

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221206

· 综述 ·

circRNA 在喉癌中的作用机制及其研究进展

王梅¹, 龚正鹏¹, 于明², 梁东¹

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属白云医院耳鼻咽喉头颈外科, 贵州 贵阳 550014)

摘要: circRNA(circular RNA)是一类不包含5'帽状结构和3'腺苷酸尾、并共价形成闭环的内源性的非编码RNA。由于circRNA特殊的环状结构,使其对核酸外切酶有更高的耐受性,因此比线性RNA更稳定。circRNA参与了广泛的生物学过程,在各种肿瘤中的发生、发展过程中起着重要的作用,有可能成为肿瘤理想的治疗靶点。有文献报道,circRNA的异常表达也与喉癌的发生、发展密切相关。本文对国内外相关文献中多个与喉癌关系紧密的circRNA进行综述,期望为喉癌的标志物及基因靶向治疗提供参考。

关键词: 喉癌; circRNA; 作用机制

中图分类号: R739.65

Research progress and mechanism of circRNAs in laryngeal carcinoma

WANG Mei¹, GONG Zhengpeng¹, YU Ming², LIANG Dong¹

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Baiyun Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China)

Abstract: Circular RNA is a class of endogenous non-coding RNAs without a 5' methylated cap structure and a 3' poly-adenosine tail, which is characterized by a covalently closed loop structure. Because of its special circular structures, it has a higher tolerance to exonuclease digestion, which is more stable than linear RNA. circRNA is involved in a wide range of biological processes, which plays an important role in the occurrence and development of various tumors. circRNA may become an ideal therapeutic target for tumors. It has been reported that the abnormal expression of circRNA is closely related to the occurrence and development of laryngeal cancer. In this paper, the domestic and foreign literatures related to circRNA and laryngeal cancer were reviewed, which may provide reference for gene-targeted therapies and biomarkers of laryngeal carcinoma.

Keywords: Laryngeal carcinoma; CircRNA; Pathogenesis

喉癌是常见的头颈部恶性肿瘤之一,其中96%~98%为喉鳞状细胞癌。在全球范围内,喉癌的发病率和死亡率分别为 $2.76/10^5$ 和 $1.66/10^5$ ^[1],严重威胁了人类的健康。虽然近年来对喉癌的研究取得了一定的成果,但其发病机制和病因仍不清楚。目前喉癌的治疗主要以手术治疗为主,放疗、化疗、生物治疗及免疫治疗为辅。尽管采取了多种策略和干预措施,晚期喉癌患者的5年总生存率仍不理想^[2]。因此,更好地了解与其进展相关的分子机制对于开发有效的抗喉癌治疗方案至关重要。近年来随着高通量测序技术的出现,越来越多的研究发现

circRNA在肿瘤中异常表达,参与肿瘤的发生和发展^[3-4]。本文复习国内外相关文献,就circRNA在喉癌中的可能作用机制综述如下。

1 circRNA的形成

1976年,Sanger等^[5]在RNA病毒中首次发现circRNA。circRNA最初被认为是细胞异常剪接的非功能性副产品^[6]。随后有研究者发现小鼠睾丸中性别决定区域Y基因的circRNA具有可能的功能^[7]。接着有研究者在不同物种的真核生物的细

基金项目:贵阳市白云区科技计划项目(白科合同[2019]38号)。
第一作者简介:王梅,在读硕士研究生。
通信作者:龚正鹏,Email:gongzp818@163.com

