

环状 RNA 与肿瘤：生物标志物和主要调节因子

陈杰^{1,2}, 马承贤¹, 何侠^{1,2}, 尹丽¹

(1. 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏南京 210009; 2. 徐州医科大学, 江苏徐州 221000)

摘要: 环状 RNA (circRNA) 是一类新近发现的调节 RNA, 具有结构稳定、高度保守及组织特异表达等性质, 其长度大小不一, 常见数十到数千碱基对。研究显示, circRNA 可作为肿瘤基因表达的主要调节因子, 常见的作用方式是充当分子海绵吸附微小 RNAs (miRNAs) 来调节基因的表达, 还可以通过直接调节转录和干扰剪接机制来发挥作用, 因而与肿瘤的发生发展关系十分密切。虽然与线性对应物相比丰度较低, 但它们通常以组织和发育阶段特异性的方式表达, 加上共价闭环结构对 RNA 酶活性的显著抗性, 这使得 circRNA 作为肿瘤和其他疾病的新型生物标志物显示出巨大的应用前景。全文就 circRNA 形成机制、功能以及与肿瘤的相关性进行综述。

主题词: 环状 RNA; 生物标志物; 非编码 RNA; 肿瘤

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0234-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B014

Circular RNA and Cancer: Biomarkers and Master Regulators

CHEN Jie^{1,2}, MA Cheng-xian¹, HE Xia^{1,2}, YIN Li¹

(1. Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research & The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; 2. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract: Circular RNA (circRNA) is a novel class of regulatory RNA, with the characteristics of stable structure, highly conservative property and tissue-specific expression. The length varies from tens to thousands of base pairs. Studies have shown that circRNA can be used as a major regulator of tumor gene expression. A common mode of mechanism is to act as a molecular sponge to adsorb microRNAs (miRNAs) to regulate gene expression. They have also been demonstrated to function via direct modulation of transcription, and by interfering with splicing mechanisms. Therefore, it is closely associated with tumorigenesis. Although generally expressed in low abundance when compared to their linear counterparts, they are often expressed in a tissue and developmental stage specific manner. Coupled with their remarkable resistance to RNase activity due to a covalent closed cyclic structure, circRNA shows great promise as novel biomarkers of cancer and other diseases. This paper reviews their synthesis, function, and association with cancer.

Subject words: circular RNA; biomarkers; Non-coding RNA; cancer

1976 年, Sanger 等发现一些 RNA 植物病毒对磷酸二酯酶有抗性, 首次鉴定出共价连锁的 RNA 同种型, 其结构由一个以上外显子构成的环形非编码

RNA^[1]。随着检测技术的不断进步, 越来越多的 circRNA 被检测出来, 但环状 RNA (circular RNA, circRNA) 生物学功能一直被认为有限。随着下一代 RNA 测序技术的飞跃发展, 这种观点得到了改变。Salzman 及其同事在小儿急性淋巴细胞白血病样本进行了第一次 circRNA 的 RNA 测序研究^[2]。他们发现, 丰富的 circRNA 不仅存在这些肿瘤样本中, 许多其他组织类型和细胞中也广泛存在; 并且在某些情况下, 它们的表达甚至高于它们对应的线性 RNA^[3]。

基金项目: 国家自然科学基金(81702685, 81672989); 博士后基金鼻咽癌(2018M632266); 江苏省卫生计生委科研课题(BJ16029)

通信作者: 何侠, 科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号(210009); E-mail: hexiabm@163.com;

尹丽, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号(210009); E-mail: yinli_2012@126.com

收稿日期: 2019-06-10; **修回日期:** 2019-07-19

在构成上 circRNA 缺乏游离 5' 或 3' 末端, 相对稳定, 对核糖核酸酶(RNase)和其他核酸外切酶具有明显抗性。因此, 与线性 RNA 相比, circRNA 具有更长的半衰期(>48h)^[4]。circRNA 特性和目前的研究表明其可以作为基因表达的主要调节因子, 且有潜力作为癌症和其他疾病的新型生物标志物。

