

环形RNA在肿瘤中的研究进展

穆林松, 陈建武, 梁书斌, 胡志军, 王海滨, 薛 达, 刘欢欢, 吕忠船*

烟台毓璜顶医院莱山院区普通外科, 山东 烟台

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘 要

现阶段人们对非编码RNA不断研究, 发现非编码RNA不仅参与人体的正常生理进展, 还与疾病的发生有关, 这些非编码RNA可能是疾病诊断和治疗的新途径。环形RNA (circular RNA, circRNA)是近些年来发现的与肿瘤有关的非编码RNA, 在哺乳动物体内表达, 能够调控基因的转录过程。circRNA是一个闭合环状结构, 是一种内源性的RNA分子。近些年来研究发现circRNA在很多不同来源的肿瘤疾病中发挥作用, 例如: 胃癌、乳腺癌、肝癌等, circRNA能够通过吸附相关的miRNA发挥作用, miRNA又影响下游靶基因的表达, 因此circRNA可以同时参与多个生理和病理过程。我们对circRNA在肿瘤中的研究进展进行综述。

关键词

环形RNA, 肿瘤

Research Progress of Circular RNA in Tumors

Linsong Mu, Jianwu Chen, Shubin Liang, Zhijun Hu, Haibin Wang, Da Xue, Huanhuan Liu, Zhongchuan Lv*

General Surgery Department, Yantai Yuhuangding Hospital Laishan Campus, Yantai Shandong

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

At present, people continue to study non-coding RNA, and find that non-coding RNA is not only involved in the normal physiological progress of human body, but also related to the occurrence of diseases. These non-coding RNAs may be a new way for disease diagnosis and treatment. Circular

*通讯作者。

文章引用: 穆林松, 陈建武, 梁书斌, 胡志军, 王海滨, 薛达, 刘欢欢, 吕忠船. 环形 RNA 在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4123-4138. DOI: 10.12677/acm.2024.142573

RNA (circRNA) is a non-coding RNA found in recent years, which is expressed in mammals and can regulate the transcription process of genes. CircRNA is a closed loop structure and an endogenous RNA molecule. In recent years, it has been found that circRNA plays a role in many tumor diseases from different sources, such as gastric cancer, breast cancer, liver cancer, etc. circRNA can play a role by adsorbing related miRNA, which in turn affects the expression of downstream target genes, so circRNA can participate in multiple physiological and pathological processes at the same time. We review the research progress of circRNA in tumors.

Keywords

Circular RNA, Tumors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是世界范围内常见的消化系统恶性肿瘤，胃癌的致死率极高，在各种类型的恶性肿瘤诱导的相关死亡原因中排名第 3 位。我国癌症相关的数据统计分析结果显示，预计有约 429.2 万的新增恶性肿瘤患者，预计有 281.4 万人由于恶性肿瘤而丧命，在这些恶性肿瘤中，胃癌的发病率以及致死率均排名第二[1]。近些年来，虽然胃癌的诊断以及治疗技术取得了一定进步，但由于胃癌患者近 5 年的生存率仍然较低，还不能满足需求，因此，现阶段仍然需要寻找有效的干预措施抑制胃癌的发生[2]。目前对胃癌发生的原因仍不明确，很多因素都可能是诱导胃癌发生的原因，这些因素包括内在和外在的，病毒感染、幽门螺杆菌、吸烟、微量元素缺乏、高盐摄入等这些均属于与胃癌有关的外在因素，基因多态性、遗传、基因表观修饰、IL-10、TNF- α 等这些均属于与胃癌有关的内在因素[3]。幽门螺杆菌致胃癌的机制可能是：(1) 幽门螺杆菌感染后产生氨，可中和胃酸：便于分解硝酸盐的细菌生长，促使硝酸盐转化成亚硝酸盐及亚硝酸铵而致癌。(2) 幽门螺杆菌感染引起胃黏膜慢性炎症加环境致病因素，加速黏膜上皮细胞的过度增殖，游离的自由基增加则引起 DNA 损伤，诱发基因突变致癌。高盐饮食破坏了胃黏膜的保护层，使致癌物与胃黏膜直接接触。胃癌的形成与胃黏膜形态以及生物学特征异常有关。以前的研究表明，胃癌进展和转移过程中除了与基因异常表达有关之外，还与组织细胞中的非编码 RNA 的表达有关，如 lncRNA、circRNA 等[4]。

过去的几十年中，很多科学家认为恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭以及迁移等都是由于恶性肿瘤的进展而引起的。随着研究的不断深入，很多报道显示，肿瘤微环境影响肿瘤进展。TAFs 是肿瘤微环境的重要组成部分，TAFs 可以诱导肿瘤的增殖、迁移以及浸润、转移，TAFs 能够分泌一系列各种不同的生长因子、趋化因子、细胞因子以及降解 ECM 的蛋白酶[5]。肿瘤间质主要是由细胞外基质、免疫细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等组成，肿瘤间质是一个促进肿瘤进展以及阻碍药物分布的有效屏障。纤维蛋白、整合素、蛋白酶、结构蛋白、蛋白聚糖等共同构成 ECM [6]。很多研究表明，肿瘤周围的 TAFs 可以通过细胞和细胞之间的复杂相互作用以及分泌各种诱导侵袭的分子如炎性介质、细胞因子以及趋化因子等诱导肿瘤的转移[7]。肿瘤细胞和 TAFs 二者中间构成一个串联信号干扰，这可能直接影响了临近细胞之间以及细胞基底膜、外基质的特征和功能。目前人们已广泛明确，癌细胞破坏基底膜是其进入血液循环系统中的重要步骤[8]。另外，重组以后的细胞外基质中的相关蛋白还可以促进某些特定相关基因表达的改

变,而这些基因参与细胞骨架以及结构支架的组成。还有研究认为, TAFs 有潜在的侵袭能力[9]。由于肿瘤微环境的复杂性,现阶段还不能明确的判断上皮细胞还是 TAFs 对肿瘤侵袭和迁移更为有利。现在的研究已经证实 TAFs 可以发挥类似结构向导的作用,进而诱导肿瘤细胞侵袭和转移[10]。在共培养的实验研究中发现,基质来源的细胞是主要的侵袭细胞,其可以通过将基底膜以及细胞外基质降解而诱导促进肿瘤细胞的浸润和转移[11]。还有研究认为, TAFs 能够形成一个壁龛结构而促进癌细胞在临近组织中的生长,诱导肿瘤的转移和远端浸润[12]。其机制:细胞-细胞直接接触途径 TAFs 可与其临近的肿瘤细胞直接接触,促使肿瘤自原发部位向远端进行转移;旁分泌途径 TAFs 可以分泌多重可溶性的细胞因子,主要包括趋化因子配体 12,转化生长因子 β 和肝细胞生长因子,进而促进肿瘤细胞的增殖和转移;免疫调控途径 TAFs 通过免疫细胞的募集及分泌免疫抑制相关因子从而促进肿瘤逃避的免疫应答。

最近的几十年来,伴随超大规模的转录组科研工作的不断深入和新的高通量测序手段的普遍使用,以前被人们广泛接受的经典理论也受到了挑战和质疑,例如,调控基因表达的途径、遗传学法则 DNA-RNA-蛋白质等等[13]。很多科学家都发现:人类基因组中有超过 93%的 DNA 能够被转录形成 RNA,而只有 2%的 DNA 可以被翻译形成 2 万多种的蛋白质,而剩下的 DNA 转录产生不能编码蛋白质的 RNA,也称为非编码 RNA。非编码 RNA 有转录功能,没有开放阅读框,因而也不能编码蛋白质,常见的非编码 RNA 主要有核糖体 RNA、核小 RNA、转运 RNA 外、端粒酶 RNA、miRNA 以及 siRNA,人们根据非编码 RNA 长度的不同,把非编码 RNA 分成了短链非编码 RNA 以及 lncRNA 两大类,短链非编码 RNA 是指长度不高于 200 nt 的一类非编码 RNA,主要有微小 RNA、siRNA 以及 Piwi 作用 RNA、核小 RNA 等等;长链非编码 RNA 的长度大于 200 nt,长链非编码 RNA 是非编码 RNA 中数量最多的,占总的非编码 RNA 中的约 80%左右[14]。在以后的实验研究中发现,非编码 RNA 具有十分广泛的多生物学功能[15],目前已知非编码 RNA 参与影响染色体产生和结构稳定、RNA 的剪切修饰、蛋白质稳定和转运、转录调控等多种生物学过程[16]。

circRNA 是一类最新研究发现的一种新型的非编码 RNA,其是前体 RNA 经过反向剪接而产生的,其首尾相连形成一个闭合的环状结构[17]。在上个世纪的 70 年代,研究者首次在 RNA 的病理中发现了 circRNA,随着研究的深入,研究者在人体组织、酵母、小鼠等多种生物中发现了 circRNA 的踪迹[18]。但是由于研究技术手段的限制,人们对 circRNA 的认识并不深入,科学家们在很长一段时间内认为 circRNA 是转录过程中的“垃圾产物”[19]。在最近的几年中,生物信息学研究手段得到不断发展,带动了人们对 circRNA 的研究,也是由于这个原因,人们对 circRNA 的功能也得到的巨大改变[20]。

