。

成骨细胞中RUNX1的表达对于维持骨发育起着重要作用。在成骨细胞谱系中特异性敲除RUNX1(RUNX1^{flox/flox}; Col1a1-Cre)会导致小鼠颅骨及下颌骨钙化不全、囟门闭合延迟、脊椎及前肢骨发育异常^[24]。在成骨细胞前体细胞中特异性敲除RUNX1小鼠(RUNX1^{flox/flox}; Osx-Cre)中,小鼠出现成骨细胞数目及活性降低、膜内成骨及软骨内成骨受损,最终表现出颅骨及股骨发育不良以及骨质疏松表型^[25]。进一步研究显示,RUNX1能够通过调控成骨相关通路及下游效应蛋白从而促进成骨分化。例如,在BMSCs中敲除RUNX1可导致其成骨分化能力下降,而成脂分化增强,并伴有Wnt/ β -catenin通路的下调^[26]。另一项研究通过分析RUNX1^{flox/flox}; Col1a1-Cre小鼠股骨及对新生RUNX1^{flox/flox}; Col1a1-Cre小鼠颅骨细胞进行体外培养得出类似结论,即RUNX1可通过Wnt/ β -catenin通路促进成骨分化^[24]。RUNX1还可通过结合于成骨分化相关基因[如RUNX2、OCN、BMP7、骨形态发生蛋白受体1A(activin receptor-like kinase 3, ALK3)、转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF4)]的启动子区域,直接激活成骨分化相关蛋白及其下游通路,从而促进成骨分化^[24-25]。在成骨细胞系特异性敲除RUNX1小鼠的胫骨中,BMPs下游的Smad1/5/8磷酸化水平受损^[24]。与该研究结论类似,JI等^[27]研究表明,在C3H10T1/2间充质干细胞细胞系中RUNX1能调控BMP9诱导的Smad1/5/8磷酸化,从而调控成骨分化。

上述研究表明,RUNX1主要通过调控Wnt/ β -catenin通路和BMP/Smad通路促进成骨分化,这在胚胎骨发育及在出生后的骨骼维持中起到重要作用。

4 RUNX1通过调控软骨细胞和成骨细胞参与骨发育

骨发育存在软骨内成骨和膜内成骨两种模式^[28]。软

骨内成骨是以软骨作为未来骨形成模板的一个连续过程,见于四肢骨、躯干骨及颅底骨等的发育^[29]。除软骨内成骨外,膜内成骨是另外一种骨形成的重要方式,在该过程中,间充质干细胞直接分化为成骨细胞,通过形成类骨质、不断矿化及改建形成骨,而不涉及软骨中间体的形成^[30]。除颅底骨外,大部分颅面部骨通过膜内成骨的方式进行骨发生^[30]。

RUNX1参与四肢骨发育,这在小鼠枝芽细胞微团的体外培养实验中得到初步研究^[18]。后续研究表明,在未成熟的软骨细胞及成骨细胞谱系中特异性敲除RUNX1,导致小鼠股骨出现成骨细胞数目及成骨分化功能受损,表现出了骨量减少、矿化不良、发育延迟的病理表型^[20,24-25]。这些结果提示RUNX1能够通过调控软骨细胞及成骨细胞的分化和功能,进而调控四肢骨发育中的软骨内成骨。

RUNX1还参与胸骨发育过程。为避免RUNX1全敲除引起的胚胎致死性,LIKHOVITSKAIA等^[31]构建了在内皮及造血系统中选择性恢复RUNX1表达而在骨中敲除RUNX1的RUNX1^{Re/Re}小鼠。其研究表明,骨中RUNX1缺乏可引起胸骨发育延迟,骨量减低;在胚胎17.5 d时,RUNX1^{Re/Re}小鼠胸骨中缺乏肥大软骨细胞,而主要是由不成熟的增殖性软骨细胞构成。同年发表的另一项研究则表明,间充质干细胞中缺乏RUNX1(RUNX1^{flox/flox}; Prx1-Cre)并不足以引起小鼠胸骨出现明显异常^[19]。然而相较于RUNX2^{-/-}新生小鼠中出现的胸骨矿化延迟,在同时存在间充质干细胞中特异性敲除RUNX1以及RUNX2全敲除的双敲除新生小鼠中出现了胸骨缺如,提示RUNX1与RUNX2在胸骨发生方面存在协同作用^[19]。

