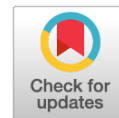


УДК 616-006

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204335-384>

Обзорная статья



Кольцевые РНК эукариот: происхождение, характеристика, молекулярные механизмы функционирования при онкологических заболеваниях человека

В.И. Ващенко¹, А.Б. Чухловин², П.Д. Шабанов¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кольцевые РНК — это эволюционно новый класс некодирующих РНК с консервативной последовательностью, обнаруженных в транскриптом эукариот, которые ранее считались аномальными продуктами сплайсинга РНК с ограниченной функциональностью.

Современные достижения в области высокопроизводительных геномных технологий позволили детально охарактеризовать кольцевые РНК и выявить их важные функции в управлении различными биологическими и молекулярными процессами, наиболее существенной из которых является регуляция генов. Из-за структурной стабильности, высокой экспрессии, доступности сайтов связывания с микроРНК и тканеспецифической экспрессией кольцевые РНК стали актуальной темой в исследованиях биологии РНК. В отличие от линейных РНК кольцевые РНК образуются дифференцированно путем обратного сплайсинга экзонов или интронов по принципу «лассо» из премессенджерной РНК и образующие после сплайсинга ковалентно замкнутые петлевые (кольцевые) молекулы, лишённые 5'-концевых структур и поли(А)-участков на 3'-концах, что делает кольцевые РНК невосприимчивыми к экзонуклеазной деградаци.

Современные исследования выявили многогранную роль кольцевых РНК в качестве «губки» для микроРНК и РНК-связывающих белков, а также регуляции процессов транскрипции, трансляции и сплайсинга. Обобщающие работы последних лет показывают, что кольцевые РНК участвуют в патофизиологии многих заболеваний человека, включая рак и нейродегенеративные расстройства, прежде всего болезни Альцгеймера и Паркинсона. Вследствие кольцевой структуры кольцевые РНК устойчивы в клетках. Подробно рассматривается участие кольцевых РНК в регулируемой клеточной гибели — аутофагии. Аутофагия — катаболический процесс, который помогает в разложении и рециркуляции вредных или ненужных биологических макромолекул в клетках и запускает процесс гибели старых клеток. Подробно обсуждаются вопросы, каким образом кольцевые РНК влияют на развитие болезни, включая процесс аутофагии, указывая на его значение в начале и в ходе развития различных болезней, и возможное влияние на резистентность к лекарственным препаратам (например, устойчивость к лечению опухолей препаратами цисплатины). В связи с этим функциональная универсальность кольцевых РНК и неинвазивный способ забора материала выдвигают их на роль весьма перспективных диагностических и прогностических биомаркеров различных заболеваний.

В обзоре обсуждаются свойства, характеристика и разнообразие молекулярных механизмов функционирования кольцевых РНК и результаты использования их в качестве потенциальных мишеней при терапии различных злокачественных новообразований человека.

Ключевые слова: РНК-связывающие белки; кольцевая РНК; лекарственная резистентность; микроРНК-«губка»; аутофагия; сигнальные пути; рак.

Как цитировать:

Ващенко В.И., Чухловин А.Б., Шабанов П.Д. Кольцевые РНК эукариот: происхождение, характеристика, молекулярные механизмы функционирования при онкологических заболеваниях человека. 2022. Т. 20. № 4. С. 335–384. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204335-384>

Рукопись получена: 13.10.2022

Рукопись одобрена: 17.11.2022

Опубликована: 30.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204335-384>

Review Article

Circular RNAs in eukaryotic cells: origin, characteristics, mechanisms of molecular functioning in human malignant diseases

Vladimir I. Vashchenko¹, Alexey B. Chukhlovin², Petr D. Shabanov¹¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Circular RNAs (circRNAs) are an evolutionarily conserved novel class of non-coding endogenous RNAs (ncRNAs) found in the eukaryotic transcriptome, originally believed to be aberrant RNA splicing by-products with limited functionality.

However, recent advances in highthroughput genomic technology have allowed circRNAs to be characterized in detail and revealed their important functions in controlling various biological and molecular processes, the most essential being gene regulation. Due to structural stability, high expression, availability of microRNA (miRNA) binding sites and tissue-specific expression, circRNAs have become hot topic of research in RNA 2 biology. Unlike linear RNAs, circRNAs are produced differentially by backsplicing exons or “lariat” introns from a pre-messenger RNA (mRNA) forming covalently closed loop-like molecules missing 3' poly-(A) tail or 5' cap structures, thus rendering them resistant to exonuclease-mediated degradation.

Previous studies have revealed multiple roles of circRNAs as “sponges” for miRNA and RNA-binding proteins (RBP), as well as regulators of transcription, translation, and splicing events. Recent advances in the field suggest that the circRNAs are involved in many human disorders, including cancer and neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease, due to their aberrant expression in different pathological conditions. The circRNAs are stable in cells, owing to their circular structure. Participation of circRNAs in programmed cellular destruction by autophagy is discussed in details. The autophagy is a catabolic process which promotes decomposition and recycling of harmful or redundant biological macromolecules and initiates destruction of ageing cells. Processes how circRNAs influence a course of a disease, including an autophagy are in detail discussed, specifying that it joins at the beginning and upon development of various illnesses, and it can influence drug resistance (for example, antitumor efficiency of Cisplatin).

The functional versatility exhibited by circRNAs enables them to serve as potential diagnostic or predictive biomarkers for various diseases. This review discusses the properties, characterization, profiling, and the diverse molecular actions of circRNAs and their usage as potential therapeutic targets in different human malignancies.

Keywords: RNA-binding proteins; circular RNA; drug resistance; “sponge” micro-RNA; autophagy; signal pathways; cancer.

To cite this article:

Vashchenko VI, Chukhlovin AB, Shabanov PD. Circular RNAs in eukaryotic cells: origin, characteristics, mechanisms of molecular functioning in human malignant diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(4):335–384. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204335-384>

Received: 13.10.2022

Accepted: 17.11.2022

Published: 30.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Мир РНК в организме млекопитающих представлен весьма широко: в нем есть и крупные молекулы, несущие информацию о структуре белков, и малые, регулирующие синтез этих самых белков, и те, что входят в состав рибосом и ферментов, и РНК, которые без белков могут выполнять ферментативные функции [5, 105]. Весьма разнообразны не только их функции, но и 3D-структуры, представляющие собой особые сочетания петель, шпилек, псевдоузлов и даже колец [267]. Впервые кольцевые РНК обнаружили благодаря случаю в 1976 г. в виридах растений [299], а позже в 1979 г. и в клетках эукариот [136], однако тогда они не привлекли к себе должного внимания и вначале были приняты за побочные продукты сплайсинга, не разделенные какими-то особыми клеточными функциями.