胞质中也证实了 circRNA 的存在^[8]。直到 2012 年, 由于高通量测序的进展, 大量的 circRNA 被不断的发现和鉴定^[8]。

RNA 选择性剪接是真核细胞中一种基本的基因表达事件。前体 mRNA 由剪接体去除内含子, 然后与编码蛋白质的外显子连接, 形成成熟的 mRNA。与典型的 mRNA 剪接不同, circRNA 是通过反向剪接过程产生的, 该过程将下游的 5' 剪接供体位点与上游的 3' 剪接受体位点连接起来, 形成单链共价闭合环。然后, 剪接体移除全部或部分内含子, 其余序列连接。按其结构域的不同, circRNA 可分为 4 类: 外显子 circRNA、内含子 circRNA、外显子-内含子 circRNA 和基因间 circRNA^[9]。外显子 circRNA 是最常见的 circRNA 类型, 占已知 circRNA 的 80% 以上^[10]。目前有 3 种假说模型来解释外显子 circRNA 的形成: ①套索驱动的环化: 供体位点的下游 5' 剪接位点与受体位点的上游 3' 剪接位点连接, 形成套索结构, 继而内含子的内部剪接以形成外显子-内含子 circRNA; ②内含子配对驱动的环化: 供体位点的外显子和受体位点两侧的内含子序列具有相当大的互补性, 这使得剪接位点接近形成外显子-内含子 circRNA; ③RNA 结合蛋白介导的环化: RNA 结合蛋白通过与侧翼的内含子结合, 拉近供体位点和受体位点的距离, 从而促进外显子的环化^[11-13]。

2 circRNA 的主要生物学功能

结合国内外相关文献, circRNA 的主要生物学功能可以概括为以下几点: ①微小 RNA 海绵: circRNA 含有 miRNA 的结合位点, 能够以碱基对的方式直接与靶 mRNA 结合, 并触发 mRNA 的切割或抑制 mRNA 的翻译, 间接调节 miRNA 下游靶基因的表达^[14]。小脑变性相关蛋白 1 反义 RNA (CDR1as) 是已经发现能结合 miR-7 并抑制其生物活性和功能, 发挥其分子海绵作用的 circRNA^[15]。此外, 最近的研究表明, 单个 circRNA 可以作为各种 miRNAs 的海绵, 在一定条件下既可以作为肿瘤抑制因子, 也可以作为癌基因发挥作用。例如, circHIPK3 可以作为 miR-558 的海绵来抑制膀胱癌中乙酰肝素酶的表达, 也可以通过与 miR-124-3p 相互作用, 上调信号传导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 的表达而促进肺癌的发生^[16-17]; ②调控亲本基因的表达: 有研究表明, 有些外显子-内含子 circRNA 与 RNA 聚合酶 II 相互作用, 并在转录位点聚集, 从而促进其亲本基因的

转录^[18-19]。此外, 某些 circRNA 可以与它们的线性对应物竞争, 对抗规范的前体 mRNA 的剪接, 从而抑制它们的亲本基因的表达^[20-21]; ③蛋白质/肽的翻译: 研究发现, 许多 circRNA 具有内部核糖体进入位点或开放阅读框架, 参与功能蛋白的转录和翻译。例如, circMbl、circ-SHPRH、circPINT 和 circ-ZNF609, 在内部核糖体进入位点元件的驱动下或被 m6A RNA 修饰时, 都可以作为蛋白质模板^[21-24]。研究报道 circ-SHPRH 编码蛋白 SHPRH-146aa, 它作为诱饵保护 SHPRH 蛋白不被维甲酸调节的核基质相关蛋白 (DTL) 介导的降解泛素化, 从而抑制胶质瘤的发生^[22]。此外, 由 circPINT 编码的多肽 PINT87aa, 直接与 RNA 聚合酶 II 相关因子 1 复合物相互作用, 从而抑制转录延长并阻止癌基因 MYC、SOX2、CPEB1 的表达水平^[23]; ④蛋白质诱饵: 越来越多的证据表明, circRNA 充当蛋白质海绵或诱饵来调节基因表达。含有与一种或多种蛋白质的多个互补结合位点的 circRNA 可能作为蛋白质海绵发挥作用。circRNA 和 RNA 结合蛋白之间的相互作用已被证明影响癌症进展^[25]。此外, circRNA 还可以作为蛋白质的支架, 促进化学反应或阻断蛋白质的功能。例如在小鼠成纤维细胞中, circ-Foxo3 可以与周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂 p21 (p21) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (Cdk2) 相互作用, 形成三元复合物, 从而抑制细胞周期进程^[26]。同时, circ-Foxo3 还可以作为小鼠双微体 2 (MDM2) 和 p53 的蛋白支架, 诱导 p53 降解^[27]; ⑤疾病生物标志物: circRNA 稳定性高, 容易进入体液 (全血、血清、血浆、脑脊液、尿液等), 并且其表达模式具有组织、时空和疾病特异性, 使得 circRNA 成为有潜力的疾病生物标志物^[28]。