RUNX1在颅面部骨发育中可能起到一定调控作用。YAMASHIRO等^[32]通过对小鼠胚胎进行原位杂交,以期研究RUNX1在颅颌面部的时空表达情况。结果显示,在胚胎13 d时,RUNX1在鼻中隔软骨、Meckel软骨、前额成骨区中表现出较强表达。另一项研究显示,在小鼠胚胎14.5 d时,RUNX1在腭突融合处表达水平较高^[31]。与此类似,在成骨细胞谱系中特异性敲除RUNX1的RUNX1^{flox/flox}; Col1a1-Cre小鼠^[24]和RUNX1^{flox/flox}; Osx-Cre小鼠^[25]中,均出现了颅颌面部骨严重的骨化不良及发育延迟。

总之,RUNX1不仅能够调控软骨内成骨,还参与膜内成骨。RUNX1在骨发育,特别是肢体骨、胸骨及颅颌面骨的发生中起到至关重要的作用。其机制与RUNX1促进间充质干细胞向软骨细胞或成骨细胞分化、促进软骨细胞及成骨细胞功能有着密切关系。

5 RUNX1调控破骨细胞分化及骨吸收

破骨细胞是一种由髓系前体细胞融合而形成的多核巨细胞,能通过产生抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)、组织蛋白酶K(cathepsin K, CatK)等溶酶体酶来分解骨中的矿物质和有机质^[33]。生理条件下,破骨细胞在调控骨重塑、维持骨基质的强度和弹性、修复受损老化骨等过程中起到重要作用^[34]。而破骨细胞功能紊乱则与骨质疏松症、骨硬化病等骨代谢疾病密切相关^[35]。

RUNX1在调控破骨细胞分化和功能中起到重要作用。SOUNG等^[36]构建了在破骨细胞前体细胞中特异性敲除RUNX1的小鼠(RUNX1^{flox/flox}; CD11b-Cre),结果显示,与对照小鼠相比,条件敲除小鼠的股骨骨量显著降低,骨吸收程度增高;体外细胞培养实验显示,敲除RUNX1能够促进破骨细胞前体细胞向破骨细胞的分化,且形成的破骨细胞数目更多、骨吸收能力更强、破骨细胞相关基因表达水平更高。与此类似,PAGLIA等^[37]使用了另外一种在髓系前体细胞中特异性敲除RUNX1的小鼠(RUNX1^{flox/flox}; LysM-Cre),证实了RUNX1在抑制破骨细胞分化和功能中的作用,并进一步指出RUNX1敲除并不会干扰骨髓髓系前体细胞向吞噬细胞和抗原提呈细胞的分化。近年来研究表明,RUNX1在调控破骨细胞功能上存在性别二态性^[4]。DÍAZ-HERNÁNDEZ等^[4]构建了在破骨细胞前体细胞中特异性过表达RUNX1(Rosa26-RUNX1^{tg+}; LysM-Cre)的小鼠,并发现在雌性过表达小鼠中出现破骨细胞数量和活性受抑制、骨量显著升高、骨扭转生物力学性能提高,而这些现象在雄性过表达小鼠中却并不明显。然而,在体外细胞培养中发现,RUNX1过表达对不同性别来源的破骨细胞分化和活性影响相似^[4]。因此,推测在体内实验中发现的性别差异可能来自于性激素等全身因素的影响,即雌激素等可能影响RUNX1对破骨细胞的调控作用,但具体机制还需进一步研究。