Впоследствии было доказано, что кольцевые РНК представляют собой одноцепочечные некодирующие РНК, ковалентно-замкнутые в непрерывную петлю (кольцо) [247], они участвуют в регуляции транскрипционной и посттранскрипционной экспрессии генов и эволюционно представлены в разных видах живых организмов от одноклеточных до млекопитающих [156, 257, 266]. Самая характерная особенность кольцевых РНК состоит в том, что они образуются в результате неканонического обратного сплайсинга или бэксплайсинга (англ. backsplicing).

В последние годы кольцевые РНК стали весьма привлекательным направлением экспериментов (рис. 1), так как результаты многочисленных исследований доказывают, что они способны регулировать множество процессов, не только транскрипцию, трансляцию, но и сплайсинг и секвестр РНК-связывающих белков (РСБ), а также регуляцию микроРНК (miRNA), включая их мишени [24].

Помимо общепризнанной и хорошо изученной роли кольцевых РНК в качестве микроРНК-«губки» (англ. miRNA-sponge), кольцевые РНК также действуют как белковые «губки»-каркасы, «приманки» и «рекрутеры» [140]. Исследования показали, что кольцевые РНК способствуют прогрессированию опухоли при различных раковых заболеваниях, действуя как микроРНК-«губки» при связывании с микроРНК, тем самым увеличивая экспрессию генов мишеней [303, 322, 371, 415].

В настоящее время установлено, что в процессе транскрипции в эукариотических клетках всегда существует конкуренция между линейным сплайсингом

и бэксплайсингом [281]. Наличие длинных интронов, РСБ и инвертированных повторяющихся элементов благоприятствует событию бэксплайсинга во время транскрипции [422], при этом сайт сплайс-донора приближается к сайту сплайс-акцептора либо путем димеризации РСБ, либо путем спаривания оснований между инвертированными Alu-элементами [185, 313]. Таким образом бэксплайсинг может привести к формированию трех разных типов кольцевых РНК, таких как экзон-интронная кольцевая РНК (ElcircRNAs, состоит из интронов и экзонов), кольцевая интронная РНК (формируется интронами), экзонная кольцевая РНК (образуется по механизму «лассо») [424].

Кольцевая РНК более стабильнее, чем линейная РНК, ввиду отсутствия 5'- и 3'-концов, и поэтому рибонуклеазы их не разрушают. Короткий период полураспада линейной РНК может быть преодолен путем конструирования искусственных кольцевых РНК и циклизации мРНК, способствуя тем самым стабильной экспрессии белка в эукариотических клетках [349]. Поскольку экспрессия кольцевых РНК нарушается при широком спектре заболеваний, то кольцевые РНК были предложены в качестве потенциальных биомаркеров процесса терапии рака, поскольку их легко обнаружить в плазме крови пациентов [354]. Кольцевые РНК регулируют прогрессирование рака и участвуют в различных сигнальных путях событий ракового процесса, таких как PI3K/AKT, MAPL/ERK1/2 и Wnt/ β -катениновые сигнальные пути,

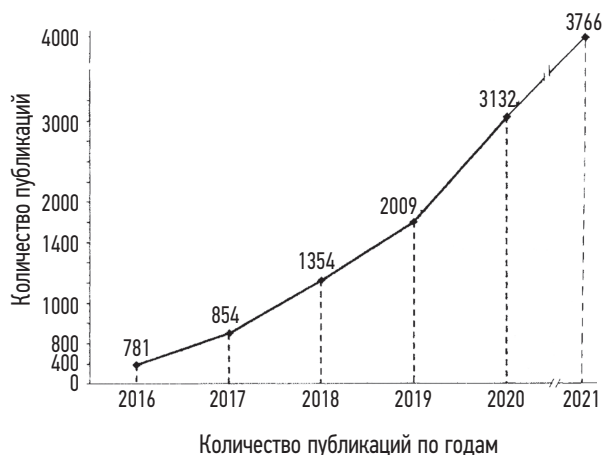


Рис. 1. Динамика роста количества работ, посвященных исследованиям кольцевых РНК — по данным PubMed с 2016 по 2021 г. (поиск по термину «circRNA»)

Список сокращений: АКЛ — аденокарцинома легких; АТФ — аденозинтрифосфат; ВМО — внеклеточное окружение; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; КРР — колоректальный рак; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОРС — open reading frame, ORF, открытая рамка считывания; ОС — остеосаркома; ПВК — пировиноградная кислота; РЖ — рак желудка; РЖП — рак желчного пузыря; РМЖ — рак молочной железы; РНК — рибонуклеиновая кислота; РСБ — РНК-связывающие белки; РСК — раковые стволовые клетки; РПЖ — рак поджелудочной железы; РЯ — рак яичников; СКВ — системная красная волчанка; ТНРМЖ — трижды негативный РМЖ; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; IRES — internal ribosome entry site, внутренний сайт входа рибосомы.

благодаря их взаимодействию с микроРНК [387, 195]. Трансляция aberrантной кольцевой РНК изменяет злокачественность опухоли, и в дополнение ко многим описанным функциям кольцевых РНК они могут быть ретротранскрибированы и функционировать в качестве конкурентной РНК [75].

Первоначально считалось, что кольцевые РНК не могут транслироваться при помощи кэп-зависимых механизмов линейных РНК из-за отсутствия у них 5'-кэп-структуры и поли-А-хвоста [136]. Однако последующие исследования кольцевых РНК у некоторых прокариот показали способность кольцевых РНК транслироваться путем имитации катящегося круга амплификации ДНК и ассоциации кольцевых РНК с трансляционными рибосомами, а также способность кольцевых РНК генерировать белки из минигенов кольцевых РНК [8, 274]. Трансляция кольцевой РНК может быть инициирована по внутреннему сайту входа рибосомы (IRES), как по зависимому, так и по независимому от IRES механизму [324]. IRES-независимая трансляция обнаружена в кольцевых РНК, присутствующих в клетках HeLa [9]. IRES-зависимые трансляции требуют дополнительных неканонических клеточных факторов для рекрутирования рибосом к элементу IRES и обнаруживаются в кольцевой РНК circZNF609, поскольку элемент нетранслируемой области (НТО) кольцевой РНК circZNF609 управляет IRES-зависимым процессом трансляции через процесс бэксплайсинга [194]. Кэп-зависимая трансляция неэффективна и ингибируется в условиях стресса или вирусных инфекций. Напротив, трансляция мРНК может быть инициирована IRES-опосредованным кэп-независимым механизмом, который, как установлено, не зависит от этих неблагоприятных условий [383].