2. circRNA 的来源

现阶段已经发现的有几种产生 circRNA 的途径。多数的 circRNA 是来源于编码基因的外显子,依赖于 RNA 聚合酶 II 而产生形成。circRNA 的产生途径和经典的线性 RNA 剪接途径明显不同, circRNA 的剪接机制为:其上游 3'的剪接供体和其下游的 5'剪接受体能够经过反向的剪接方式特异性的结合而构成包含 3'-5'的磷酸二酯键环形 RNA 分子[21]。还有很多外显子 circRNA 以及很多的外显子-内含子 circRNA 是经过在两侧内含子通过反向配对方式优先产生的 RNA 的双链结构, RNA 双链结构通过反向的剪接作用而诱导 circRNA 的形成[22]。在位于两侧的内含子序列中含有反向的串联重复序列的情况下,从而构成长度较大的 circRNA。在一定的情况下, RNA 双链结构十分稳定时不能形成 circRNA。内含子 circRNA 的形成方式与位于两侧的特异的反向互补短的内含子序列有关,这些内含子序列中多存在有相似的保守区域,例如:5'剪接端含有一段大小为 7nt 的结构,这个结构富含 GU 碱基,而其分支点中包含有富含 C 碱基的序列,这两侧的序列通过互补配对而构成了一个套索结构,再经剪接体将分支序列去掉,

从而构成了 3'-5'的磷酸二酯键构成的内含子 circRNA, 这种内含子 circRNA 的形成机制又被称为套索环化驱动[23]。还有一些反式的激活因子如 RNA 结合蛋白 RBPs 也参与 circRNA 的产生过程, 其可以特异性的结合在两侧的内含子序列中, 从而构成剪接供体以及剪接受体桥梁, 促进 circRNA 的生成, 这种因子主要包含反式激活因子 RNA 结合蛋白 FUS、Quaking、NF90/NF110 等[24]。

3. circRNA 生物学特点

伴随着生物信息研究手段不断的进步和广泛研究, 环状 RNA 的许多生物学特性正在被逐渐揭示, 现在总结 circRNA 的主要特征如下: (1) circRNA 在真核生物细胞内存在, 如: 人、线虫、果蝇、酵母菌、鼠等。(2) 生物学性质较为稳定, circRNA 与传统线性 RNA 不同, 其有封闭的环状结构, 没有 5'→3'极性和 3'poly A 的末端, 因此也不易受到核酸外切酶 RNase R 的降解作用, circRNA 能够更加持久稳定的在真核细胞中存在。(3) 很多的 circRNA 是由外显子组成的, 少数是由内含子组成, 因此 circRNA 大部分在细胞质中存在, 还有少部分在细胞核内存在。(4) circRNA 有明显的时空特异性, 其在不同组织以及同一种组织的不同的发育阶段, circRNA 的表达水平的变化千差万别。(5) circRNA 在不同的物种之间有高度保守性。(6) 大多数的 circRNA 不能编码蛋白质。(7) 还有些 circRNA 可以吸附 miRNA, 二者相互作用以后能够在转录或者转录后水平影响基因的表达, 参与生命进程[25] [26]。

4. circRNA 的生物学功能

4.1. circRNA 可以作为竞争性的内源 RNA

circRNA 可以作为 miRNA “海绵”, circRNA 中包含数量以及种类大不相同的 miRNA 的应答元件 (MRE), circRNA 可以与 miRNA 的结合位点特异性的结合并吸附相关的 miRNA, 从而竞争性的抑制 miRNA 和相应位点的作用, 进而影响下游靶基因蛋白的翻译[27]。circRNA (ciRs-7)来源于 CDR1 基因, 其能够结合并吸附 miR-7, 进而抑制 miR-7 的活性发挥, 因此, ciRs-7 能够通过间接作用促进与有关的 miR-7 相关靶基因转录和表达, 进而影响神经电生理产生以及兴奋性神经元中的突触活性[28]。ciRS-7 结构中含有约 70 个的 miR-7 的 MRE, ciRS-7 和 miR-7 竞争性的结合以后能够影响脑中神经组织生长和发育, 提高心血管疾病发生概率, 调控肝癌以及结肠癌发生, 诱导胰岛素细胞胰岛素分泌[29]。还有研究显示, circRNA MYLK 在膀胱癌中发挥作用, 其可以作为竞争性的内源 RNA 影响膀胱癌进展, 过表达 circRNA MYLK 的膀胱癌细胞中的 miR-29a 相对表达水平降低, 反之, 下调 circRNA MYLK 促进膀胱癌细胞中 miR-29a 的表达, 但是 miR-29a 不具备 circRNA MYLK 表达的作用[30]。circHIPK3 来源于 HIPK3 基因 Exon2, 已经发现其可以与 9 个 miRNA 特异性的结合, 另外在 circHIPK3 上找到了 18 个可能结合位点, circHIPK3 可以与 miR-124 结合而降低 miR-124 活性, 诱导肿瘤细胞的恶性增殖[31], 这些结果说明, circRNA 参与竞争性的内源 RNA 的网络调控作用。

4.2. 调控蛋白质功能

研究认为, circRNA 属于非编码 RNA, 但是也有少数的 circRNA 可以翻译形成蛋白质, 发挥作用, 在 circRNA 中有 m6A 修饰, 其在受到热休克刺激后可以诱导 circRNA 的翻译过程[32]。研究者对 10 例临床上病理诊断为胶质母细胞瘤的肿瘤组织以及正常脑组织分析发现, 经过 Sanger 测序、RNA 印迹、液相色谱 Tandem 质谱仪等方法证实了 circ-FBXW7 能够编码产生一种 FBXW7-185aa 蛋白质, 其具有抵抗胶质瘤的进展[33]。circRNA circ-SHPRH 来源于 SHPRH 基因, 在脑胶质瘤中存在表达, 其可以编码形成多肽, 这也首次证实了在人类的转录本中广泛存在着重叠的密码子编码形成的蛋白质产物, 这种多肽是一类跨过接口位点之后而终止翻译形成的产物, 这个研究结果再一次的更新广大科学家们对 circRNA 的

认知,也为进一步的拓展 circRNA 的研究方案和思路提供了有力的保障[34]。在对果蝇大脑组织中的核糖体印迹分析结果发现,很多 circRNA 能够翻译并产生蛋白质、多肽。环状 RNACirc-ZNF609 可以翻译产生蛋白质,这个蛋白质调控肌肉的形成和发生。位于 Linc-PINT 上的第二外显子可以以自身环化的方式产生 Circ-PINT,该 circRNA 经过内部的核糖体插入位点而驱动翻译形成一个 87 个氨基酸构成的 PINT87aa 多肽,PINT87aa 多肽能够阻碍恶性胶质瘤的进展[35]。还有研究发现 circPVRL3 能够经过核糖体插入位点、m6A 以及开放阅读框(ORF)等而形成蛋白质[36]。目前对 circRNA 翻译产生蛋白的研究较少,对于其机制也不完全明确,还需要深入研究。

4.3. circRNA 影响亲本基因表达

circRNA 可以通过不同的方式影响其亲本基因表达:首先, circRNA 可以与 RBPs 结合而影响基因的表达过程;其次,在 circRNA 的产生过程中, circRNA 能够通过内含子之间的竞争性互补配对而与线性 RNA 构成稳定的动态平衡状态,进而影响其 mRNA 的表达过程,调控蛋白质的翻译;最后, circRNA 能够通过 RNA-RNA、RNA-DNA、RNA-蛋白质这 3 种方式相互作用,从而构建形成关键的生物网络进而影响下游靶基因的表达[37]。有研究发现, circRNA 能够将 RBPs 分类、存储或传递特定的位置而发挥作用[38]。还有研究显示, circRNA 能够与 RBPs 稳定结合,而 RBPs 已经被证明能够参与 miRNA 依赖或独立发生的肿瘤。GDA 基因和 SERPINB5 基因的 mRNA 表达水平与它们相对应的 has-circ-0138960 以及 has-circ-0047905 的调节出现一致性[39],这也被相关研究证明,当两种 circRNA 在胃癌细胞中被敲低之后,相对应的基因就会表达下调。人的细胞中,通常会聚集在细胞核中的 ciRNA,来源于套索内含子,而且相互作用于 PolIII 机制通过顺式调节的方式影响亲本基因的表达。大部分来源于内含子、外显子的环化的可变的 EIciRNA 可以与 U1SnRNP 结合成为调节复合物,并且相互作用于 PolII 机制也会影响基因的表达[40]。有 RBP、miRNA 海绵作用并且来源于外显子的 circRNA,通过其它机制在 mRNA 的调控中也发挥着间接作用。

