

环状RNA在肿瘤转移中的研究进展

Research progress of circular RNA in tumor metastasis

李晓鹏 综述; 刘丽华 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤免疫治疗科, 河北 石家庄 050035)

[摘要] 环状RNA(circular RNA, circRNA)是一种广泛存在于哺乳动物体内具有共价闭合环状结构的非编码RNA。circRNA具有高度的稳定性和保守性,成为近年来表观遗传学领域研究的热点。肿瘤转移是导致肿瘤患者死亡最主要的原因,提高对肿瘤转移机制的理解至关重要。随着对circRNA研究的逐渐深入,其在肿瘤转移中的作用及相关机制逐渐被挖掘。circRNA通过影响上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤免疫逃逸、肿瘤血管生成、DNA甲基化修饰和外泌体功能等方面在肿瘤转移中发挥重要作用,为肿瘤转移的机制研究提供了新的思路。因此, circRNA有望成为新的肿瘤标志物和治疗靶点。本文就circRNA的结构特征及其在肿瘤转移中的作用作一综述。

[关键词] 环状RNA; 肿瘤; 转移

[中图分类号] R730.6; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)11-1284-05

环状RNA(circular RNA, circRNA)于20世纪70年代初首次被人们发现,是一种新型长链非编码RNA,早期被认为是剪切过程中的副产物,并没有生物学功能和意义。近年来,随着基因组微阵列以及全基因组测序技术的发展,越来越多的circRNA被发现,其特征和功能也逐渐被人们所认识。由于circRNA没有5'端帽子和3'端poly(A)尾巴,呈封闭环状结构,所以不会受到RNA外切酶的影响而表达稳定。circRNA主要通过竞争性结合微小RNA(microRNA, miRNA),充当“miRNA海绵”,进而调控相关靶基因,影响EMT、肿瘤免疫逃逸、肿瘤血管生成、DNA甲基化修饰和外泌体功能等多个环节促进或抑制肿瘤转移。本文就circRNA特征、功能和在肿瘤转移中的作用作一综述,旨在为深入探索肿瘤转移机制和逆转治疗奠定基础。

1 CircRNA的分类、特征和生物学功能

1.1 分类和特征

根据基因组的来源和构成序列的不同,常见的circRNA可分为三类:(1)外显子来源的环状RNA(exonic circRNA, ecircRNA);(2)外显子和内含子共同环化形成的环状RNA(exonic-intronic circRNA, EIciRNA);(3)内含子来源的环状RNA(intronic circRNA, ciRNA)^[1]。circRNA的形成方式有多种假说,其中以套索驱动环化机制和内含子配对驱动环化最为常见。另外,还有内含子形成的circRNA和RNA结合蛋白驱动的环化机制^[2]。

circRNA的特征:(1)在真核细胞中广泛存在,种类繁多;(2)分子呈闭合环状结构,不容易被核糖核酸酶R(RNase R)降解,稳定性强;(3)大部分

circRNA在不同物种中具有高度保守序列;(4)大多数circRNA位于细胞质中,在细胞核、血浆、唾液和外泌体中也有一定的表达,具有一定的组织特异性;(5)大多数circRNA来源于外显子,少部分来源于内含子^[3];(6)大多数是非编码RNA。

1.2 生物学功能

最初认为circRNA是基因组错误剪接的结果,随着基因测序等技术的发展, circRNA的功能也逐渐被认识,发现在调节人类生理和病理活动中起着关键作用。目前发现circRNA的功能主要有以下几种:(1)充当“miRNA海绵”, circRNA含有大量miRNA应答元件(miRNA response element, MRE),通过竞争性结合miRNA,阻止其与下游靶mRNA的3'UTR区域互补配对,调控mRNA基因表达;(2)在转录水平上调调控亲本基因的表达,如EIciRNA与小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoprotein, snRNP)相互作用以顺式反应方式调控亲本基因的转录;(3)circRNA与RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP)结合,通过相互作用参与circRNA的形成、转录后调控和翻译过程,从而影响circRNA的功能;(4)编码蛋白质,在特定的情况下,拥有内部核糖体进入位点(internai ribosome entry site, IRES)片段和AUG位点的