3 circRN 的促癌机制

3.1 促进喉癌的增值、转移、侵袭

3.1.1 CDR1as CDR1as 是最常作为 miR-7 海绵研究的 circRNA, 因此也称为 ciRS-7。CDR1as 含有 70 多个 miR-7 结合位点, 可与 Argonaute (AGO) 蛋白广泛结合。miR-7 是一种肿瘤抑制因子, CDR1as 通过靶向表皮生长因子受体 (EGFR)/RAF 原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 (RAF1)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号或人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 PTEN/胞内磷脂酰肌醇激酶 PI3K (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号通路,

在肿瘤发生过程中降低了 miR-7 的有效性^[29-30]。Zhang 等^[31]用 qRT-PCR 检测了 60 例喉鳞状细胞癌组织和对应癌旁正常组织中 CDR1as 的表达水平,结果表明 CDR1as 在喉鳞状细胞癌组织中显著高表达。同时,CDR1as 的高表达与 TNM 分期、肿瘤分化及淋巴结转移密切相关。患者生存时间与 CDR1as 表达的相关性分析表明 CDR1as 的表达与喉癌患者的生存率成负相关。此外,miR-7 在喉鳞状细胞癌肿瘤组织中表达下调,且 CDR1as 表达水平与 miR-7 表达水平呈负相关。在细胞水平上,敲除 CDR1as 导致了喉鳞状细胞癌细胞系的细胞周期中 G1/S 期阻滞和凋亡,从而抑制了肿瘤细胞的生长。进一步研究结果显示 CDR1as 增加了喉鳞状细胞癌细胞中 CCNE1 和磷酸肌醇 - 3 - 激酶催化亚基 Δ 肽 (PIK3CD) 的 mRNA 和蛋白水平,有利于肿瘤的增殖和转移,但肿瘤抑制因子 miR-7 的表达抑制了 CCNE1 和 PIK3CD 在喉鳞状细胞癌细胞中的表达。此外,体内研究的结果表明,CDR1as 的单独高表达可以通过促进肿瘤生长和上调肿瘤细胞中与侵袭相关的 miR-7 靶点 CCNE1 和 PIK3CD,这种作用有助于抵消 miR-7 的抑癌功能,从而加速了喉鳞状细胞癌肿瘤的生长。简言之,CDR1as 是一种促癌基因,通过调节 miR-7 信号通路促进喉癌的发展。

3.1.2 hsa_circ_0023028 hsa_circ_0023028 是新发现的一种 circRNA,位于基因 *C11orf80* 的 *chr11*: 66515849 - 66590145,在喉鳞状细胞癌组织中明显高表达。此外,喉鳞状细胞癌组织中 hsa_circ_0023028 的高表达与喉鳞状细胞癌患者的肿瘤分级、淋巴结转移、原发部位、临床分期等临床特征密切相关^[32]。miR-194-5p 是一种脊椎动物特异性 miRNA,在胃癌、喉鳞状细胞癌等人类肿瘤的进展中发挥重要作用^[33-34]。有研究表明,miR-194-5p 在喉鳞状细胞癌组织中表达过低,且 miR-194-5p 的低表达与喉鳞状细胞癌的 T 分期、临床分期、复发和不良预后相关。有研究报道 miR-194-5p 的高表达可以通过靶向 Wee1 抑制喉鳞状细胞癌的恶性表型^[34]。Chen 等^[35]对 20 例喉鳞状细胞癌实体瘤标本和配对的癌旁非癌组织标本及人喉鳞状细胞癌细胞系 (Hep-2 和 TU212) 和正常鼻咽上皮细胞系 (NP69) 进行 qRT-PCR 检测,结果发现与癌旁非癌组织相比喉鳞状细胞癌组织中 hsa_circ_0023028 表达上调,而 miR-194-5p 在 Hep-2 和 TU212 细胞中的表达水平低于 NP69 细胞。CCK-8 和 EdU 检测结果表明 hsa_circ_0023028 的下调导致了细胞增殖的显