1. СТРУКТУРА, БИОГЕНЕЗ И ФУНКЦИИ КОЛЬЦЕВЫХ РНК

1.1. Консервативность структуры кольцевых РНК

Исследования последних лет с использованием праймеров стабильных последовательностей РНК подтвердили консервативность генома кольцевых РНК. Обычно эти исследования включают геномные локусы, что дает информацию как об отдельных видах, так и о природе эволюции. Консервативная последовательность структуры кольцевых РНК уже описана для отдельных видов растений, животных и даже архей [113, 156, 259, 388]. Показано, что консервативная последовательность кольцевых РНК формируется из различных генов: *PVT1*, *HIPK2*, *IPW*, *KIAA0182* [160, 161, 296]. Применив методы биоинформационного анализа, исследователи обнаружили консервативную последовательность кольцевой РНК circMBNL1 в клетках дрозофилы и в клетках мозга людей [158, 299]. Кроме того, у двух видов растений (*Arabidopsis thaliana* и *Oryza sativa*) было выявлено около 700 кольцевых РНК (ElcircRNA) [392]. Скрининг кольцевых РНК у людей, макак

и мышей подтвердил эволюционно консервативную последовательность кольцевых РНК. В исследовании была предпринята попытка использовать консервативные сайты кольцевых РНК и сети совместной экспрессии РНК для определения приоритетов кольцевых РНК и их участия в опухолевом процессе при развитии рака печени [162]. Установлена особая эволюционно консервативная последовательность кольцевой РНК GW182, характерная для различных видов — от дрозофилы до человека, и что она играет свою специфическую роль в деградации других кольцевых РНК [165]. Вторичные структуры, имеющиеся в микроРНК, распознаются белками эндорибонуклеазы *dicer*, важного этапа в биогенезе микроРНК. Однако вероятный молекулярный механизм образования микроРНК из кольцевых РНК еще предстоит установить [246]. Недавние исследования длинных кольцевых РНК из растения *O. sativa* ssp. *indica* показали, что кольцевая РНК включает несколько последовательностей микроРНК [115]. Кроме того, внутренняя модификация микроРНК может способствовать ее взаимодействию с кольцевыми РНК. Наиболее распространенной внутренней модификацией микроРНК является *N*-6-метиладенозин (m^6A). Эта внутренняя модификация была вовлечена во все аспекты посттранскрипционного метаболизма РНК, связанного с микроРНК и длинными некодирующими РНК (lncRNAs) [106].

В последнее время модификации m^6A также были обнаружены и в кольцевых РНК [55]. Кольцевые m^6A -модифицированные РНК обеспечивают стабильность мРНК с помощью белков YTHDF2. Тем не менее деградация кольцевой РНК не стимулируется модификацией m^6A , как это происходит с мРНК [238, 437].

Секвенирование РНК в обедненной фракции рибосомной РНК (рРНК) из общей РНК привело к открытию многих кольцевых РНК в раковых клетках, клетках тканей сердца и в клетках головного мозга благодаря специфическому биоинформационному конвейеру для идентификации соединений РНК при бэксплайсинге [255, 295]. Примеры такой идентификации и валидации использования разных методов по выявлению отдельных кольцевых РНК приведены в табл. 1.

Кольцевые РНК также могут быть визуализированы с помощью гибридизации РНК *in situ*, и этот метод является весьма полезным для понимания ее биологии путем совместной локализации подходящих микроРНК-«губок» [118, 398].

За последние несколько лет были разработаны биоинформационные подходы, включающие несколько вычислительных методов для прогнозирования структуры кольцевых РНК и уровней их экспрессии на основе баз данных, включающих постоянно пополняющуюся информацию о кольцевых РНК (табл. 2).

Протоколы подготовки информации о кольцевых РНК для сравнения в базах данных могут профилировать считывание кольцевых РНК в различной степени. Например, такие методы, как отбор polyA+ сегментов, могут

Таблица 1. Методы обнаружения и количественной оценки кольцевых РНК

Метод детекции	Точность	Преимущества метода	Недостатки метода	Источник
Иммуноэлектро-фарез	Низкая	Ферментативная раздельная детекция РНК; высокая степень идентификации кольцевых изоформ РНК	Трудоемкий	[122, 291, 297]
ПЦР + простое секвенирование (по Сэнгеру)	Высокая	Простота выполнения анализа; легко различаются изоформы кольцевых РНК	Обнаруживает только кольца	[10, 175]
ОТ-ПЦР	От средней до высокой	Количественные данные высокого разрешения	Менее точный при высокой скорости образования кольцевых РНК	[10, 175]
Микрочиповый метод	Средняя	Общий спектр большого числа кольцевых РНК	Не дифференцирует данные о новых кольцевых РНК	[364]
Метод секвенирования РНК по Сэнгеру	От средней до высокой	Высокая степень обнаружения новых кольцевых РНК	Для расчетов требуется специализированная компьютерная программа	[272, 297]
Капельная цифровая ПЦР	Высокая	Цифровая характеристика; количественное обнаружение новых кольцевых РНК	Требуется специализированный прибор	[42]
Технология (Nanostring)	Высокая	Безферментный, цифровая характеристика	Требуется специализированный прибор	[66]
Метод выявления NCL-транскриптов	Высокая (>98 %)	Сочетание чувствительности и точности обнаружения кольцевых РНК	Требуется специализированный прибор	[60]

Таблица 2. Международные базы данных, используемые для идентификации новых кольцевых РНК

