

综述

转录因子与circRNAs在癌症中的机制及治疗前景

雷潇^{1,2,3}, 郑粤鑫^{1,3}, 杨志雄^{2,3}, 苏文媚^{1,2,3*}¹广东医科大学第一临床医学院, 湛江 524001; ²广东医科大学附属医院肺部肿瘤专科, 湛江 524001;³湛江市肿瘤微环境与类器官研究重点实验室, 湛江 524001)

摘要: 在恶性肿瘤生物学进程中转录因子与环状RNA(circular RNAs, circRNAs)扮演着不可或缺的角色, 其分子作用机制揭示了复杂的基因调控网络, 分别在消化、生殖、泌尿、呼吸、神经和骨骼系统等多种类型的癌症中异常表达。有些转录因子能直接与circRNAs结合影响癌症的发生发展, circRNAs招募转录因子并与某些特定基因的启动子区或其他区域结合, 调节基因的转录活性使其发生一系列生物学过程, 这为未来癌症的诊断、预后和治疗提供了新的研究方向。然而, 关于这些机制的研究仍处于不成熟阶段, 特别是在治疗及临床应用方面, 尚需更多探索和验证。本文将通过以下三个方面进行阐述: (1)转录因子与circRNAs在癌症领域中的前沿进展; (2)转录因子与circRNAs的调控关系; (3)转录因子与circRNAs在癌症中的治疗及应用前景。本文通过深入解析转录因子与circRNAs的调控机制, 为癌症治疗提供理论依据, 并为精准治疗和个性化医疗的发展开辟新途径。

关键词: 转录因子; circRNAs; 癌症进展; 基因调控; 治疗靶点

Mechanisms and therapeutic prospects of transcription factors and circular RNAs in cancer

LEI Xiao^{1,2,3}, ZHENG Yuexin^{1,3}, YANG Zhixiong^{2,3}, SU Wenmei^{1,2,3*}¹First Clinical Medical School, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China;²Lung Cancer Specialty, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China;³Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Organoid Research, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: In the biological processes of malignant tumors, transcription factors and circular RNAs (circRNAs) play indispensable roles. Their molecular mechanisms reveal a complex network of gene regulation, with aberrant expression observed in various types of cancers affecting the digestive, reproductive, urinary, respiratory, nervous, and skeletal systems. Certain transcription factors can directly interact with circRNAs, influencing cancer initiation and progression, while circRNAs recruit transcription factors and bind to specific gene promoters or other regions to regulate gene transcription activity, thereby initiating a series of biological processes. This provides new research directions for the diagnosis, prognosis, and treatment of cancer in the future. However, research on these mechanisms remains in its infancy, particularly regarding to therapeutic and clinical applications, necessitating further exploration and validation. This paper will elucidate the topic through three main aspects: (1) the cutting-edge advancements of transcription factors and circRNAs

收稿日期: 2024-07-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073388); 广东省杰出青年基金项目(2022B1515020090)

第一作者: E-mail: leixiao181@126.com

*通信作者: E-mail: suwenmei123@hotmail.com

in the field of cancer; (2) the regulatory relationships between transcription factors and circRNAs; (3) the therapeutic applications and future prospects of transcription factors and circRNAs in cancer. By deeply analyzing the regulatory mechanisms of transcription factors and circRNAs, this paper aims to provide a theoretical foundation for cancer treatment and to pave new pathways for the development of precision medicine and personalized healthcare.

Key Words: transcription factors; circular RNA; cancer progression; gene regulation; therapeutic targets

癌症是全球人类健康的重要威胁,其发病率和致死率均位居各类疾病之首^[1]。癌症的发生源于细胞的异常生长、细胞增殖信号的不当传递干扰了细胞内的调控机制。在癌症中,转录因子的异常表达或功能紊乱可能导致细胞的恶性转化和肿瘤的发展。转录因子在这一过程中扮演着核心角色,它们是细胞外信号的感知者和细胞内反应的协调者。因此,这些因子在维持细胞的正常功能和基因表达的精确调控中至关重要^[2]。某些环状RNA(circular RNAs, circRNAs)通过多种分子机制参与细胞及个体的生命过程。这些机制包括作为microRNA(miRNA)和蛋白质的分子海绵、影响信使RNA(messenger RNA, mRNA)的转录、干扰前体RNA的正常剪接,甚至通过翻译生成多肽等^[3]。当前,对circRNAs的研究主要集中在其作为竞争性内源RNA(completing endogenous RNA, ceRNA)的功能上,即如何与miRNA结合并调控下游靶基因。CircRNAs的生物学功能体现在多个方面,包括作为转录调节因子、miRNA的海绵和蛋白质的模板。CircRNAs与蛋白质的相互作用既可改变蛋白质之间的相互关系、束缚或隔离特定蛋白质、也能将蛋白质招募到染色质上、形成circRNAs-蛋白质-mRNA复合物,以及对蛋白质进行易位或重新分布^[4]。Tong等^[5]研究发现, circRNAs可通过结合miRNAs反应元件(miRNA response elements, MRE)来海绵化miRNA,间接增强其靶mRNA的转录,进而促进动脉粥样硬化的发展。此外, circRNAs不仅作为miRNA的海绵来调节蛋白质的相互作用,还能通过翻译成蛋白质抑制miRNA功能,进而促进了癌症的发生发展^[6]。尽管对circRNAs在miRNA、mRNA、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)及蛋白质功能调控方面的研究较为丰富,但关于circRNAs的上游

调控机制,如其生成、调控、定位、降解及修饰等方面的研究仍相对欠缺。本文阐述了转录因子与circRNAs在癌症领域中的前沿进展、转录因子与circRNAs之间的调控机制以及转录因子与circRNAs在癌症中的治疗、应用前景等几个方面。

1 转录因子与circRNAs在癌症领域中的前沿进展

在癌症研究领域,转录因子和circRNAs作为两类关键的分子调控因子,现已成为研究的焦点。转录因子作为基因表达的调控中心,通过与DNA特定序列的结合,直接调控了靶基因的转录活性^[7]。而circRNAs则是一类通过RNA反向剪接形成的闭合环状分子,因其稳定性和多功能性,参与了基因表达的多层次调控^[8,9]。在恶性肿瘤的发生与发展过程中,转录因子和circRNAs之间的相互作用揭示了一个复杂的调控网络,这些相互作用不仅调节了癌细胞的增殖、侵袭、转移和抗凋亡能力,还对肿瘤微环境 and 治疗抵抗性产生影响^[10]。随着研究的深入,越来越多的证据表明, circRNAs通过与转录因子或其下游靶标的相互作用,在多种癌症中发挥着重要的生物学功能^[11]。本文将分别探讨人体各个系统的恶性肿瘤中转录因子与circRNAs之间的关系,以及它们对癌症迁移和侵袭的影响。

1.1 转录因子与circRNAs在消化系统恶性肿瘤中的作用

在消化系统恶性肿瘤的研究中,转录因子和circRNAs已受到广泛关注。这两类分子不仅在肿瘤的发生、发展及转移中扮演着关键角色,还揭示了肿瘤微环境中的复杂调控网络。转录因子通过调控基因表达和信号通路,促进肿瘤细胞的增殖与存活;而circRNAs则通过作为miRNA的海绵、

