

环状RNA与肿瘤的研究进展

闫宁宁, 徐迎春, 张凤春

背景资料

环状RNA是一种新型RNA, 具有闭合环状结构, 广泛存在于真核转录组中。特有的环状结构赋予其对核酸酶不敏感的特性, 结构较线性RNA稳定, 且具有组织表达特异性, 这些特点使其成为RNA领域研究的新热点, 其在多种疾病中发挥重要作用。

闫宁宁, 张凤春, 上海交通大学医学院附属苏州九龙医院 肿瘤科 江苏省苏州市 215021

闫宁宁, 张凤春, 上海交通大学医学院附属瑞金医院 肿瘤科 上海市 200025

徐迎春, 上海交通大学医学院附属仁济医院 肿瘤科 上海市 200127

闫宁宁, 肿瘤学博士, 主要从事乳腺癌干细胞方面研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81172522, 81301858
苏州市科技局科研基金资助项目, No. SYS201404

作者贡献分布: 本文由闫宁宁完成; 张凤春与徐迎春审核。

通讯作者: 张凤春, 教授, 主任医师, 215021, 江苏省苏州市万盛街118号, 上海交通大学医学院附属苏州九龙医院肿瘤科。
fczhang2004@163.com
电话: 0512-62629133

收稿日期: 2015-10-03
修回日期: 2015-10-31
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Circular RNAs and tumors

Ning-Ning Yan, Ying-Chun Xu, Feng-Chun Zhang

Ning-Ning Yan, Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Kowloon Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China

Ning-Ning Yan, Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Ying-Chun Xu, Department of Oncology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81172522 and 81301858; Research Fund of Suzhou Science and Technology Bureau, No. SYS201404

Correspondence to: Feng-Chun Zhang, Professor, Chief

Physician, Department of Oncology, Kowloon Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 118 Wansheng Street, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China. fczhang2004@163.com

Received: 2015-10-03
Revised: 2015-10-31
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a novel type of RNA that differ from linear RNAs; they have the ability to regulate gene expression and are found to be diverse in various cell types. circRNAs mostly originate from exons or introns, are generated by back splicing or lariat introns, and are evolutionally conserved, stable and tissue specific. These properties confer them different functions, such as microRNA sponge, regulating splicing and expression, and modifying the expression of parental genes. In this paper, we will review the diversities and properties of circRNAs, their roles in cancer, and their effects in cancer targeted therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circular RNAs; Back splicing; MicroRNA sponge; Circular RNA-microRNA axis; Anti-tumor effects

Yan NN, Xu YC, Zhang FC. Circular RNAs and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(35): 5670-5676
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5670.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5670>

摘要

环状RNA(circular RNAs, circRNAs)是一种

同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

不同于线性RNA的新型RNA, 广泛存在于各种细胞中, 且具有基因表达调控作用的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA). circRNA主要来源于内含子或外显子, 通过反向拼接或套索内含子的方式产生, 具有进化上保守、结构稳定以及组织表达特异性等特征, 这些特征赋予circRNA不同的功能, 例如, 作为microRNA(miRNA)海绵, 调节转录拼接, 调控亲代基因转录等等. 在此, 本文将对circRNA的种类、特征、功能、circRNA在肿瘤中的作用及其对肿瘤靶向治疗的影响作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 环状RNA; 反向拼接; MicroRNA海绵; 环状RNA-miRNA轴; 抗肿瘤效应

核心提示: 环状RNA是一种新型RNA, 其生物学特性赋予其独特的功能. 本文阐述了其与肿瘤的关系, 解释了其在肿瘤相关microRNA、信号传导通路以及肿瘤治疗的关系, 为肿瘤的治疗提供了一个新的方向.