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81871894);河北省自然科学基金资助项目(No. H2018206318)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81871894), and the Natural Science Foundation of Hebei Province(No. H2018206318)

[作者简介] 李晓鹏(1988-),女,博士生,主要从事肿瘤免疫治疗的临床与基础研究, E-mail: xiaopeng0111@126.com

[通信作者] 刘丽华(LIU Lihua, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤免疫与生物治疗相关研究, E-mail: lihualiu567@hotmail.com

circRNA可作为翻译的模板^[4]。

2 CircRNA与肿瘤转移

2.1 影响EMT

EMT即由上皮细胞向间质细胞转化的过程。在此过程中,上皮标志物,如E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)表达下降;而间质标志物,如N-钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)、波形蛋白(vimentin)及紧密连接蛋白(claudin)表达水平升高。在肿瘤发生和发展过程中,EMT对于激活肿瘤细胞侵袭和转移、获得干细胞特性和免疫逃逸至关重要^[5]。多种EMT诱导的转录因子(epithelial-mesenchymal transition-inducing transcription factor, EMT-TF),包括Snail、Twist和ZEB,与EMT调控密切相关。除此之外,几种信号通路,如转化生长因子 β (TGF- β)/Smad、Wnt/ β -catenin和NF- κ B通路,也在EMT中发挥重要作用。而circRNA可通过影响EMT-TF及相关信号通路,调控EMT,影响肿瘤转移。

2.1.1 CircRNA与EMT-TF Snail家族是锌指蛋白家族的一个分支,包括Snail(Snail1)、Slug(Snail2)和Smuc(Snail3),可以特异性地和靶基因启动子的E-box序列(CAGGTG)结合,调控基因表达。Snail是一个表达水平与EMT进展呈正相关的EMT-TF^[6],可竞争性结合E-cadherin基因启动子的E-box序列,使E-cadherin表达下调,诱导发生EMT。CHEN等^[7]发现,circPRMT5在膀胱尿路上皮癌中表达显著上调,与临床进展和不良预后密切相关。其作用机制为circPRMT5作为竞争性内源RAN(competing endogenous RAN, ceRNA)通过吸附miR-30c,降低miR-30c对靶基因Snail1的抑制,诱导EMT发生,促进肿瘤细胞转移。作者进一步证实了沉默circPRMT5后Snail1表达明显下降,而Snail1下游靶标E-cadherin表达水平显著升高,从而抑制了EMT进展和肿瘤转移。GUO等^[8]发现,在肝细胞癌中circ-ZNF652与miR-203和miR-502-5p结合,上调Snail的表达,从而促进EMT,增强肝癌细胞的迁移、侵袭和转移。此研究还发现,上调的Snail可靶向circ-ZNF652启动子上的E-box区域,增加circ-ZNF652的表达,形成circ-ZNF652/miR-203/miR-502-5p/Snail反馈环,调控肝细胞癌转移。

Twist是高度保守的碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子,在EMT过程中发挥重要作用。Twist能直接抑制E-cadherin表达,同时上调N-cadherin和vimentin。此外,它还能够通过诱导Snail1和Snail2表达,间接导致EMT发生^[9]。Cullin2(Cul2)是多聚ElonginB/C-CUL2/5-SOCS-box

蛋白(ECS)E3泛素蛋白连接酶复合物的核心组分,可以介导靶蛋白的泛素化^[10]。MENG等^[11]研究证实,在肝细胞癌中Twist1通过与Cul2启动子结合促进Cul2的转录,上调Cul2来源的circRNA-10720表达,circRNA-10720通过海绵吸附miR-490-5p,进而上调vimentin表达,促进肝细胞癌增殖和转移。在异种移植瘤模型中,敲低circRNA-10720可阻断Twist1介导的对vimentin和体内肝细胞癌进展的促进作用。