编码功能性蛋白和调控转录等多种机制, 影响肿瘤生物学行为。转录因子与circRNAs之间的作用复杂多样。它们通过调控基因表达、影响细胞周期和代谢等多个途径参与肿瘤的发生和发展。深入探讨这两者的相互作用, 将为消化系统恶性肿瘤的早期诊断和靶向治疗提供新的思路 and 方向。

1.1.1 胃癌(gastric cancer)

胃癌是中国常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在恶性肿瘤中均位居第三。全球每年新增胃癌病例约120万, 中国患者约占全球总数的40%。在中国, 早期胃癌的诊断率相对较低, 仅约20%, 大多数患者发现时已处于疾病晚期, 导致总体5年生存率不足50%^[12]。因此, 探究治疗胃癌潜在的新生物标记物和治疗靶点已成为一个热门研究方向。CircRNAs已被证实在调控胃癌的多种恶性生物学行为中发挥作用。例如, circ0003692通过编码一种新型蛋白FNDC3B-267aa, 抑制了胃癌的转移。FNDC3B-267aa通过促进细胞性髓样瘤病毒癌基因(cellular myelocytomatosis oncogene, *c-Myc*)的蛋白酶体降解来发挥作用, 其与转录因子c-Myc直接结合, 促进后者降解, 导致c-Myc-Snail/Slug信号轴的表达下调。这项研究为circ0003692或FNDC3B-267aa作为胃癌治疗的新靶点提供了潜在的应用前景^[13]。此外, 转录因子也能促进某些circRNAs的环化, 影响胃癌的发生发展^[14]。CircFOXP1通过调节转录因子SRY盒转录因子4(sex determining region Y-box 4, SOX4)的表达和吸附miR-338-3p来促进胃癌的进展, 表明circRNA能够调控转录因子及其他基因表达调控因子在癌细胞中的作用^[15]。外泌体中的circSTRBP在体外增强了胃癌细胞的生长和迁移能力, 通过靶向miR-1294和miR-593-3p来调节转录因子E2F转录因子2(E2F transcription factor 2, E2F2)的表达, 促进胃癌的发生发展^[16]。这些研究为揭示转录因子与circRNAs之间的调控关系提供了新视角和思路。

1.1.2 结直肠癌(colorectal cancer)

结直肠癌是全世界最常发现的癌症之一, 也是癌症相关死亡的常见原因^[17]。尽管治疗手段有所进步, 但其死亡率仍超过50%。为此, 迫切需要阐明结肠癌进展的潜在机制。转录因子和circRNAs在癌症中扮演着调控角色, 但它们的功能和潜在

机制在一定程度上仍不完全明确。研究发现, 源自*HIPK2*基因外显子序列的circRNAs, 即circHIPK2, 在结肠癌中表达水平降低, 且其低表达与肿瘤的高分级和预后不良紧密相关。转录因子同源盒基因D10(homeobox D10, *HOXD10*)能调控circHIPK2的表达, 而HOXD10本身在结肠癌中也呈现下调趋势。低水平的circHIPK2表达会促进结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并加速肿瘤在体内的生长和转移^[18]。此外, circZFR作为一种致癌性的circRNAs, 能够与BCL2相关转录因子1(BCL2-associated transcription factor 1, BCLAF1)结合, 并通过依赖BCLAF1和miR-3127-5p的方式促进结直肠癌的进展和扩散。CircZFR不仅可能作为血清活检的诊断标志物, 也是进一步治疗结直肠癌的理想靶点^[19]。这些研究为结直肠癌的诊断和治疗提供了新的理论基础和潜在治疗策略。

1.1.3 肝细胞癌

肝癌作为全球健康的重大威胁, 被列为第七大常见恶性肿瘤, 并在癌症致死原因中排名第二。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)构成了肝癌病例的大多数^[17,20]。目前肝细胞癌的主要治疗方案包括手术切除、射频消融和肝移植。然而, 大量患者被诊断时已为晚期, 因此治疗选择往往局限于经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)^[21]。鉴于早期诊断的挑战和疾病易于复发及转移的特性, 肝癌患者的治疗选择相对有限。近期Yi等^[22]研究发现, circMYBL2通过吸附miR-1205来促进E2F转录因子1(E2F transcription factor 1, E2F1)的表达, 从而推动肝癌的发展。这一发现指出, circMYBL2具有作为肝癌治疗的新靶点或肝细胞癌预后生物标志物的潜力。此外, 通过数据挖掘技术在肝癌组织中鉴定出的差异表达致癌基因hsa_circ_001726转录自*CCT2*基因, 并受E2F转录因子6(E2F transcription factor 6, E2F6)的调控。研究表明, hsa_circ_001726能够加速肝细胞癌的恶性表型发展, 靶向hsa_circ_001726可能成为治疗肝细胞癌的新策略^[23]。Circ_MAPK9的作用也不容忽视, 它作为致癌基因, 通过作为miR-642b-3p的海绵

(ceRNA)发挥作用,解除了miR-642b-3p对其靶分子——信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)的抑制作用,导致STAT3的激活和LDHA的表达,进一步促进了肝细胞癌的生长和转移。Circ_MAPK9的这一作用表明,它可能成为预测肝细胞癌不良预后的生物标志物和诊断工具^[24]。深入探讨转录因子与circRNAs在肝癌发生发展中的分子机制,对于揭示这一领域可能隐藏的治疗策略提供了极具价值的研究视角。这些研究不仅增进了我们对肝癌分子病理的理解,也为开发新的治疗思路提供了理论依据。

1.2 转录因子与circRNAs在生殖系统恶性肿瘤中的作用

转录因子与circRNAs在生殖系统恶性肿瘤的发生和发展之间存在复杂的相互作用,它们共同构建了肿瘤调控网络,揭示了肿瘤发生机制的新层面。转录因子可直接或间接调控circRNAs的表达,而circRNAs也能通过调节转录因子下游的信号通路,影响肿瘤细胞的生物学过程。这两者的相互作用使得肿瘤细胞在微环境中获得了更强的适应性与侵袭性。随着对这些分子机制的深入研究,转录因子和circRNAs有望成为生殖系统肿瘤早期诊断、预后评估及靶向治疗的新兴靶点,展现出巨大的应用潜力。

1.2.1 乳腺癌(breast cancer)

乳腺癌是全球女性中最常见的癌症,其发病率和死亡率一直居高不下^[17]。尽管早期诊断和治疗技术的进步已经显著降低了死亡率,但乳腺癌的复发和转移仍是导致患者死亡的主要原因。例如,hsa_circ_0007990被发现能够调节Y盒结合蛋白1(Y-box binding protein 1, YBX1)的泛素化和降解过程,增强细胞周期相关转录因子E2F1的表达,促进乳腺癌进展^[25]。在表观遗传学层面, circ_JMJD1C通过上调转录因子SOX4并调控miR-182-5p/JMJD1C/SOX4轴,增强了乳腺癌的侵袭性^[25,26]。这可能提供了一种对于乳腺癌新颖又有前途的治疗方案。锌指蛋白460(zinc finger protein 460, ZNF460)能够促进circRPPH1的表达,而circRPPH1/miR-326/整合素 $\alpha 5$ (integrin $\alpha 5$, ITGA5)轴的激活可促进三

阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)的进展,表明circRPPH1有潜力成为TNBC的治疗或诊断靶点^[27]。此外, circEGFR通过促进TNBC细胞中膜联蛋白A2(annexin A2, ANXA2)向质膜的易位,导致自噬相关蛋白的转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的核易位,从而促进细胞自噬^[28]。Wang等^[29]的研究揭示了上游转录因子2(upstream transcription factor 2, USF2)在促进circACTN4生成中的作用,而USF2介导的circACTN4可能与Far上游结合蛋白1(Far upstream element binding protein 1, FUBP1)相互作用,激活髓样瘤癌基因(Myc proto-oncogene, MYC)转录,推动乳腺癌的肿瘤进展,表明circACTN4可能是乳腺癌诊断和治疗的新兴的潜在靶点。因此,深入剖析转录因子与circRNAs在乳腺癌进展中的生物学功能及分子机制,对于开发新的治疗策略和预后评估方法具有重要意义。这些研究不仅为乳腺癌的分子治疗提供了新的视角,也为患者的个性化治疗提供了可能。

1.2.2 宫颈癌(cervical cancer)

宫颈癌是全球女性第三大最常诊断的癌症和第四大癌症相关死亡原因,目前该病的发病率和死亡率仍呈上升趋势^[30,31]。研究发现,转录因子叉头框A1(forkhead box A1, FOXA1)与circODC1启动子结合并激活circODC1转录。激活的circODC1通过吸附miR-607上调鸟氨酸脱羧酶1(ornithine decarboxylase 1, ODC1)表达,这一过程在人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性的宫颈癌细胞中促进细胞侵袭、增殖和迁移,并抑制细胞凋亡^[32]。此外, circCCNB1作为miR-370-3p海绵,抑制miR-370-3p的活性,增加转录因子SOX4的表达。MiR-370-3p的抑制作用可以通过逆转circCCNB1的敲低来实现,进而促进细胞的增殖、迁移、侵袭和糖酵解。SOX4的过表达能够逆转miR-370-3p的抑制作用,进一步推动细胞的增殖、迁移、侵袭和糖酵解过程^[33]。CircRNA_0008285也显示出类似的调控作用^[34]。深入探究转录因子与circRNAs之间复杂的分子作用机制,对于发现宫颈癌的潜在生物标志物至关重要。这些发现不仅为理解宫颈癌的分子病理提供了新的视角,也为开发新的靶向治疗提供了可能性。通过精准靶向

这些分子, 我们有望实现更为精确和个性化的癌症治疗, 从而提高其疗效, 改善患者预后。

1.3 转录因子与circRNAs在泌尿系统恶性肿瘤中的作用

在泌尿系统恶性肿瘤中, 转录因子与circRNAs作为重要的分子调控因子, 协同参与肿瘤的发生与进展。某些转录因子能直接调控circRNAs的转录, 与宿主基因启动子结合。而circRNAs通过充当分子海绵调节转录因子的表达或功能, 从而形成一个反馈调控网络。这种相互作用会影响肿瘤细胞的增殖、迁移和治疗效果, 推动了癌症的发展。转录因子和circRNAs在泌尿系统肿瘤中的关键作用使其成为潜在的诊断标志物和靶向治疗的新方向, 为泌尿系统肿瘤的精准治疗提供了新的希望。

1.3.1 膀胱癌(bladder cancer)

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率近年来持续上升, 尤其在老年人群中更为显著。值得注意的是, 40岁以下患者中膀胱癌的诊断较为罕见。一般患者在发现时已是中晚期膀胱癌, 此时治疗手段通常以全身化疗为主, 辅以姑息性手术或放疗以缓解症状。目前, 多种具有不同作用机制的药物正在被研究, 旨在提高转移性膀胱癌患者的生存率和生活质量^[35]。在分子机制方面, 转录因子早期生长反应基因1(early growth response 1, EGR1)能调控circNDRG1的表达, 通过与宿主基因NDRG1的启动子结合发挥作用。CircNDRG1能够吸附miR-520h, 进而导致上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中SMAD家族成员7(SMAD family member 7, Smad7)的表达增加, 促进膀胱癌的转移^[36]。CircRNAs是膀胱癌的新型生物标志物和潜在的治疗靶点。研究表明, circ_0004463/miR-380-3p/叉头框O1(forkhead box O1, FOXO1)轴通过控制FOXO1信号, 调控线粒体呼吸和膀胱癌细胞凋亡^[37]。另一项研究指出, circCASC15通过作为miR-1224-5p的海绵, 激活转录因子环磷酸腺苷响应元件结合蛋白1(CAMP responsive element binding protein 1, CREB1)的表达, 促进膀胱癌细胞增殖。Hsa_circ_0041103也属于该类^[38]。这些发现强调了深入探讨转录因子与circRNAs在膀胱癌发生和发展中的生物学功能及

相关机制的重要性。这不仅有助于揭示膀胱癌的分子病理过程, 并为癌症的诊疗提供了新的研究路径。

1.3.2 肾癌(kidney cancer)

肾细胞癌(简称肾癌)是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤, 占肾脏恶性肿瘤的80%~90%, 其中透明细胞癌是其主要的组织病理类型。由于早期肾癌缺乏明显症状, 导致难以发现, 而晚期肾癌的治疗效果并不理想。对于低危晚期肾癌患者, 靶向治疗仍是主要治疗方案的首选, 选择时需综合考虑患者的生物学特征、转移部位、肿瘤的生长速度、肿瘤负荷以及生物标记物的表达水平等因素, 进行个体化的治疗倾向性筛选。而生物学行为较良好的患者, 还可以考虑局灶治疗及微创手术^[39]。在肾癌的复杂生物学功能和分子作用机制的研究中, Yao等^[40]研究表明, circSOD2能够与miR-532-3p结合抑制其表达, 进而上调circSOD2下游的转录因子配对盒蛋白5(paired box gene 5, PAX5)的表达, 推动肾癌的进展。PAX5的上调又可增强circSOD2的表达, 形成了一个PAX5/circSOD2/miR-532-3p/PAX5的正反馈调控环。这一发现揭示了circSOD2具有作为生物标志物和治疗靶点的潜力, 对改善肾透明细胞癌患者的预后也具有重要意义。也有报道称, 新型rt-circ-HS在不同类型的肾透明细胞癌中表达水平升高, 作为miR-539的竞争性内源抑制剂, 促进其转录因子缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF1 α)的表达, 从而推动了肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[41]。这些研究结果强调了转录因子和circRNAs在肾癌发展中的作用, 它们不仅作为具有重要预后价值的生物标志物, 并为开发创新的治疗方案提供了坚实的基础, 有望为患者带来更有效的治疗选择。

1.4 转录因子与circRNAs在呼吸系统恶性肿瘤中的作用

肺癌(lung cancer)在我国恶性肿瘤中位居首位, 其新发病例和死亡病例占比分别高达22.0%和28.5%^[42]。目前, 肺癌的发病率在我国持续上升, 令人遗憾的是, 许多患者在确诊时已经处于晚期, 治疗过程中可能面临癌症转移和药物耐药等难题, 这导致肺癌患者的5年生存率相对较低。YY1(Yin Yang 1)转录因子能够激活circCTNNB1的转录, 形

