

环状 RNA 与乳腺癌发生、发展和耐药关系的研究进展

钟山亮¹, 冯继锋²

(1. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省临床检验中心, 江苏 南京 210009;

2. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁女性健康, 但对其发生、发展、转移和耐药机制尚不完全明确。环状 RNA (circRNA) 是一类具有闭合环状结构的内源性 RNA 分子。随着高通量测序技术的发展, 大量 circRNAs 被发现, 并证实其具有转录后调控的功能后, circRNAs 已成为肿瘤研究领域的热点。近几年, 大量研究报道了 circRNAs 在肿瘤全过程中的作用。全文就 circRNAs 在乳腺癌发生、发展、侵袭、转移和耐药中的作用进行综述, 为乳腺癌的诊疗提供新思路。

关键词: 环状 RNA; 乳腺肿瘤; 生物标志物; 调控作用

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)12-1013-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.12.B001

Research Progress on Relationship of Circular RNAs with Development, Progression and Drug-resistance of Breast Cancer

ZHONG Shan-liang¹, FENG Ji-feng²

(1. Clinical Laboratory Center, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; 2. The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Breast cancer is the most common malignancies in women, however, the underlying mechanisms of occurrence, development, metastasis and drug resistance still remain unclear. Circular RNA (circRNA) is a class of endogenous RNA with a closed loop structure. With the development of high-throughput RNA sequencing techniques, numerous circRNAs have been identified and become a research hotspot in oncology after circRNAs were found to post-transcriptionally regulate gene expression. A number of studies reported the roles of circRNAs in the whole process of tumor development. In this article, we review the roles of circRNAs in development, progression, invasion, metastasis and drug-resistance of breast cancer, which may lead to novel strategies for the diagnosis and therapy of breast cancer.

Subject words: circular RNA; breast neoplasms; biomarkers; regulation

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类具有闭合环状结构, 广泛且多样地存在于真核细胞中, 具有调控基因表达作用的内源性 RNA 分子。20 世纪 90 年代, 人们就在人体转录本中发现了 circRNAs 的存在, 但未引起足够的重视^[1]。随着高通量测序技术的发展, 大量 circRNAs 被发现, 并证实其具有转

录后调控的功能后, circRNAs 逐渐受到关注^[2]。现有证据表明 circRNAs 主要通过以下几个方面发挥调控作用: ①吸附 miRNAs; ②结合蛋白; ③编码蛋白; ④调控 RNA Pol II; ⑤与线性剪切竞争^[2]。CircRNAs 有别于传统线性 RNA 分子, 通常由宿主基因外显子或内含子剪切环化而成; 对 RNA 酶 R 不敏感, 因而较线性 RNA 更稳定^[3], 所以其具有作为标志物的得天独厚的优势。

研究证实 circRNAs 主要通过逃避生长抑制和细胞凋亡、激活侵袭转移和血管生成、以及维持增殖

基金项目: 国家自然科学基金(81602551); 南京医科大学附属肿瘤医院青蓝项目(QL201810)

通信作者: 冯继锋, 党委书记, 教授, 主任医师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: feng_jifeng@sina.com

收稿日期: 2020-07-13; **修回日期:** 2020-08-31

信号等影响肿瘤的发生、发展和侵袭转移等^[4]。CircRNAs 的表达存在组织特异性且与肿瘤的分期相关;此外,研究发现 circRNAs 可稳定的存在于外周血、外泌体和其它体液中,因此其有潜力成为肿瘤诊断、预后判断和疗效监测的标志物^[5]。肿瘤的化疗耐药是导致治疗失败的主要原因, circRNAs 还被证实参与了肿瘤耐药过程, 其有望成为逆转耐药的靶标分子^[6]。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁女性健康, 现就 circRNAs 在乳腺癌中的研究进展综述如下。