Наименование базы данных	Веб-сайт в интернете	Источник
STARChip	https://github.com/LxicLab/STARChip	[12]
miARma-Seq	https://sourceforge.net/projects/miarma/	[15]
NCLcomparator	https://github.com/TreesLab/NCLcomparator	[41]
circRNADB	https://reprod.njmn.edu.cn/circrnadb	[53]
Circpedia v2	http://www.picb.ac.cn/rnomics/circpedia	[75]
CirComPara	http://github.com/egaffcYGirComPara	[93]
PRAPI	http://forestry.fafu.edu.cn/tod/PRAPI/	[100]
CIRI	http://CircRNA Identifier	[101]
circBase	http://www.circbase.org/	[106]
segemehl	https://www.bioinf.uni-leipzig.de/Software/segemehl/	[130]
Ularcirc	https://github.com/VCCRI/Ularcirc	[153]
PTESfinder	https://sourceforge.net/projects/ptesfinder-v1/	[157]
circTools	http://starbase.sysu.edu.cn/drcTools.php	[159]
CircRNAFisher	https://github.com/CQm/duolinwang/CircRNAFisher	[164]
CircRNAwrap	https://github.com/liaosdaice/circRNAwrap	[203]
CircMarker	https://github.com/lxwgcool/CircMarker	[207]
exoRBase	http://www.exoRBase.org	[205]
Circbanc	www.circbank.cn	[239]
CircPro	http://bis.zju.edu.cn/CircPro	[262]
UROBORUS	https://github.com/WGLab/UROBORUS	[312]
KNIFE	https://github.com/lindaszabo/KNIFE	[320]
MiOncoCirc	http://www.circbase.online	[330]
MapSplice	http://www.netlab.uky.edu/p/bioinfo/MapSplice2	[336]
CIRC2Disease	https://github.com/YangLab/CIRC2Disease	[390]
drcseqHSup	https://github.com/bioinplant/drcseq-HSup/	[393]
ACFS	https://github.com/athuryxt/acfs	[398]
CiRI-long	https://github.com/Kevinzjy/CiRI-long	[409]
CIRCexplorer	https://github.com/YangLab/CIRCexplorer	[424]
AutoCirc	https://github.com/dianzhou/AutoCirc	[437]

привести к недовыявлению кольцевых РНК [158], в то время как обработка РНК азой-*R* может обогатить считывание кольцевых РНК по данным RNA-Seq [10]. Поэтому обнаружение экспрессии кольцевых РНК при использовании биоинформационных методов требует высокого выхода секвенирования из высокопроизводительного метода секвенирования следующего поколения, поскольку большинство кольцевых РНК экспрессируются в невысокой степени. Более длинные чтения и парные конечные библиотеки лучше работают для надежного обнаружения структуры кольцевой РНК и оценки ее экспрессии. Предварительная обработка данных RNA-Seq, такая как удаление адаптерных последовательностей или дополнительная проверка *in silico* при считывании рРНК, может привести к повышению производительности алгоритмов обнаружения кольцевых РНК [70, 122, 158]. Действительно, все биоинформационные алгоритмы обнаружения кольцевых РНК используют уникальную морфологию кольцевых РНК, в которой экзоны атипично соединяются в нелинейном порядке путем бэксплайсинга от головы к хвосту, чтобы идентифицировать химерные объединения, подтверждающие существование бэксплайс-соединения (то есть кольцевой РНК). Однако химерное считывание может также происходить и от нескольких других источников, таких как геномные перестройки экзонных последовательностей, тандемные дубликации, переключение шаблонов с обратной транскрипции, химерная амплификация или *транс*-сплайсинг [11, 158]. Хотя химерные считывания являются единственными считываниями, которые непосредственно подтверждают существование кольцевой РНК, ориентация отображенных парных концов считываний через экзонные объединения может быть использована в дополнение к выводу о присутствии кольцевой РНК. Таким образом, для каждой изоформы экспрессию кольцевой РНК можно суммировать как совокупное общее количество химерных и вспомогательных считываний, которые выравниваются с экзонами в дивергентной ориентации относительно направления транскрипции, что предполагает наличие кольцевой РНК вместо линейной мРНК.

Биоинформационные средства обнаружения кольцевых РНК по данным RNA-Seq используют различные подходы для идентификации кольцевой РНК и оценки ее экспрессии (табл. 2). Были использованы способы пользовательских программ для анализа данных, полученных с помощью стандартных статистических программ, таких как Bowtie2 [192], TopHat2 [179] или STAR (universal RNA-seq aligner algorithm) [74], но другие специализированные программы имеют более высокую скорость чтения и дискриминационные алгоритмы для обнаружения кольцевых РНК с минимальной последующей обработкой данных [130]. Уже разработаны математические докинг-методы, которые обеспечивают точное сопоставление в 3D-структуре нескольких вариантов анализа экспрессии кольцевых РНК, включающих предсказание

новой кольцевой РНК, классификацию, анализ последовательностей и дифференциальный анализ профилей экспрессии совокупности кольцевых РНК [88, 93]. Кроме того, данные средства были использованы для обеспечения предварительной информации и информации о функциях кольцевых РНК [53, 205, 262, 360] и сопоставления их с заболеваниями с их характерными признаками [104, 359, 387].

Бэксплайсинг кольцевых РНК. Кольцевые РНК образуются из транскрипта предмессенджерных РНК (pre-miRNA) путем бэксплайсинга (рис. 2).

Таким образом, кольцевые РНК получают как побочные продукты канонических сайтов сплайсинга и поэтому зависят от канонического механизма сплайсинга, который обычно неэффективен для генерации кольцевых РНК [16, 161, 259, 296]. Напротив, результаты, полученные в экспериментах на дрозофиле, показали ингибирование компонентов сплайсосомы за счет истощения участка U2 РНК или ингибирование, которое вызывало увеличение генерации кольцевых РНК по сравнению с ее линейными аналогами [224]. Следовательно, доказано, что при остановке событий предварительной обработки мРНК зарождающаяся новая РНК может быть перенаправлена на различные альтернативные пути, которые способствуют бэксплайсингу и, в конечном счете, генерации кольцевых РНК [184, 224]. Помимо дефектного механизма сплайсинга, замыкание фланкирующих интронных последовательностей с обеих сторон экзона, а именно донорского сайта сплайсинга и акцепторного сайта сплайсинга, может поддерживать эффективное кольцообразование различных экзона у эукариот [184]. Петля (кольцо) может быть опосредована базовым спариванием Alu-повторов или другими инвертированными элементами повторов, расположенными в исходном и конечном интронах [56, 156, 178] (рис. 2).