成正反馈环,加速肿瘤在体内的生长,促进肺癌的进展^[43]。另一报道称,circ_0000877通过调节miR-637/E2F2轴,对非小细胞肺癌细胞的增殖和免疫逃逸具有促进作用^[44]。这些研究揭示了circRNAs在ceRNA层面的作用机制,即通过miRNA海绵化调节下游转录因子,而转录因子与circRNAs结合后,也能介导一系列生物学功能,影响基因表达。核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)与circPIBF1的结合能够促进肺腺癌中超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)的表达,而circPIBF1在肺腺癌中的过表达与患者的不良预后密切相关^[45]。转录因子Nrf2的发现为肺腺癌治疗提供了一个新的潜在靶点。这些发现不仅加深了我们对肺癌分子机制的理解,并为开发针对性的治疗方法提供了坚实的理论基石。随着对转录因子与circRNAs在肺癌发展中作用机制的深入剖析,我们有望在未来实现更精准的靶向治疗,从而显著提高肺癌患者的疗效及生活质量。

1.5 转录因子与circRNAs在神经系统恶性肿瘤中的作用

神经胶质瘤(glioma)是最常见的原发性恶性脑肿瘤,其发病率和死亡率之高令人关注。尽管现有的治疗手段在控制疾病方面取得了一定的进展,但肿瘤微环境的复杂性以及肿瘤细胞的免疫逃逸能力等因素限制了其治疗效果,迫切要求我们寻找新的抗神经胶质瘤药物靶点^[46,47]。神经胶质瘤的治疗和预后面临着巨大的挑战。在癌症的调控网络中,circRNAs正逐渐显露其重要性。例如,circNUP98通过与miR-520f-3p/ETS样基因1转录因子4(ETS like gene 1 transcription factor 4, ELK4)轴的相互作用,促进了神经胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,为circNUP98作为神经胶质瘤治疗的新靶点提供了理论依据^[48]。Yang等^[49]发现,circVCAN作为一种致癌的circRNA,在神经胶质瘤中通过circVCAN/miR-488-3p/肌肉增强因子2C(myocyte enhancer factor 2C, MEF2C)-JAGGED1轴,增强了肿瘤细胞的增殖和转移能力,表明circVCAN可能成为神经胶质瘤治疗的一个有效靶点。这些发现丰富了我们对神经胶质瘤分子机制的认识,并为未来的治疗方向提供了新的启示。

随着对转录因子及circRNAs调控网络的深入理解,我们有理由相信,未来能够为患者提供更为个性化和有效的治疗选择。

1.6 转录因子与circRNAs在骨骼系统恶性肿瘤中的作用

骨肉瘤(osteosarcoma)作为常见的原发性骨肿瘤,主要在儿童、青少年及年轻成人中被诊断出来。尽管采用了多模式治疗策略,骨肉瘤的发病率依旧较高,患者的生存率在转移性病变中仍然不理想,尤其是面对转移性疾病时。目前,针对靶向治疗和免疫治疗的研究尚未实现突破性的进展^[50]。深入研究转录因子与circRNAs在骨肉瘤发展过程中的相互作用,对于诊疗策略的创新具有重要意义,其潜在价值值得深入挖掘。例如,MYC作为最常激活的癌蛋白之一,其转录活性可被circREOS通过与人抗原R蛋白(human antigen R, HuR)的相互作用所抑制,进而阻断了HuR与MYC mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)的结合和激活,导致MYC表达下调,抑制了骨肉瘤的发展^[51]。此外,骨肉瘤中circ_0076684的上调,通过miRNA/Cut家族转录因子1(Cut like homeobox 1, CUX1)促进了癌症的进程^[52]。这些发现不仅为我们理解骨肉瘤的分子机制提供了新的线索,也为未来可能的治疗方法提供了科学依据。

在恶性肿瘤的研究中,考虑到肿瘤细胞来源的细胞类型(上皮细胞或间质细胞)是至关重要的。这些不同来源的细胞在癌变过程中表现出独特的生物学行为和分子特征。上皮细胞来源的肿瘤包括胃癌、乳腺癌、肝细胞癌等多种实体瘤。CircRNAs在这些上皮性肿瘤中常通过调节EMT过程、细胞增殖、迁移和侵袭来发挥其功能。许多circRNAs通过影响关键的转录因子如MYC的表达,调控肿瘤细胞的增殖和存活。而间质细胞来源的肿瘤主要包括肉瘤和某些特定类型的癌症。这些肿瘤往往表现出较强的侵袭性和转移潜能,在间质性肿瘤中,circRNAs通过调节细胞外基质重塑、细胞迁移和血管生成等途径发挥作用,通过调控细胞迁移和侵袭的相关基因,促进肿瘤的扩散。此外,circRNAs还能调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)或Wnt/ β -catenin等信号通路,影响肿瘤的血管生成和营养供

应, 进一步影响肿瘤的生长和转移^[53]。综上所述, circRNAs在上皮性和间质性肿瘤中虽然展现出不同的生物学特性, 但体现了其在肿瘤发展中的重要作用。对于上皮细胞来源的肿瘤, circRNAs主要通过调控EMT过程和影响转录因子(如MYC、SOX4等)的表达来促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。而在间质细胞来源的肿瘤中, circRNAs则更多地通过调控细胞迁移、侵袭和血管生成来促进肿瘤的扩散和进展。这些功能上的共性反映了circRNAs在不同细胞类型来源的恶性肿瘤中的重要生物学作用, 进一步提示了circRNAs作为癌症治疗靶点的潜在价值。

在不同系统的恶性肿瘤中, circRNAs与转录因子之间的相互作用具有一定的功能共性, circRNAs通常通过吸附miRNA来调控转录因子, 或者直接影响特定基因的转录。CircRNAs在这些肿瘤中的作用既可以是促进肿瘤发展, 也可以是抑制肿瘤发展, 具体取决于癌症的类型和涉及的信号通路。这表明circRNAs在与转录因子的调控过程中, 展现出在不同类型恶性肿瘤中的相似功能, 尤其是在调控EMT、Wnt信号通路和MYC驱动的致癌过程中。

2 转录因子与circRNAs之间的调控机制

转录因子与circRNAs之间的相互作用构成了一个复杂且精细的调控体系, 这对于基因表达的分子机制至关重要。转录因子与circRNAs的相互作用可在多个层面上发生, 并参与多种生物学过程的调控。例如, 某些转录因子可直接结合circRNAs, 这种相互作用可能改变circRNAs的稳定性, 或者调节它们作为miRNA海绵的功能。此外, circRNAs也能够充当转录因子的“诱饵”, 通过与转录因子的竞争性结合, 改变这些因子与DNA的相互作用, 对下游基因的表达产生调控效果。这种调控机制在细胞分化、组织发育以及疾病的发生发展中扮演着关键角色, 特别是在癌症生物学中尤为显著。转录因子通常能够与lncRNA或miRNA等在染色体的特定区域(如启动子、内含子或基因间区)相互作用, 这些非编码RNA的转录本往往在序列上存在重叠区域。因此, 通过分析这些转录本, 我们可以推测, 该基因与转录因子

以及circRNAs之间的潜在关系。为了验证这些推测, 可以采用染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, CHIP)和RNA免疫沉淀(RNA immunoprecipitation, RIP)等实验技术, 进一步探讨转录因子和circRNAs在基因调控中的实际作用。转录因子与circRNAs共同调控基因表达的机制主要包括以下几种方式。