闫宁宁, 徐迎春, 张凤春. 环状RNA与肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5670-5676 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5670.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i35.5670>

0 引言

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类新近发现的内源性非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 是最近RNA领域的最新的研究热点. 与含有5'帽状结构与3'腺苷酸尾的线性RNA不同, circRNA形成特殊的共价闭环状结构, 既没有5'-3'极性, 亦无多聚腺苷酸尾^[1]. 早在20世纪70年代, circRNA即在RNA病毒中被发现^[2], 但在过去30年间, 仅有少部分circRNA被确认^[3-9]. 而且由于表达水平低, 他们一度被认为是异常RNA拼接的副产品, 并未引起科学界的关注. 然而随着生物信息技术及测序技术的迅速发展, circRNA这种古老且具有保守特征分子的面纱正在被逐渐揭开^[10]. Salzman等^[11]发现了大量与人类基因表达密切相关的circRNA. Jeck等^[12]也在人类成纤维细胞中成功检测出多达25000余种circRNA. 此外, Memczak等^[13]亦从测序数据中成功鉴定了1980余种circRNA. 随着circRNA的不断发现, 他们的功能被重新认

识, 研究^[13]发现circRNA在人体中发挥着巨大的基因调节功能. 除此之外, circRNA可能在肿瘤诊断与靶向治疗中亦发挥重要作用, 本文将对circRNA的种类、产生、特点、功能以及与肿瘤的关系做一简要综述.

1 circRNA简介

1.1 circRNA种类 circRNA表达水平低, 最初被认为是剪接体介导的拼接错误产生的副产品^[14]或逃逸内含子套索的中间产物^[15,16]. 因此, 科学家们并未广泛关注circRNA, 且认为circRNA在生理过程中并不起主要作用. 直到2010年, 关于circRNA的研究仍然少之又少, circRNA也鲜有发现. 然而, 随着高通量测序技术的发展和计算分析技术的发展, 从原核生物到真核生物以及人类, 成千上万的circRNA被发现^[11-13,17-19]. 某些circRNA的表达水平甚至高于其同基因的线性RNA转录水平^[12].

1.2 circRNA的形成 circRNA的形成方式可主要归结为两大类: (1)外显子环化(exon circularization); (2)内含子环化(intron circularization). Jeck等^[12]提出, 外显子环化circRNA有两种不同的形成模型: (1)套索驱动环化(lariat-driven circularization); 套索驱动环化与外显子跳读(exon-skipping)有关, 供体外显子的3'剪接体与受体外显子的5'剪接体共价结合, 即套索驱动环化是通过外显子剪接供体与受体共价结合, 然后剪除内含子形成circRNA; (2)内含子配对驱动环化(intron-pairing-driven circularization). 通过两个内含子碱基配对环化, 接着切除内含子, 然后形成circRNA. Jeck等^[12]发现这两种环化模型有一个共同特点, 即均包含互补性的ALU重复序列的长侧翼内含子. Zhang等^[17]利用特异性核酶富集circRNA, 采用全新计算方法, 首次证明内含子RNA互补序列介导的外显子环化, 外显子环化须借助于两侧的互补内含子序列, 为内含子配对环化模型提供了有力支撑; 而且还发现不同区域的内含子竞争性互补配对, 可以产生线性RNA或circRNA. 此外, 人类基因组内含子区域存在着大量互补序列, 这些互补序列的配对也可以产生多个circRNA, 这种现象称为可变环化. Zhang等^[17]提出的内含子自身环化产生ciRNA(circular intron RNA)模型, 也提示circRNA可来源于内含子. 另外, 有研究^[20]发现, RNA结合蛋白(RNA binding

■ 研究前沿

环状RNA研究尚处于探索阶段, 尤其是在肿瘤中作用, 在不同的肿瘤细胞系其作用不同, 而且机制尚不明确, 需要大量的研究来解释其在肿瘤中的具体作用及其机制.