6 RUNX1在骨相关疾病中的作用

6.1 RUNX1在骨关节炎中的作用

骨关节炎是最常见的关节退行性疾病,主要累及身体中的可动关节,严重者可致机体残疾^[38]。骨关节炎的核心病理特征包括透明关节软骨结构缺损、软骨下骨硬化、组织肥大、滑膜血管增多、肌腱及韧带不稳定等^[39]。骨关节炎的患病率很高,在全球范围内约累及2.6亿人,但其病理机制尚未完全阐明且治疗选择仍然有限^[40]。

RUNX1在骨关节炎发生发展中起到重要病理作

用。在前交叉韧带横断引起的骨关节炎小鼠模型中,软骨细胞中特异性敲除RUNX1(RUNX1^{flox/flox}; Col2a1-Cre)会加重骨关节炎的临床特征^[5]。具体来说,在骨关节炎早期(即手术造模后12周),RUNX1缺乏会加速蛋白聚糖和Ⅱ型胶原的丧失,从而加重软骨缺损;在关节炎后期(即手术造模后24周),RUNX1缺乏导致生长板变薄及骨化、生长板周围骨基质丧失、软骨细胞增殖能力下降。与此类似,ZHANG等^[41]使用内侧半月板失稳小鼠作为骨关节炎模型,也发现软骨中特异性敲除RUNX1(RUNX1^{flox/flox}; Col2a1-Cre)会加重关节软骨损伤;机制研究表明,RUNX1可通过上调Hippo/Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)和转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)/Smad通路及其下游靶点,以及下调Wnt/ β -catenin通路及其下游靶点,从而调控关节软骨稳态。

鉴于RUNX1在骨关节炎发生发展中的重要作用,靶向RUNX1将成为骨关节炎治疗的一种新方法。使用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导关节软骨过表达RUNX1能够显著改善骨关节炎小鼠模型疾病表现^[5,41]。这种方法以AAV为载体,通过关节腔内注射进行局部给药,具有较为简便、可行性好的优点,但在人类骨关节炎中的效果及安全性还需进一步研究。本课题组新近研究表明,kartogenin作为一种促进软骨再生与保护的小分子药物,能够通过维持RUNX1和CBF β 的结合来改善Ⅱ型胶原酶诱导的大鼠颞下颌关节骨关节炎^[42]。

综上,RUNX1在维持关节软骨稳态中起到重要作用,在软骨细胞中敲除RUNX1可导致骨关节炎的加重,上调RUNX1或促进RUNX1与CBF β 的结合能够改善动物模型中骨关节炎的疾病表现。

6.2 RUNX1在骨折愈合中的作用

骨是成人机体中少数能够在发生创伤后自行修复、再生以及恢复正常结构功能的器官^[43]。骨折愈合的基本过程包括:早期的即刻炎症反应,引起间充质干细胞募集及向软骨及成骨细胞的分化;软骨细胞分泌软骨基质,历经矿化形成骨;随后,通过破骨细胞对矿化基质的吸收以及继发性的骨形成,骨折愈合进入到骨重塑阶段,并最终形成能够进行功能性承重的骨结构^[44]。

RUNX1在骨折愈合过程中发挥着一定作用。SHINTAKU等^[45]使用原位杂交技术,观察了RUNX1在大鼠髌突颈部骨折愈合过程中的时空分布。在骨折后第3天,RUNX1表达主要局限于骨膜外骨痂;而在骨折后第9天,RUNX1在骨膜外骨痂中表达量降低,但在骨折断端间出现表达。进一步,SOUNG等^[46]构建了RUNX1^{L148A}亚