1 在乳腺中发挥促癌作用的 circRNAs

大量研究调查了 circRNAs 与乳腺癌发生、发展、转移和预后的关系。多数 circRNAs 被证实在乳腺癌中发挥促癌作用。在 circRNAs 发挥调控作用的机制中, circRNAs 对 miRNAs 的海绵吸附作用报道较多(附表 1)。Gao 等^[7]检测了 97 对乳腺癌组织和癌旁组织后发现 hsa_circ_0006528 在乳腺癌组织中高表达, 并且高表达 hsa_circ_0006528 与更高的 TNM 分期和更差的预后相关; 研究人员发现, hsa_circ_0006528 能够促进 DNA 合成和增强细胞增殖、侵袭和迁移能力; 机制研究发现, hsa_circ_0006528 通过竞争性吸附 miR-7-5p 促进 Raf1 表达并激活 MAPK/ERK 通路, 从而发挥促乳腺癌的作用。因为 circRNAs 跟亲本基因含有相同序列, 两者就有可能与相同的 miRNAs 结合, 使得 circRNAs 可以通过竞争性吸附 miRNAs 的方式上调亲本基因的表达而发挥作用。例如, Pan 等^[8]经生物信息学分析发现 circ-TFF1 和其亲本基因可以结合 5 个相同的 miRNAs, 经实验证实 circ-TFF1 通过竞争性吸附 miR-326 上调 TFF1 的表达而促进上皮细胞-间充质转化。此外, 研究还发现一个 circRNA 可以竞争性结合多个 miRNAs, 而多个 circRNAs 亦可吸附同一个 miRNA^[9-10]。

除了海绵吸附 miRNAs 外, circRNAs 还可以通过与某些基因的启动子或特定蛋白的结合发挥促癌作用。Chen 等^[11]研究发现由佛氏白血病病毒整合蛋白 1 (FLI1) 的外显子 2~3 环化而成的 circRNA FE-CR1 可以与 FLI1 的启动子结合并招募去甲基化酶 TET1 和下调甲基化酶 DNMT1 的表达, 进而发挥促乳腺癌转移的作用。Du 等^[12]发现 circSKA3 与整合

素 $\beta 1$ 和 Tks5 形成的复合物诱导侵袭伪足的形成。在该研究团队的另外一项研究中发现 p53 和 AUF1 与 circ-Dnmt1 结合后可向核内转运, p53 进入细胞核后增强细胞的自噬水平, AUF1 进入细胞核后会增加 Dnmt1 mRNA 的稳定性而促进 Dnmt1 的翻译, 然后 Dnmt1 蛋白会进入核内抑制 p53 的转录, 最终导致乳腺癌细胞增殖和存活能力增强。

CircRNAs 的表达水平与乳腺癌患者的临床病理特征和预后相关。Xu 等^[14]发现 hsa_circ_001569 在乳腺癌组织中上调, 其表达水平与淋巴结转移、临床分期和生存率相关, 是乳腺癌独立的预后危险因素。CircRNA_100876 不仅在乳腺癌组织中表达上调, 而且在转移性乳腺癌组织中的表达水平高于非转移性乳腺癌, 并且高表达水平与总生存率降低相关; 敲低 circRNA_100876 的表达后, 乳腺癌细胞的增殖和侵袭性明显降低^[15]。这些在乳腺癌中高表达的 circRNAs 有潜力成为乳腺癌早期诊断和高风险人群监控的标志物。比如, Wei 等^[16]发现联合检测 circ-CDYL 和其靶基因 (HDGF 和 HIF1AN) 作为肝细胞癌的诊断标志物比 AFP 有更高的敏感性和特异性。此外, 进一步调查促癌作用的 circRNAs, 有助于揭示乳腺癌发生、发展的新机制, 为乳腺癌的防控提供新策略。