著减少;跨孔迁移和侵袭实验结果显示 hsa_circ_0023028 的下调抑制了 Hep-2 和 TU212 细胞的迁移能力及侵袭能力。进一步研究结果显示 miR-194-5p 的下调促进了 hsa_circ_0023028 对喉鳞状细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用。简言之,hsa_circ_0023028 作为 miR-194-5p 海绵促进喉鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

3.2 抑制喉癌细胞的凋亡

3.2.1 hsa_circ_0000285 Qin 等^[36]用 RT-qPCR 检测了 50 例喉癌组织和喉癌细胞株中 hsa_circ_0000285 的表达,结果发现喉癌组织中 hsa_circ_0000285 的表达较癌旁组织高,且喉癌细胞株的 hsa_circ_0000285 表达也有不同水平的升高。进一步的机制研究发现,敲除 hsa_circ_0000285 可抑制喉癌中 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路,而 hsa_circ_0000285 基因的过度表达则有相反的作用。hsa_circ_0000285 是在鼻咽癌中新发现的一种表达失调的 circRNA,并将其作为放射敏感性的预后生物标志物^[37]。Wnt/ β -catenin 信号通路是肿瘤增殖和转移、调节干细胞完整性、干细胞分裂和迁移的重要途径之一,其在转移起始细胞中的表达可能是多种肿瘤发生发展的重要调控因子。例如,通过下调 Wnt/ β -catenin 信号和 miR-516b 诱导的 FZD4 表达, circRNA_100290 促进结直肠癌的进展^[38]。总而言之,hsa_circ_0000285 作为一种致癌基因,通过诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路,通过抑制喉癌细胞凋亡从而促进了喉癌的增殖。

3.2.2 circRNA_100290 Wang 等^[39]发现在喉鳞状细胞癌组织和喉鳞状细胞癌细胞系中 circRNA_100290 显著上调,且其在喉鳞状细胞癌患者中的高表达水平与 TNM 晚期和淋巴结转移呈正相关。在细胞培养中, circRNA_100290 的上调通过抑制细胞凋亡促进了喉鳞状细胞癌细胞的增殖和集落形成,增强了喉鳞状细胞癌细胞的侵袭或迁移。在体内实验中, circRNA_100290 的过表达可以促进喉鳞状细胞癌肿瘤在小鼠体内的生长。小 gtp 结合蛋白 Rap 超家族的第 5 个成员 RAP2C 是 RAS 家族成员之一,是多种癌症的致癌基因。例如, RAP2C 通过降低基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 组织抑制剂的蛋白水平和增加 p-Akt^[40] 的水平,促进人骨肉瘤细胞的侵袭和迁移。进一步的机制研究发现, circRNA_100290 作为 miR-136-5p 的海绵,通过调控靶基因 RAP2C 促进喉鳞状细胞癌的进展。

4 circRNA 抑制喉癌的机制

Tian 等^[41]利用 circRNA 微阵列对 3 例喉鳞状细胞癌组织中的 circRNA 进行测序,发现 hsa_circ_0042666 是下调的差异基因中表达差异最大的 circRNA 之一。Wei 等^[42]通过 qRT-PCR 检测 35 例喉鳞状细胞癌组织中 hsa_circ_0042666 的表达,结果显示,喉鳞状细胞癌组织中 hsa_circ_0042666 表达明显降低,且 hsa_circ_0042666 的低表达与晚期喉鳞状细胞癌患者的肿瘤分期、淋巴结转移及预后不良有关。体外功能检测结果显示,hsa_circ_0042666 可降低喉鳞状细胞癌细胞的增殖和侵袭能力。进一

步研究表明,hsa_circ_0042666 在喉鳞状细胞癌中充当 miR-223 的海绵。有研究报道转化生长因子(TGF)- β -III 型受体(TGFBR3)在癌症进展中起关键作用。例如, Li 等^[43]发现 miR-19a/miR-424 通过调控 TGFBR3 表达促进舌癌的发生发展。在这组学者的研究中,TGFBR3 作为喉鳞状细胞癌中 miR-223 的靶点,且敲除 TGFBR3 后增强了喉鳞状细胞癌细胞的侵袭能力。简言之,下调的 hsa_circ_0042666 通过调控 miR-223/TGFBR3 轴,在喉鳞状细胞癌中发挥抑癌作用。