1 circRNA 生物发生

产生 circRNA 的供体转录物来源有很多种, 包括外显子、内含子、外显子和内含子、或基因间区域。内含子或外显子-内含子形成 circRNA 主要定位于细胞核, 而由外显子形成的主要定位于细胞质中。大多数 circRNA 由依赖 RNA 聚合酶 II (Pol II) 编码基因产生。与线性 RNA 不同, 它们不是通过正常剪接模式的产生的, 而是由外显子背向剪接产生, 上游 3' 端通过连接位点处的磷酸二酯键共价连接下游 5' 端剪接位点来产生闭合的环状 RNA 转录物^[3,5]。

1.1 内含子配对驱动环化

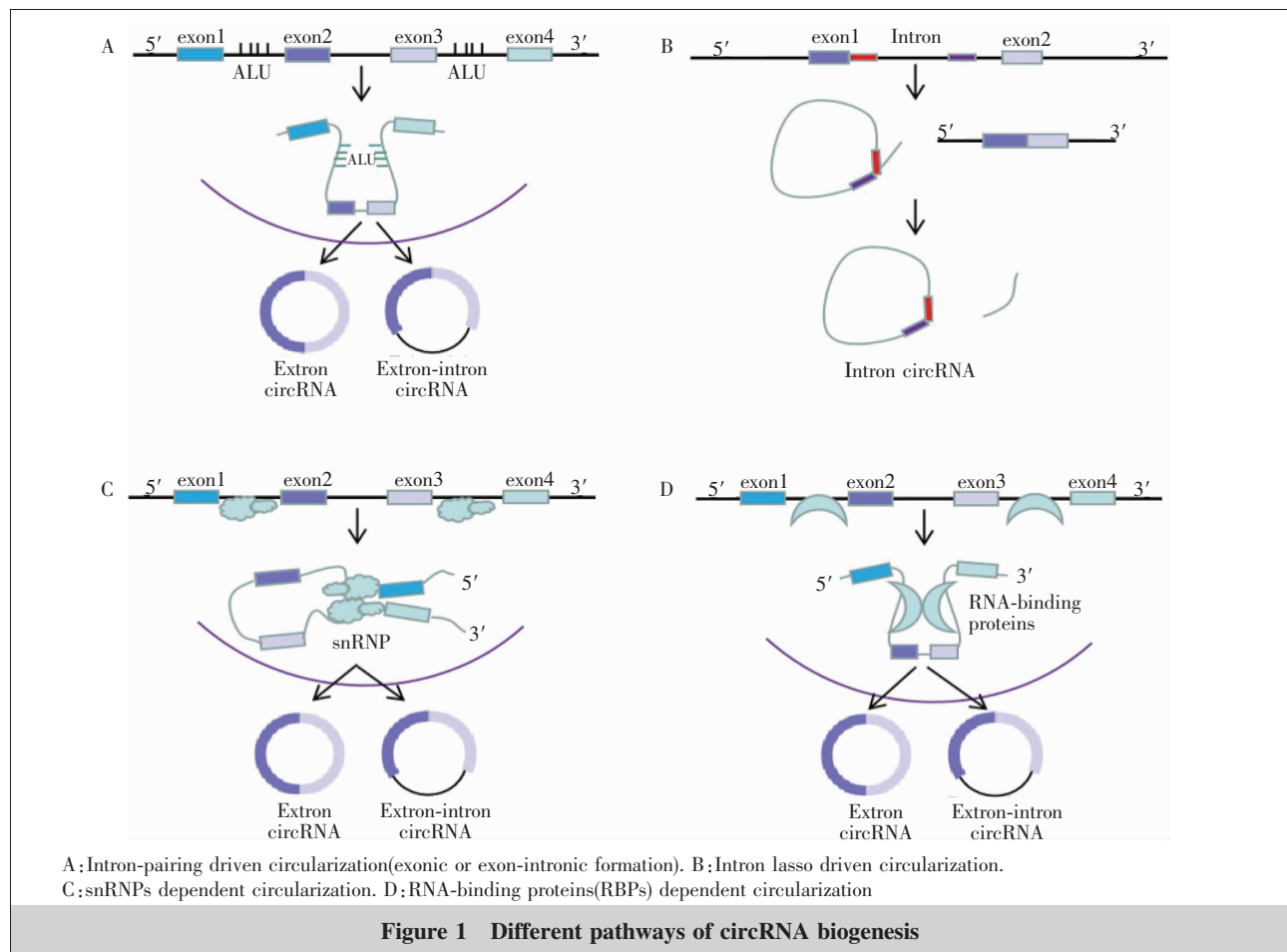
对于大多数外显子和外显子-内含子 circRNA 来说内含子配对环化是最常见的成环机制。成环前的反向互补序列, 如 ALU 重复序列^[3], 包含在外显子侧翼或外显子环化中。这些序列可以配对形成 RNA 双链体, 增强反向剪接作用从而促进 circRNA 形成^[5-6]。进一步切除内含子产生外显子 circRNA, 或者保留内含子产生外显子-内含子 circRNA (Figure 1A)。