锌指E-盒结合同源异形盒蛋白(zinc finger E-box binding homeobox, ZEB)即E盒结合锌指蛋白,是重要的细胞核转录因子之一。ZEB通过下调E-cadherin以及紧密连接、间隙连接和桥粒连接的某些组成成分的表达,在EMT过程起始阶段发挥关键作用。LI等^[12]研究发现,circNUP214在甲状腺乳头状癌中呈高表达,通过吸附miR-145促进靶基因ZEB2表达,诱导EMT发生,促进甲状腺乳头状癌的转移。体外实验也表明,敲低circNUP214可抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖、侵袭、迁移和肿瘤发生。

2.1.2 CircRNA与EMT相关信号通路 TGF- β 是诱导EMT的主要因子之一,与肿瘤侵袭、转移密切相关^[13]。SU等^[14]报道,circRIP2通过发挥miR-1305海绵作用促进TGF- β 2表达,进而激活TGF- β 2/Smad3通路,促进膀胱癌细胞增殖和转移。敲低circRIP2则抑制了癌细胞增殖、侵袭和转移的能力。WANG等^[15]报道,circ-0008305在转移的非小细胞肺癌组织中的表达明显低于无转移的对照组。过表达circ-0008305通过发挥miR-429和miR-200b-3p的海绵作用促进TIF1 γ 表达,进而抑制TGF- β /Smad通路及其下游转录因子Snail的表达,从而抑制非小细胞肺癌EMT进展和肿瘤转移。ZENG等人^[16]发现,在三阴性乳腺癌中circANKS1B通过结合miR-148a-3p和miR-152-3p,促进重组人上游转录因子1(upstream stimulatory transcription factor1, USF1)表达,进而上调上皮剪接调节蛋白1(epithelial splicing regulator protein 1, ESRP1)和TGF- β 1,增加vimentin、p-Smad2和p-Smad3的表达,但显著减少E-cad的表达。同时发现,ESRP1可促进circANKS1B的形成,circANKS1B、USF1和ESRP1之间形成了一个正反馈调控环。ESRP1/circANKS1B/miR-148a-3p/152-3p/USF1轴通过激活TGF- β 1/Smad信号通路增强EMT和癌细胞转移。

Wnt/ β -catenin信号通路是EMT的诱发因素之一,其与肿瘤侵袭和转移过程中癌细胞的黏附、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解和肿瘤血管生成息息相关。WANG等^[17]发现,circSOX4通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进非小细胞肺癌进展。

肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, TIC)被认为与手术后肿瘤复发和转移密切相关,下调circ-SOX4可阻断Wnt/ β -catenin信号通路,从而抑制肺TIC的增殖、迁移和侵袭。WU等^[18]研究发现,Hsa_circ_0002052和活化蛋白C2(activated protein C2, APC2)在骨肉瘤中表达显著下降。既往研究证实APC2是Wnt/ β -catenin信号通路中的一种负向调节因子。因此,hsa_circ_0002052通过miR-1205/APC2轴负向调节Wnt/ β -catenin通路,抑制骨肉瘤细胞增殖和转移。

NF- κ B是一种细胞核转录因子,NF- κ B信号通路的激活可诱导EMT发生。GUAN等^[19]研究发现,卵巢癌中circPUM1通过发挥miR-615-5p和miR-6753-5p的海绵作用上调NF- κ B和基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)表达,进而促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和转移。作者又通过体内试验证实,与对照组相比,敲除circPUM1组的裸鼠肿瘤转移能力明显降低。CHEN等^[20]发现,肾细胞癌中circC3P1和miR-21结合,促进抑癌基因PTEN表达,并使NF- κ B和PI3K/AKT通路失活,从而抑制了癌细胞转移。