Другой механизм, способствующий обратному слиянию, — димеризация РНК-связывающих белков, включая белки Quaking и FUS [62, 85]. Ранее было установлено, что эти белки связываются со специфическими мотивами фланкирующих интронов [330]. Несмотря на то что большинство кольцевых РНК являются экзонными, существует значительная группа кольцевых РНК, имеющих длинные интроны и фланкирующие экзоны, которые участвуют в обратном сплайсинге [161]. Эти интрон-экзонные кольцевые РНК обычно получают из генов с высокоактивными промоторами [84, 88, 186]. Данные многих экспериментов свидетельствуют, что на биогенез большинства кольцевых РНК влияют как *цис*-действующие элементы сплайсинга, так и *транс*-действующие факторы сплайсинга [184]. Более того, во время процесса пропуска экзона дальнейший процесс формирования «лассо» может привести к образованию при определенных обстоятельствах интронной кольцевой РНК, например, при обрезании хвоста в точке разветвления «лассо» [178, 294]. Установлено также, что эпигенетические модификации внутри гистонов

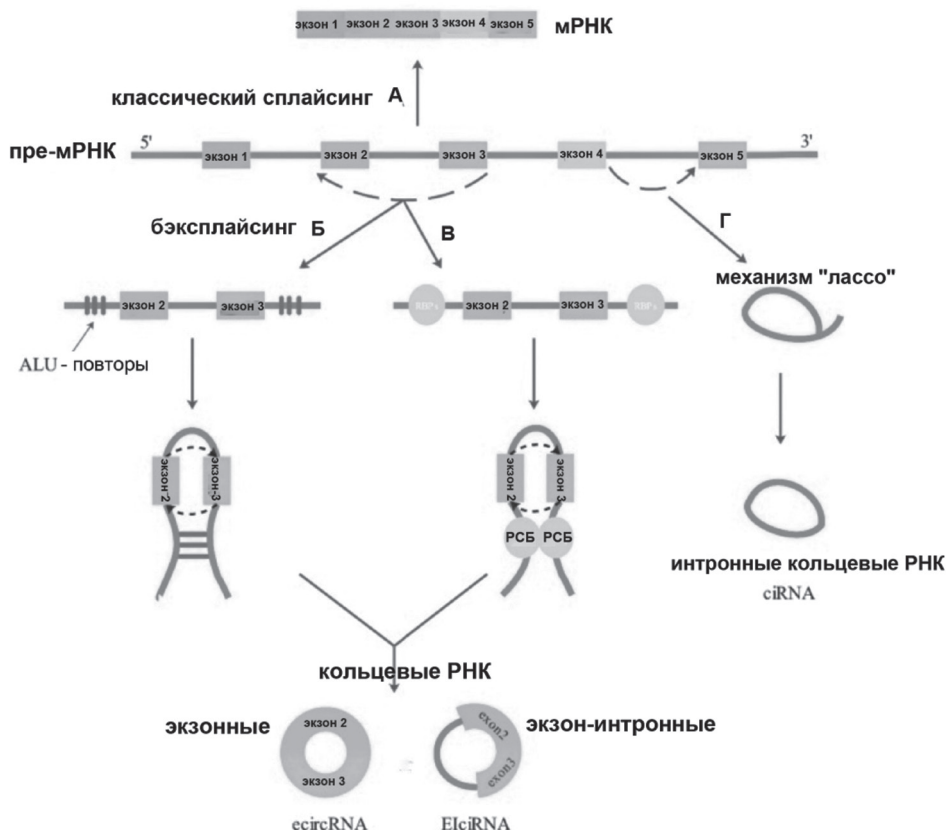


Рис. 2. Схема механизма образования кольцевых РНК (с изменениями, по: [22]). А — классический сплайсинг; Б — спаривание интронов при помощи ALU-элементов (ElcircRNA); В — объединение экзонов при помощи РНК-связывающих белков (ecircRNA); Г — объединение интронов при помощи механизма «лассо» (ciRNA)

и генных тел влияют на бэксплайсинг, то есть непосредственно действуют на биогенез кольцевых РНК [26, 308]. Эти обобщенные данные подтверждают, что, хотя биогенез кольцевых РНК является продуктом неэффективного канонического сплайсинга, интроны внутри кольцевых РНК, в основном сплайсированные во время процесса бэксплайсинга, указывают на то, что их биогенез является довольно простым регулируемым процессом, организованным в механизме бэксплайсинга [262, 349].

Локализация места функционирования отдельных типов кольцевых РНК. Большинство кольцевых РНК, за исключением кольцевых РНК, содержащих интроны, обычно экспортируются из ядра в цитоплазму сразу после их образования, в то время как интронные и интрон-экзонные кольцевые РНК остаются в ядре. Во многих исследованиях было отмечено, что значительные количества интронных кольцевых РНК [161, 162, 259] и ElcircRNA действительно обнаруживаются преимущественно в ядре [26, 308]. При этом скорость транспортировки кольцевых РНК из ядра зависит от их длины и облегчается сплайсосомными аденозинтрифосфат (АТФ) зависимыми РНК-хеликазами; для более длинных колец — сплайсосомной РНК-хеликазой UAP56 [181], а для более коротких колец — АТФ-зависимой РНК-хеликазой URH49 (рис. 3) [292].

Экзонные кольцевые РНК обычно имеют низкий уровень экспрессии по сравнению с их родительскими

линейными аналогами, за исключением тех, уровни экспрессии которых не зависят от их родительской мРНК [35, 64, 131, 330, 398]. Кольцевые РНК исключительно стабильны ввиду отсутствия свободных концов, имеющих у мРНК, и поэтому устойчивы к экзонуклеазному расщеплению [84, 161, 259]. Оборот колец в основном опосредуется m⁶A, а кольца подвергаются индуцированному эндонуклеазному расщеплению комплексом РНКазы-Р с мультилекарственным ассоциированным белком [235]. Другой механизм оборота связан с микроРНК-регулируемым расщеплением белком (AGO2), как показано в комплексе глушения AGO2-miR7-miR-671 при деградации кольцевой РНК ciRS-7 [116, 180].

Осуществление экспорта кольцевых РНК варьирует по размеру от вида к виду и зависит от различных требований к длине кольцевых РНК, необходимых для экспорта. Одним из примеров является экспорт коротких и длинных кольцевых РНК (>1200 н.п.), который связан с U2AF65-ассоциированным и UAP49-ассоциированным белком. Консервативный мотив K-K/SL-N белка хеликазы UAP56 связан с феноменом экспорта длинной кольцевой РНК через комплекс ядерной поры в цитоплазму. В то же время мотив R-S-F-S URH49 отвечает за процесс экспорта коротких кольцевых РНК. Интересно, что когда URH49 мутирует, чтобы содержать мотив Hel25E/UAP56, и наоборот, мотив K-K/SL-N для UAP56 и мотив R-S-F-S для URH49.