1.2 内含子套索驱动环化

对于大多数内含子 circRNA, 短的特异性内含子反向互补序列配对可以促进环化^[7-8]。这些互补序列能有效结合并形成套索, 而套索则由剪切体剪切后经历 3' 尾部降解, 形成内含子 circRNA (Figure 1B)。

1.3 依赖 snRNP 驱动环化

circRNA 也可以在可变剪接期间产生^[9]。snRNP (小核核糖核蛋白) 在前体 mRNA 中顺序组装, 利于外显子的下游 5' 剪接位点与上游 3' 剪接位点的环



化(Figure 1C)。

1.4 RNA 结合蛋白(RBPs)驱动环化

一些反式作用激活剂 RNA 结合蛋白可以特异性结合侧翼内含子序列,形成桥接,使剪接供体和受体位点足够接近以促进 circRNA(Figure 1D)形成^[9]。

2 circRNA 功能作为基因表达的调节因子

尽管绝大多数 circRNA 功能仍有待确定,但已经研究的 circRNA 主要通过调节其他基因表达调节因子如 miRNA 或 RBP 来发挥作用。

miRNA 是一类小(约 22nt)非编码 RNA,其与 mRNA 3'非编码区中的互补位点结合,以抑制蛋白质翻译或促进 mRNA 降解^[10]。与其他竞争性内源性 RNA(ceRNA)一样,许多 circRNA 含有 miRNA 反应元件(MRE),因此可以与其同源靶 mRNA 竞争 miRNA 结合^[11]。这种结合最有力证据来自 circRNA ciRS-7 的研究,其含有超过 70 个 miR-7 的潜在结合位点,并且该 circRNA 表达降低导致 miR-7 的靶基因表达降低^[11]。虽然这种机制迄今为止研究最为深入,但大多数 circRNA 不包含 miRNA 的多个结合位点^[12],所以这种调控形式的相对重要性仍然不确定。

circRNA 可以通过与转录的联合位点相互作用来调节亲本基因的表达^[13]。在 MBL 蛋白中,环状转录物 circMBL 可以与亲本蛋白结合,从而抑制 MBL 转录物产生。内含子和外显子-内含子 circRNA 主要定位于细胞核,它们可以与 RNA 聚合酶 II 复合物以顺式作用的方式来调节转录。另外外显子-内含子 circRNA 已被证明通过与 RBP 结合来调节转录以防止核转运。例如, circ-Foxo3 与 FAK 和 HIF-1 α 蛋白结合,从而阻止核转运,导致抗衰老和抗应激能力降低^[14]。

circRNA 与核糖体或与翻译机制相关的研究较少,有研究发现一些 circRNA 含有潜在的翻译起始位点。例如, N6-甲基腺苷,一种常见的 RNA 碱基修饰,被证明富含 circRNA 序列,并且这种碱基修饰通过募集 eIF4G2 和 YTHDF3 来驱动翻译起始^[15]。circRNA 也可以负调控蛋白的翻译,例如, circYap 可以与 Yap mRNA 翻译起始相关蛋白 eIF4G 和 PABP 结合,导致 Yap 翻译起始的抑制^[16]。