2.1 CeRNA机制

CircRNAs常作为miRNA的海绵, 通过吸附miRNA来调控转录因子的表达。在TNBC中, circKIF4A通过与miR-637竞争性结合, 减少了miR-637对转录因子STAT3的抑制作用, 导致STAT3表达上调, 从而促进脑转移的发生^[54]。此外, circ-VANG1作为ceRNA, 降低miR-194表达, 使转录因子锌指E盒结合同源物1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)表达升高, 进而促进甲状腺癌细胞的进展和转移^[55]。这种ceRNA机制是circRNAs调控转录因子的重要途径之一, 能够显著影响癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

2.2 招募转录因子到启动子区域

CircRNAs能够引导转录因子招募到特定的基因启动子区域, 促进或抑制基因的转录, 从而影响癌症进程^[4]。如circMMP9通过招募ETS转录因子1(ETS transcription factor 1, ETS1)刺激TRIM59启动子区增强转录, 并激活PI3K/AKT信号通路促进喉鳞状细胞癌进展^[56]。另一类似作用的circRNAs——circAnks1a通过招募YBX1到VEGFB基因的启动子并增强其转录, 而VEGFB升高与神经损伤后神经元兴奋性增加和疼痛行为的加剧有关^[57]。其他circRNAs如circ0005276^[58]和circPOK^[59]也表现出通过招募转录因子至特定基因的启动子区域来调控基因表达的能力。这些研究不仅丰富了我们对于转录因子与circRNAs功能的认识, 也揭示了它们在细胞生理和病理过程中的潜在重要性。

2.3 直接与转录因子结合

CircRNAs在细胞内的调控作用不仅限于它们自身的表达, 还能直接与转录因子结合, 改变其作用与分布。如转录因子髓样母细胞白血病病毒癌基因(myeloblastosis viral oncogene homolog, c-Myb)和人类直系同源物1(Twist family BHLH transcription factor 1, Twist1)能够与特定的

circRNAs结合,从而促进这些circRNAs的表达^[11]。这种相互作用不仅改变了转录因子的活性,也可能影响其在细胞内的分布。在细胞核内,转录因子ZEB1和锌指E盒结合同源物2(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2)是癌症转移的关键诱导剂,它们的表达受到肿瘤中特定circRNAs的调控^[60]。这种关系突显了转录因子与circRNAs在癌症发展中的复杂调控网络。转录因子还可作为上游调控circRNAs,影响癌症的进展。Twist1作为一种关键的EMT诱导因子,不仅能增加波形蛋白的表达,还通过调控Cul2(Cullin2)的circRNAs来促进肝细胞癌的EMT过程^[61]。在间充质细胞中,转录因子Twist1促进了CUL2衍生的circRNAs的转录,这种circRNAs通过与Twist1直接结合到CUL2的启动子区域,调节波形蛋白的翻译,抑制其靶向miRNA,促进肿瘤的生长和转移^[62]。SRY盒9(SRY-box transcription factor 9, SOX9)是多种人类癌症中的致癌转录因子,能够激活包括MAPK、Wnt/ β -catenin和PI3K/AKT/mTOR在内的多种信号通路。SOX9通过直接与circ-FOXP1启动子上的特定基序相互作用,控制circ-FOXP1的表达,增强了circ-FOXP1的促癌活性,促进肝细胞癌的发生和侵袭性^[63,64]。这些结果揭示了circRNAs通过直接与转录因子结合,调控其在基因启动子或增强子上的结合效率,从而影响基因的转录活性。这种直接结合机制通常会影响到多个基因的表达,导致一系列复杂的生物学行为。

2.4 形成R-loop结构

CircRNAs能通过形成R-loop结构来调控基因表达。R-loop作为一种RNA与DNA结合形成的杂合体,能够导致转录过程中断,并通过招募剪切因子来引发目标基因的可变剪接^[65,66]。CircR-loop在癌症中的作用、对转录、染色质结构和协调,以及对DNA损伤的反应强调了其在细胞调节过程中的核心地位^[67]。此外,R-loop结构还能通过促进或阻碍转录因子的结合来调控基因表达。如circLrch3可与宿主基因形成R环,这种结构不仅增强了Lrch3基因的转录,还上调了Lrch3蛋白质和mRNA的表达水平。在肺动脉高压的病理过程中,超级增强子与T盒转录因子2(T-box transcription factor 2, Tbx2)在Lrch3的启动子区域相互作用,增强了

circLrch3的转录活性,进而调控肺动脉平滑肌细胞的焦亡过程^[68]。这些结果表明,circRNAs可形成R-loop结构,影响DNA的转录过程和基因表达,进一步揭示了转录因子与circRNAs在基因表达调控中复杂的分子作用机制。

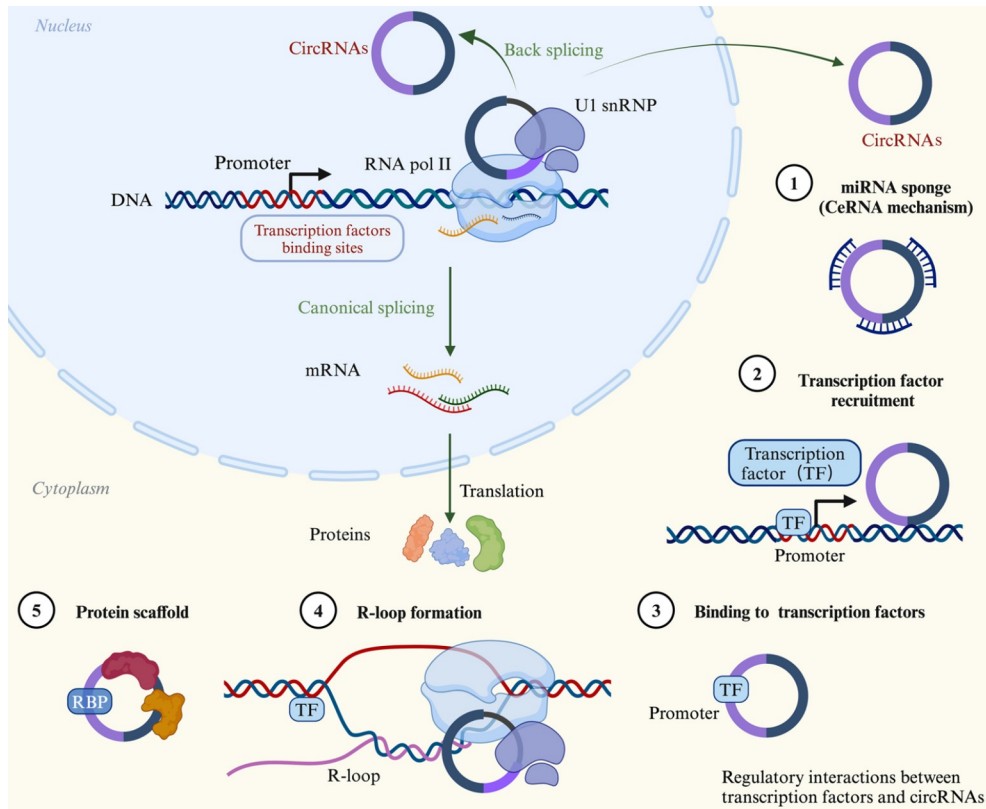
2.5 作为脚手架蛋白

有些circRNAs可作为脚手架蛋白(scaffold protein),与RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)和其他蛋白质分子特异性结合,进而影响转录因子的功能^[69]。这种相互作用为基因调控网络增添了新的维度。