目前 circRNA 在喉癌中的可能作用机制研究并不是太多,近几年喉癌中异常表达的 circRNA 主要研究情况见表 1。

表 1 喉癌中异常表达的 circRNAs

circRNA	表达情况	作用机制	与喉癌的关系
hsa_circ: chr20:31876585 - 31, 897, 648	下调	可能主要调控 PPAR 轴突导向、Wnt 和细胞周期信号通路 ^[44]	肿瘤抑制剂
hsa_circ_0042666	下调	作为 miR-223 的海绵,竞争性抑制 miR-223 结合,调控 TGFBR3 基因 ^[42]	抑制喉癌的增殖和侵袭
hsa_circ_0044520 和 hsa_circ_00445229	上调	竞争性抑制 hsa-miR-4726-5p 和 hsa-miR-4640-5p 的活性,调控 COL1A1 基因参与胶原的合成 ^[45]	促进喉癌的发生发展
CDR1as (ciRS-7)	上调	作为 miR-7 的海绵,竞争性抑制 miR-7 的活性,增加 CCNE1 和 PIK3CD 的表达 ^[31]	促进喉癌的增殖和转移
hsa_circ_0023028	上调	作为肿瘤抑制剂 miR-194-5p 的海绵,竞争性抑制了 miR-194-5p 的活性,调控 Weel 基因 ^[35]	促进喉癌的增殖、迁移和侵袭
circRNA_100290	上调	作为 miR-136-5p 的海绵,竞争性抑制 miR-136-5p 的活性,促进癌基因 RAP2C 的表达 ^[39]	促进喉癌的增殖、迁移和侵袭,抑制细胞凋亡
circMYLK	上调	作为肿瘤抑制因子 miR-195 的海绵,竞争性抑制 miR-195 的活性,增加 cyclin D1 的表达 ^[46]	促进喉鳞状细胞癌的增殖和细胞周期的进展
circFLNA	上调	充当 miR-486-3p 的海绵,竞争性抑制 miR-486-3p 结合,增加移行标志 MMP2 和 FLNA 蛋白的表达 ^[47]	促进喉鳞状细胞癌细胞的迁移
circRASSF2	上调	充当 miR-302b-3p 的海绵,竞争性抑制 miR-302b-3p 的活性,促进癌基因 IGF-1R 的表达 ^[41]	促进喉癌的增殖、转移和侵袭,抑制细胞的凋亡
circ-CCND1	上调	与 HuR 和 miR-646 相互作用,从转录后水平调控 CCND1 基因,进而增强 CCND1 的稳定性 ^[48]	促进喉癌的增殖
hsa_circ_0057481	上调	充当 miR-200c 的海绵,竞争性抑制 miR-200c 的活性,调控 ZEB1 的表达 ^[49]	促进喉癌的增殖和转移
hsa_circ_0000285	上调	激活 Wnt/ β -catenin 信号通路 ^[36]	促进喉癌的增殖和抑制细胞凋亡
hsa_circRNA_100855	上调	未知	促进喉癌的增殖和转移 ^[32]
hsa_circRNA_104912	下调	未知	抑制喉癌的增殖和转移 ^[32]
circCORO1C	上调	竞争性结合 let-7c-5p,阻止其降低 PBX3 水平,促进上皮-间充质转化 ^[50]	促进喉癌的增殖、转移
circPARD3	上调	海绵细胞化 miR-145-59 激活 PRKCI-Akt-mTOR 通路 ^[51]	促进喉癌的增殖、转移及化疗耐药

注:PPAR:过氧化物酶体增殖物激活受体; TGFBR3:转化生长因子 β -III 型受体; COL1A1:胶原蛋白 I 型 Alpha1 链; PIK3CD:磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 Δ 肽; cyclin D1:G1/S-特异性周期蛋白-D1; MMP2:蛋白基质金属蛋白酶 2; FLNA:细丝蛋白 A; IGF-1R:胰岛素样生长因子 1 受体; CCND1:周期蛋白 D1; PBX3:同源盒基因 3; PRKCI:丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶蛋白激酶 c; Akt:蛋白激酶 B; mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