至此, circRNA 作为非编码转录本的功能已被很好的表证,正如前面所述大多数 circRNA 并不包含 miRNA 的完美结合位点,也不断有研究表明, circRNA 有编码多肽的能力。例如, circ-SHPRH 能编码一种新型蛋白质,并能抑制胶质瘤的发生^[17]。 circ-ZNF609,在环化时产生含一个与线性转录本一样的开放阅读框,从起始密码子开始,终止于框内终止密码子。且能以不依赖帽的方式翻译成蛋白质,最终特异性地影响成肌细胞增殖^[18]。总的来说,包含有核糖体进入位点(IRES)驱动开放阅读框(ORF)的 circRNA 才可以翻译蛋白。而到目前为止编码 circRNA 的鉴定仍然困难。

3 circRNA 与肿瘤

circRNA 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用,包括逃避生长抑制因子和细胞死亡^[19-20],参与侵袭和转移^[21],血管生成和增殖信号的激活等^[22-23]。它在调节肿瘤的信号传导途径中也发挥作用,常见包括 Wnt/ β -连环蛋白信号传导、PIK3/AKT 和 MAPK/ERK 途径等^[24-26]。既往研究表明, circRNA 在多种肿瘤中发挥着重要的作用。

3.1 circRNA 与胃癌

目前已确定 circRNA 在肿瘤中发挥作用的研究绝大多数都是基于这些分子海绵活性。例如,在胃癌中 circPDSS1 吸附 miR-186-5p 促进胃癌细胞周期并抑制细胞凋亡, miR-186-5p 通过靶向 NEK2 基因抑制细胞周期并促进细胞凋亡^[27]。 circHIPK3 首先在肝癌中有报道,在胃癌中也可以通过分子海绵发挥作用。 circHIPK3 可吸附 miR-124/miR-29b 并参与胃癌的进展。

3.2 circRNA 与肝癌

在肝细胞癌中,与正常组织相比检测到 circMTO1 表达下调,而具有低表达水平的患者显示出更差的总生存率^[22]。生物信息学鉴定 miR-9 为 circMTO1 的靶标,并且发现抑制 circRNA 后 CDKN1A 的表达也下调,并且增加体外细胞增殖和侵袭的能力。 Huang 等^[21]使用微阵列对 4 对肝癌组织和癌旁组织进行鉴定分析,发现了 226 个差异表达的 circRNA。其中 circRNA100338 高表达且与肝炎患者的低生存率和转移进展密切相关引起他们的关注,进一步在

80 例患者样本中验证 circRNA100338 表达是上调的。生物信息学及荧光素酶实验确定 miR-141-3p 为该 circRNA 的靶标。总体而言,研究揭示 HCC 组织中多种 circRNA 的差异表达,也表明了 circRNA100338 在肝癌发生发展中有重要意义。

3.3 circRNA 与膀胱癌

circRNA 调节不同恶性肿瘤的基因表达。然而, Cdr1as 在膀胱癌肿瘤发生中的作用及其潜在机制尚不清楚。有研究检测出膀胱癌组织中 Cdr1as 显著性下调^[28]。过表达 Cdr1as 在体外抑制膀胱癌细胞的增殖,侵袭和迁移,并减缓体内肿瘤生长。进一步生物信息学及功能试验验证 Cdr1as 直接与 miR-135a 结合并抑制其在膀胱癌中的活性,最终阐释 Cdr1as 在膀胱癌中下调并通过吸附 miR-135a 发挥抗癌基因功能。

3.4 circRNA 与结直肠癌

在结直肠癌中,有研究发现 circVAPA 在患者的组织和血浆中上调,其表达水平与结直肠癌较差临床病理相关。circVAPA 在细胞中过表达可促进结直肠癌细胞增殖、迁移、侵袭和抑制细胞凋亡。进一步生物信息学及荧光素酶报告基因证实了 circVAPA 和 miR-101 之间相互结合。在结直肠癌细胞中 miR-101 过表达具有与 circVAPA 沉默相似的肿瘤抑制作用。挽救实验中 miR-101 上调可以逆转 circVAPA 过表达的肿瘤促进作用。这些结果表明 circVAPA 通过分子海绵吸附 miR-101 促进 CRC 进展^[29]。