2.2 CircRNA介导肿瘤免疫逃逸

机体免疫系统具有免疫监视功能,当体内出现恶性细胞时,免疫系统能够识别并通过免疫机制特异性地清除这些细胞,抵御肿瘤的发生发展。然而,在某些情况下恶性细胞能通过多种机制逃避机体免疫系统的识别和攻击,产生免疫逃逸,从而得以在体内生存和增殖^[21]。近年来发现,circRNA在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用,与肿瘤转移密切相关^[22]。

免疫抑制是肿瘤免疫逃逸的机制之一,PD-1和PD-L1,又称免疫检查点,是肿瘤免疫抑制的重要组成部分。ZHANG等^[23]发现,在非小细胞肺癌中circFGFR1表达明显升高,降低其表达后能有效抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。作用机制为circFGFR1通过与miR-381-3p结合,上调miR-381-3p靶基因CXC类趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)的表达,导致肿瘤组织中细胞毒性T淋巴细胞浸润减少,进而促进肿瘤免疫逃逸,使抗PD-1抗体治疗发生耐药,促进肿瘤转移。WANG等^[24]发现,hsa_circ_0064428高表达与肝癌患者TIL比例低、生存期差、肿瘤体积大、肿瘤转移相关,提示hsa_circ_0064428可能通过抑制TIL的功能,导致免疫抑制,促进了肝癌细胞的生长和浸润。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)和NK细胞是肿瘤免疫微环境中重要组成部分,在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用。HU等^[25]通过circRNA测序发现,circASAP1与肝癌根治性切除术

后的肺转移相关。CircASAP1可促进肝癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭,加快体内肿瘤生长和肺转移。并且沉默circASAP1能显著抑制肿瘤转移的发生。CircASAP1的作用机制是作为miR-326和miR-532-5p的ceRNA,通过调控miR-326/miR-532-5p-MAPK1/CSF-1信号通路介导TAM浸润,帮助肿瘤细胞发生免疫逃逸,促进肝癌细胞增殖和转移。OU等^[26]发现,在胰腺癌中circ-0000977发挥“miRNA海绵”作用,通过circ-0000977/miR-153/HIF1 α 轴上调HIF1 α 表达,进而降低NK细胞的杀伤作用,促进肿瘤免疫逃逸,导致癌细胞转移。而敲低circ-0000977的表达后能明显增强NK细胞的杀伤功能,提高免疫监视,抑制肿瘤生长和转移。

2.3 CircRNA调节肿瘤血管生成和内皮细胞通透性

肿瘤血管生成的能力与肿瘤转移密切相关,新生血管为肿瘤细胞在转移部位定植提供足够的营养和氧气,维持肿瘤生长。VEGF是生长因子家族成员之一,不仅可以增加微血管密度,而且还可提高血管通透性,从而促进肿瘤血管生成和肿瘤转移^[27]。ZHONG等^[28]发现,膀胱癌中circMYLK通过与miR-29a结合促进靶基因VEGFA表达,进而激活VEGFA/VEGFR2信号通路,促进肿瘤新生血管形成。另外,LU等^[29]也发现,circ-RanGAP1通过发挥miR-877-3p海绵作用,上调靶基因VEGFA的表达,从而促进胃癌细胞增殖和转移。并在体内试验证实,沉默circ-RanGAP1后能明显降低VEGFA表达,抑制胃癌的生长、侵袭和转移。LI等^[30]发现,在膀胱癌中,circHIPK3作为竞争性内源RNA吸附miR-558,抑制肝素酶(heparinase, HPSE)及其下游靶标MMP-9和VEGF的表达,显著抑制膀胱癌细胞血管生成和转移。

CircRNA除了调节血管生成外,还可以通过调节内皮细胞通透性来影响肿瘤细胞转移。LI等^[31]证实,在胰腺癌中,circ-IARS以外泌体形式进入HUVECs,通过circ-IARS/miR-122/RhoA/F-actin通路破坏内皮细胞之间的紧密连接,增强内皮细胞通透性,促进了胰腺癌肝转移。敲低circ-IARS显著降低了RhoA活性和F-actin表达,减弱了HUVEC的通透性,从而抑制癌细胞转移。