2 在乳腺中发挥抑癌作用的 circRNAs

一些 circRNAs 被证实在乳腺癌发挥抑癌作用, 充当抑癌基因的角色。Liang 等^[17]发现 circKDM4C 在淋巴结转移的乳腺癌患者肿瘤组织中低表达, 并且低表达 circKDM4C 的患者总生存率低于高表达患者; 下调乳腺癌细胞 circKDM4C 表达后, p53、Rb 和 p21 表达上调, 而 CDK4、CDK6 和 cyclin D1 表达下调, 同时伴随着细胞凋亡率下降、迁移和增殖能力增强; 生信分析结果显示 circKDM4C 可以结合 11 个 miRNAs, 结合这些 miRNAs 的表达水平及与预后的关系, 研究人员推定 circKDM4C 可能是通过吸附 miR-548p 发挥抑癌作用, 双荧光素酶实验证实了这个推测, 并且发现 miR-548p 可以下调抑癌基因 PBLD 的表达。我们课题组发现 circASS1 除了可以屏蔽 miR-4443 的调控作用外, 还可以上调其亲本基因 ASS1 的表达而发挥抑癌作用^[18]。Du 等^[19]发现 circ-Foxo3 也可以上调亲本基因 Foxo3 表达, 因为

circ-Foxo3 可以与 Foxo3 蛋白结合而阻止 MDM2 对 Foxo3 的诱导降解作用,从而上调 Foxo3 表达水平。Fang 等^[20]发现 circ-Ccnb1 通过 H2AX 与 Belaf1 或野生型 p53 竞争性结合,当 circ-Ccnb1 与野生型 p53 结合后,游离的 Belaf1 会与 Bel2 结合而使细胞得以存活,而在 p53 突变型细胞中,circ-Ccnb1 通过 H2AX 与 Belaf1 形成一个复合物,诱导细胞凋亡。肿瘤干细胞在乳腺癌的发生发展中起着重要作用,是恶性肿瘤复发和转移的主要原因。Yan 等^[21]发现 circVRK1 抑制乳腺癌干细胞的扩张和自我更新能力,提示 circVRK1 的表达下调可能与乳腺癌的发生发展有密切的关系。

相对于促乳腺癌的 circRNAs,为数不多的研究报道了发挥抑癌作用的 circRNAs。截止目前,鲜有研究调查了此类 circRNAs 的临床应用。最近,Han 等^[22]发现抑癌基因 CircITCH 能够减弱阿霉素引起的心脏毒性。阿霉素属于蒽环类药物,抗癌谱广、抗癌作用强、疗效确切,但是这类药物的心脏毒性严重限制了它们的临床应用。Han 等发现心脏中 CircITCH 的表达水平与阿霉素的心脏毒性呈负相关;研究人员向小鼠心脏注射过表达人 CircITCH 的腺病毒后,改善了阿霉素诱导的心脏功能紊乱。虽然如此,距离 CircITCH 的临床应用尚有较长的一段距离。目前尚不清楚阿霉素诱导 CircITCH 下调的机制,并且靶向上调 CircITCH 的方案和途径尚需改善。

3 CircRNAs 与三阴性乳腺癌

三阴性乳腺癌(TNBC)是恶性程度较高的乳腺癌类型。因为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和原癌基因 Her-2 均为阴性,没有明确的靶点,所以内分泌治疗、靶向治疗均无效。正因为 TNBC 这些特性,受到广大研究人员的关注,在 circRNAs 的乳腺癌领域亦是如此。

CircSEPT9 由 SEPT9 外显子 2 环化而成,在 TNBC 患者肿瘤组织中的表达水平高于癌旁组织,并且表达水平与 TNM 分期相关,是 TNBC 患者的独立预后因素^[23]。细胞实验证实,circSEPT9 促进 TNBC 细胞的增殖、迁移和侵袭性,而 circSEPT9 的下调可诱导细胞周期停滞、凋亡和自噬。机制研究发现,circSEPT9 通过竞争性吸附 miR-637 上调 LIF 表达、激活 LIF/Stat3 信号通路,从而发挥促癌作用;同