3.5 circRNA 与乳腺癌

在乳腺癌中,XU 等^[30]通过 circRNA 芯片筛选出 235 个差异表达的 circRNA。circTADA2As 在三阴性乳腺癌(TNBC)中的特异表达引起他们关注。为进一步探讨临床意义,于是在体外和体内对 circTADA2A-E6 进行了功能探索。circTADA2A-E6 和 circTADA2A-E5/E6 是乳腺癌中五大差异表达的 circRNA 之一。在乳腺癌患者中,持续低水平表达,并且与 TNBC 的患者较差生存率有关。功能实验提示 circTADA2A-E6 具有抑制体外细胞增殖、迁移、侵袭和克隆形成能力。生物信息学预测 circTADA2A-E6 作为 miR-203a-3p 海绵影响其下游靶基因 SOCS3 的表达,最终导致较少侵袭性的致癌表型。circTADA2As/miRNA/mRNA 网络对乳腺癌的调控可能是治疗乳腺癌的潜在策略。TANG 等^[31]通过微

阵列在乳腺癌组织和细胞系中鉴定出上调的 circ-001982,生物信息学分析 miR-143 可作为该 circRNA 的靶标,并通过荧光素酶报告基因实验验证。体外敲除和过表达 circ-001982 导致细胞增殖和凋亡的变化,该作者认为这是由 miR-143 介导的,但没有直接证实。circRNA DENND4C 被鉴定出缺氧条件下在乳腺癌细胞中表达上调,在 HIF1 α 被敲除的情况下下调^[23]。在低氧条件下抑制 DENND4C 的表达可以减少细胞增殖,但没有对这种现象的机制进行进一步研究。

从上述研究中可以看出,分子海绵机制可能是 circRNA 的主要作用方式。但更有可能的是,这仅仅是最为广泛研究模式。最近,有研究提示 circRNA 对肿瘤的某些疗效应答具有提示作用,例如, circ-0004015 可以增强人非小细胞肺癌对吉非替尼的耐药性^[32]。另外有研究指出一些长链非编码 RNA (lncRNA)和 circRNA 可在体内产生功能性微蛋白^[33],这些微蛋白可能涉及线粒体和其他细胞过程。最终证实了 169 种 lncRNA,40 种 circRNA 可编码蛋白质,进一步打破了 circRNA 归为非编码 RNA 的界限,表明了 circRNA 功能多样性。circRNA 翻译研究还有很多领域值得去探索。

4 circRNA 作为生物标志物

生物标志物被定义为“在血液,其他体液或组织中发现的生物分子,其是正常或异常过程或疾病的标志”。理想的生物标志物应具有高特异性、灵敏度和预测能力。尽管 circRNA 研究才刚刚起步,但是 circRNA 的一些特征表明它们可能是癌症和其他疾病的潜在有价值的生物标志物。首先,缺乏 5'或 3'末端使得 circRNA 对 RNase 活性具有高度抗性;其次,它们通常以组织和发育阶段的特定方式表达。另外,它们在各种组织和体液中表达丰富,包括血液、血浆、血清,甚至在外泌体中,使其成为液体活检生物标记物的理想候选者。

circRNA 作为诊断生物标志物已被广泛研究,但迄今为止还没有关于 circRNA 作为预测性生物标志物的报道。大多数 circRNA 生物标志物研究都是在活检组织中进行的,只有少数研究着眼于它们在液体活检中的潜力(血浆、血清或纯化的外泌体)。研

究最多的 circRNA 生物标志物是 ciRS-7, 当在结直肠癌^[34]、食管癌^[35]和肝细胞癌^[36]中高表达时, 其与疾病诊断和不良预后有关。相反, 低水平 circ-ITCH 与肺癌和肝细胞癌的诊断有关。同样, 在肺癌^[37]和乳腺癌^[38]中 circ-FOXO3 呈低水平。在胃癌中, circ-PVT1 在肿瘤组织中表达上调, 通过分子海绵吸附 miR-125, 导致细胞增殖能力的增加。相比之下, 在胃癌肿瘤组织和血浆中, circ-0000190 表达水平是下调的^[39]。circ-100269 在患者组织中的表达也下调, 通过体外实验验证通过吸附 miR-630 抑制细胞增殖^[40]。已有研究表明 circ-0013958 在肺癌患者的肿瘤组织和血浆中均有上调^[41], circ-100876 在肺癌组织中上调, 并且与预后不良有关^[42]。此外, circ-404833 和 circ-406483 在早期肺癌患者组织中的表达也高于正常组织^[43]。