■ 相关报道

Li等表明环状RNA ITCH可通过Wnt/ β catenin通路抑制食管鳞状细胞癌, 该团队通过分析684例肿瘤组织及相关正常组织中环状ITCH与食管鳞癌的关系, 进一步研究其发挥作用的机制, 得出环状ITCH可通过Wnt/ β catenin通路发挥抑制食管鳞癌的效应。

protein, RBP)通过相互作用在侧翼内含子间形成RBP桥, 从而使拼接供体与受体接近形成circRNA。

1.3 circRNA的特征 根据已有文献报道, circRNA具有以下显著特点: (1)与线性RNA不同, circRNA形成共价环状结构, 因此不易于被核酸外切酶降解, 比线性RNA更稳定^[21]; (2)种类繁多^[20], 而且有些circRNA高于其相应的线性RNA 10倍之多; (3)circRNA主要由外显子构成, 少部分由内含子环化形成; (4)一些circRNA富含microRNA(miRNA)反应元件(microRNA response element, MRE), 可扮演竞争性内源RNA(competing endogenous RNA)角色, 可与miRNA结合, 在细胞内发挥miRNA海绵的作用, 抑制miRNA发挥功能从而调节基因表达水平^[22]; (5)显示出一定的组织、时序特异性^[11,13,19]; (6)大多数circRNA为内源性ncRNA, 仅有部分外源性circRNA是可以翻译表达的, 例如丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)与含有内部核糖体进入位点序列(internal ribosome entry site, IRES)的工程circRNA^[23,24]; (7)不同物质间进化上保守^[12,25]。这些特点显示circRNA在转录水平与转录后水平可能发挥着重要作用, 可作为疾病诊断的理想标志物。

1.4 circRNA的功能

1.4.1 circRNA作为ceRNA或miRNA海绵: ceRNA含有miRNA应答元件(microRNA response element, MRE), 可通过MRE竞争性结合miRNA^[26]。因此, ceRNA可以影响miRNA调节基因表达的功能。近来, 越来越多的研究^[22,27,28]表明circRNA可发挥miRNA海绵或ceRNA的作用。例如, 研究^[29]显示, 外显子来源的circRNA ciRS-7/CDR1as(miR-7或CDR1的环状RNA海绵)与性别决定域Y(sex determination region Y, SRY)可以结合miRNA, 而且可逃脱降解, 使得他们成为很好的ceRNA替代者。Hansen等^[22]发现脑降解相关蛋白1(cerebellar degeneration-related protein 1, CDR1)可翻译产生一个名为反义脑降解相关蛋白1的自然环化转录子(cerebellar degeneration-related protein 1 transcript, CDR1as)。CDR1as可与miRNA结合, 并且可由miR-671(microRNA-671)降解^[30]。研究证实miR-671可与CDR1as完全互补并引起其降解。随后研究证实CDR1as包含有70多个miR-7结合位点, 并与大量阿格蛋白(argonaute,

AGO)结合。值得注意的是, 这些结合位点间的互补性可使CDR1as免于降解以及与miR-7结合, 而且CDR1as沉默或者miR671过表达都可引起miR-7靶基因表达降低^[22]。此外, CDR1as在神经组织中高表达, Memczak等^[13]研究斑马鱼发现, 使斑马鱼胚胎高表达CDR1as, 沉默CDR1, 结果发现斑马鱼中脑体积减小, 同时模拟miR-7功能缺失, 进而引起了中脑形态缺陷, 充分证明CDR1as对miR-7的海绵作用。鼠SRY基因为哺乳动物性别决定基因, 并可自身环化产生睾丸特异性环状转录子^[7]。产生的环状转录子为单外显子circRNA, 含有16个miR-138结合位点, 可在共转染circRNA SRY表达载体与pJEBB-138的HEK293细胞中与AGO2蛋白共沉淀。这些数据充分表明circRNA可作为miR-138海绵^[22]。

然而, 一些研究显示, 哺乳动物细胞中很少circRNA含有超过10个的miRNA结合位点, 且许多外显子来源circRNA仅含有少量miRNA结合位点^[29]。Guo等^[18]也发现, 极少circRNA显示出miRNA海绵作用。不过, Li等^[27]研究发现circ-ITCH可作为miR-7、miR-17和miR-30海绵。因此circRNA海绵是否是一种普遍现象以及circRNA、miRNA与ceRNA三者之间的平衡仍有待阐明。