5 总结与展望

综上所述,circRNA在喉癌的相关研究较少,但就目前的研究显示其在喉癌中的发生发展中也发挥重要的作用,参与了喉癌的侵袭、增值、凋亡、转移,可作为喉癌的早期诊断及预后的标志物。相信随着生物信息学的发展及人们对基因组学研究的进一步深入,circRNA在基因水平上与喉癌的相关性终将明晰,届时circRNA将成为喉癌治疗的新靶点,为喉癌患者的早期诊断和评估预后提供生物学标志物。

参考文献:

- [1] Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, et al. Updates on larynx cancer epidemiology[J]. *Chin J Cancer Res*,2020,32(1):18-25.
- [2] Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, et al. Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2011,268(2):165-179.
- [3] Meng S, Zhou H, Feng Z, et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017,16(1):94.
- [4] Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, et al. The Landscape of Circular RNA in Cancer[J]. *Cell*, 2019,176(4):869-881.
- [5] 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]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1976,73(11):3852-3856.
- [6] Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2016,17(4):205-211.
- [7] Capel B, Swain A, Nicolis S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis[J]. *Cell*,1993,73(5):1019-1030.
- [8] Lai Z, Yang Y, Yan Y, et al. Analysis of co-expression networks for circular RNAs and mRNAs reveals that circular RNAs hsa_circ_0047905, hsa_circ_0138960 and has-circRNA7690-15 are candidate oncogenes in gastric cancer[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(23):2301-2311.
- [9] Lei B, Tian Z, Fan W, et al. Circular RNA: a novel biomarker and therapeutic target for human cancers[J]. *Int J Med Sci*,2019, 16(2):292-301.
- [10] Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*,2016,7:11215.
- [11] Dong Y, He D, Peng Z, et al. Circular RNAs in cancer: an emerging key player[J]. *J Hematol Oncol*,2017,10(1):2.
- [12] Sha Shang Q, Yang Z, Jia R, et al. The novel roles of circRNAs in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019,18(1):6.
- [13] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013,19(2):141-157.
- [14] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*,2004, 431(7006):350-355.
- [15] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):384-388.
- [16] Li Y, Zheng F, Xiao X, et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells[J]. *EMBO Rep*, 2017,18(9):1646-1659.
- [17] Chen X, Mao R, Su W, et al. Circular RNA circHIPK3 modulates autophagy via MIR124-3p-STAT3-PRKAA/AMPK α signaling in STK11 mutant lung cancer[J]. *Autophagy*, 2020,16(4):659-671.
- [18] Huang G, Li S, Yang N, et al. Recent progress in circular RNAs in human cancers[J]. *Cancer Lett*, 2017,404:8-18.
- [19] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*,2015,22(3):256-264.
- [20] Wang M, Yu F, Wu W, et al. Circular RNAs: A novel type of non-coding RNA and their potential implications in antiviral immunity[J]. *Int J Biol Sci*,2017,13(12):1497-1506.
- [21] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*,2014,56(1):55-66.
- [22] 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.
- [23] Zhang M, Zhao K, Xu X, et al. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma[J]. *Nat Commun*,2018,9(1):4475.
- [24] 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.
- [25] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. *Theranostics*,2020,10(8):3503-3517.
- [26] Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*,2016,44(6):2846-2858.
- [27] 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.
- [28] 孙丹,辛彦.环状RNA在肿瘤中的研究进展[J].*肿瘤学杂志*, 2018,25(4):370-374.
- [29] 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]. *J Cell Biochem*,2018,119(1):440-446.
- [30] Yang Z, Xie L, Han L, et al. Circular RNAs: regulators of cancer-related signaling pathways and potential diagnostic biomarkers for human cancers[J]. *Theranostics*,2017,7(12):3106-3117.