5 小 结

与肿瘤相关 circRNA 研究还在不断增加, 这些研究表明这种新型 RNA 具有巨大的潜力, 不仅仅是它们作为肿瘤生物标志物的用途, 也包括它们被忽视的编码潜力及对肿瘤疗效应答得提示能力。然而, 现实中也很少有已确定的 circRNA 运用于临床实践。其重大的局限性在于很难找到一个只调节 circRNA 表达, 却对其对应的线性 RNA 没有影响的调控方式。另外用于识别和验证 circRNA 的实验技术和方法仍未标准化。

常见的实验验证就是设计 siRNA 来研究调控, 如何充分地证明 siRNA 是仅敲除掉 circRNA 转录本而引起的表型改变而不是敲除线性转录本带来的影响, 首先需要证明设计的 siRNA 只会降低 circRNA 的表达而不影响线性 mRNA 的表达; 其次, 还需要针对 mRNA 设计专门的 siRNA 进行敲除, 需证明敲除掉 mRNA 后对细胞的生理指标没有影响。只有经过以上两步的筛选才能得到 circRNA 特有的调控功能的结论。

另外, 发现 circRNA 的主要方法是 RNAseq 和专用微阵列平台。尽管 RNAseq 在基因组研究中越来越普遍, 但通常检测不到 circRNA 序列, 因为它们缺乏 poly (A) 尾, 这阻止了它们在大多数常规 RNAseq 文库中的捕获。RNase R 处理广泛用于

circRNA 测序, 但含有广泛二级结构的线性 RNA 仍可以保持完整。RNAseq 数据中 circRNA 的生物信息学鉴定也未标准化, 并且已经开发了几种不同比较方法, 这导致高度不同的结果。

总的来说, circRNA 有很大的潜力作为癌症生物标志物甚至是新型治疗分子, 但对这些分子的研究仍然处在一个初级阶段, 大部分 circRNA 准确功能及疾病中的具体作用机制仍不清楚, 而要将它们的潜力转化到临床, 并为癌症患者带来利益仍然任重道远。

参考文献:

- [1] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1976, 73(11): 3852–3856.
- [2] Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733.
- [3] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA—a Publication of the RNA Society*, 2013, 19(2): 141–157.
- [4] Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs [J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(5): 453–461.
- [5] Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization [J]. *Cell*, 2014, 159(1): 134–147.
- [6] Ivanov A, Memczak S, Wyler E, et al. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals [J]. *Cell Reports*, 2015, 10(2): 170–177.
- [7] Liang D, Wilusz JE. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production [J]. *Genes & Development*, 2014, 28(20): 2233–2247.
- [8] Barrett SP, Wang PL, Salzman J. Circular RNA biogenesis can proceed through an exon-containing lariat precursor [J]. *eLife*, 2015, 4: e07540.
- [9] Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function [J]. *RNA*, 2014, 20(12): 1829–1842.
- [10] Kreth S, Hubner M, Hinske LC. MicroRNAs as clinical biomarkers and therapeutic tools in perioperative medicine [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2018, 126(2): 670–681.
- [11] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384–388.
- [12] Guo JU, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs [J]. *Genome Biology*, 2014, 15(7): 409–422.
- [13] Ashwal-fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55–66.