转录因子与circRNAs之间的分子机制强调了它们在基因调控中的潜在作用(图1)。CircRNAs不仅可作为ceRNA调节转录因子活性,还可通过直接相互作用改变转录因子的定位、稳定性和功能。CircRNAs能通过R环形成和转录因子动力学调节等机制影响转录后基因表达,并可能在转录水平上影响基因表达。综上所述,circRNAs通过多种机制与转录因子结合,调控基因的转录,包括通过ceRNA机制、招募转录因子到启动子区域、直接与转录因子结合、形成R-loop结构以及作为脚手架蛋白等。转录因子与circRNAs之间存在复杂的调控网络,这种网络包括转录因子直接调控circRNAs的表达水平,或circRNAs通过招募特定蛋白来激活转录因子的转录活性,以及circRNAs对转录因子功能的调节。这些相互作用能够构建正反馈或负反馈的调控回路,对肿瘤的生长和进展起到关键性的调控作用。转录因子与circRNAs的结合区域不仅限于启动子区,还可能包括基因中的其他关键区域。这些区域的识别和功能解析,深入剖析转录因子与circRNAs在细胞生物学特性中的关键作用,亟需进一步的研究探索。这一领域的研究将有助于揭示它们在细胞增殖、凋亡、迁移和转移等过程中的具体机制,为开发新的诊断和治疗策略提供科学依据。通过全面理解这两者之间的相互作用,未来的研究将可能揭示新的治疗靶点,推动恶性肿瘤的精准医疗进程。

3 转录因子与circRNAs在癌症中的治疗及应用前景

随着对肿瘤分子机制理解的不断深入,转录因



(1)通过反向剪接形成circRNAs及其作为miRNA海绵的功能(ceRNA机制); (2) circRNAs将转录因子募集到特定基因的启动子区域; (3) circRNAs与转录因子直接结合以调节转录活性; (4)涉及circRNAs的R环形成(R-loop结构); (5) circRNAs作为脚手架蛋白, 与RBP相互作用, 进而影响转录因子的活性

图1 转录因子与circRNAs之间的调控机制示意图

子与circRNAs在癌症发展中的作用日益受到重视。转录因子作为基因表达的核心调控因子, 参与了癌症细胞增殖、分化和存活等多个关键生物学过程。CircRNAs以其独特的调控能力影响转录因子的活性, 进而在肿瘤的发生和发展中扮演促进或抑制的双重角色。针对circRNAs及其与转录因子的相互作用进行靶向干预, 为癌症治疗提供了全新的策略。这些发现不仅深化了我们对癌症分子机制的理解, 也为开发新型抗癌疗法开辟了新的途径。转录因子与circRNAs的相互作用在癌症治疗领域展现出广泛的应用潜力, 尤其是在精准治疗和个性化医疗方面。这些机制主要通过以下几个关键领域发挥作用。

3.1 基因调控与靶向治疗

CircRNAs通过充当miRNA的海绵或直接调控转录因子, 影响基因的表达。如某些circRNAs能够结合转录因子, 阻止其与DNA结合, 从而调控下游基因的转录活动。这种调控能力使circRNAs

成为潜在的靶向治疗工具, 尤其是针对那些与癌症进展密切相关的转录因子。此外, circRNAs可调控癌症干细胞特性和EMT过程, 这些过程对于肿瘤的侵袭和转移至关重要^[70,71]。

3.2 诊断与预后标志物

CircRNAs由于其稳定性和组织特异性表达, 已成为潜在的癌症诊断和预后标志物。例如, 通过检测特定circRNAs的表达水平, 可以评估肿瘤的存在及其进展程度。这种特性使circRNAs在早期癌症检测和个性化治疗方案制定中具有重要应用前景^[71]。

3.3 RNA治疗与药物输送

利用人工合成的circRNAs进行RNA治疗已经成为研究的热点之一。这些合成circRNAs可以设计成与癌症相关的miRNA或转录因子相互作用, 抑制其致癌作用。此外, 利用纳米颗粒或植物外泌体技术输送circRNAs, 已经在前期研究中显示出良好的效果, 这为其未来的临床应用提供了广

阔的空间^[70]。

3.4 免疫治疗的潜在应用

CircRNAs在癌症免疫逃逸中的作用也逐渐被揭示。通过调控与免疫应答相关的转录因子和信号通路, circRNAs可以成为增强免疫治疗效果的新途径。未来, 通过结合circRNAs与转录因子的相互作用, 可能开发出新的癌症免疫治疗策略^[71]。

转录因子与circRNAs在癌症治疗和研究领域中显示出巨大的应用潜力。通过前沿的生物信息学工具和高通量测序技术, 我们能够精准识别与癌症发展紧密相关的转录因子和circRNAs。进一步利用CRISPR-Cas9等基因编辑技术, 可以深入评估这些分子在癌细胞行为中的具体作用, 为发现新的癌症治疗靶点提供了可能。这些研究成果为药物开发开辟了新道路, 通过设计小分子抑制剂或反义寡核苷酸, 直接针对关键的转录因子和circRNAs, 为癌症治疗提供了新的策略。同时, 通过分析患者肿瘤组织中的转录因子和circRNAs表达模式, 未来我们能够为患者定制更加个性化的治疗方案。高通量检测技术如微阵列芯片和下一代测序, 有助于筛选和验证具有诊断和预后价值的转录因子和circRNAs生物标志物。此外, 实时定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)和原位杂交(*in situ* hybridization, ISH)技术在监测治疗效果和评估转录因子与circRNAs表达变化方面发挥着重要作用。系统生物学的应用促进了对转录因子和circRNAs在癌症中相互作用和调控网络的深入理解。这些研究不仅揭示了它们在细胞周期调控和细胞凋亡中的作用, 还为开发新的癌症治疗策略提供了理论基础。然而, 转录因子和circRNAs在肿瘤免疫微环境中的功能探究, 以及在癌症耐药性研究中的应用, 有助于提供肿瘤免疫反应的新思路、揭示耐药性形成的分子机制, 为未来开发出克服耐药性的方法奠定了基础。CircRNAs作为基因治疗和药物递送的新型载体, 为靶向治疗带来了创新性解决方案。同时, 对转录因子与circRNAs在表观遗传学调控中作用的研究, 增进了我们对DNA甲基化和组蛋白修饰影响的理解。有些科研实验技术, 如CHIP、荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)分析、双荧光素酶报告基因实

验(dual-luciferase reporter assay)、RIP、RNA下拉实验(RNA pull-down assay, RNA pull-down)等技术的应用, 为研究转录因子和circRNAs的相互作用提供了强有力的工具。综上所述, 转录因子和circRNAs的深入研究不仅加深了我们对癌症分子机制的认识, 并为开发创新治疗策略和药物提供了丰富资源, 有潜力显著提高癌症患者的治疗结果和生活质量。通过这些综合应用, 我们期待在癌症治疗领域实现新的突破。