效等位基因及RUNX1活性敲低超过50%的RUNX1^{L148A/-}小鼠,以及在间充质干细胞中特异性缺乏RUNX1的RUNX1^{lox/flox};Prx1-Cre小鼠,用以研究RUNX1对股骨骨折愈合调控的作用;RUNX1^{L148A/-}小鼠股骨愈合过程延迟,且在基质和软骨骨痂中成软骨相关转录因子如SOX9、RUNX2和RUNX3的表达显著降低。与此类似,RUNX1^{lox/flox};Prx1-Cre小鼠也存在骨痂形成受损以及成软骨相关转录因子表达下调^[46]。因此,RUNX1可能通过调控间充质干细胞向软骨细胞分化从而调控骨折愈合过程。此外,RUNX1还可通过调控破骨细胞功能来影响骨折愈合中的骨重塑过程。与对照小鼠相比,RUNX1^{lox/flox};LysM-Cre小鼠股骨骨折骨痂中破骨细胞的数目和活性显著上调,然而骨痂内软骨的吸收改建延迟,骨痂骨量降低,扭转刚度降低,骨皮质重塑与桥接下降^[47]。这些现象在雌性RUNX1^{lox/flox};LysM-Cre小鼠比相应基因型的雄性小鼠更为明显,再次验证了RUNX1调控破骨细胞中的性别二态性^[47]。

6.3 RUNX1在骨质疏松中的作用

骨质疏松是一种以骨量减低和骨组织微结构损坏为特征的全身系统性骨疾病,可导致骨脆性增加以及骨折风险提高^[48]。由于骨吸收和骨形成之间的平衡被打破,骨吸收超过了骨形成,导致骨质丧失以及骨微结构的破坏,最终可引起骨质疏松的发生^[49]。衰老和绝经是引起骨质疏松发生的最常见因素,此外长期使用糖皮质激素、内分泌紊乱、炎性关节炎、营养不良等也是骨质疏松的重要促进因素^[49]。

RUNX1缺乏会引起小鼠出现骨质疏松表型,这一点已在软骨细胞系^[20]、成骨细胞系^[24-25]、破骨细胞系^[36]中选择性敲除RUNX1的体内研究中得到证明。因此,RUNX1可通过调控软骨细胞、成骨细胞及破骨细胞的分化及功能,在维持骨质和骨量中起到重要作用。这也提示,通过上调RUNX1的表达可能是逆转骨质疏松表型的一个潜在治疗思路。TANG等^[24]的研究也证实了该想法,即通过AAV局部上调RUNX1的表达能够显著改善卵巢切除引起的小鼠颅骨骨密度降低。然而,目前关于RUNX1与骨质疏松之间关系的研究较少,且尚无研究探索上调RUNX1能否改善骨质疏松中四肢及躯干骨中的骨密度降低。未来研究可以进一步探索上调RUNX1用于骨质疏松治疗的效果及安全性,为骨质疏松的药物治疗提供新选择。此外,尚无研究阐明RUNX1在糖尿病、衰老、感染及慢性炎症等相关骨丢失中的作用,这也将成为未来可进一步探索的课题。

7 总结与展望

近年来研究表明,RUNX1除了在造血系统发生以及血液系统恶性肿瘤的发病中起到重要作用外,还在调控骨相关细胞的分化和功能中起到重要作用。此外,RUNX1还通过调控上述骨相关细胞的分化和功能,在骨发生及维持骨稳态中发挥重要作用。RUNX1还在骨关节炎、骨折延迟愈合以及骨质疏松等骨相关疾病中起到一定调控作用,并可作为这些疾病的一个潜在治疗靶点。因此,进一步探索RUNX1作为骨相关疾病靶点的有效性及其安全性将成为未来研究的热点问题。此外,关于RUNX1调控软骨细胞的肥大分化,RUNX1调控破骨细胞功能中的性别二态性,RUNX1在糖尿病、衰老、感染及慢性炎症等相关骨丢失中的作用等问题上尚未得到充分阐明,对这些问题进行研究有助于进一步深化对RUNX1在骨生物学中作用的认识。