- [14] Du WW, Yang W, Chen Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses[J]. *European Heart Journal*, 2017, 38(18): 1402–1412.
- [15] Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N(6)-methyladenosine[J]. *Cell Research*, 2017, 27(5): 626–641.
- [16] Wu N, Yuan Z, Du KY, et al. Translation of yes-associated protein (YAP) was antagonized by its circular RNA via suppressing the assembly of the translation initiation machinery[J]. *Cell death and differentiation*, 2019, 26(12): 2758–2773.
- [17] Zhang M, Huang N, Yang X, et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(13): 1805–1814.
- [18] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 22–37 e9.
- [19] Yao Z, Luo J, Hu K, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways[J]. *Molecular Oncology*, 2017, 11(4): 422–437.
- [20] Liang HF, Zhang XZ, Liu BG, et al. Circular RNA circ-ABC10 promotes breast cancer proliferation and progression through sponging miR-1271 [J]. *American Journal of Cancer Research*, 2017, 7(7): 1566–1576.
- [21] Huang XY, Huang ZL, Xu YH, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 5428.
- [22] Han D, Li J, Wang H, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1151–1164.
- [23] Liang G, Liu Z, Tan L, et al. HIF1 α -associated circ-DENND4C promotes proliferation of breast cancer cells in hypoxic environment [J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(8): 4337–4343.
- [24] Wan L, Zhang L, Fan K, et al. Circular RNA-ITCH suppresses lung cancer proliferation via inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 1579490.
- [25] Zhong Z, Lv M, Chen J. Screening differential circular RNA expression profiles reveals the regulatory role of circTCF25-miR-103a-3p/miR-107-CDK6 pathway in bladder carcinoma[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30919.
- [26] Pan H, Li T, Jiang Y, et al. Overexpression of circular RNA ciRS-7 abrogates the tumor suppressive effect of miR-7 on gastric cancer via PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(1): 440–446.
- [27] Ouyang Y, Li Y, Huang Y, et al. CircRNA circPDSS1 promotes the gastric cancer progression by sponging miR-186-5p and modulating NEK2 [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(7): 10458–10469.
- [28] Li P, Yang X, Yuan W, et al. CircRNA-Cdr1as exerts anti-oncogenic functions in bladder cancer by sponging microRNA-135a [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1606–1616.
- [29] Li XN, Wang ZJ, Ye CX, et al. Circular RNA circVAPA is up-regulated and exerts oncogenic properties by sponging miR-101 in colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108611.
- [30] Xu JZ, Shao CC, Wang XJ, et al. circTADA2As suppress breast cancer progression and metastasis via targeting miR-203a-3p/SOCS3 axis [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(3): 175–191.
- [31] Tang YY, Zhao P, Zou TN, et al. Circular RNA hsa_circ_0001982 promotes breast cancer cell carcinogenesis through decreasing miR-143[J]. *DNA and Cell Biology*, 2017, 36(11): 901–908.
- [32] Zhou Y, Zheng X, Xu B, et al. Circular RNA hsa_circ_0004015 regulates the proliferation, invasion, and TKI drug resistance of non-small cell lung cancer by miR-1183/PDPK1 signaling pathway [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 508(2): 527–535.
- [33] Van heesch S, Witte F, Schneider-lunitz V, et al. The translational landscape of the human heart[J]. *Cell*, 2019, 178: 242–260.
- [34] Weng W, Wei Q, Toden S, et al. Circular RNA ciRS-7-A Promising prognostic biomarker and a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3918–3928.
- [35] Sang M, Meng L, Sang Y, et al. Circular RNA ciRS-7 accelerates ESCC progression through acting as a miR-876-5p sponge to enhance MAGE-A family expression [J]. *Cancer Letters*, 2018, 426: 37–46.
- [36] Xu L, Zhang M, Zheng X, et al. The circular RNA ciRS-7 (Cdr1as) acts as a risk factor of hepatic microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(1): 17–27.
- [37] Zhang Y, Zhao H, Zhang L. Identification of the tumorsuppressive function of circular RNA FOXO3 in non small cell lung cancer through sponging miR155[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(6): 7692–7700.
- [38] Du WW, Fang L, Yang W, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2017, 24(2): 357–370.
- [39] Chen S, Li T, Zhao Q, et al. Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer[J]. *Clinica Chim Acta*, 2017, 466: 167–71.
- [40] Zhang Y, Liu H, Li W, et al. CircRNA_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J]. *Aging*, 2017, 9(6): 1585–1594.
- [41] Zhu X, Wang X, Wei S, et al. hsa_circ_0013958: a circular RNA and potential novel biomarker for lung adenocarcinoma[J]. *The FEBS Journal*, 2017, 284(14): 2170–2182.
- [42] Yao JT, Zhao SH, Liu QP, et al. Over-expression of circRNA_100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. *Pathology, Research and Practice*, 2017, 213(5): 453–456.
- [43] Zhao J, Li L, Wang Q, et al. CircRNA expression profile in early-stage lung adenocarcinoma patients [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2138–2146.