时,研究人员还调查了 TNBC 中 circSEPT9 上调的机制,结果显示 E2F1 是调控 SEPT9 表达的转录因子,并可以与 SEPT9 启动子结合而促进 circSEPT9 表达,而 EIF4A3 通过与 circSEPT9 的前体结合上调 circSEPT9 的表达。在另外一项研究中,circGFRA1 和亲本基因 GFRA1 均在 TNBC 组织中高表达,而 circGFRA1 和 GFRA1 均存在 miR-34a 的结合位点;值得一提的是,circGFRA1 除了可以屏蔽 miR-34a 对 GFRA1 的下调作用外,miR-34a 也可以反向作用于 circGFRA1 而下调 circGFRA1 的表达。

除了发挥促癌作用的 circRNAs 外,还有部分 circRNAs 在 TNBC 中发挥抑癌作用。Wang 等^[25]研究发现,circ-ITCH 在 TNBC 组织和细胞株中表达下调,并可抑制 TNBC 的增殖、侵袭性和转移。来自同一实验室的另外两项研究发现,circAHNAK1 和 circFBXW7 除了可以抑制 TNBC 细胞的增殖、侵袭和转移外,低表达与 TNBC 患者的生存时间缩短相关^[26-27]。Xu 等^[28]发现由 TADA2A 外显子环化而成的多个 circRNAs 可通过竞争性吸附 miR-203a-3p 上调 SOCS3 的表达发挥抑癌作用,并且这些 circRNAs 的下调与 TNBC 患者的生存期缩短相关。

与 TNBC 相关的 circRNAs 研究均检测了临床样本,不过多项研究的样本量小于 100,因此它们与临床病理特征和预后的关系尚需要在更大的样本中确认。总之,这些与 TNBC 有关的 circRNAs 对研究 TNBC 的发病机制,乃至 TNBC 的诊断和治疗具有潜在的应用价值。

4 CircRNAs 作为乳腺癌的诊断标志物

因为 circRNAs 对 RNA 酶 R 不敏感,较线性 RNA 更稳定,所以其具有作为标志物的独特优势。目前已有研究调查了 circRNAs 作为乳腺癌诊断标志物的可行性。Nair 等^[29]分析了癌症基因图谱(TCGA)数据库提供的 885 份乳腺癌患者的样本后发现,在雌激素受体阳性患者的癌旁组织中鉴定出的 circRNAs 多于肿瘤组织,这些 circRNAs 可用于区分不同的乳腺癌亚型,且 circRNAs 数量与细胞的增殖能力呈负相关。Yin 等^[30]发现血浆 hsa_circ_0001785 的乳腺癌准确度高于 CEA 和 CA15-3,另外,血浆中 hsa_circ_0001785 的表达水平组织学分级、TNM 分期和远处转移相关,而且术后

患者的血浆 hsa_circ_0001785 低于术前患者。本课题组从乳腺癌血清外泌体中发现了大量 circRNAs, 并比较了 circRNAs 在乳腺转移癌和原位癌以及健康女性血清外泌体中的表达差异, 成功鉴定了大量差异表达的 circRNAs, 提示外泌体 circRNAs 有望成为乳腺癌诊断的标志物^[31]。Lü 等^[32]检测了乳腺癌组织中 circRNAs 的表达, 结果显示多个 circRNAs 联合检测可以更好地区分乳腺癌。乳腺癌组织中 circRNAs 的表达水平将来确有希望用于乳腺癌的预后判断和亚型分类, 但是没有证据表明组织中的基因表达水平比病理结果在诊断肿瘤方面更加准确。此外, 考虑到获取乳腺癌组织的有创性, 血浆等体液中 circRNAs 更加适合作为标志物用于乳腺癌的诊断、疗效检测和预后判断。