1.4.2 调控选择性拼接与基因转录: 先前研究已经表明, circRNA与旁路拼接和基因转录的调节有关。例如, Ashwal-Fluss等^[31]发现环状Mbl是由拼接因子MBL的第二个外显子通过与典型前体mRNA竞争形成。环状Mbl侧翼内含子与其本身都含有保守的MBL结合位点, 可与MBL特异性结合。而且MBL的修饰水平显著的影响环状Mbl的形成, 并且该效应依赖于侧翼内含子序列的MBL结合位点。这些发现表明一般拼接因子(例如MBL)可能会影响选择性拼接, 而选择性拼接正是调节circRNA生成与典型RNA生成平衡的主要方式。而且, Chao等^[32]注意到, 鼠甲酸精基因(formin, Fmn)可通过反向拼接产生circRNA。值得注意的是, 该circRNA含有mRNA捕获作用的翻译起始位点, 并留下一个非编码转录子从而降低Fmn蛋白的表达。此外, Jeck等^[29]发现, 在人类成纤维细胞中, 许多外显子来源circRNA都含有翻译起始位点。这些发现表明circRNA可通过隔离翻译起始位点的方式发挥mRNA捕获作用从而

调节蛋白表达。

1.4.3 调节亲代基因表达: 最近的研究显示circRNA可以调节亲代基因表达。例如, Zhang等^[33]发现circRNA的形成依赖于关键的侧翼RNA元件, 这些RNA元件对于内含子套索环化逃逸脱支酶分离至关重要。这些circRNA几乎没有miRNA靶点富集, 表明他们的功能具有独特性。研究^[17]表明, 一些circRNA细胞核内含量丰富, 通过与聚合酶II相互作用以顺势反应方式调控宿主转录活性。接着, 科学家们又陆续在人类细胞中发现了另外一种可与聚合酶II相互作用的circRNA, 这种环状RNA叫做EIciRNAs。EIciRNAs(例如circEIF3J, circPIAP2)主要定位于核内, 可与小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoproteins, snRNPs)相互作用以顺势反应方式调控亲代基因的转录^[19]。与之类似, Li等^[27]发现cir-ITCH及ITCH 3'端未翻译器共有miRNA结合位点; 进一步研究发现, cir-ITCH与miR-7、miR-17和miR-214相互作用可上调ITCH表达水平。总之, 可以推测外显子来源的circRNA在细胞质内发挥调节作用, 而内含子来源的circRNA(如ciRNA、EIciRNA)则在细胞核内发挥转录调节作用。

1.4.4 其他可能的功能: 一般情况下, 很少有circRNA可翻译成蛋白质。然而, 研究者报道, 一些人工合成的在蛋白起始密码子上游插入了IRES(内部核糖体插入位点序列)的circRNA可在体外^[34]或体内^[35]翻译。与之类似, Perriman等^[24]发现含有GFP开放阅读框的工程circRNA可在大肠杆菌内指导GFP表达。有趣的是, 截至目前, 仅有一个天然形成的circRNA可以在真核细胞内编码蛋白质, 即HDV, HDV是HBV的一种卫星病毒^[5]。HDV与HBV病毒颗粒共同包埋产生同一种蛋白, 这在病理学是一种独特现象, 然而翻译规律却不典型, 这很可能与特殊的病毒媒介有关^[36,37]。然而, 至今没有证据表明天然形成的circRNA可以翻译蛋白质^[11,12]。此外, 科学家也报道了circRNA可能的其他功能^[38,39]。例如, circRNA可作为RBP海绵, 即MBL与cirMbl的直接相互作用^[31], 或作为RBP工厂的装配或变构调节。另外, circRNA亦可直接通过局部碱基配对靶向mRNA。一些circRNA甚至可以作为翻译模板, 研究发现, 合成circRNA可以高效的翻译