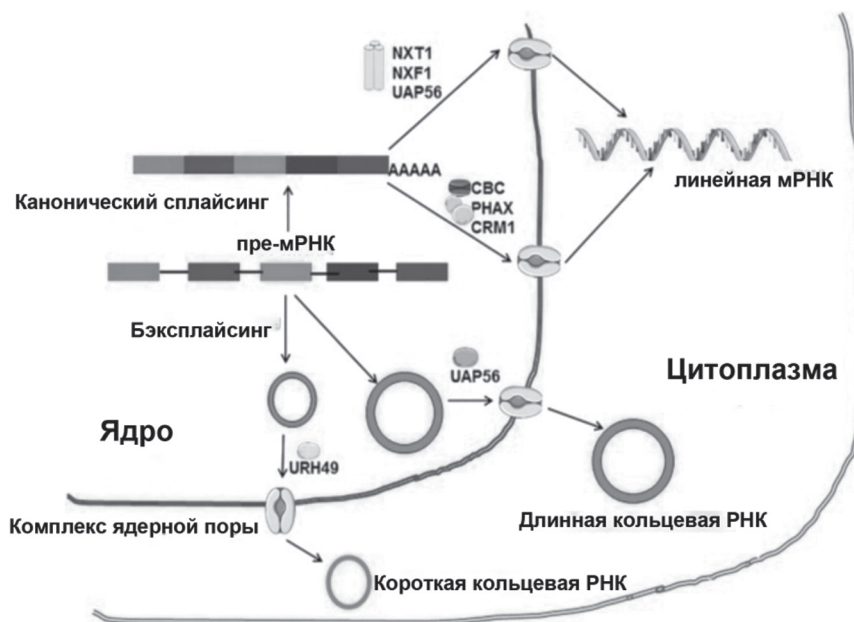


Рис. 3. Схема механизма экспорта кольцевых РНК из ядра в цитоплазму. URH49, UAP56 — АТФ-зависимые РНК-хеликазы

Отмечают, что наличие этих мотивов достаточно для определения предпочтений по длине кольцевой РНК. Этот процесс — результат изменения предпочтений от хеликазы URH49 на Hel25E/UAP56 и наоборот из-за наличия замененных мотивов [141]. Так как 7-метилгуанозин-модифицированные РНК экспортируются ограниченно в клетки, то это может объяснить роль длины РНК в контроле ядерного экспорта кольцевых РНК. Замкнутые малые ядерные РНК (snRNAs), так же как и длинные мРНК со шпильками, экспортируются через путь NXF1/NXT1, но если их длина сокращается (то есть мРНК без интронов), то они экспортируются через RHAX/CRM1-опосредованный путь [257]. Следовательно, локализация конечных кольцевых РНК зависит от их видов, образующихся в процессе бэксплайсинга (табл. 3).

В процессе экспорта кольцевые РНК могут захватываться экзосомами [219, 306] или микровезикулами [154, 217], что предполагает, что экзосомы [30] и микровезикулы могут выполнять функцию клиренса или способствовать межклеточной коммуникации [78, 193, 284, 399]. Из-за переменной длины, последовательности и структуры кольцевых РНК они могут передаваться в конкретные пути ядерного экспорта, которые зависят от эволюционно консервативных факторов, ответственных за изменение длины зрелых кольцевых РНК. Однако эта гипотеза нуждается в дополнительном экспериментальном подтверждении [141].

Функциональные механизмы кольцевой РНК включает в себя, главным образом, действие в качестве микроРНК-«губок», а также регуляцию транскрипции генов, трансляцию особых белковых факторов, взаимодействие с белками и эпигенетическую регуляцию. Обычно из-за избыточности генетического кода третья позиция

в кодоне не очень хорошо сохраняется. Однако в некоторых кольцевых РНК третья позиция более консервативна, чем в экзонах (которые не входят в состав кольцевой РНК), что позволяет предположить, что эти высокостабильные кольцевые РНК обладают значительными некодирующими функциями. Кольцевые РНК могут действовать как посттранскрипционные регуляторы, конкурируя за связывание с микроРНК и РСБ с другими видами РНК [197, 198]. Если функциональная классификация в целом выполняется в соответствии с мишенью кольцевой РНК, то их, как правило, можно разделить на две категории: регулирующие сайт-мишень и регулирующие его ген. Следует отметить работу Salzman J., в которой сделан вывод, что кольцевые РНК проявляют свои особые физиологические функции и регулируют экспрессию генов на разных уровнях [296].

Ранее мы упоминали, что благодаря уникальной ковалентной связи, замкнувшей 5'- и 3'-концы, кольцевые РНК устойчивы к действию экзонуклеаз. Кроме того, отсутствие 3'-5'-связи РНК-«лассо» делает кольцевые РНК устойчивыми к ферментам, разматывающих спираль цепи РНК. С такими характеристиками кольцевые РНК имеют длительный период циркуляции. Было показано, что кольцевые РНК весьма стабильны в клетках и имеют период полураспада более 48 ч по сравнению с обычными мРНК (10 ч) [61, 161]. Однако в эксперименте было продемонстрировано, что если в сыворотке крови присутствуют циркулирующие эндонуклеазы А, то время жизни микроРНК составляет всего около 15 с [127].

Совместная экспрессия кольцевых РНК зависит от нескольких факторов: от вида ткани, наличия изоформ, длительности начальных стадий; и при некоторых особых