* * *

作者贡献声明 潘子建负责初稿写作,周雪儿和曹志炜负责审读与编辑写作,潘剑负责论文构思、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution PAN Zijian is responsible for writing--original draft. ZHOU Xue'er and CAO Zhiwei are responsible for writing--review and editing. PAN Jian is responsible for conceptualization, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] VIMALRAJ S, SEKARAN S. RUNX Family as a promising biomarker and a therapeutic target in bone cancers: a review on its molecular mechanism(s) behind tumorigenesis. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(12): 3247. doi: 10.3390/cancers15123247.
- [2] MEVEL R, DRAPER J E, LIE A L M, *et al.* RUNX transcription factors: orchestrators of development. *Development*, 2019, 146(17): dev148296. doi: 10.1242/dev.148296.
- [3] HOJO H, OHBA S. Runt-related transcription factors and gene regulatory mechanisms in skeletal development and diseases. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(5): 485-492. doi: 10.1007/s11914-023-00808-4.
- [4] DÍAZ-HERNÁNDEZ M E, KINTER C W, WATSON S R, *et al.* Sexually dimorphic increases in bone mass following tissue-specific overexpression of Runx1 in osteoclast precursors. *Endocrinology*, 2022, 163(9): bqac113. doi: 10.1210/endo/bqac113.
- [5] ZHOU C, CUI Y, YANG Y, *et al.* Runx1 protects against the pathological progression of osteoarthritis. *Bone Res*, 2021, 9(1): 50. doi:

- 10.1038/s41413-021-00173-x.
- [6] ARIFFIN N S. RUNX1 as a novel molecular target for breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2022, 22(6): 499–506. doi: 10.1016/j.clbc.2022.04.006.
- [7] ROZEN E J, OZEROFF C D, ALLEN M A. RUN(X) out of blood: emerging RUNX1 functions beyond hematopoiesis and links to Down syndrome. *Hum Genomics*, 2023, 17(1): 83. doi: 10.1186/s40246-023-00531-2.
- [8] RIDDELL A, MCBRIDE M, BRAUN T, *et al.* RUNX1: an emerging therapeutic target for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(8): 1410–1423. doi: 10.1093/cvr/cvaa034.
- [9] ROY A, CHAUHAN S, BHATTACHARYA S, *et al.* Runt-related transcription factors in human carcinogenesis: a friend or foe? *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(11): 9409–9423. doi: 10.1007/s00432-023-04769-0.
- [10] HAYASHI Y, HARADA Y, HARADA H. Myeloid neoplasms and clonal hematopoiesis from the RUNX1 perspective. *Leukemia*, 2022, 36(5): 1203–1214. doi: 10.1038/s41375-022-01548-7.
- [11] SEO W, TANIUCHI I. The roles of RUNX family proteins in development of immune cells. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 107–113. doi: 10.14348/molcells.2019.0291.
- [12] CHIN P S, BONIFER C. Modelling t(8;21) acute myeloid leukaemia - What have we learned? *MedComm (2020)*, 2020, 1(3): 260–269. doi: 10.1002/mco2.30.
- [13] SHRESTHA B R, WU L, GOODRICH L V. Runx1 controls auditory sensory neuron diversity in mice. *Dev Cell*, 2023, 58(4): 306–319.e305. doi: 10.1016/j.devcel.2023.01.008.
- [14] NICOL B, GRIMM S A, CHALMEL F, *et al.* RUNX1 maintains the identity of the fetal ovary through an interplay with FOXL2. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5116. doi: 10.1038/s41467-019-13060-1.
- [15] MA H, JIANG S, YUAN Y, *et al.* RUNX1 promotes proliferation and migration in non-small cell lung cancer cell lines via the mTOR pathway. *FASEB J*, 2023, 37(11): e23195. doi: 10.1096/fj.202300687RR.
- [16] CHAGIN A S, CHU T L. The origin and fate of chondrocytes: cell plasticity in physiological setting. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(6): 815–824. doi: 10.1007/s11914-023-00827-1.
- [17] BAČENKOVÁ D, TREBUŇOVÁ M, DEMETEROVÁ J, *et al.* Human chondrocytes, metabolism of articular cartilage, and strategies for application to tissue engineering. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 17096. doi: 10.3390/ijms242317096.
- [18] WANG Y, BELFLOWER R M, DONG Y F, *et al.* Runx1/AML1/Cbfa2 mediates onset of mesenchymal cell differentiation toward chondrogenesis. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9): 1624–1636. doi: 10.1359/jbmr.050516.
- [19] KIMURA A, INOSE H, YANO F, *et al.* Runx1 and Runx2 cooperate during sternal morphogenesis. *Development*, 2010, 137(7): 1159–1167. doi: 10.1242/dev.045005.
- [20] TANG C Y, CHEN W, LUO Y, *et al.* Runx1 up-regulates chondrocyte to osteoblast lineage commitment and promotes bone formation by enhancing both chondrogenesis and osteogenesis. *Biochem J*, 2020, 477(13): 2421–2438. doi: 10.1042/bcj20200036.
- [21] YANO F, OHBA S, MURAHASHI Y, *et al.* Runx1 contributes to articular cartilage maintenance by enhancement of cartilage matrix production and suppression of hypertrophic differentiation. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7666. doi: 10.1038/s41598-019-43948-3.
- [22] AMARASEKARA D S, KIM S, RHO J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2851. doi: 10.3390/ijms22062851.
- [23] PONZETTI M, RUCCI N. Osteoblast differentiation and signaling: established concepts and emerging topics. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6651. doi: 10.3390/ijms22136651.
- [24] TANG C Y, WU M, ZHAO D, *et al.* Runx1 is a central regulator of osteogenesis for bone homeostasis by orchestrating BMP and WNT signaling pathways. *PLoS Genet*, 2021, 17(1): e1009233. doi: 10.1371/journal.pgen.1009233.
- [25] TANG J, XIE J, CHEN W, *et al.* Runt-related transcription factor 1 is required for murine osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*, 2020, 295(33): 11669–11681. doi: 10.1074/jbc.RA119.007896.
- [26] LUO Y, ZHANG Y, MIAO G, *et al.* Runx1 regulates osteogenic differentiation of BMSCs by inhibiting adipogenesis through Wnt/ β -catenin pathway. *Arch Oral Biol*, 2019, 97: 176–184. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.028.
- [27] JI C, LIU X, XU L, *et al.* RUNX1 plays an important role in mediating BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells line C3H10T1/2, murine multi-lineage cells lines C2C12 and MEFs. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1348. doi: 10.3390/ijms18071348.
- [28] WATANABE H, MAISHI N, HOSHI-NUMAHATA M, *et al.* Skeletal-vascular interactions in bone development, homeostasis, and pathological destruction. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10912. doi: 10.3390/ijms241310912.
- [29] HALLETT S A, ONO W, ONO N. Growth plate chondrocytes: skeletal development, growth and beyond. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6009. doi: 10.3390/ijms20236009.
- [30] IKEDA Y, TANI S, MORIISHI T, *et al.* Modeling of intramembranous ossification using human pluripotent stem cell-derived paraxial mesoderm derivatives. *Regen Ther*, 2023, 24: 536–546. doi: 10.1016/j.reth.2023.09.017.
- [31] LIAKHOVITSKAIA A, LANA-ELOLA E, STAMATERIS E, *et al.* The essential requirement for Runx1 in the development of the sternum. *Dev Biol*, 2010, 340(2): 539–546. doi: 10.1016/j.ydbio.2010.02.005.
- [32] YAMASHIRO T, ABERG T, LEVANON D, *et al.* Expression of Runx1, -2 and -3 during tooth, palate and craniofacial bone development. *Mech Dev*, 2002, 119 Suppl 1: S107–S110. doi: 10.1016/s0925-4773(03)00101-1.
- [33] SUN Y, LI J, XIE X, *et al.* Macrophage-osteoclast associations: origin, polarization, and subgroups. *Front Immunol*, 2021, 12: 778078. doi: 10.3389/fimmu.2021.778078.
- [34] MCDONALD M M, KIM A S, MULHOLLAND B S, *et al.* New insights into osteoclast biology. *JBM R Plus*, 2021, 5(9): e10539. doi: 10.1002/jbm4.10539.
- [35] ELSON A, ANUJ A, BARNEA-ZOHAR M, *et al.* The origins and formation of bone-resorbing osteoclasts. *Bone*, 2022, 164: 116538. doi: 10.1016/j.bone.2022.116538.
- [36] SOUNG D Y, KALINOWSKI J, BANIWAL S K, *et al.* Runx1-mediated regulation of osteoclast differentiation and function. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(4): 546–553. doi: 10.1210/me.2013-1305.
- [37] PAGLIA D N, YANG X, KALINOWSKI J, *et al.* Runx1 regulates myeloid precursor differentiation into osteoclasts without affecting differentiation into antigen presenting or phagocytic cells in both males and females. *Endocrinology*, 2016, 157(8): 3058–3069. doi: 10.1210/en.2015-2037.
- [38] ENGLUND M. Osteoarthritis, part of life or a curable disease? A bird's-eye view. *J Intern Med*, 2023, 293(6): 681–693. doi: 10.1111/joim.13634.
- [39] YAO Q, WU X, TAO C, *et al.* Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 56. doi: 10.1038/s41392-023-01330-w.