蛋白质。这些发现表明仍需要深入的研究来进一步阐释circRNA的新功能。

2 circRNA与肿瘤

2.1 circRNA与癌症相关miRNA circRNA是以miRNA为靶点的观点起初是由Hansen提出^[22]。近来发现circRNA在微调miRNA介导的基因表达调控方面发挥着重要作用, circRNA通过隔离miRNA发挥基因表达调控作用。紧接着, Ghosal等^[40]进行了基因聚类分析(GO), 分析了miRNA-circRNA相互作用相关疾病的蛋白编码基因位点来检测与特殊生理过程相关的基因富集。结果在90余种疾病中发现了mRNA基因富集, 其中有22个基因与光刺激有关, 43个与乳腺癌细胞周期相关的基因, 另有194个基因与宫颈癌相关, 68个与胃癌相关。此外, 还有12个与口腔癌DNA损失刺激相关基因。这是第1篇关于circRNA与癌症的综合数据分析, 然而, circRNA-miRNA的关系仍需要更多的生物学证据。

2.2 circRNA-miRNA轴调控癌症信号通路 如前述, CDR1as可通过与miR-7结合间接调控miR-7靶基因的表达, CDR1as/miR-7可通过多种信号通路影响肿瘤的发生发展^[41]。研究^[42]表明, miR-7直接参与并引起肿瘤相关通路致癌因子表达下调的蛋白有: 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)^[42]、IRS-2^[42]、癌基因*Raf1*^[43]、活化的P21蛋白激酶1(P21-activated kinase-1, Pak1)^[44]、激活态CDC42激酶1(activated CDC42 kinase 1, Ack1)^[45]、蛋白酶体激活因子PA28 γ ^[46]、核转录因子1YY1^[47]、胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF1R)^[48]、磷脂酰肌醇-3激酶催化亚基 δ (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit δ , PIK3CD)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)^[49], 表明miR-7起抑制肿瘤生长的作用。此外, miR-7可通过靶向抑制IGF1R^[48,50]和黏附灶激酶(focal adhesion kinase, FAK)^[51,52]上调钙黏素(E-Cadherin)表达水平, 从而降低上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT), 减少锚定依赖性生长, 抑制肿瘤转移。

虽然大量研究证实miR-7在肿瘤中发挥

■创新盘点

本文对环状RNA的种类、特征、功能等进行综述, 重点阐述其在肿瘤中的作用, 对其与肿瘤的关系及新的肿瘤治疗方法提供一些启示。

应用要点

本文可对研究环状RNA与肿瘤相关信号通路以及肿瘤治疗提供一定的借鉴。

抑癌作用, 但是也有研究报道miR-7发挥相反效应。例如, Chou等^[53]发现肺癌的不良预后与miR-7过表达有关, 该研究团队用小鼠实验证实, 将表达miR-7的CL1-5细胞注入裸鼠体内, 裸鼠肿瘤体积明显增加, 且生存时间明显降低, 进一步研究^[54]表明, 抑制miR-7表达可导致人癌细胞增殖降低, 凋亡增加, 表明miR-7高表达并不一定抑制肿瘤发生的有利因素。总之, miR-7在肿瘤发生中的功能仍须进一步研究证实。

人ciRS-7在细胞中高表达, 其以miR-7依赖方式与AGO蛋白相互作用。尽管circRNA可耐受miRNA降解, 但circRNA可明显抑制miR-7活性, 从而上调miR-7靶基因的表达^[22]。考虑到ciRS-7与miR-7在脑组织中高表达, miR-7引起的大量的RNA诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complexes, RISC)将与circRNA结合。而频繁ciRS-7/miR-7相互作用将影响RISC在细胞内的含量, 因此, miR-7/ciRS-7高表达组织中miRNA与miRNA调节活动将不活跃^[41]。总之, miR-7与ciRS-7密切相关, 而且miR-7/miR-671/ciRS-7微调节轴可能在肿瘤生理过程中发挥重要作用。