2.4 CircRNA调节DNA甲基化和去甲基化

已有研究证实DNA甲基化在控制染色体结构和调控基因表达方面发挥着关键作用。这一过程涉及到DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化作用,它将一个甲基加入到胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)和非CpG二核苷酸位点^[32]。近十年来,通过对遗传密码的共价修饰,进一步证实了DNA甲基化

异常与肿瘤发生的密切相关,肿瘤形成涉及基因组的改变以及不同位置的甲基化^[33]。既往没有任何关于 circRNA 来源的基因座发生甲基化的报告,直到 2018 年, FERREIRA 等^[34]发现,在人类癌症中 circRNA 因为其启动子 CpG 岛的过度甲基化而沉默,提出了甲基化导致 circRNA 缺失的原因。CHEN 等^[35]发现,作为 ETS 转录因子家族成员的 Friend 白血病病毒插入位点 1 (Friend leukemia virus integration 1, FLI1) 基因,在血液系统肿瘤和实体瘤中均发挥重要的致癌作用。FLI1 外显子来源的 circFECR1,与 FLI1 启动子结合,一方面招募去甲基酶 TET1,另一方面下调反式 DNMT1 表达水平,共同诱导 FLI1 启动子 CpG 岛的 DNA 去甲基化,最终激活 FLI1,促进乳腺癌转移。作者也证实了在乳腺癌 MDA-MB231 细胞株中敲低 circFECR1 后,癌细胞侵袭能力明显下降。

2.5 外泌体 circRNA 影响肿瘤转移

外泌体 (exosomes) 是细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 中的一种直径 30~100 nm 的具有磷脂双分子层的囊泡,通过运输大量的生物活性物质 (DNA、RNA 和蛋白质等) 参与细胞间的信息交换,启动或抑制受体细胞中各种信号通路,在肿瘤转移中发挥作用^[36]。LI 等^[37]通过微阵列分析,在胰腺导管腺癌细胞中鉴定了一种外泌体来源的 circ-PDE8A,其高表达与淋巴结转移、TNM 分期以及患者低生存率相关。Circ-PDE8A 通过 miR-338/MACC/MET/ERK 或 AKT 路径促进胰腺导管腺癌细胞转移。HUANG 等^[38]分析了外泌体 circRNA-100338 在肝细胞癌转移中的作用,发现过表达外泌体 circRNA-100338 通过影响 HUVEC 的增殖、血管生成能力和通透性,显著增强肝癌细胞的侵袭和转移。而敲低外泌体 circRNA-100338 能明显减弱对 HUVEC 的影响,并抑制癌细胞的侵袭和转移能力。此外,在接受了根治性肝癌切除术的患者血清中,外泌体 circRNA-100338 的持续高表达可能是肺转移和生存不良的风险指标。因此,认为外泌体 circRNA 可能成为未来肿瘤转移治疗的靶点,具有重要的临床应用价值。

3 展 望

CircRNA 是近年来发现的新型分子。在肿瘤的发生发展中, circRNA 可通过不同的作用机制影响肿瘤转移。在肿瘤转移的研究中, circRNA 有其独特的优势,其本身的环状结构特点决定了它的稳定性更强,应用到临床治疗上可大大减少脱靶效应的可能性,为未来临床上肿瘤转移的相关检测和治疗提供了新的思路。同时,大量研究发现在人体体液中同样可检测到多种 circRNA,并且,这些 circRNA 在转