5 CircRNAs 与乳腺癌耐药

化疗是乳腺癌治疗的重要手段之一, 手术联合化疗等治疗手段延缓了乳腺癌的进展, 但是药物耐药常导致乳腺癌的治疗失败。很多患者在初次治疗或多次治疗后会产生药物耐药现象, 患者对一种药物产生耐药后, 也会对其余药物产生耐药性, 给乳腺癌的治疗造成了巨大困难。更重要的是, 化疗药物的不良反应不会因为耐药的产生而降低, 这不仅增加了患者的经济负担还给患者造成了心理和生理上的多重伤害。最近研究发现 circRNAs 与乳腺癌的化疗耐药的形成过程相关。

CDR1as 是目前研究较多的 circRNA, 有 74 个位点可以与 miR-7 种子区结合, 并且 miR-7 结合区的序列保守性高于其它序列^[33]。Yang 等^[34]发现, 在 5-氟尿嘧啶耐药的乳腺癌细胞株中 CDR1as 表达上调, miR-7 表达下调, 下调 CDR1as 或上调 miR-7 均可逆转乳腺癌细胞对 5-氟尿嘧啶的耐药性; 进一步研究发现, CDR1as 通过屏蔽 miR-7 对 CCNE1 的靶向下调作用而降低乳腺癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。另一项研究也调查了 CDR1as 和 miR-7 与乳腺癌化疗耐药的相关性, 发现 miR-7 异常高表达的乳腺癌患者易于对他莫昔芬耐药和出现远处转移, 不过尽管 CDR1as 和 miR-7 表达呈负相关, 但是 CDR1as 与他莫昔芬耐药和预后无关^[35]。除 CDR1as 之外, hsa_circ_0006528 和 circKDM4C 被发现与乳

腺癌的阿霉素耐药相关^[17,36]; circAMOTL1 与乳腺癌的紫杉醇类化疗药物的耐药性增加相关^[37]。

部分 circRNAs 的表达上调可增加乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性。两项研究调查了 circRNAs 与乳腺癌他莫昔芬耐药的相关性。在第一项研究中, Sang 等^[38]发现 hsa_circ_0025202 可以通过海绵吸附 miR-182-5p 而上调 FOXO3a 的表达, 增加乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性; 体内实验证实, 过表达 hsa_circ_0025202 和应用他莫昔芬对激素受体阳性肿瘤的抑制有加和效应。在另外一项研究中, Liang 等^[39]发现, circBMP2 的下调可抑制他莫昔芬的诱导凋亡作用, 从而导致乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性。Liu 等^[40]调查了 monastrol 的耐药机制, 发现 circRNA-MTO1 的下调与乳腺癌的 monastrol 耐药性增加相关。耐药相关的 circRNAs 对于乳腺癌的疗效预测和监测, 乃至逆转耐药有潜在的价值。

6 展 望

现有研究表明, circRNAs 参与了乳腺癌的发生、发展、侵袭转移和耐药的全过程。CircRNAs 有望成为诊断乳腺癌的新型标志物和治疗乳腺癌的新型靶标。不过需要注意的是, 虽然大量研究报道了 circRNAs 对乳腺癌全过程的影响, 但是部分研究尚有以下不足: ①可能是因为调查 circRNAs 海绵吸附 miRNAs 的研究方案相对简便易行, 大多数肿瘤相关的研究发现 circRNAs 通过竞争性吸附 miRNAs 发挥作用^[4]; 需要注意的是, circRNAs 表达水平远远低于 miRNAs 表达水平, 所以 circRNAs 对 miRNAs 吸附能力有限, 只有当 circRNAs 表达水平高于对应的 miRNAs 或两者表达水平相近时, circRNAs 才能有效屏蔽 miRNAs 对下游基因的调控作用。因此, 很多研究中报道的 circRNAs 对 miRNAs 的吸附作用可能只是 circRNAs 发挥作用的次要途径。②部分研究只调查了乳腺癌细胞中 circRNAs 表达, 而没有检测临床样本中的表达水平, 其临床价值不明确。③多数研究只敲低了 circRNAs 的表达水平, 并没有通过过表达 circRNAs 进行反向验证。④虽然大量研究都调查了 circRNAs 在乳腺癌中的作用, 但是鲜有 circRNA 的调控作用被两个或两个以上的研究团队证实。因此, circRNAs 的研究仍处于初级研究阶段,