2.3 circRNA与肿瘤治疗 circRNA有望成为抗肿瘤靶向治疗的潜在靶点。与传统的仅含有一个microRNA应答元件(miRNA response element, MRE)的线性miRNA海绵相比, circRNA海绵多含有数个MREs。在恶性黑色素瘤细胞系中, circRNA海绵表现出了优于线性海绵的抗癌效果。作为一种替代表达线性海绵的选择, 表达circRNA海绵提供了一种产生持久海绵效应的方法^[55]。环状海绵或许是细胞内最佳的抑制miRNA活性的方式。由于circRNA含有更多的miRNA结合位点, 因此其比典型miRNA抑制剂更有效。随着天然环化circRNA对miRNA管理的发现, RNA环或许是更合适的miRNA抑制剂载体, 这或许可成为第二代miRNA抑制剂^[56]。这些合成circRNA抑制剂或许将成为未来的治疗靶点, 并可能成为治疗癌症的新方法。

3 结论

随着越来越多的circRNA被发现, 其功能也越来越被科学家关注。circRNA的功能及其机制是多样化的, circRNA可以影响生命过程, 可作

为疾病诊断标志, 其在肿瘤方面的作用也倍受关注。然而与RNA家族其他成员相比, circRNA仍需深入研究来解读其功能及其作用机制。目前的研究多侧重于其形成机制, 而对其在疾病发生发展过程中的分子机制的认识还很有限。然而相信随着生物技术的发展, 会有越来越多的circRNA被发现和阐释, 其在肿瘤等疾病中的作用的神秘面纱也会逐渐揭开。

4 参考文献

- Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis. *RNA Biol* 2015; 12: 381-388 [PMID: 25746834 DOI: 10.1080/15476286.2015.1020271]
- Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269]
- Hsu MT, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells. *Nature* 1979; 280: 339-340 [PMID: 460409]
- Arnberg AC, Van Ommen GJ, Grivell LA, Van Bruggen EF, Borst P. Some yeast mitochondrial RNAs are circular. *Cell* 1980; 19: 313-319 [PMID: 6986989]
- Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA. *Nature* 1986; 323: 558-560 [PMID: 2429192 DOI: 10.1038/323558a0]
- Nigro JM, Cho KR, Fearon ER, Kern SE, Ruppert JM, Oliner JD, Kinzler KW, Vogelstein B. Scrambled exons. *Cell* 1991; 64: 607-613 [PMID: 1991322]
- Capel B, Swain A, Nicolis S, Hacker A, Walter M, Koopman P, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell* 1993; 73: 1019-1030 [PMID: 7684656]
- Zaphiropoulos PG. Circular RNAs from transcripts of the rat cytochrome P450 2C24 gene: correlation with exon skipping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 6536-6541 [PMID: 8692851]
- Pasman Z, Been MD, Garcia-Blanco MA. Exon circularization in mammalian nuclear extracts. *RNA* 1996; 2: 603-610 [PMID: 8718689]
- Wang PL, Bao Y, Yee MC, Barrett SP, Hogan GJ, Olsen MN, Dinneny JR, Brown PO, Salzman J. Circular RNA is expressed across the eukaryotic tree of life. *PLoS One* 2014; 9: e90859 [PMID: 24609083 DOI: 10.1371/journal.pone.0090859]
- Salzman J, Gawad C, Wang PL, Lacayo N, Brown PO. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One* 2012; 7: e30733 [PMID: 22319583 DOI: 10.1371/journal.pone.0030733]
- Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID: 23751100 DOI: 10.1371/journal.pone.0030733]