移肿瘤和非转移肿瘤中存在表达差异,预示着 circRNA 有望成为肿瘤非侵袭性诊断及判断预后的新靶标。不过,尽管发现了很多与肿瘤转移相关的 circRNA,但大部分研究也仅限于小样本群体或肿瘤表型方面,迫切需要临床信息的长期跟踪随访调查。因此,对 circRNA 深入准确的研究将为研究者全面阐释肿瘤转移的分子机制,进而提出肿瘤转移防治的相关方法提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] HE J, XIE Q C, XU H L, et al. Circular RNAs and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 396: 138-144. DOI:10.1016/j.canlet.2017.03.027.
- [2] CHEN L L. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(4): 205-211. DOI: 10.1038/nrm.2015.32.
- [3] ARNAIZ E, SOLE C, MANTEROLA L, et al. CircRNAs and cancer: Biomarkers and master regulators[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 58: 90-99. DOI:10.1016/j.semcancer.2018.12.002.
- [4] KRISTENSEN L S, HANSEN T B, VENØ M T, et al. Circular RNAs in cancer: opportunities and challenges in the field[J]. *Oncogene*, 2018, 37(5): 555-565. DOI:10.1038/onc.2017.361.
- [5] DERYNCK R, WEINBERG R A. EMT and cancer: more than meets the eye[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 313-316. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.026.
- [6] STANISAVLJEVIC J, LOUBAT-CASANOVAS J, HERRERA M, et al. Snail1-expressing fibroblasts in the tumor microenvironment display mechanical properties that support metastasis[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(2): 284-295. DOI:10.1158/0008-5472.can-14-1903.
- [7] CHEN X, CHEN R X, WEI W S, et al. PRMT5 circular RNA promotes metastasis of urothelial carcinoma of the bladder through sponging miR-30c to induce epithelial-mesenchymal transition[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6319-6330. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1270.
- [8] GUO J, DUAN H, LI Y, et al. A novel circular RNA circ-ZNF652 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through inducing snail-mediated epithelial-mesenchymal transition by sponging miR-203/miR-502-5p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(4): 812-819. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.03.214.
- [9] CASAS E, KIM J, BENDESKY A, et al. Snail2 is an essential mediator of Twist1-induced epithelial mesenchymal transition and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 245-254. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2330.
- [10] CAI W, YANG H. The structure and regulation of Cullin 2 based E3 ubiquitin ligases and their biological functions[J]. *Cell Div*, 2016, 11: 7. DOI:10.1186/s13008-016-0020-7.
- [11] MENG J, CHEN S, HAN J X, et al. Twist1 regulates vimentin through Cul2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(15): 4150-4162. DOI: 10.1158/0008-5472.can-17-3009.
- [12] LI X, TIAN Y, HU Y, et al. CircNUP214 sponges miR-145 to promote the expression of ZEB2 in thyroid cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1/2/3/4): 168-172. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.200.