Таблица 3. Локализация, способ действия и биологические функции кольцевых РНК

Кольцевые РНК	Механизм действия	Биологические функции	Литературный источник
В цитоплазме			
circPABPN1	Белковая «губка» или «приманка» для HuR	Подавляет трансляцию PABPN1 и уменьшает клеточную пролиферацию	[7]
circFoxo3	Белковый каркас (облегчает MDM2-зависимое убиквитилирование p53) и «губка» для MDM2 (для предотвращения убиквитилирования Foxo3)	Индукцирует апоптоз раковых клеток	[80]
ciRS-7 (или CDR1as)	микроРНК miR-7-«губка»	Положительный регулятор секреции инсулина, развития нейронов, онкогенных функций	[124, 180, 282, 311]
circANRIL	Белковая «губка» или «приманка» для PES1	Нарушает процессинг пре-рРНК и биогенез рибосом, вызывая ядерный стресс и активируя p53	[131]
circCCDC66	микроРНК-«губка» или «приманка» для многих микроРНК-супрессоров опухолей	Онкогенные функции	[35]
circZNF91	микроРНК-«губка» или «приманка» для miR-23b-3p	Дифференцировка эпидермальных стволовых клеток	[187]
circZNF609	Сайт для трансляции	Регулирует пролиферацию миобластов	[194]
circHIPK3	МикроРНК-«губка» для нескольких микроРНК	Супрессор опухоли, положительный регулятор секреции инсулина	[425]
circMbl	Белковая «губка» или «приманка» для Mbl	Регулятор функций нейронов	[272]
circPVT1	МикроРНК-«губка» или «приманка» для miR-497-5p	Положительный регулятор прогрессирования клеточного цикла	[328]
circFBXW7	Сайт для трансляции	Супрессор опухолей	[386]
circBIRC6	МикроРНК-«губка» или «приманка» для miR-34a и miR-145	Поддержание плюрипотентности стволовых клеток	[399]
circSHPRH	Сайт для трансляции	Супрессор опухолей	[411]
circPINTexon2	Сайт для трансляции	Супрессор опухолей	[412]
В ядре			
FECR1	Набор белков (рекрутирует TET1 в промоторную область своего собственного гена-хозяина)	Онкогенные функции за счет усиления регуляции FLI1	[49]
circPAIP2	Усиливает функцию белка (положительный регулятор транскрипции РНК Pol II)	Положительно регулирует экспрессию своего родительского гена	[221]
circEIF3J	Усиливает функцию белка (положительный регулятор транскрипции РНК Pol II)	Положительно регулирует экспрессию своего родительского гена	[221]
cia-cGAS	Белковая «губка» или «приманка» для микроРНК- cGAS	Защищает гемопоэтические стволовые клетки от истощения	[358]
ci-ankrd52	Усиливает функцию белка (положительный регулятор транскрипции РНК Pol II)	Положительно регулирует экспрессию своего родительского гена	[424]

случаях: в фибробластах Wi-38, клетках *Oryza sativa* и клетках *Arabidopsis thaliana* [101, 278, 296, 392, 429]. Отметим, что во время засухи экспрессия стресс-специфических кольцевых РНК в *Triticum aestivum* [345], в окультуренном винограде на холоде [102] и при дисбалансе фосфата в *O. sativa* [392] не наступала. Кроме того, на нескольких стадиях развития растения *Phyllostachys*

edulis был задокументирован дифференциальный профиль экспрессии кольцевой РНК circbHLH93 [343]. Одной из наиболее часто регистрируемых тканеспецифичных клеточных кольцевых РНК является circSRY, экспрессия которой повышена в семенниках взрослых мышей. Однако линейная Sry мРНК присутствует только в развивающихся тканях семенников [18, 35]. Другим примером

служит ген кольцевой РНК DCC, где экспрессия кольцевой изоформы варьирует в различных тканях человека, но экспрессия родственной линейной мРНК не коррелирует с экспрессией кольцевой. В некоторых случаях, несмотря на высокий уровень экспрессии мРНК, кольцевые РНК не обнаруживались [266].

Между тем в ряде экспериментов убедительно доказано, что экспрессия отдельных кольцевых РНК более выражена, чем экспрессия их линейных аналогов. Так, на нескольких клеточных линиях показано, что экспрессия кольцевой РНК *circCAMSAP1* в несколько раз превышает экспрессию ее линейного аналога. Аналогичную сверхэкспрессию кольцевых РНК примерно от 50 различных генов наблюдали в клеточных линиях HeLa, AG04450 и A549 [296]. Такой же эффект обнаружили у *O. Sativa ssp. Indica*. Было показано, что примерно 20 % кольцевых РНК экспрессируются при более высоких уровнях, чем их линейные аналоги [161].

1.2. Действие в качестве микроРНК-«губки» — ведущая функция кольцевых РНК

Функция кольцевых РНК в качестве микроРНК-«губки» — одна из хорошо известных особенностей, при этом они могут подавлять основную функцию микроРНК, связывая целевые микроРНК прямо или косвенно (табл. 4).

Взаимосвязь между сайтом взаимодействия кольцевых РНК и микроРНК, а также целевым сайтом мРНК очень важна для понимания функционирования кольцевых РНК. Кольцевые РНК обладают элементами ответа на микроРНК в виде линейных РНК, что позволяет им конкурировать с микроРНК, связывающейся с линейными РНК, выполняя таким образом регуляторную роль в функционировании микроРНК и экспрессии их генов [161, 325]. Кроме того, это исследование показало, что РНК-интерференция (RNAi) может быть нацелена на кольцевые РНК. Поэтому в поддержку этой модели было проведено

специальное исследование кольцевой РНК *ciRS-7*, которая является особым типом «губки» кольцевой РНК для мишени *miR-7*. В эксперименте *ciRS-7* была получена из антисмыслового транскрипта *CDR1* с примерно 74 сайтами связывания *miR-7* у людей, а также примерно 63 сохраненными сайтами связывания для разных позвоночных (32 вида). В частности, показано, что *ciRS-7* обладает очень стабильной экспрессией в отдельных тканях, особенно в клетках тканей головного мозга [177, 203]. Способность кольцевой РНК *ciRS-7* связывать почти 20 000 микроРНК *miR-7* в каждой клетке обусловлена ее высоким потенциалом экспрессии. Кроме того, *ciRS-7* может влиять на способность связывания *miR-7* с целевыми мРНК, которые принимают участие в развитии разных видов рака [177, 287], а также в нейродегенеративных расстройствах [81, 156], включая болезнь Альцгеймера [250] и болезнь Паркинсона [173]. Следовательно, если экспрессию *ciRS-7* можно контролировать, то она может регулировать экспрессию мРНК наряду с сайтами связывания *miR-7*. Это исследование позволило авторам предположить, что существует конкуренция между *ciRS-7* и мРНК за связывание с микроРНК *miR-7* [123]. Установлено также, что *ciRS-7* имеет ряд дополнительных сайтов связывания с микроРНК *miRNA-671*, которые вызывают расщепление *ciRS-7* при помощи белка AGO-2 [125]. Кроме *ciRS-7* существует еще несколько кольцевых РНК, например *circSRY*, которая имеет несколько целевых сайтов для микроРНК *miRNA-138* (у мышей обнаружено 16 целевых сайтов). Возможно, эта особенность играет ключевую роль в прогрессировании ряда заболеваний человека (в частности, раковых и нейродегенеративных) [47, 124].