4 结语与展望

转录因子与circRNAs在恶性肿瘤中的相互作用揭示了一个多层次、精细调控的分子网络, 为我们研究转录因子与circRNAs在癌症中的角色提供了更全面的认识。这些分子间的相互作用对基因表达的调控具有深远的影响。转录因子通过与DNA上的特定位点结合, 直接调控基因的转录状态; 而circRNAs则以其独特的环状结构, 参与调控网络, 影响包括细胞增殖、分化、迁移和凋亡在内的多种细胞过程。

在临床领域, circRNAs的调控潜能尤为引人注目。它们不仅在癌症组织中表现出特异性, 为癌症的诊断和预后提供了新的生物标志物, 还因其在调控网络中的关键作用, 成为潜在的治疗靶点。通过RNA干扰技术或小分子抑制剂, 我们可以针对特定的转录因子或circRNAs, 开发出新的治疗策略, 以阻断癌症的进展。随着纳米技术和生物载体技术的发展, 将circRNAs或其调控元件精确递送至肿瘤部位, 为癌症治疗提供了新的可能性。这种靶向递送策略有望提高治疗效果, 减少对正常细胞的损害。

转录因子与circRNAs的相互作用机制, 为癌症治疗提供了新的视角。通过精确调控这些分子的活性或表达水平, 我们可以开发出更为精准的治疗方案。小分子药物、反义寡核苷酸、siRNA或CRISPR-Cas9基因编辑技术等, 都可能成为调节这一调控网络的有效手段。随着RNA干扰、基因编辑和纳米药物递送技术的不断进步, 我们期待能够更深入地解析转录因子与circRNAs的调控网络, 并将其应用于临床实践。这不仅将为癌症治疗带来新的靶向策略, 也将为癌症的诊断和个性化治

疗提供新的途径。通过整合这些研究成果, 我们有望开发出新型治疗手段, 提高癌症患者治疗的精准性和有效性, 最终改善患者的预后。

参考文献

- [1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49
- [2] Shiah JV, Johnson DE, Grandis JR. Transcription factors and cancer. *Cancer J*, 2023, 29(1): 38-46
- [3] Saleem A, Khan MU, Zahid T, et al. Biological role and regulation of circular RNA as an emerging biomarker and potential therapeutic target for cancer. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 296
- [4] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172
- [5] Tong KL, Tan KE, Lim YY, et al. CircRNA-miRNA interactions in atherogenesis. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(12): 2703-2733
- [6] Yang B, Wang YW, Zhang K. Interactions between circRNA and protein in breast cancer. *Gene*, 2024, 895: 148019
- [7] Wagh K, Stavreva DA, Upadhyaya A, et al. Transcription factor dynamics: one molecule at a time. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2023, 39(1): 277-305
- [8] Pisignano G, Michael DC, Visal TH, et al. Going circular: history, present, and future of circRNAs in cancer. *Oncogene*, 2023, 42(38): 2783-2800
- [9] Feng XY, Zhu SX, Pu KJ, et al. New insight into circRNAs: characterization, strategies, and biomedical applications. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 91
- [10] Ashrafizadeh M, Dai J, Torabian P, et al. Circular RNAs in EMT-driven metastasis regulation: modulation of cancer cell plasticity, tumorigenesis and therapy resistance. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 214
- [11] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3503-3517
- [12] Wang FH, Zhang XT, Tang L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023. *Cancer Commun*, 2024, 44(1): 127-172
- [13] Liu YY, Zhang YY, Ran LY, et al. A novel protein FNDC3B-267aa encoded by circ0003692 inhibits gastric cancer metastasis via promoting proteasomal degradation of c-Myc. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 507
- [14] Sun D, Wang G, Xiao C, et al. Hsa_circ_001988 attenuates GC progression *in vitro* and *in vivo* via sponging miR-197-3p. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 612-624
- [15] Wang S, Zhu X, Hao Y, et al. ALKBH5-mediated m6A modification of circFOXP1 promotes gastric cancer progression by regulating SOX4 expression and sponging miR-338-3p. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 565
- [16] Wang Y, Zou R, Li D, et al. Exosomal circSTRBP from cancer cells facilitates gastric cancer progression via regulating miR-1294/miR-593-3p/E2F2 axis. *J Cell Mol Medi*, 2024, 28(8): e18217
- [17] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263
- [18] Lun J, Zhang Y, Yu M, et al. Circular RNA circHIPK2 inhibits colon cancer cells through miR-373-3p/RGMA axis. *Cancer Lett*, 2024, 593: 216957
- [19] Chen J, Wang H, Xu J, et al. CircZFR promotes colorectal cancer progression via stabilizing BCLAF1 and regulating the miR-3127-5p/RTKN2 axis. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(9): 1881-1898
- [20] Ouyang G, Li Q, Wei Y, et al. Identification of PANoptosis-related subtypes, construction of a prognosis signature, and tumor microenvironment landscape of hepatocellular carcinoma using bioinformatic analysis and experimental verification. *Front Immunol*, 2024, 15: 1323199
- [21] Chakraborty E, Sarkar D. Emerging therapies for hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancers*, 2022, 14(11): 2798
- [22] Yi J, Li B, Yin X, et al. CircMYBL2 facilitates hepatocellular carcinoma progression by regulating E2F1 expression. *Oncol Res*, 2024, 32(6): 1129-1139
- [23] Ai J, Zhang W, Deng W, et al. A hsa_circ_001726 axis regulated by E2F6 contributes to metastasis of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 14
- [24] Wang K, Lu Q, Luo Y, et al. Circ_MAPK9 promotes STAT3 and LDHA expression by silencing miR-642b-3p and affects the progression of hepatocellular carcinoma. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 4
- [25] Xu T, Xiong M, Hong Q, et al. Hsa_circ_0007990 promotes breast cancer growth via inhibiting YBX1 protein degradation to activate E2F1 transcription. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 153
- [26] Xu R, Lan H, Zhang L, et al. circ_JMJD1C expedites breast cancer progression by regulating miR-182-5p/JMJD1C/SOX4 axis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(3): 204-211
- [27] Zhang C, Yu Z, Yang S, et al. ZNF460-mediated circRPPH1 promotes TNBC progression through ITGA5-induced FAK/PI3K/AKT activation in a ceRNA manner. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 33