4.4. 作用 RNA 结合蛋白

RBP,英文全称 RNA binding protein,又叫做 RNA 结合蛋白,在转录完成之后的基因的表达和调节中发挥着不可或缺的作用。RNA 相关的众多生物学功能中都发挥着重要作用, RNA 的转运、选择性剪接 RNA、RNA 稳定性的维持以及 RNA 的翻译等都与之相关[41]。在细胞的应答中也发挥着重要作用,例如细胞的氧化应激、凋亡衰老、增殖分化以及迁移。mRNA 的稳定以及 RNA 的剪接模式都会被有竞争性结合的 circRNA 和 RBP 形成的海绵改变,这也会是已经被证明了[42]。虽然 RBP 结合位点在 circRNA 上比在 mRNA 上要少,但是有研究还是证明两者有相互作用的关系存在。RBP 的表达也会受 circRNA 的调控, p53 基因的生成就受编码于来源于 WWOX 肿瘤抑制因子亲本基因的 KIRKOS-71 和 KIRKOS-73 两个 circRNA 的调节。has-circ-0055538 参与到信号通路 p53/Bcl-2/caspase 中,从而影响口腔鳞状细胞癌发生[43],近期这也被证实。

4.5. 其他生物学功能

疾病的发展往往与很多因素有关, circRNA 在独立完成调节基因表达和众多生物学进程的同时,也会协同其它生理机制调节疾病的发生和发展[44]。以 miR-124-2HG 为靶点的 circHIPK2 在转录后,立即联合内质网应激及自噬,从而导致星形胶质细胞的活化出现[45]。有报道称干细胞的多能性调控也受到 circBIRC6 的参与调控,非编码而且保守,并广泛存在于细胞中的 circRNA,目前人们对之的认知还比较少,它有可能具备更强大的生物学功能,进一步的研究终还是很有必要的[46]。

5. 疾病与 CircRNAs

5.1. 神经系统疾病与 circRNA

目前常见的神经性疾病有肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、阿尔茨海默症(Alzheimer disease, AD)以及帕金森病(Parkinson's disease, PD)等,经研究表明这些疾病都与 circ RNA 有着不可分割的关系。最新研究表明,在人的脑部组织中发现 circ RNA 大量表达,并且有可能参与神经的可塑性以及调解突触功能[47]。进一步的研究发现,miR-7-circRNA 系统存在 AD 患者的脑部之中的海马 CA1 区域具有重要的调节作用。AD 患者的脑组织中,ciRS-7 的缺失引起可以与它产生相互作用的 miR-7 的表达水平显著上调,结果导致与其有关的信使 RNA 的靶点以及表达产物的量下调(如泛素连接酶 E2A, ubiquitin conjugase protein, UBE2A)。UBE2A 是泛素化循环的中枢效应物,借助吞噬作用便于清除淀粉样的多肽,它的含量在 AD 患者的脑组织中较低,能促进生成淀粉样蛋白,这可能也是 AD 的主要发病机制之一[48]。miR-7 的靶基因是 α -突触核蛋白(Alpha-synuclein), PD 的发生发展有可能与其过度的表达参有关,miR-7-ciRS-7 相互作用的结果可能导致 PD 的发生。研究发现几个源自与异常神经发育的表型有遗传关系的 circRNA 基因位点,如 RMST, DOPEY2 和 FBXW7 [49]。此外,有研究者也发现一些散发型 ALS 病例中也会发现在细胞质中 RBP 反式激活应答的 DNA 结合蛋白-43 (transactive response DNA binding protein 43000, TDP-43)逐渐累积,脱支酶 1 (debranching enzyme 1)活性被敲低能引起外显子片段之间的细胞质增加,这对于抑制原代大鼠神经元和人神经元细胞系中的 TDP-43 的毒性是有作用的[50],这表明进一步使用 circRNAs 作为 ALS 的潜在治疗手段是具备可能性的。

5.2. 心血管系统疾病与 circRNA

作为首次发现确定并且与常见的一些单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)有关联的 circRNA 其中一个,人类 INK4a/ARF 的转录本可以调控 cANRIL 的表达,同时,INK4a/ARF 位点的抑制也会受到 cANRIL 剪接的影响[51]。动脉粥样硬化风险的增加都可能与这些有关系。动脉粥样硬化其中一种已经知道的危险因素就是缺氧,作为关键刺激因子与血管的生成有很大关系, circRNA 可能与之有重要的调节关系。之后就研究表明,一种叫做 cZNF292 的 circRNA 就在血管的内皮细胞中发现,就证明了其生物学功能[52], cZNF292 具有调控血管再生的功能,同时它的表达又受到缺氧条件的调节。之后有研究者针对人类的心脏做了 circRNA 的表达谱,发现心脏中含有大量的 circRNA,某些重要的心肌基因,包括 DMD、RYR2 以及 Titin 等基因,都与 circRNA 有一定的关联性[53]。接下来又有学者针对 circRNA 可以在心血管疾病中发挥重要的作用提供了强有力的证据,通过针对健康人群以及患者人群的心脏以及患者外周血样品做了 RNA 测序分析,找到了与心脏有关的候选 circRNA 有 575 个,并且发现 hsacirc-0124644 在患者的组织中出现了显著性的上调表达[54]。

5.3. 糖尿病与 circRNA

糖尿病属于慢性疾病,长期伴随于人们影响着人们的健康,高血糖的长期存在会引起全身的多组织器官(包括血管、肾脏、心脏、神经等)病变, circRNA 在糖尿病的并发症中具有非常重要的作用。糖尿病患者血管的病变是最常见的糖尿病并发症之一,这也是引起糖尿病的病人死亡的最主要原因之一,所以早期诊断及更理想的治疗方法就显得十分重要[55]。已有报道称患有糖尿病的转基因小鼠模型的胰岛 β 细胞中 miR-7 的过表达,会对 β 细胞去分化的功能造成影响,导致胰岛素的分泌水平降低,引发糖尿病。同时发现 ciRS-7 可以与 miR-7 形成拮抗作用,生信分析发现能够增强胰岛素的转录的基因 Pax6 以及能够调节胰岛素颗粒的分泌的基因 Myrip 竟然是 miR-7 的潜在基因靶点。这两个基因靶点受到

ciRS-7/miR-7 通路调节, 进而导致胰岛素的分泌加大, 糖尿病的治疗可以从这个角度出发寻找新的治疗手段[56]。不仅在糖尿病上 circRNA 有着巨大的潜力, 在与糖尿病有关系的其他疾病中, 他也发挥着很重要的作用。近年来人们发现抑郁症与 2 型糖尿病(T2DM)有着密切相关, 科学家针对 T2DM 患者还伴有抑郁症的患者做了 circRNA 谱的自然表达分析, hsa-circ-005019、hsa-circ-100918、hsa-circ-015115、hsa-circ-003251、等这些 circRNA 都出现了差异化表达, 未来可以考虑作为生物标志物以及潜在治疗靶点应用在治疗、诊断和干预研究 T2DM 合并抑郁症中[57]。还发现 Hsa-circRNA11783-2 可以与 T2DM 合并以及 CAD 的相关性最强, 为 CAD 与 T2DM 的研究做出了很大的贡献。研究者针对糖尿病性相关视网膜病变的研究表明, circHIPK3 在视网膜血管的功能障碍中发挥着可以为之减轻的重要作用[58], 这也为 circRNA 在糖尿病的疾病控制中提供了可靠的证据, 成为新生血管疾病的诊断以及治疗提供了新思路。随着糖尿病患者体内大量 circRNA 被发现, 其重要性已经引起了学者们的极度重视。已有众多的研究说明糖尿病与 circRNA 有着紧密的关联。作为非侵入性的标记物可以轻松通过外周血样本进行检测, 敏感性和特异性都很高, 所以很可能成为糖尿病前期的诊断潜在工具, 但更多的研究结果也需要在更大的更多样化人群之间进一步地验证[59]。

6. 肿瘤与 circRNAs

近些年来, 在多种肿瘤中 circRNA 的异常表达还有对相关通路的调控作用等方面都有较多的报道。circRNA 在各种肿瘤中的研究不断地涌现, 越来越被人们关注, 各方面的深入研究越来越细化。下面的内容我们针对不同肿瘤中 circRNAs 的研究做了全面性回顾, 期望能为新的研究提供思路[60]。

6.1. 前列腺癌与 circRNA

有研究发现, 前列腺癌(prostate cancer, PCA)患者的癌组织和癌旁组织中一种叫做 circAMOTL1L 的 circRNA, 衍生于 Amotl1 基因, 出现了显著性降低的水平。随后导致 E-钙黏蛋白表达的下调以及波形蛋白的上调, 进一步导致了 PCA 细胞的侵袭和迁移能力的提高。该研究还发现 circ-AMOTL1L 可直接与 RBM25 基因结合一起发挥生物学作用, RBM25 基因还可以被 p53 直接激活后调节上皮-间充质转化的过程。PCA 细胞上皮-间充质的转化过程与 circ-AMOTL1L-miRNA-193a-5p-Pcdha 调控轴受到 p53/RBM25 介导调节[61], 这都被证明。接下来有人专门针对前列腺癌患者的癌组织和癌旁组织做了测序分析, 发现的异常表达 circRNA 有 1021 种。全 RNA 基因组测序应用于癌组织和癌旁组织, 144 例样品中筛选出来 7232 种 circRNA 与肿瘤相关。肿瘤细胞的生长的促进可以通过 miRNA-181 与 circCSNK1G3 的结合实现; 其亲本基因转录水平的调节也受 circRNA 的影响[62], 肺癌细胞中 90% 的 circRNA 都发挥着极其重要的作用, 但是它的线性对应产物却没有这种作用, 表明在转录过程中 circRNA 可以独立发挥作用。