- 23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]
- 13 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]
- 14 Cocquerelle C, Mascres B, Hétiuin D, Bailleur B. Mis-splicing yields circular RNA molecules. *FASEB J* 1993; 7: 155-160 [PMID: 7678559]
- 15 Kopczynski CC, Muskavitch MA. Introns excised from the Delta primary transcript are localized near sites of Delta transcription. *J Cell Biol* 1992; 119: 503-512 [PMID: 1383233]
- 16 Qian L, Vu MN, Carter M, Wilkinson MF. A spliced intron accumulates as a lariat in the nucleus of T cells. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 5345-5350 [PMID: 1437551]
- 17 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
- 18 Guo JU, Agarwal V, Guo H, Bartel DP. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol* 2014; 15: 409 [PMID: 25070500 DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z]
- 19 Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
- 20 Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function. *RNA* 2014; 20: 1829-1842 [PMID: 25404635 DOI: 10.1261/rna.047126.114]
- 21 Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 9331-9342 [PMID: 24865493 DOI: 10.3390/ijms15069331]
- 22 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
- 23 Chen CY, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs. *Science* 1995; 268: 415-417 [PMID: 7536344]
- 24 Perriman R, Ares M. Circular mRNA can direct translation of extremely long repeating-sequence proteins in vivo. *RNA* 1998; 4: 1047-1054 [PMID: 9740124]
- 25 Salzman J, Chen RE, Olsen MN, Wang PL, Brown PO. Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003777 [PMID: 24039610 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003777]
- 26 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett* 2013; 339: 159-166 [PMID: 23791884 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013]
- 27 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389]
- 28 Taulli R, Loretelli C, Pandolfi PP. From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: a tale of cross-talk and competition. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20: 541-543 [PMID: 23649362 DOI: 10.1038/nsmb.2580]
- 29 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]
- 30 Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, Kjems J. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J* 2011; 30: 4414-4422 [PMID: 21964070 DOI: 10.1038/emboj.2011.359]
- 31 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2014; 56: 55-66 [PMID: 25242144 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019]
- 32 Chao CW, Chan DC, Kuo A, Leder P. The mouse formin (Fmn) gene: abundant circular RNA transcripts and gene-targeted deletion analysis. *Mol Med* 1998; 4: 614-628 [PMID: 9848078]
- 33 Zhang Y, Yang L, Chen LL. Life without A tail: new formats of long noncoding RNAs. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 338-349 [PMID: 24513732 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.10.009]
- 34 Thomas LF, Sætrom P. Circular RNAs are depleted of polymorphisms at microRNA binding sites. *Bioinformatics* 2014; 30: 2243-2246 [PMID: 24764460 DOI: 10.1093/bioinformatics/btu257]
- 35 Wang Y, Wang Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs. *RNA* 2015; 21: 172-179 [PMID: 25449546 DOI: 10.1261/rna.048272.114]
- 36 Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013; 5: 666-675 [PMID: 24409335 DOI: 10.4254/wjh.v5.i12.666]
- 37 Alves C, Branco C, Cunha C. Hepatitis delta virus: a peculiar virus. *Adv Virol* 2013; 2013: 560105 [PMID: 24198831 DOI: 10.1155/2013/560105]
- 38 Hentze MW, Preiss T. Circular RNAs: splicing's enigma variations. *EMBO J* 2013; 32: 923-925 [PMID: 23463100 DOI: 10.1038/emboj.2013.53]
- 39 Wilusz JE, Sharp PA. Molecular biology. A circuitous route to noncoding RNA. *Science* 2013; 340: 440-441 [PMID: 23620042 DOI: 10.1126/science.1238522]
- 40 Ghosal S, Das S, Sen R, Basak P, Chakrabarti J. Circ2Traits: a comprehensive database for circular RNA potentially associated with disease and traits. *Front Genet* 2013; 4: 283 [PMID: 24339831 DOI: 10.3389/fgene.2013.00283]
- 41 Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 5609-5612 [PMID: 24014594 DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-1568]
- 42 Kefas B, Godlewski J, Comeau L, Li Y, Abounader R, Hawkinson M, Lee J, Fine H, Chiocca EA, Lawler S, Purow B. microRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt

■名词解释

非编码RNA: 指不编码蛋白质的RNA. 特点是从基因组上转录而来, 但不翻译蛋白, 在RNA水平上发挥生物学功能.

同行评价

本文综述了circRNA与肿瘤发病机制的研究进展, 有望成为肿瘤治疗的新靶点, 对下一步研究的方向具有指导作用.