- [28] Song H, Zhao Z, Ma L, et al. Novel exosomal circEGFR facilitates triple negative breast cancer autophagy via promoting TFEB nuclear trafficking and modulating miR-224-5p/ATG13/ULK1 feedback loop. *Oncogene*, 2024, 43 (11): 821-836
- [29] Wang X, Xing L, Yang R, et al. The circACTN4 interacts with FUBP1 to promote tumorigenesis and progression of breast cancer by regulating the expression of proto-oncogene MYC. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 91
- [30] Sifer SD. Survival status and predictors of mortality among cervical cancer patients at oncologic centers in Addis Ababa, Ethiopia: a follow up study. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 750
- [31] Wu S, Jiao J, Yue X, et al. Cervical cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with England and India based on the global burden of disease study 2019. *Front Public Health*, 2024, 12: 1358433
- [32] Jin R, Li H, Nan S, et al. FOXA1 co-activates circODC1 and ODC1 in HPV-positive cervical cancer cell growth. *Syst Biol Reprod Med*, 2024, 70(1): 113-123
- [33] Jia C, Chen F, Li W, et al. CircCCNB1 knockdown blocks the progression of cervical cancer by acting as competing endogenous RNA in the miR-370-3p/SOX4 pathway. *Ann Clin Lab Sci*, 2023, 53(1): 94-105
- [34] Bai Y, Li X. hsa_circ_0008285 facilitates the progression of cervical cancer by targeting miR-211-5p/SOX4 axis. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3927-3936
- [35] Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al. Bladder Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2024, 22(4): 216-225
- [36] Ren L, Jiang M, Xue D, et al. Nitroxoline suppresses metastasis in bladder cancer via EGR1/circNDRG1/miR-520h/smad7/EMT signaling pathway. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(13): 5207-5220
- [37] Zhuang C, Huang X, Yu J, et al. Circular RNA hsa_circ_0075828 promotes bladder cancer cell proliferation through activation of CREB1. *BMB Rep*, 2020, 53 (2): 82-87
- [38] Chen LQ, Yi CL, Liu DC, et al. Hsa_circ_0041103 induces proliferation, migration and invasion in bladder cancer via the miR-107/FOXK1 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3): 1282-1290
- [39] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN guidelines® insights: kidney cancer, version 2.2024. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2024, 22(1): 4-16
- [40] Yao G, Fu L, Dai J, et al. Exploring the oncogenic potential of circSOD2 in clear cell renal cell carcinoma: a novel positive feedback loop. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 596
- [41] Xu YY, Su ZZ, Zheng LM, et al. Read-through circular RNA rt-circ-HS promotes hypoxia inducible factor 1 α expression and renal carcinoma cell proliferation, migration and invasiveness. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2023, 55(2): 217-227
- [42] Ji YT, Liu SW, Zhang YM, et al. Comparison of the latest cancer statistics, cancer epidemic trends and determinants between China and the United States. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(7): 646-656
- [43] Shen Y, Yang Y, Zhao Y, et al. YY1/circCTNNB1/miR-186-5p/YY1 positive loop aggravates lung cancer progression through the Wnt pathway. *Epigenetics*, 2024, 19 (1): 2369006
- [44] Chen T, Li Z, Chen J, et al. Circ_0000877 accelerates proliferation and immune escape of non-small cell lung cancer cells by regulating microRNA-637/E2F2 axis. *Environ Toxicol*, 2024, 39(5): 2980-2992
- [45] Zhang Z, Chen Q, Huang C, et al. Transcription factor Nrf2 binds to circRNAPIBF1 to regulate SOD2 in lung adenocarcinoma progression. *Mol Carcinog*, 2022, 61(12): 1161-1176
- [46] Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, et al. NCCN guidelines® insights: central nervous system cancers, version 2.2022. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2023, 21(1): 12-20
- [47] Liu Y, Zhou Z, Sun S. Prospects of marine-derived compounds as potential therapeutic agents for glioma. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 513-526
- [48] Nie L, Jiang T. CircNUP98 promotes the malignant behavior of glioma cells through the miR-520f-3p/ELK4 axis. *Intl J Devlp Neurosci*, 2024, 84(6): 581-593
- [49] Yang S, Gao S, Dong Z. CircVCAN promotes glioma progression through the miR-488-3p/MEF2C-JAGGED1 axis. *Environ Toxicol*, 2024, 39(9): 4417-4430
- [50] Green D, van Ewijk R, Tirtei E, et al. Biological sample collection to advance research and treatment: a fight osteosarcoma through european research and euro ewing consortium statement. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16): 3395-3406
- [51] Tong W, Wang S, He C, et al. CircREOS suppresses lipid synthesis and osteosarcoma progression through inhibiting HuR-mediated MYC activation. *J Cancer*, 2023, 14(6): 916-926
- [52] Cai P, Fu X, Li X, et al. Upregulation of circ_0076684 in osteosarcoma facilitates malignant processes by mediating miRNAs/CUX1. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 260
- [53] Zeng L, Yuan S, Zhou P, et al. Circular RNA Pvt1 oncogene (CircPVT1) promotes the progression of papillary thyroid carcinoma by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway and modulating the ratio of microRNA-195 (miR-195) to vascular endothelial growth

- factor A (VEGFA) expression. *Bioengineered*, 2021, 12 (2): 11795-11810
- [54] Wu S, Lu J, Zhu H, et al. A novel axis of circKIF4A-miR-637-STAT3 promotes brain metastasis in triple-negative breast cancer. *Cancer Lett*, 2024, 581: 216508
- [55] Xiang Y, Wang W, Gu J, et al. Circular RNA VANG1 facilitates migration and invasion of papillary thyroid cancer by modulating the miR-194/ZEB1/EMT axis. *J Oncol*, 2022, 2022: 1-8
- [56] Li J, Cao H, Yang J, et al. IGF2BP2-m6A-circMMP9 axis recruits ETS1 to promote TRIM59 transcription in laryngeal squamous cell carcinoma. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 3014
- [57] Zhang SB, Lin SY, Liu M, et al. CircAnks1a in the spinal cord regulates hypersensitivity in a rodent model of neuropathic pain. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4119
- [58] Feng Y, Yang Y, Zhao X, et al. Circular RNA circ0005276 promotes the proliferation and migration of prostate cancer cells by interacting with FUS to transcriptionally activate XIAP. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 792
- [59] Guarnerio J, Zhang Y, Cheloni G, et al. Intragenic antagonistic roles of protein and circRNA in tumorigenesis. *Cell Res*, 2019, 29(8): 628-640
- [60] Du Y, Liu X, Zhang S, et al. CircCRIM1 promotes ovarian cancer progression by working as ceRNAs of CRIM1 and targeting miR-383-5p/ZEB2 axis. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 176
- [61] Meng J, Chen S, Han JX, et al. Twist1 regulates vimentin through cul2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2018, 78(15): 4150-4162
- [62] Navarro A. Twist1 activated circRNA-10720 is a new player in hepatocellular carcinoma metastasis. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(S2): S135-S140
- [63] Grimm D, Bauer J, Wise P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67: 122-153
- [64] Wang W, Li Y, Li X, et al. Circular RNA circ-FOXP1 induced by SOX9 promotes hepatocellular carcinoma progression via sponging miR-875-3p and miR-421. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109517
- [65] Conn VM, Hugouvieux V, Nayak A, et al. A circRNA from SEPALLATA3 regulates splicing of its cognate mRNA through R-loop formation. *Nat Plants*, 2017, 3(5): 17053
- [66] Xu X, Zhang J, Tian Y, et al. CircRNA inhibits DNA damage repair by interacting with host gene. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 128
- [67] Su X, Feng Y, Chen R, et al. CircR-loop: a novel RNA:DNA interaction on genome instability. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 89
- [68] Liu H, Jiang Y, Shi R, et al. Super enhancer-associated circRNA-circLrch3 regulates hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cells pyroptosis by formation of R-loop with host gene. *Int J Biol Macromol*, 2024, 268: 130853
- [69] Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *EMBO J*, 2019, 38(16): e100836
- [70] Ma Q, Yang F, Xiao B, et al. Emerging roles of circular RNAs in tumorigenesis, progression, and treatment of gastric cancer. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 207
- [71] Zhang J, Luo Z, Zheng Y, et al. CircRNA as an achilles heel of cancer: characterization, biomarker and therapeutic modalities. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 752