6.2. 乳腺癌与 circRNA

目前, 乳腺癌中 circRNA 的相关功能研究越来越多。circRNA 有助于乳腺癌细胞的侵袭和增殖, 从而抵制凋亡。乳腺癌组织中的 hsa-circ 0001982 也出现显著性上调, miR-143 可以与之相互作用。扩张乳腺癌干细胞和自我更新的能力都会受到 VRK1 抑制[63]。对核因子活化 B 细胞的 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号通路和 NOTCH1 基因具有调节作用的 circRNA-000911/mi R-449a 通路被发现, circRNA-000911 具有重要的抑癌作用[64]。还有研究发现, 在乳腺肿瘤的样本中 circ-Foxo3 显著性下调。转录因子叉头框蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FOXO3)的蛋白表达受到 circ-Foxo3 调节上升表达水平, p53 上调的凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)的基因表达也受到 circ-Foxo3 调节上升, 这些都说明在乳腺癌演进中 circ-Foxo3 发挥复杂作

用[65]。

将正常人群和乳腺癌患者人群的血液收集后进行 circRNA 相关基因芯片技术, 通过测序发现, 其中表达上调的 circRNA 就有 19 种, 下调的也有 22 种。研究者还绘制了乳腺癌表达谱, 发现 has-circ-0001785 具备乳腺癌早期分子标记物的潜力。同时对三阴性乳腺癌患者提取的癌组织进行 circRNA 高通量测序, 发现癌细胞中 circEPS-TI1 (has-circRNA-000479) 也出现了明显升高[66]。随后研究者又针对 circEPSTI1 做了广泛的研究, 发现 miRNA-6809 和 miRNA-4753 可以与之发生结合, 通过发挥海绵作用从而影响了 bcl11a 基因的表达, 进而使肿瘤坏死因子相关凋亡和增殖受到影响。有研究针对原发性乳腺癌进行了 RNA 序列分析, 在最终确定的 95,843 种 circRNA 中有近 20,441 种是已知的, 其中与相对应的线性基因表达有相关性且呈现负相关或者相关性较差的 circRNA 就有 668 种。随后针对乳腺癌的 circRNA 表达谱做了仔细的生信分析, 利用 RNA 干扰技术降低癌细胞内 circCONT2 的表达后, 类似 BT-474 和 MCF-7 这种乳腺癌细胞系存活率显著降低, circRNA 在乳腺癌中具有重要的生物学作用[67]。TRAF4, 全称 tumor necrosis factor receptor associated factor 4, 又叫肿瘤坏死因子受体相关因子 4, 在研究中发现它可以与 circRNA-MTO1 (has-circRNA-007874) 发生相互作用, 从而降低 TRAF4 的活性, 进而使 Eg5 蛋白的表达受到影响, 从而使癌细胞的生存力降低[68], 这些都有希望成为靶向治疗乳腺癌的新靶点。

6.3. 胰腺癌与 circRNA

恶性程度较高、诊断和治疗困难、预后性差这都是胰腺癌具有的特点, 因此对于靶向治疗胰腺癌的研究从来都是热点当然也是难点。许多的研究都对正常胰腺组织和胰腺导管腺癌组织进行了测序分析, 许多有表达差异化的 circRNA 都被发现。与淋巴管的浸润、TNM 的分期及细胞低生存率密切相关的 circ-PDE8A 从肝转移到胰腺导管腺癌细胞中被检测到, 出现了显著性上调的表现。机制研究表明作为 ceRNA 的 circ-PDE8A 可以吸附 miR-338 从而作用 MACC1 基因的表达, 使肿瘤增殖加快[69]。胰腺癌患者的血浆外泌体中表达的 circ-PDE8A 直接影响着患者的病情进展以及预后等相关。与 TNM 分期、肝转移和肿瘤血管浸润有关的 circ-IARS 表达, 也在参与分析的 85 例患者的正常胰腺组织和胰腺导管癌组织中被检测到显著性上调[70]。在外泌体中 circ-IARS 富集, RhoA 基因的表达水平和活性都在 circ-IARS 过表达后提高和增加, 对内皮通透性维持有重要作用的因子 ZO-1 和 F-actin 的表达水平也分别出现了下调和增加的作用。机制分析发现作为 ceRNA 的 circ-IARS 可以吸附 miR-122 从而减缓作用 RhoA 基因的抑制表达, F-actin 活性增加, ZO-1 表达量下降, 内皮间紧密连接遭到破坏, 增加了血管内皮的通透性, 肿瘤的转移和发生得到促进[71]。与淋巴转移、脉管侵犯和浸润密切相关的 circ-LDLRAD3 也在被检测的 30 例患者癌旁非肿瘤组织和胰腺癌组织中检测到, 且在癌组织中有较高的表达水平, 敏感性和特异性分别达到了 0.8033 和 0.9355。这些研究都预示着 circ-LDLRAD3 具备诊断胰腺癌生物标志物的潜在能力。上述的研究表明胰腺癌的发生发展与 circRNA 密切相关, 胰腺癌的预后评估、生物靶向治疗和个体化治疗的新靶标和新依据都可以在 circRNA 上进一步开发[72]。

6.4. 肝癌与 circRNA

近年来肝癌出现了发病率随着每年逐渐越来越多, 呈现了大幅上升的趋势, 现在远高于大部分恶性肿瘤的发病率。甲胎蛋白 AFP 目前在临床上主要作为肝癌的诊断标志物, 开发更多的更有效的诊断和雨后的标志物就非常重要。目前通常采用治疗肝癌的方式是手术, 那么要是能够早期发现该病就显得非常重要。最近研究者也把焦点聚集在了 circRNA 是否可以作为早期诊断的标志物, 研究两者的关联, 开发新的分子标志物。circ-PVT1 的表达被证明在人的肝癌患者的癌旁组织和癌组织中有差异化表达, 46 例患者组织的 qRT-PCR 分析表明前者明显低于后者, 肿瘤的分化程度、TNM 分期以及大小程度都与之相

关, 通过降低细胞中 circ-PVT1 的表达后, 肝癌细胞的增值能力受到了明显降低的影响[73]。有学者发现过表达 miR-1324 或者敲低 circ-0067934, 通过 western 方法检测到 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 FZD5 基因受到了严重的下调。作为 Wnt 共受体的 FZD5 是 miR-1324 的下游靶基因, 它的下调导致了 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活抑制, miR-1324 受到 circ-0067934 的直接调节, 通过恢复试验发现 FZD5 恢复以及 miR-1324 的敲低可以逆转 circ-0067934 敲除给肝细胞带来的副作用, 因此 miR-1324/FZD5/Wnt/ β -catenin 轴可以被 circ-0067934 调节从而影响肝癌的发生发展[74]。另有研究发现 circ-CDRIas 有作为肝癌微血管侵犯的分子标记物, 尽管通过测序分析发现 108 例肝癌患者的组织中 circ-CDRIas 的表达略有差异, 但是统计学上无意义, 但是 circ-CDRIas 在肝癌微血管侵犯患者的组织中却有差异性并且具有统计学意义, 发现它的表达水平与肝癌抑制因子 miR-7 呈现负相关调节[75]。circ-ADAMTS14 也被发现可以间接作用与肝癌细胞, 影响肝癌的发生发展。它在肝癌组织中的水平降低明显, 过表达之后引起了肝癌细胞的凋亡, 进一步的机制研究发现它调节了 miR-572 与 ceRNA 的吸附, 进而通过钙调节蛋白 1 影响肝癌的发生发展[76]。又有学者针对 circ RNA 在肝癌患者的癌组织以及癌旁组织中的表达谱进行了芯片技术和 qRT-PCR 技术检测, 在选取的 60 例患者中, has-circ-0005075 在两种组织中均出现了表达的显著性差异。并且通过进一步地分析发现 miR-93-3p、miR-23a-5p、miR-23b-5p、miR-581 的结合位点竟然在 has-circ-0005075 可以找到[77]。有研究者就针对肝癌患者的组织样本进行了测序研究, 发现 89 例患者组织中的 has-circ-0001649 出现了非常高的表达, 该 circRNA 可能与癌栓以及肿瘤的大小有着显著相关性, 所以 has-circ-0001649 具备非常大的治疗新靶标的潜力[78]。综上研究都说明 circRNA 具备肝癌早期诊断以及预后评估的分子标记物的潜力, 值得研究开发。

6.5. 结直肠癌与 circRNA

结直肠癌细胞中神经纤维蛋白 1 会被 miRNA-370-3p 抑制, 通过研究发现 circITGA7 也可以竞争性的结合 miRNA-370-3p, 从而拮抗它的抑制作用, 接下来促进转录整合素 $\alpha 7$ (integrin subunit $\alpha 7$, ITGA7) 以及 Ras 信号通路的阻断, 进一步是结直肠癌细胞的转移和增值受到抑制[79]。有研究发现结直肠癌中 SH2B1 基因的上调受到了 miRNA-136 与 has-circ-0136666 竞争性结合后复合物的调节, 从而使结直肠癌的发生发展受到促进。circRNA 不仅在结直肠癌的发生中有重要作用, 而且研究还发现化疗药物的耐药性也可以用它来评估[80]。circRNA 的表达谱以及测序分析在化疗敏感和化疗耐药的结直肠癌细胞中应用, 发现了 has-circ-32883 的表达水平出现了较明显的差异化, 在众多上调或者下调的 circRNA 中可以用来作为生物标志物来评估化疗敏感。