- pathway and is down-regulated in glioblastoma. *Cancer Res* 2008; 68: 3566-3572 [PMID: 18483236 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-6639]
- 43 Webster RJ, Giles KM, Price KJ, Zhang PM, Mattick JS, Leedman PJ. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling in human cancer cells by microRNA-7. *J Biol Chem* 2009; 284: 5731-5741 [PMID: 19073608 DOI: 10.1074/jbc.M804280200]
- 44 Reddy SD, Ohshiro K, Rayala SK, Kumar R. MicroRNA-7, a homeobox D10 target, inhibits p21-activated kinase 1 and regulates its functions. *Cancer Res* 2008; 68: 8195-8200 [PMID: 18922890 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-2103]
- 45 Saydam O, Senol O, Würdinger T, Mizrak A, Ozdenler GB, Stemmer-Rachamimov AO, Yi M, Stephens RM, Krichevsky AM, Saydam N, Brenner GJ, Breakefield XO. miRNA-7 attenuation in Schwannoma tumors stimulates growth by upregulating three oncogenic signaling pathways. *Cancer Res* 2011; 71: 852-861 [PMID: 21156648 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1219]
- 46 Xiong S, Zheng Y, Jiang P, Liu R, Liu X, Qian J, Gu J, Chang L, Ge D, Chu Y. PA28gamma emerges as a novel functional target of tumour suppressor microRNA-7 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 353-362 [PMID: 24281003 DOI: 10.1038/bjc.2013.728]
- 47 Zhang N, Li X, Wu CW, Dong Y, Cai M, Mok MT, Wang H, Chen J, Ng SS, Chen M, Sung JJ, Yu J. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 5078-5088 [PMID: 23208495 DOI: 10.1038/onc.2012.526]
- 48 Zhao X, Dou W, He L, Liang S, Tie J, Liu C, Li T, Lu Y, Mo P, Shi Y, Wu K, Nie Y, Fan D. MicroRNA-7 functions as an anti-metastatic microRNA in gastric cancer by targeting insulin-like growth factor-1 receptor. *Oncogene* 2013; 32: 1363-1372 [PMID: 22614005 DOI: 10.1038/onc.2012.156]
- 49 Fang Y, Xue JL, Shen Q, Chen J, Tian L. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1852-1862 [PMID: 22234835 DOI: 10.1002/hep.25576]
- 50 Jiang L, Liu X, Chen Z, Jin Y, Heidbreder CE, Kolokythas A, Wang A, Dai Y, Zhou X. MicroRNA-7 targets IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor) in tongue squamous cell carcinoma cells. *Biochem J* 2010; 432: 199-205 [PMID: 20819078 DOI: 10.1042/bj20100859]
- 51 Kong X, Li G, Yuan Y, He Y, Wu X, Zhang W, Wu Z, Chen T, Wu W, Lobie PE, Zhu T. MicroRNA-7 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer cells via targeting FAK expression. *PLoS One* 2012; 7: e41523 [PMID: 22876288 DOI: 10.1371/journal.pone.0041523]
- 52 Wu DG, Wang YY, Fan LG, Luo H, Han B, Sun LH, Wang XF, Zhang JX, Cao L, Wang XR, You YP, Liu N. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 2616-2621 [PMID: 22040413]
- 53 Chou YT, Lin HH, Lien YC, Wang YH, Hong CF, Kao YR, Lin SC, Chang YC, Lin SY, Chen SJ, Chen HC, Yeh SD, Wu CW. EGFR promotes lung tumorigenesis by activating miR-7 through a Ras/ERK/Myc pathway that targets the Ets2 transcriptional repressor ERF. *Cancer Res* 2010; 70: 8822-8831 [PMID: 20978205 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-0638]
- 54 Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 1290-1297 [PMID: 15741182 DOI: 10.1093/nar/gki200]
- 55 Tay FC, Lim JK, Zhu H, Hin LC, Wang S. Using artificial microRNA sponges to achieve microRNA loss-of-function in cancer cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 117-127 [PMID: 24859534 DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.010]
- 56 Bak RO, Hollensen AK, Mikkelsen JG. Managing microRNAs with vector-encoded decoy-type inhibitors. *Mol Ther* 2013; 21: 1478-1485 [PMID: 23752312 DOI: 10.1038/mt.2013.113]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