其对乳腺癌的影响尚需要进一步的验证。

参考文献:

- [1] Zhong S, Wang J, Zhang Q, et al. CircPrimer: a software for annotating circRNAs and determining the specificity of circRNA primers[J]. BMC Bioinformatics, 2018, 19(1): 292.
- [2] Li X, Yang L, Chen LL. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs[J]. Mol Cell, 2018, 71(3): 428–442.
- [3] Zhong S, Zhou S, Yang S, et al. Identification of internal control genes for circular RNAs[J]. Biotechnol Lett, 2019, 41(10): 1111–1119.
- [4] Arnaiz E, Sole C, Manterola L, et al. CircRNAs and cancer: biomarkers and master regulators [J]. Semin Cancer Biol, 2019, 5890–99.
- [5] Liu J, Zhang X, Yan M, et al. Emerging role of circular RNAs in cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10663.
- [6] Xu T, Wang M, Jiang L, et al. CircRNAs in anticancer drug resistance: recent advances and future potential[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 127.
- [7] Gao D, Qi X, Zhang X, et al. Hsa_circRNA_0006528 as a competing endogenous RNA promotes human breast cancer progression by sponging miR-7-5p and activating the MAPK/ERK signaling pathway[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(4): 554–564.
- [8] Pan G, Mao A, Liu J, et al. Circular RNA hsa_circ_0061825 (circ-TFF1) contributes to breast cancer progression through targeting miR-326/TFF1 signalling [J]. Cell Prolif, 2020, 53(2): e12720.
- [9] Wang Y, Li J, Du C, et al. Upregulated circular RNA circ-UBE2D2 predicts poor prognosis and promotes breast cancer progression by sponging miR-1236 and miR-1287 [J]. Transl Oncol, 2019, 12(10): 1305–1313.
- [10] Yang L, Song C, Chen Y, et al. Circular RNA circ_0103552 forecasts dismal prognosis and promotes breast cancer cell proliferation and invasion by sponging miR-1236[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 15553–15560.
- [11] 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.
- [12] Du WW, Yang W, Li X, et al. The circular RNA circSKA3 binds integrin β 1 to induce invadopodium formation enhancing breast cancer invasion[J]. Mol Ther, 2020, 28(5): 1287–1298.
- [13] Du WW, Yang W, Li X, et al. A circular RNA circ-DNMT1 enhances breast cancer progression by activating autophagy[J]. Oncogene, 2018, 37(44): 5829–5842.
- [14] Xu JH, Wang Y, Xu D. Hsa_circ_001569 is an unfavorable prognostic factor and promotes cell proliferation and metastasis by modulating PI3K-AKT pathway in breast cancer[J]. Cancer Biomark, 2019, 25(2): 193–201.
- [15] Yang CY, Zhang FX, He JN, et al. CircRNA_100876 promote proliferation and metastasis of breast cancer cells through adsorbing microRNA-361-3p in a sponge form[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(16): 6962–6970.
- [16] Wei Y, Chen X, Liang C, et al. A noncoding regulatory RNAs network driven by circ-CDYL acts specifically in the early stages hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2020, 71(1): 130–147.
- [17] Liang Y, Song X, Li Y, et al. CircKDM4C suppresses tumor progression and attenuates doxorubicin resistance by regulating miR-548p/PBLD axis in breast cancer [J]. Oncogene, 2019, 38(42): 6850–6866.
- [18] Hou JC, Xu Z, Zhong SL, et al. Circular RNA circASS1 is downregulated in breast cancer cells MDA-MB-231 and suppressed invasion and migration [J]. Epigenomics, 2019, 11(2): 199–213.
- [19] Du WW, Fang L, Yang W, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(2): 357–370.
- [20] Fang L, Du WW, Lyu J, et al. Enhanced breast cancer progression by mutant p53 is inhibited by the circular RNA circ-Ccnb1[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(12): 2195–2208.
- [21] Yan N, Xu H, Zhang J, et al. Circular RNA profile indicates circular RNA VRK1 is negatively related with breast cancer stem cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(56): 95704–95718.
- [22] Han D, Wang Y, Wang Y, et al. The tumor-suppressive human circular RNA CircITCH sponges miR-330-5p to ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity through up-regulating sirt6, survivin, and SERCA2a [J]. Circ Res, 2020, 127(4): e108–e125.
- [23] Zheng X, Huang M, Xing L, et al. The circRNA circSEPT9 mediated by E2F1 and EIF4A3 facilitates the carcinogenesis and development of triple-negative breast cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 73.
- [24] He R, Liu P, Xie X, et al. CircGFRA1 and GFRA1 act as ceRNAs in triple negative breast cancer by regulating miR-34a[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 145.
- [25] Wang ST, Liu LB, Li XM, et al. Circ-ITCH regulates triple-negative breast cancer progression through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Neoplasia, 2019, 66(2): 232–239.
- [26] Xiao W, Zheng S, Zou Y, et al. CircAHNAK1 inhibits proliferation and metastasis of triple-negative breast cancer by modulating miR-421 and RASA1 [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 12043–12056.
- [27] Ye F, Gao G, Zou Y, et al. CircFBXW7 inhibits malignant progression by sponging miR-197-3p and Encoding a 185-aa protein in triple-negative breast cancer [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 18: 88–98.
- [28] 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 Dis, 2019, 10(3): 175.
- [29] Nair AA, Niu N, Tang X, et al. Circular RNAs and their associations with breast cancer subtypes [J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 80967–80979.
- [30] Yin WB, Yan MG, Fang X, et al. Circulating circular RNA hsa_circ_0001785 acts as a diagnostic biomarker for breast cancer detection[J]. Clin Chim Acta, 2018, 487: 363–368.
- [31] Wang J, Zhang Q, Zhou S, et al. Circular RNA expression in exosomes derived from breast cancer cells and patients [J]. Epigenomics, 2019, 11(4): 411–421.
- [32] Lü L, Sun J, Shi P, et al. Identification of circular RNAs as a promising new class of diagnostic biomarkers for human

- breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27):44096–44107.
- [33] Guo Z, Cao Q, Zhao Z, et al. Biogenesis, features, functions, and disease relationships of a specific circular RNA: CDR1as[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(4):1009–1020.
- [34] Yang W, Gu J, Wang X, et al. Inhibition of circular RNA CDR1as increases chemosensitivity of 5-FU-resistant BC cells through up-regulating miR-7 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5):3166–3177.
- [35] Uhr K, Sieuwerts AM, de Weerd V, et al. Association of microRNA-7 and its binding partner CDR1-AS with the prognosis and prediction of 1(st)-line tamoxifen therapy in breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9657.
- [36] Gao D, Zhang X, Liu B, et al. Screening circular RNA related to chemotherapeutic resistance in breast cancer[J]. *Epigenomics*, 2017, 9(9):1175–1188.
- [37] Ma J, Fang L, Yang Q, et al. Posttranscriptional regulation of AKT by circular RNA angiomin- like 1 mediates chemoresistance against paclitaxel in breast cancer cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23):11369–11381.
- [38] Sang Y, Chen B, Song X, et al. CircRNA_0025202 regulates tamoxifen sensitivity and tumor progression via regulating the miR-182-5p/FOXO3a axis in breast cancer[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(9):1638–1652.
- [39] Liang Y, Song X, Li Y, et al. Targeting the circBMP2/miR-553/USP4 axis as a potent therapeutic approach for breast cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17347–361.
- [40] Liu Y, Dong Y, Zhao L, et al. Circular RNA-MTO1 suppresses breast cancer cell viability and reverses monastrol resistance through regulating the TRAF4/Eg5 axis[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(4):1752–1762.