- [31] Zhang J, Hu H, Zhao Y, et al. CDR1as is overexpressed in laryngeal squamous cell carcinoma to promote the tumour's progression via miR-7 signals[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6):e12521.
- [32] Xuan L, Qu L, Zhou H, et al. Circular RNA: a novel biomarker for progressive laryngeal cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2):932-939.
- [33] Qu F, Cao P. Long noncoding RNA SOX2OT contributes to gastric cancer progression by sponging miR-194-5p from AKT2[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(2):187-196.
- [34] Li P, Yang Y, Liu H, et al. MiR-194 functions as a tumor suppressor in laryngeal squamous cell carcinoma by targeting Wee1[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):32.
- [35] Chen X, Su X, Zhu C, et al. Knockdown of hsa_circ_0023028 inhibits cell proliferation, migration, and invasion in laryngeal cancer by sponging miR-194-5p[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6):BSR20190177.
- [36] Qin JB, Chang W, Yuan GH, et al. Circular RNA hsa_circ_0000285 acts as an oncogene in laryngocarcinoma by inducing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19):9773.
- [37] Shuai M, Hong J, Huang D, et al. Upregulation of circRNA_0000285 serves as a prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma and is involved in radiosensitivity[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5):6495-6501.
- [38] Fang G, Ye BL, Hu BR, et al. CircRNA_100290 promotes colorectal cancer progression through miR-516b-induced downregulation of FZD4 expression and Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1):184-189.
- [39] Wang Z, Huang C, Zhang A, et al. Overexpression of circRNA_100290 promotes the progression of laryngeal squamous cell carcinoma through the miR-136-5p/RAP2C axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:109874.
- [40] Wu J, Du W, Wang X, et al. Erratum: Ras-related protein Rap2c promotes the migration and invasion of human osteosarcoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2021;21(6):462.
- [41] Tian L, Cao J, Jiao H, et al. CircRASSF2 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-302b-3p/IGF-1R axis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(9):1053-1066.
- [42] Wei Z, Chang K, Fan C. Hsa_circ_0042666 inhibits proliferation and invasion via regulating miR-223/TGFBR3 axis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119:109365.
- [43] Li D, Liu K, Li Z, et al. miR-19a and miR-424 target TGFBR3 to promote epithelial-to-mesenchymal transition and migration of tongue squamous cell carcinoma cells[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(3):236-246.
- [44] Lu C, Shi X, Wang AY, et al. RNA-Seq profiling of circular RNAs in human laryngeal squamous cell carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):86.
- [45] Fan Y, Xia X, Zhu Y, et al. Circular RNA Expression Profile in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Revealed by Microarray[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018;50(1):342-352.
- [46] Duan X, Shen N, Chen J, et al. Circular RNA MYLK serves as an oncogene to promote cancer progression via microRNA-195/cyclin D1 axis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9):BSR20190227.
- [47] Wang JX, Liu Y, Jia XJ, et al. Upregulation of circFLNA contributes to laryngeal squamous cell carcinoma migration by circFLNA-miR-486-3p-FLNA axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:196.
- [48] Zang Y, Li J, Wan B, et al. circRNA circ-CCND1 promotes the proliferation of laryngeal squamous cell carcinoma through elevating CCND1 expression via interacting with HuR and miR-646[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(4):2423-2433.
- [49] Fu D, Huang Y, Gao M. Hsa_circ_0057481 promotes laryngeal cancer proliferation and migration by modulating the miR-200c/ZEB1 axis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(11):4066-4076.
- [50] Wu Y, Zhang Y, Zheng X, et al. Circular RNA circCORO1C promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by modulating the let-7c-5p/PBX3 axis[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):99.
- [51] Gao W, Guo H, Niu M, et al. circPARD3 drives malignant progression and chemoresistance of laryngeal squamous cell carcinoma by inhibiting autophagy through the PRKCI-Akt-mTOR pathway[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):166.

(收稿日期:2021-06-09)

本文引用格式:王梅, 龚正鹏, 于明, 等. circRNA 在喉癌中的作用机制及其研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(2):119-124. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221206

Cite this article as: WANG Mei, GONG Zhengpeng, YU Ming, et al. Research progress and mechanism of circRNAs in laryngeal carcinoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(2):119-124. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221206