- [13] PIERSMA B, BANK R A, BOERSEMA M. Signaling In fibrosis: TGF- β , WNT, and YAP/TAZ converge[J]. *Front Med*, 2015, 2: 59. DOI:10.3389/fmed.2015.00059.
- [14] SU Y, FENG W, SHI J, et al. circRIP2 accelerates bladder cancer progression via miR-1305/Tgf- β 2/smad3 pathway[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 23. DOI:10.1186/s12943-019-1129-5.
- [15] WANG L, TONG X, ZHOU Z, et al. Circular RNA hsa_circ_0008305 (circPTK2) inhibits TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis by controlling TIF1 γ in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 140. DOI:10.1186/s12943-018-0889-7.
- [16] ZENG K X, HE B S, YANG B B, et al. The pro-metastasis effect of circANKS1B in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17: 160. DOI: 10.1186/s12943-018-0914-x.
- [17] WANG L, ZHENG C, WU X Y, et al. Circ-SOX4 promotes non-small cell lung cancer progression by activating the Wnt/ β -catenin pathway[J/OL]. *Mol Oncol*, 2020-02-28 [2020-03-08]. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1878-0261.12656>. DOI: 10.1002/1878-0261.12656.
- [18] WU Z, SHI W P, JIANG C D. Overexpressing circular RNA hsa_circ_0002052 impairs osteosarcoma progression via inhibiting Wnt/ β -catenin pathway by regulating miR-1205/APC2 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(4): 465-471. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.184.
- [19] GUAN X, ZONG Z H, LIU Y, et al. circPUM1 Promotes tumorigenesis and progression of ovarian cancer by sponging miR-615-5p and miR-6753-5p[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 882-892. DOI:10.1016/j.omtn.2019.09.032.
- [20] CHEN T, YU Q, XIN L, et al. Circular RNA circC3P1 restrains kidney cancer cell activity by regulating miR-21/PTEN axis and inactivating PI3K/AKT and NF- κ B pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 4001-4010. DOI:10.1002/jcp.29296.
- [21] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [22] BOURQUIN C, POMMIER A, HOTZ C. Harnessing the immune system to fight cancer with Toll-like receptor and RIG-I-like receptor agonists[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 154: 104192. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.001.
- [23] ZHANG P F, PEI X, LI K S, et al. Circular RNA circFGFR1 promotes progression and anti-PD-1 resistance by sponging miR-381-3p in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 179. DOI:10.1186/s12943-019-1111-2.
- [24] WENG Q Y, CHEN M J, LI M Q, et al. Global microarray profiling identified hsa_circ_0064428 as a potential immune-associated prognosis biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(1): 32-38. DOI:10.1136/jmedgenet-2018-105440.
- [25] HU Z Q, ZHOU S L, LI J, et al. Circular RNA sequencing identifies CircASAP1 as a key regulator in hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 906-922. DOI:10.1002/hep.31068.
- [26] OU Z L, LUO Z, WEI W, et al. Hypoxia-induced shedding of MICA and HIF1A-mediated immune escape of pancreatic cancer cells from NK cells: role of circ_0000977/miR-153 axis[J]. *RNA Biol*, 2019, 16(11): 1592-1603. DOI:10.1080/15476286.2019.1649585.
- [27] CLAESSEON-WELSH L, WELSH M. VEGFA and tumour angiogenesis[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(2): 114-127. DOI:10.1111/joim.12019.
- [28] ZHONG Z Y, HUANG M G, LV M, et al. Circular RNA MYLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 305-317. DOI:10.1016/j.canlet.2017.06.027.
- [29] LU J, WANG Y H, YOON C, et al. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 38-48. DOI:10.1016/j.canlet.2019.11.038.
- [30] LI Y W, ZHENG F X, XIAO X Y, et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(9): 1646-1659. DOI:10.15252/embr.201643581.
- [31] LI J, LI Z H, JIANG P, et al. Circular RNA IARS (circ-IARS) secreted by pancreatic cancer cells and located within exosomes regulates endothelial monolayer permeability to promote tumor metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 1-16. DOI: 10.1186/s13046-018-0822-3.
- [32] FRANCO R, SCHONEVELD O, GEORGAKILAS A G, et al. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2008, 266(1): 6-11. DOI:10.1016/j.canlet.2008.02.026.
- [33] KULIS M, ESTELLER M. DNA methylation and cancer[J]. *Adv Genet*, 2010, 70: 27-56. DOI:10.1016/b978-0-12-380866-0.60002-2.
- [34] FERREIRA H J, DAVALOS V, DE MOURA M C, et al. Circular RNA CpG island hypermethylation-associated silencing in human cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(49): 29208-29219. DOI: 10.18632/oncotarget.25673.
- [35] CHEN N, ZHAO G, YAN X, et al. A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1[J]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 218. DOI:10.1186/s13059-018-1594-y.
- [36] MASHOURI L, YOUSEFI H, AREF A R, et al. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 75. DOI:10.1186/s12943-019-0991-5.
- [37] LI Z, YANFANG W, LI J, et al. Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR-338/MACCC1/MET pathway in pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 432: 237-250. DOI:10.1016/j.canlet.2018.04.035.
- [38] HUANG X Y, HUANG Z L, HUANG J, et al. Exosomal circRNA-100338 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via enhancing invasiveness and angiogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 1-16. DOI:10.1186/s13046-020-1529-9.

[收稿日期] 2020-03-28

[修回日期] 2020-10-10

[本文编辑] 黄静怡