6.6. 食管癌与 circRNA

截止到目前食管癌方面 circRNA 的研究相对较少, 还处于起步阶段, 但是也有少量的研究出现。研究发现食管癌组织中 circ-0067934 的表达量出现了显著性增加, 队列研究在 51 例食管癌患者中采用, miR-98 和 miR-214 与 circ-0067934 之间可能有某种相对应的通路存在, 对食管癌细胞的侵袭和增殖具有十分显著的影响作用[81]。circ-0067934 的显著上调使 miR-98 和 miR-214 相关基因表达受到了抑制, 伴随着抑制肿瘤细胞的作用也不在了, 促进了食管癌的发生发展。也进一步说明 circ-0067934 可作为食管癌的新型的潜在的生物标志物和靶向治疗的新靶点。此外, circ-000167 与 circ-001059 也在食管癌患者的病程发展中出现差异化表达被证实, 但相关通路的具体途径还缺乏研究[82]。伴随生物技术的发展, 食管癌方面 circRNA 的研究也会越来越多, 在食管癌诊断与治疗方面有望得到应用。

6.7. 肺癌与 circRNA

美国癌症协会统计预测, 人类新发肿瘤中肺癌的发病率在 2018 年已经位居第二了, 并且有最高的致

死亡率。由于出现症状的就诊的时候大部分已经出现了癌细胞转移,所以生存率比较低。近年来研究者开展了大量的研究针对肺癌的靶向治疗新靶点的寻找,也为继发性耐药等问题带来新的治疗方法。Has-circ-0020123 的敲除也发现对肺癌细胞的迁移和增殖有抑制作用,敲它在肺癌组织中出现了显著性高表达,与肺癌患者预后不良、TNM 分期高、淋巴结转移、分化程度差有着密切关系。机制研究显示体内形成了 has-circ-0020123-miR-144-ZEB1/EZH2 通路,has-circ-0020123 通过 ceRNA 吸附得来 miR-144 作用于 EZH2 和 ZEB1 基因,进而影像肿瘤的发生发展[83]。has-circ-103809 就是在 circRNA 数据库中发现于肺癌组织中显著性高表达的一种,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的癌组织中,通过 qRT-PCR 检测也发现,44 例被检样品中该 circRNA 均升高,尤其在癌组织中比癌旁组织中表达更高[84]。进一步的细胞实验来验证其机制,发现 has-circ-103809 与肺癌细胞的迁移和增殖能力的抑制正相关。miR-4302 可以与之相结合之后提高了 ZNF121 基因的表达,从而上调了肺癌细胞中的 MYC 表达水平,加快了肺癌的发生发展。另一种叫做 circ-FOXO3 的 circRNA 也被证实在癌细胞的侵袭、迁移和增殖中有重要的抑制作用,从而导致细胞凋亡增加[85]。它在 NSCLC 癌组织及癌旁组织中被检测到,45 例患者样品中均出现了显著性下调。进一步机制研究表明它通过与 miR-155 发生特异性海绵吸附促进了可以抑制肿瘤基因表达的 FOXO3 基因的表达,这也预示着 circ-FOXO3 具备治疗靶点的潜力[86]。一系列生物学实验 Tran-swell、流式细胞仪技术、CCK-8 等检测表明肺癌细胞的侵袭和增殖会通过敲除 circ-UBAP2 受到抑制, cyclinD1、Survivin、FAK、Rac1、CDK6、MMP2、c-IAP1、Bcl-2 等下游基因的表达水平也会随着敲除 circ-UBAP2 显著下降。类胰岛素样生长因子 1 (IGF1)会受到 circ-HIPK3 和 miR-379 结合复合物的调节,从而提高癌细胞的增殖,研究者已经从 H1975、H520、H1299、H827、H2170、H1650 等细胞系检测到了 circ-HIPK3 的高表达[87]。另外它在肺癌组织中也出现了显著高表达,它与 miR-124 产生吸附作用增加癌细胞的增殖。肺癌患者的癌组织和癌旁组织高通量测序结果显示,10 例患者的样品中发生差异性表达的 circRNA 竟然有 185 种,在血浆中丰富存在的 circ-FARSA 也在肺癌组织中显著性高表达,抑制下游基因表达的作用可以通过 miR-330-5p 和 miR-326 与其的海绵性吸附来减缓[88]。这些研究都表明了肺癌的发生发展中以及前期诊断和靶向性治疗中 circRNA 都具有重要的作用,它具备分子生物标志的作用潜力。

6.8. 膀胱癌与 circRNA

作为常见于男性患者的恶性肿瘤之一的膀胱癌,癌转移会出现在大部分患者中。出于治疗费用高导致经济负担增大,患者极其痛苦考虑,越早发现从而采取措施治疗就非常重要了,具有预判作用的早期分子标记物的发现有利于减轻痛苦,早期治疗,节省成本。有研究证实了 circRNA 具备早期分子标记物的潜力,采取了膀胱癌三例患者的癌旁组织和癌组织进行 circRNA 的表达水平的基因芯片技术检测,在检测的 1038 种 circRNA 中具有明显差异表达的竟然有 7 种。circRNA 作用于 mRNA 的靶点被预测之后,KEGG 分析显示代谢信号通路以及细胞的增值都被它们参与[89]。研究者对膀胱癌患者中的另一类型非肌层浸润性癌进行了基因芯片高通量测序技术分析,发现在这 5 例患者的组织中发现了 158 条表达上调的 circRNA 以及 157 条下调的 circRNA。进一步通过生信分析发现具有最显著差异的 10 条 circRNA 竟然参与了众多的生物学过程,例如参与脂质代谢、调控 BCRA1 基因的转录、调控细胞膜的功能、调控钙离子以及合成 ATP 等[90]。随后又有研究者针对膀胱癌癌旁组织和癌组织中 circCDR1as 的表达水平做了检测,结果发现 94 例被检样品中表达水平均出现了明显下降,这与有人报道的 circCDR1as 可以作为一个致癌基因存在于肝癌细胞中结论上有着矛盾,这也要求我们需要对 circCDR1as 在膀胱癌中的作用做更深入的研究。随后在细胞水平上进一步研究了 circCDR1as 的功能,发现过表达之后癌细胞的迁移、侵袭和增值都受到了抑制。在裸鼠身上的体外实验显示,移植瘤的生长被 circCDR1as 的过表达抑制了。进一

步对 circRNA 数据库挖掘分析,发现像 miR-1290、miR-135a、miR-7 等这样的 mRNA 可以竞争性的结合在 circCDRIas 上,进一步的生物学实验证实,miR-135a、miR-7 受到 circCDRIas 的下调作用更强[91]。更细化的研究表明膀胱癌组织中的 miR-135a 出现了上调的表达水平,而 miR-7 则在这些被检测的 29 例患者的组织中表达无差异化。针对 miR-135a 和 circCDRIas 做了相关性分析研究后发现两者出现了负相关的表达方式, circCDRIas 可以与对癌细胞具有上调功能的 miR-135a 竞争性结合从而在抗肿瘤方面起到作用。膀胱癌患者的癌旁组织和癌组织中的 circBCR4 表达水平出现了显著性降低,通过细胞生物学技术进一步表明, circBCR4 的增多导致了细胞的增值出现抑制,从而导致凋亡率也出现了大幅度提高。circBCR4 的过表达之后引起了 EZH2 基因的 mRNA 以及蛋白的明显性降低表达,生信分析又表明 miR-101 的结合位点在 circBCR4 上发现,研究结果提示, circBCR4 导致 ceRNA 有可能会吸附大量的 miR-101,从而作用于 EZH2 基因,导致表达降低,引起癌细胞凋亡[92]。circRNA 成为新的诊断和预后标志物的潜力非常大。

6.9. 胶质瘤与 circRNA

神经胶质瘤细胞也受到 circRNA 的影响。研究者又通过 RNA-seq 的技术在神经胶质瘤细胞中发现几种小肽,可能来源于环 RNA,其中包含了一种长链的非白蛋白编码 RNA p53 诱发产生的转录物编码产生的 87-氨基酸肽,聚合酶相关因子通过与其相互作用产生的复合物 PAF1C,进而导致许多肿瘤基因转录的抑制[93]。用正常组织作为对照发现, circRNA 和 87-氨基酸肽在胶质细胞瘤中的表达水平都显著较低,这也预示着神经胶质瘤细胞中 circRNA 有着非常重要的作用。有研究表明 miRNA-422A 可以被 circNT5E 直接结合之后降低了它的活性,从而使众多基因如 Smad2 的磷酸化水平、磷酸化蛋白激酶 B 的表达水平、磷酸酰肌醇-3 激酶催化亚单位 α 的表达水平、以及 sox4 和 NT5e 的表达水平都受到降低性调节,最后导致癌细胞的侵袭、迁移和增殖受到影响[94]。SHPRH-146aa 在肿瘤保护方面也有重要的作用,作为在内部核糖体元件被 circ-SHPRH 进入后生成的新肿瘤抑制蛋白,全长蛋白与它协同之后共同发挥作用,使降解诱导分子的保护机制增强,起到了肿瘤抑制剂的效果。也有研究者已经表明生存期较长的胶质细胞瘤患者细胞中 SHPRH-146aa 得到了高效表达[95]。