- [40] GHOURI A, QUICKE J G, CONAGHAN P G. New developments in osteoarthritis pharmacological therapies. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(Suppl 6): vi1-vi11. doi: 10.1093/rheumatology/keab679.
- [41] ZHANG Y, ZUO T, MCVICAR A, *et al.* Runx1 is a key regulator of articular cartilage homeostasis by orchestrating YAP, TGF β , and Wnt signaling in articular cartilage formation and osteoarthritis. *Bone Res*, 2022, 10(1): 63. doi: 10.1038/s41413-022-00231-y.
- [42] YE L, CAO Z, TAN X, *et al.* Kartogenin potentially protects temporomandibular joints from collagenase-induced osteoarthritis via core binding factor β and runt-related transcription factor 1 binding--a rat model study. *J Dent Sci*, 2023, 18(4): 1553-1560. doi: 10.1016/j.jds.2023.03.002.
- [43] DUDA G N, GEISLER S, CHECA S, *et al.* The decisive early phase of bone regeneration. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(2): 78-95. doi: 10.1038/s41584-022-00887-0.
- [44] STEPPE L, MEGAFU M, TSCHAFFON-MÜLLER M E A, *et al.* Fracture healing research: recent insights. *Bone Rep*, 2023, 19: 101686. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101686.
- [45] SHINTAKU Y, MURAKAMI T, YANAGITA T, *et al.* Sox9 expression during fracture repair. *Cells Tissues Organs*, 2011, 194(1): 38-48. doi: 10.1159/000322557.
- [46] SOUNG D Y, TALEBIAN L, MATHENY C J, *et al.* Runx1 dose-dependently regulates endochondral ossification during skeletal development and fracture healing. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(7): 1585-1597. doi: 10.1002/jbmr.1601.
- [47] PAGLIA D N, DIAZ-HERNANDEZ M E, ROBERTS J L, *et al.* Deletion of Runx1 in osteoclasts impairs murine fracture healing through progressive woven bone loss and delayed cartilage remodeling. *J Orthop Res*, 2020, 38(5): 1007-1015. doi: 10.1002/jor.24537.
- [48] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis. *Lancet*, 2019, 393(10169): 364-376. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32112-3.
- [49] NOH J Y, YANG Y, JUNG H. Molecular mechanisms and emerging therapeutics for osteoporosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7623. doi: 10.3390/ijms21207623.

(2023-08-23收稿, 2024-01-10修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Science)

本刊征稿启事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、指南解读、医学教育、中医药·中西医结合、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号,如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)(核心版)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国生物医学全文数据库PubMed Central(PMC)、美国EBSCO学术数据库、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家重点研发计划、国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿或具有创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <https://ykxb.scu.edu.cn>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320, (028)85500106

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

《四川大学学报(医学版)》编辑部