附表 1 研究 circRNAs 与乳腺癌相关性的代表性文献

CircRNAs	发挥作用的机制	功能	参考文献
Hsa_circ_0006528	吸附 miR-7-5p 促进 Raf1 表达并激活 MAPK/ERK 通路	促进乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移, 增强肿瘤细胞对阿霉素的耐药性, 低表达与预后不良相关	[7, 36]
Circ-TFF1	吸附 miR-326 上调亲本基因 <i>TFF1</i> 的表达	促进上皮细胞-间充质转化	[8]
Circ-UBE2D2	吸附 miR-1236 和 miR-1287	促进乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移, 过表达与预后不良相关	[9]
Circ_0103552	吸附 miR-1236	促进乳腺癌细胞增殖、克隆形成、侵袭和迁移, 降低凋亡, 高表达与预后不良相关	[10]
Circrna FECR1	FLI1 的启动子结合并招募去甲基化酶 TET1 和下调甲基化酶 DNMT1 的表达	促进乳腺癌转移	[11]
Circska3	与整合素 $\beta 1$ 和 Tks5 形成的复合物	促进乳腺癌进展和诱导侵袭伪足的形成	[12]
Circ-Dnmt1	与 p53 和 AUF1 结合后引起两蛋白向核内转运	增强乳腺癌细胞增殖和存活能力	[13]
Hsa_circ_001569	激活 PI3K-AKT 通路	增强乳腺癌细胞的增殖和转移能力, 过表达与预后不良相关	[14]
Circrna_100876	吸附 miR-361-3p	促进乳腺癌细胞增殖、侵袭, 过表达与预后不良相关	[15]
Circckdm4c	吸附 miR-548p 上调 PBLD 表达	促进细胞凋亡、削弱迁移和增殖能力, 增强肿瘤细胞对阿霉素的敏感性, 低表达与预后不良相关	[17]
Circass1	吸附 miR-4443 并上调 ASS1 表达	抑制乳腺癌细胞侵袭和迁移	[18]
Circ-Foxo3	上调 Foxo3 表达	促进凋亡, 抑制肿瘤生长	[19]
Circ-Ccnb1	在 p53 突变型细胞中, circ-Ccnb1 通过 H2AX 与 Belaf1 形成复合物	诱导细胞凋亡	[20]
Circvrk1	可能通过吸附 miRNAs	抑制乳腺癌干细胞的扩张和自我更新能力	[21]
Circsept9	吸附 miR-637 上调 LIF 表达、激活 LIF/Stat3 信号通路	促进三阴性乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭性, 过表达与预后不良相关	[23]
Circgfra1	吸附 miR-34a 上调亲本基因 <i>GFRA1</i> 表达	促进三阴性乳腺癌细胞增殖, 抑制凋亡, 过表达与预后不良相关	[24]
Circ-ITCH	吸附 miR-214 和 miR-17 上调 ITCH 表达, 激活 Wnt/ β -Catenin 通路	抑制三阴性乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移, 低表达与预后不良相关	[25]
Circahnak1	吸附 miR-421 上调 RASA1 表达	抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖、侵袭和转移, 低表达与预后不良相关	[26]
Circfbxw7	吸附 miR-197-3p 和编码蛋白	抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖、侵袭和转移, 低表达与预后不良相关	[27]
Circada2as	吸附 miR-203a-3p 上调 SOCS3 的表达	抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖、侵袭、转移和克隆形成, 低表达与预后不良相关	[28]
Cdr1as	吸附 miR-7 上调 CCNE1 表达	降低乳腺癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性	[34]
Hsa_circ_0025202	吸附 miR-182-5p 上调 FOXO3a 表达	增加乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性	[38]
Circbmpr2	促进他莫昔芬的诱导凋亡作用	增加乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性, 低表达与预后不良相关	[39]
Circrna-MTO1	调控 TRAF4/Eg5 轴	增加乳腺癌细胞对 monastrol 敏感性	[40]