6.10. 胃癌与 circRNA

大量的研究证明,在胃癌患者的血浆、唾液、细胞、癌旁组织以及癌组织中检测到 circRNA,这也为 circRNA 成为新的胃癌诊断和预后分子标志物提供了证据。分别检测 miR-424-5p 在按照病理的分型分组的 315 例胃癌患者中的表达水平差异后发现, miR-424-5p 在胃癌患者的术后复发率方面起到了正相关作用,高表达意味着高复发率。采用 qRT-PCR 技术探索相关 miRNA 与靶基因 LATS1 的关系,结果表明胃癌患者的肿瘤细胞中 miR-424-5p 下调导致基因 LATS1 出现高表达,表明该靶基因 LATS1 对应的 circLARP4 跟 miR-424-5p 之间存在某种通路联系。因此, circLARP4 既能作为胃癌肿瘤的标志物评估患者手术后的预期情况,还可以为胃癌治疗的措施提供新思路[96]。还有一种靶基因 PVT1 对应的 circRNA 即 circPVT1,最近学者通过在 5500 种 circRNA 中筛选出来,进一步的生物学实验证明, circPVT1 具有 miR-5 家族成员海绵作用的功能,在肿瘤细胞的增殖中起到正相关作用,升高便导致细胞增殖增加,下调便导致细胞增殖抑制。这也说明 circPVT1 具有胃癌肿瘤的标志物的作用[97]。表达水平与 CA199 水平、淋巴结转移、肿瘤直径、远端转移和 TNM 分期显著相关的 has-circ-0000190 最近研究在胃癌组织以及其血浆中的表达量与正常相比显著性下降。进一步通过建立受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估 has-circ-0000190 的临床价值,它的敏感性和特异性均高于常见的如 CEA 和 CA199 等非特异性的肿瘤相关性抗原。另外也有研究者进行了另外一个叫做 circ-0000467 的 circRNA

临床价值评估, 发现它的灵敏度和特异度全部比 CA72-4 的灵敏度和特异度好很多, 并且胃癌组织中出现了显著性的高表达[98]。此外, 像 circ-0006633、circ-0001895 等多种 circRNA 也逐渐被证实, 在正常细胞中和在胃癌肿瘤细胞中它们的表达量出现显著异常, 但是它们与 miRNA 之间存在的相互作用机制仍然需要待进一步研究[99]。

基金项目

项目名称: 山东省医药卫生科技发展计划项目; 项目编号: 202104010626; 课题名称: 建立生物荧光成像模型以探究肿瘤相关成纤维细胞在小鼠胃癌进展中所扮演的角色。

参考文献

- [1] Ng, W.L., Mohd, M.T.B. and Shukla, K. (2018) Functional Role of Circular RNAs in Cancer Development and Progression. *RNA Biology*, **15**, 995-1005. <https://doi.org/10.1080/15476286.2018.1486659>
- [2] Rong, D., Tang, W., Li, Z., et al. (2017) Novel Insights into Circular RNAs in Clinical Application of Carcinomas. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 2183-2188. <https://doi.org/10.2147/OTT.S134403>
- [3] Yan, Y., Fu, G., Ye, Y., et al. (2017) Exosomes Participate in the Carcinogenesis and the Malignant Behavior of Gastric Cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **52**, 499-504. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1278458>
- [4] Conte, A. and Pierantoni, G.M. (2018) Update on the Regulation of HIPK1, HIPK2 and HIPK3 Protein Kinases by MicroRNAs. *MicroRNA*, **7**, 178-186. <https://doi.org/10.2174/2211536607666180525102330>
- [5] Fernández-Nogueira, P., Mancino, M., Fuster, G., et al. (2020) Tumor-Associated Fibroblasts Promote HER2-Targeted Therapy Resistance through FGFR2 Activation. *Clinical Cancer Research*, **26**, 1432-1448. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0353>
- [6] Wang, Y.H., Zhang, G.H., Zhang, L.L., et al. (2018) [Clinical Characteristic of 74 Cases of Malignant Tumor in Rheumatoid Arthritis]. *Journal of Peking University (Philosophy and Social Sciences)*, **50**, 986-990.
- [7] Huang, Q., Xu, Z., Li, R., et al. (2018) [Analysis of Clinical Characteristics and Prognosis of Neuromyelitis Optic Spectrum Disease Complicated with Malignant Tumor]. *National Medical Journal of China*, **98**, 2496-2500.
- [8] Wang, P., Shen, L., Zhang, H., et al. (2018) Quality of Life after I-125 Seed Implantation Using Computed Tomography and Three-Dimensional-Printed Template Guidance in Patients with Advanced Malignant Tumor. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **14**, 1492-1496. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_77_18
- [9] Hori, Y.S., Aoi, M., Oda, K., et al. (2017) Presence of a Malignant Tumor as a Novel Predictive Factor for Repeated Recurrences of Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurgery*, **105**, 714-719. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.043>
- [10] Li, Q., Xue, Y., Peng, Y., et al. (2019) Analysis of Risk Factors for Deep Venous Thrombosis in Patients with Gynecological Malignant Tumor: A Clinical Study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **35**, 195-199. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.365>
- [11] Zhang, F., Zheng, Z.-B., Zhu, Z.-Q., et al. (2020) Application of Perioperative Transfusion Trigger Score in Patients Undergoing Surgical Treatment of Malignant Tumor. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, **36**, 156-163. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01180-z>
- [12] Lyu, J.M., Xiong, H.C., Wu, B., et al. (2018) [Clinical Analysis of 138 Multiple Primary Cancers Diagnosed of Digestive System Malignant Tumor Initially]. *Chinese Journal of Oncology*, **40**, 147-150.
- [13] Zhao, J., Lee, E.E., Kim J., et al. (2019) Transforming Activity of an Oncoprotein-Encoding Circular RNA from Human Papillomavirus. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2300. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10246-5>
- [14] Sabooh, M.F., Iqbal, Na., Khan, M., et al. (2018) Identifying 5-Methylcytosine Sites in RNA Sequence Using Composite Encoding Feature into Chou's PseKNC. *Journal of Theoretical Biology*, **452**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.04.037>
- [15] Wang, M., Fleming, J., Li Z., et al. (2016) An Automated Approach for Global Identification of SRNA-Encoding Regions in RNA-Seq Data from Mycobacterium Tuberculosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, **48**, 544-553. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmw037>
- [16] Khorsand, B., Elangovan, S., Liu, H., et al. (2017) A Comparative Study of the Bone Regenerative Effect of Chemically Modified RNA Encoding BMP-2 Or BMP-9. *The AAPS Journal*, **19**, 438-446. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0034-8>
- [17] Hsiao, K.-Y., Sun, H.S. and Tsai, S.-J. (2017) Circular RNA—New Member of Noncoding RNA with Novel Functions.

- Experimental Biology and Medicine* (Maywood), **242**, 1136-1141. <https://doi.org/10.1177/1535370217708978>
- [18] Belousova, E.A., Filipenko, M.L. and Kushlinskii, N.E. (2018) Circular RNA: New Regulatory Molecules. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **164**, 803-815. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4084-z>
- [19] Cai, H., Li, Y., Niringiyumukiza, J.D., et al. (2019) Circular RNA Involvement in Aging: An Emerging Player with Great Potential. *Mechanisms of Ageing and Development*, **178**, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.11.002>
- [20] Ebbesen, K.K., Hansen, T.B. and Kjems, J. (2017) Insights into Circular RNA Biology. *RNA Biology*, **14**, 1035-1045. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1271524>
- [21] Mu, Yi. and Xie, F. (2018) [Research Progress of Circular RNA in Lung Cancer]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **21**, 543-546.
- [22] Salzman, J. (2016) Circular RNA Expression: Its Potential Regulation and Function. *Trend in Genetics*, **32**, 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.03.002>
- [23] Chen, B. and Huang, S. (2018) Circular RNA: An Emerging Non-Coding RNA as a Regulator and Biomarker in Cancer. *Cancer Letters*, **418**, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.011>
- [24] Zhang, P., Chao, Z., Zhang, R., et al. (2019) Circular RNA Regulation of Myogenesis. *Cells*, **8**, Article 885. <https://doi.org/10.3390/cells8080885>
- [25] Jakobi, T. and Dieterich, C. (2019) Computational Approaches for Circular RNA Analysis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, **10**, e1528. <https://doi.org/10.1002/wrna.1528>
- [26] Zhao, Z.-J. and Shen, J. (2017) Circular RNA Participates in the Carcinogenesis and the Malignant Behavior of Cancer. *RNA Biology*, **14**, 514-521. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1122162>
- [27] Panda, A.C. (2018) Circular RNAs Act as miRNA Sponges. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1087**, 67-79. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1_6
- [28] Kumar, L., Shamsuzzama, Haque, R., et al. (2017) Circular RNAs: the Emerging Class of Non-Coding RNAs and Their Potential Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, **54**, 7224-7234. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0213-8>
- [29] Santer, L., Bär, C. and Thum, T. (2019) Circular RNAs: A Novel Class of Functional RNA Molecules with a Therapeutic Perspective. *Molecular Therapy*, **27**, 1350-1363. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.07.001>
- [30] Xie, Y., Yuan, X., Zhou, W., et al. (2020) The Circular RNA HIPK3 (circHIPK3) and Its Regulation in Cancer Progression: Review. *Life Sciences*, **254**, Article 117252. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117252>
- [31] Wang, Y., Zhao, R., Liu, W., et al. (2019) Exosomal circHIPK3 Released from Hypoxia-Pretreated Cardiomyocytes Regulates Oxidative Damage in Cardiac Microvascular Endothelial Cells via the miR-29a/IGF-1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 7954657. <https://doi.org/10.1155/2019/7954657>
- [32] Yang, Y., Gao, X., Zhang, M., et al. (2018) Novel Role of FBXW7 Circular RNA in Repressing Glioma Tumorigenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, **110**, 304-315. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx166>
- [33] Lu, H., Yao, B., Wen, X., et al. (2019) FBXW7 Circular RNA Regulates Proliferation, Migration and Invasion of Colorectal Carcinoma through NEK2, MTOR, and PTEN Signaling Pathways *In Vitro* and *In Vivo*. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 918. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6028-z>
- [34] Li, F., Huang, Q., Gong, Z., et al. (2019) Diagnostic and Prognostic Roles of Circ-SHPRH for Solid Cancers: A Meta-Analysis. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 4351-4357. <https://doi.org/10.2147/OTT.S200755>
- [35] Xu, Y., Wang, H., Li, F., et al. (2019) Long Non-Coding RNA LINC-PINT Suppresses Cell Proliferation and Migration of Melanoma via Recruiting EZH2. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article 350. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00350>
- [36] Sun, H.-D., Xu, Z.-P., Sun, Z.-Q., et al. (2018) Down-Regulation of circPVRL3 Promotes the Proliferation and Migration of Gastric Cancer Cells. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 10111. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27837-9>
- [37] Luo, J., Liu, H., Luan, S., et al. (2019) Guidance of Circular RNAs to Proteins' Behavior as Binding Partners. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 4233-4243. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03216-z>
- [38] Zhang, K., Pan, X., Yang, Y., et al. (2019) CRIP: Predicting circRNA-RBP-Binding Sites Using a Codon-Based Encoding and Hybrid Deep Neural Networks. *RNA*, **25**, 1604-1615. <https://doi.org/10.1261/rna.070565.119>
- [39] Gupta, S.K., Garg, A., Bär, C., et al. (2018) Quaking Inhibits Doxorubicin-Mediated Cardiotoxicity through Regulation of Cardiac Circular RNA Expression. *Circulation Research*, **122**, 246-254. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311335>
- [40] Chen, Y.G., Chen, R., Ahmad, S., et al. (2019) N6-Methyladenosine Modification Controls Circular RNA Immunity. *Molecular Cell*, **76**, 96-109.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.07.016>
- [41] Dong, W., Dai, Z.-H., Liu, F.-C., et al. (2019) The RNA-Binding Protein RBM3 Promotes Cell Proliferation in Hepa-

- tocellular Carcinoma by Regulating Circular RNA SCD-circRNA 2 Production. *eBioMedicine*, **45**, 155-167. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.030>
- [42] Dai, X., Zhang, N., Cheng, Y., *et al.* (2018) RNA-Binding Protein Trinucleotide Repeat-Containing 6A Regulates the Formation of Circular RNA circ0006916, with Important Functions in Lung Cancer Cells. *Carcinogenesis*, **39**, 981-992. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy061>
- [43] Romer-Seibert, J.S., Hartman, N.W. and Moss, E.G. (2019) The RNA-Binding Protein LIN28 Controls Progenitor and Neuronal Cell Fate During Postnatal Neurogenesis. *The FASEB Journal*, **33**, 3291-3303. <https://doi.org/10.1096/fj.201801118R>
- [44] Huang, R., Zhang, Y., Han, B., *et al.* (2017) Circular RNA HIPK2 Regulates Astrocyte Activation via Cooperation of Autophagy and ER Stress by Targeting MIR124-2HG. *Autophagy*, **13**, 1722-1741. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1356975>
- [45] Cao, Z., Xiao, Q., Dai, X., *et al.* (2017) circHIPK2-Mediated σ -1R Promotes Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pulmonary Fibroblasts Exposed to Silica. *Cell Death & Disease*, **8**, Article No. 3212. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0017-4>
- [46] Zhang, Y., Huang, R., Cheng, M., *et al.* (2019) Gut Microbiota from NLRP3-Deficient Mice Ameliorates Depressive-Like Behaviors by Regulating Astrocyte Dysfunction via circHIPK2. *Microbiome*, **7**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0733-3>
- [47] Cai, H., Li, Y., Niringiyumukiza, J.D., *et al.* (2019) Circular RNA Involvement in Aging: An Emerging Player with Great Potential. *Mechanisms of Ageing and Development*, **178**, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.11.002>
- [48] Zhang, Y., Yu, F., Bao, S., *et al.* (2019) Systematic Characterization of Circular RNA-Associated CeRNA Network Identified Novel circRNA Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7**, Article 222. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00222>
- [49] Kumar, L., Shamsuzzama, Jadiya, P., *et al.* (2018) Functional Characterization of Novel Circular RNA Molecule, circzip-2 and Its Synthesizing Gene zip-2 in *C. elegans* Model of Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, **55**, 6914-6926. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0903-5>
- [50] Mackness, B.C., Tran, M.T., McClain, S.P., *et al.* (2014) Folding of the RNA Recognition Motif (RRM) Domains of the Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)-Linked Protein TDP-43 Reveals an Intermediate State. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 8264-8276. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.542779>
- [51] Wang, L., Meng, X., Li, G., *et al.* (2018) Circular RNAs in Cardiovascular Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1087**, 191-204. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1_15
- [52] Zhou, B. and Yu, J.-W. (2017) A Novel Identified Circular RNA, circRNA_010567, Promotes Myocardial Fibrosis via Suppressing miR-141 by Targeting TGF- β 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **487**, 769-775. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.044>
- [53] Peng, X., Jing, P., Chen, J., *et al.* (2019) The Role of Circular RNA HECTD1 Expression in Disease Risk, Disease Severity, Inflammation, and Recurrence of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22954. <https://doi.org/10.1002/jcla.22954>
- [54] Liu, L., Gu, T., Bao, X., *et al.* (2019) Microarray Profiling of Circular RNA Identifies hsa_circ_0126991 as a Potential Risk Factor for Essential Hypertension. *Cytogenetic and Genome Research*, **157**, 203-212. <https://doi.org/10.1159/000500063>
- [55] Wu, H., Wu, S., Zhu, Y., *et al.* (2019) Hsa_circRNA_0054633 Is Highly Expressed in Gestational Diabetes Mellitus and Closely Related to Glycosylation Index. *Clinical Epigenetics*, **11**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0610-8>
- [56] Hu, W., Han, Q., Zhao, L., *et al.* (2019) Circular RNA circRNA_15698 Aggravates the Extracellular Matrix of Diabetic Nephropathy Mesangial Cells via miR-185/TGF- β 1. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 1469-1476. <https://doi.org/10.1002/jcp.26959>
- [57] Shan, K., Liu, C., Liu, B.-H., *et al.* (2017) Circular Noncoding RNA HIPK3 Mediates Retinal Vascular Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Circulation*, **136**, 1629-1642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029004>
- [58] Zhao, Z., Li, X., Jian, D., *et al.* (2017) Hsa_circ_0054633 in Peripheral Blood Can Be Used as a Diagnostic Biomarker of Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Diabetologica*, **54**, 237-245. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0943-0>
- [59] Chen, J., Cui, L., Yuan, J., *et al.* (2017) Circular RNA WDR77 Target FGF-2 to Regulate Vascular Smooth Muscle Cells Proliferation and Migration by Sponging miR-124. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **494**, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.068>
- [60] Li, Z., Ruan, Y., Zhang, H., *et al.* (2019) Tumor-Suppressive Circular RNAs: Mechanisms Underlying Their Suppression of Tumor Occurrence and Use as Therapeutic Targets. *Cancer Science*, **110**, 3630-3638.

- <https://doi.org/10.1111/cas.14211>
- [61] Yang, Z., Qu, C.-B., Zhang, Y., *et al.* (2019) Dysregulation of p53-RBM25-Mediated CircAMOTL1L Biogenesis Contributes to Prostate Cancer Progression through the circAMOTL1L-miR-193a-5p-Pcdha Pathway. *Oncogene*, **38**, 2516-2532. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0602-8>
- [62] Chen, S., Huang, V., Xu, X., *et al.* (2019) Widespread and Functional RNA Circularization in Localized Prostate Cancer. *Cell*, **176**, 831-843.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.025>
- [63] Tang, Y.-Y., Zhao, P., Zou, T.-N., *et al.* (2017) Circular RNA hsa_circ_0001982 Promotes Breast Cancer Cell Carcinogenesis through Decreasing miR-143. *DNA and Cell Biology*, **36**, 901-908. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3862>
- [64] Wang, H., Xiao, Y., Wu, L., *et al.* (2018) Comprehensive Circular RNA Profiling Reveals the Regulatory Role of the circRNA-000911/miR-449a Pathway in Breast Carcinogenesis. *International Journal of Oncology*, **52**, 743-754. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4265>
- [65] Lu, W.-Y. (2017) Roles of the Circular RNA circ-Foxo3 in Breast Cancer Progression. *Cell Cycle*, **16**, 589-590. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1278935>
- [66] Wang, S., Xia, P., Zhang, L., *et al.* (2019) Systematical Identification of Breast Cancer-Related Circular RNA Modules for Deciphering circRNA Functions Based on the Non-Negative Matrix Factorization Algorithm. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 919. <https://doi.org/10.3390/ijms20040919>
- [67] Chen, Q., Hu, Q., Chen, Y., *et al.* (2023) PRMT6 Methylation of STAT3 Regulates Tumor Metastasis in Breast Cancer. *Cell Death & Disease*, **14**, 655. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06148-6>
- [68] Pan, G., Mao, A., Liu, J., *et al.* (2020) Circular RNA hsa_circ_0061825 (circ-TFF1) Contributes to Breast Cancer Progression through Targeting miR-326/TFF1 Signalling. *Cell Proliferation*, **53**, e12720. <https://doi.org/10.1111/cpr.12720>
- [69] Li, Z., Wu, Y., Li, J., *et al.* (2018) Tumor-Released Exosomal Circular RNA PDE8A Promotes Invasive Growth via the miR-338/MACC1/MET Pathway in Pancreatic Cancer. *Cancer Letters*, **432**, 237-250. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.04.035>
- [70] Li, J., Li, Z., Jiang, P., *et al.* (2018) Circular RNA IARS (Circ-IARS) Secreted by Pancreatic Cancer Cells and Located within Exosomes Regulates Endothelial Monolayer Permeability to Promote Tumor Metastasis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0822-3>
- [71] Mazza, T., Gioffreda, D., Fontana, A., *et al.* (2020) Clinical Significance of Circulating miR-1273g-3p and miR-122-5p in Pancreatic Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 44. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00044>
- [72] Yao, J., Zhang, C., Chen, Y., *et al.* (2019) Downregulation of Circular RNA circ-LDLRAD3 Suppresses Pancreatic Cancer Progression through miR-137-3p/PTN Axis. *Life Sciences*, **239**, Article 116871. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116871>
- [73] Li, Y., Shi, H., Yuan, J., *et al.* (2020) Downregulation of Circular RNA circPVT1 Restricts Cell Growth of Hepatocellular Carcinoma through Downregulation of Sirtuin 7 via MicroRNA-3666. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **47**, 1291-1300. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13273>
- [74] Zhu, Q., Lu, G., Luo, Z., *et al.* (2018) circRNA circ_0067934 Promotes Tumor Growth and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma through Regulation of miR-1324/FZD5/Wnt/ β -Catenin Axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **497**, 626-632. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.119>
- [75] Hu, Z., Cao, X., Fang, Y., *et al.* (2018) Transient Receptor Potential Vanilloid-Type 2 Targeting on Stemness in Liver Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **105**, 697-706. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.029>
- [76] Xu, R., Wang, J., Huang, X., *et al.* (2019) Clinical Value of Spectral CT Imaging Combined with AFP in Identifying Liver Cancer and Hepatic Focal Nodular Hyperplasia. *JBUON*, **24**, 1429-1434.
- [77] Zhang, X., Xu, X., Ge, G., *et al.* (2019) miR-498 Inhibits the Growth and Metastasis of Liver Cancer by Targeting ZEB2. *Oncology Reports*, **41**, 1638-1648. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6948>
- [78] Yan, X., Liu, X., Wang, Z., *et al.* (2019) MicroRNA-486-5p Functions as a Tumor Suppressor of Proliferation and Cancer Stem-Like Cell Properties by Targeting Sirt1 in Liver Cancer. *Oncology Reports*, **41**, 1938-1948. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6930>
- [79] Li, X., Wang, J., Zhang, C., *et al.* (2018) Circular RNA circITGA7 Inhibits Colorectal Cancer Growth and Metastasis by Modulating the Ras Pathway and Upregulating Transcription of Its Host Gene ITGA7. *The Journal of Pathology*, **246**, 166-179. <https://doi.org/10.1002/path.5125>
- [80] Molibeli, K.M., Hu, R., Liu, Y., Xiong, D. and Tang, L. (2021) Potential Clinical Applications of Exosomal Circular RNAs: More than Diagnosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 769832. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.769832>
- [81] Wen, J., Hu, Y., Liu, Q., *et al.* (2018) miR-424 Coordinates Multilayered Regulation of Cell Cycle Progression to

- Promote Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Proliferation. *eBioMedicine*, **37**, 110-124. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.043>
- [82] Chen, Z., Yao, N., Gu, H., *et al.* (2020) Circular RNA_LARP4 Sponges miR-1323 and Hampers Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma through Modulating PTEN/PI3K/AKT Pathway. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 2272-2283. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05973-0>
- [83] Liu, W., Ma, W., Yuan, Y., *et al.* (2018) Circular RNA hsa_circRNA_103809 Promotes Lung Cancer Progression via Facilitating ZNF121-Dependent MYC Expression by Sequestering miR-4302. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **500**, 846-851. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.172>
- [84] Gao, S., Yu, Y., Liu, L., *et al.* (2019) Circular RNA hsa_circ_0007059 Restrains Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Cancer Cells via Inhibiting MicroRNA-378. *Life Sciences*, **233**, Article 116692. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116692>
- [85] Yan, B., Zhang, W., Mao, X.-W., *et al.* (2018) Circular RNA CiRS-7 Correlates with Advance Disease and Poor Prognosis, and Its Down-Regulation Inhibits Cells Proliferation While Induces Cells Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 8712-8721.
- [86] Chen, L., Nan, A., Zhang, N., *et al.* (2019) Circular RNA 100146 Functions as an Oncogene through Direct Binding to miR-361-3p and miR-615-5p in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0943-0>
- [87] Wang, Y., Li, Y., He, H., *et al.* (2019) Circular RNA circ-PRMT5 Facilitates Non-Small Cell Lung Cancer Proliferation through Upregulating EZH2 via Sponging miR-377/382/498. *Gene*, **720**, Article 144099. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144099>
- [88] Yu, H., Chen, Y and Jiang, P. (2018) Circular RNA HIPK3 Exerts Oncogenic Properties through Suppression of miR-124 in Lung Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **506**, 455-462. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.087>
- [89] Su, Y., Feng, W., Shi, J., *et al.* (2020) CircRIP2 Accelerates Bladder Cancer Progression via miR-1305/Tgf- β 2/smad3 Pathway. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1129-5>
- [90] Tao, T., Yuan, S., Liu, J., *et al.* (2020) Cancer Stem Cell-Specific Expression Profiles Reveal Emerging Bladder Cancer Biomarkers and Identify circRNA_103809 as an Important Regulator in Bladder Cancer. *Aging (Albany NY)*, **12**, 3354-3370. <https://doi.org/10.18632/aging.102816>
- [91] Gao, S., Liu, S., Wei, W., Qi, Y. and Meng, F. (2023) Advances in Targeting of miR-10-Associated lncRNAs/circRNAs for the Management of Cancer (Review). *Oncology Letters*, **25**, 89. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13675>
- [92] Han, C.-T., Bao, Q.-Y., Cheng, S.-J., *et al.* (2020) Circular RNA hsa_circ_0017247 Acts as an Oncogene in Bladder Cancer by Inducing Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 1081-1087.
- [93] Yang, M., Li, G., Fan, L., *et al.* (2019) Circular RNA circ_0034642 Elevates BATF3 Expression and Promotes Cell Proliferation and Invasion through miR-1205 in Glioma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **508**, 980-985. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.052>
- [94] Wang, R., Zhang, S., Chen, X., *et al.* (2018) CircNT5E Acts as a Sponge of miR-422a to Promote Glioblastoma Tumorigenesis. *Cancer Research*, **78**, 4812-4825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0532>
- [95] Begum, S., Yiu, A., Stebbing, J., *et al.* (2018) Novel Tumour Suppressive Protein Encoded by Circular RNA, circ-SHPRH, in Glioblastomas. *Oncogene*, **37**, 4055-4057. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0230-3>
- [96] Zhang, J., Liu, H., Hou, L., *et al.* (2017) Circular RNA_LARP4 Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Sponging miR-424-5p and Regulating LATS1 Expression. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0719-3>
- [97] Chen, J., Li, Y., Zheng, Q., *et al.* (2017) Circular RNA Profile Identifies circPVT1 as a Proliferative Factor and Prognostic Marker in Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **388**, 208-219. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.12.006>
- [98] Mo, W.L., Jiang, J.T., Zhang, L., *et al.* (2020) Circular RNA hsa_circ_0000467 Promotes the Development of Gastric Cancer by Competitively Binding to MicroRNA miR-326-3p. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4030826. <https://doi.org/10.1155/2020/4030826>
- [99] Shao, Y., Chen, L., Lu, R., *et al.* (2017) Decreased Expression of hsa_circ_0001895 in Human Gastric Cancer and Its Clinical Significances. *Tumor Biology*, **39**. <https://doi.org/10.1177/1010428317699125>