В настоящее время общепризнанным фактом является то, что одна кольцевая РНК может связывать более чем одну микроРНК в одном или в нескольких связующих участках. Одним из примеров такой многоцелевой кольцевой РНК служит *circFOXO3*, которая может связываться с 8 разными микроРНК (*miR-138*, *miR-22*, *miR-762*,

Таблица 4. Заболевания человека, связанные с регуляцией кольцевыми РНК функции микроРНК-«губка»

Кольцевые РНК	Ген мишени микроРНК-«губки»	Болезнь человека (по МКБ 10)	Источник
CDR1as/ <i>ciRS-7</i>	<i>UBE2A</i>	Болезнь Альцгеймера	[13, 250]
<i>ciR-SRY</i>	<i>APT1/2</i>	Рак яичников	[18]
<i>ciR-ATAD1</i>	<i>H2AX</i>	Рак шейки матки	[378]
<i>circRNA-CER</i>	<i>MMP13</i>	Остеоартрит	[239]
<i>ciR-SRY</i>	<i>TWIST2</i>	Колоректальный рак	[245]
CDR1as/ <i>ciRS-7</i>	<i>PI3K</i>	Рак желудка	[275]
CDR1as/ <i>ciRS-7</i>	<i>Rax6</i> и <i>Myrip</i>	Диабет	[367]
<i>ciRS-7</i>	<i>YY1</i>	Колоректальный рак	[413]
hsa_circ_0020397	<i>TERT</i> и <i>PD-L1</i>	Колоректальный рак	[418]
<i>circRNA-MYLK</i>	<i>VEGFA</i>	Рак мочевого пузыря	[436]
<i>circTCF25</i>	<i>CDK6</i>	Рак молочной железы	[436]

miR-136, miR-433, miR-3622b-5p, miR-149, miR-3614-5p). Другой пример — кольцевая РНК circITCH, которая может связываться с тремя микроРНК: miR-124, miR-17, miR-138 [115, 287]. При этом у 16 видов растений было обнаружено более 115 000 кольцевых РНК. Эти исследования продемонстрировали, что функция кольцевой РНК в качестве микроРНК-«губки» наблюдается не только у людей, но и весьма характерна для кольцевых РНК растений. Отметим, что функция кольцевых РНК в качестве микроРНК-«губки» наблюдается у человека чаще всего при различных заболеваниях.

1.3. Регулирование клеточного цикла и межклеточной коммуникации

Многочисленные кольцевые РНК демонстрируют различные механизмы действия из-за различных сайтов связывания с микроРНК, а также с белками, связанными с регуляцией клеточного цикла. Например, при связывании с микроРНК (miR-762, miR-138, miR-433, miR-22, miR-149, miR-3622b-5p, miR-96, miR-136, miR-3614-5p) кольцевая РНК circFOXO3 блокирует связывание этих микроРНК с линейным вариантом FOXO3 [118, 310]. Аналогично, в экспериментах W.W. Du и соавт. [81] была изучена роль взаимодействий кольцевой РНК circFOXO3 с белками регуляции клеточного цикла p53, p27, p21 и циклин-зависимой киназой CDK-2. Было показано, что контактные участки CDK-2 и p21 связываются с соседними участками circFOXO3, образуя тройственный комплекс. Этот комплекс задерживает клеточный цикл в фазе G₁, блокируя активацию другого циклин-Е/CDK-2-комплекса, который необходим для перехода в фазу G₁/S [81].

В исследованиях L. Tian и соавт. [326] была выявлена сверхэкспрессия кольцевой РНК circRASSF2, содержащейся в циркулирующих экзосомах у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком гортани. В аналогичных экспериментах исследователей Y. Li и соавт. [219] было продемонстрировано, что в пределах своей длины экзосомальные кольцевые РНК и небольшие кольцевые РНК, окруженные экзосомами и циркулирующие в крови животных, могут выступать в качестве важных биомаркеров, а также сигнальных молекул. Кроме того, уровень изменений количества кольцевых РНК в клетках-продуцентах может регулировать поступление кольцевых РНК в экзосомы. А это, как полагают авторы этой работы, может привести к передаче биологической активности клеткам-реципиентам.

1.4. Регулирование транскрипции

В настоящее время многочисленными экспериментами доказано, что кольцевые РНК способны регулировать транскрипцию и альтернативный сплайсинг [221, 314]. Недавние исследования показали, что кольцевые РНК могут регулировать транскрипцию как в *цис*-, так и в *транс*-конформациях. Как известно, большинство кольцевых РНК расположены в цитоплазме [162, 296],

и только интрон-содержащие кольцевые РНК находятся в клеточном ядре. Показано, что линейные РНК с сохраненными интронами передаются в цитоплазму, а те, у которых блокированы интроны, остаются в ядре. Например, интронные кольцевые РНК (circPAIP2, circMCM5, circEIF3J, circANKRD52, circSIRT7) могут взаимодействовать с удлинённым комплексом РНК полимеразы Pol II для регулирования экспрессии их генов посредством механизма обратной положительной связи [32, 424].

Мы уже упоминали, что бэксплайсинг с помощью механизма удержания интронов может образовывать из одного гена различные изоформы мРНК. Обычно полностью замкнутые интроны в зрелых изоформах мРНК передаются в ядро для трансляции. Присутствие кодонов преждевременного завершения транскрипции в интронах вызывает быструю деградацию изоформ, содержащих интрон (включая кольцевую РНК), приводит к нокаун-опосредованному распаду (НОР) [103]. Иногда открытая рамка считывания (ОРС; англ. open reading frame — ORF) может избежать НОР-пути [244] и переносится в изоформы белка, но чаще всего просто отрезается [233], и тогда дефектный пептид окажется токсичным для клеток. Таким образом, сохранение интронов после сплайсинга может привести к регуляции гена путем введения стоп-кодона в ОРС-сайты и принудительного прекращения трансляции без влияния на общую транскрипционную активность. В то же время интроны, которые не экспортируются в цитоплазму, но остаются в ядре, известны как задержанные интроны. В экспериментах К.Е. Pendleton и соавт. [281] установлено, что интронная кольцевая РНК может служить резервуаром для киназы CLK1 мРНК. Как известно, CLK1 — это киназа двойной специфичности, ответственная за фосфорилирование сплайсосомного комплекса, регулирующего сплайсинг РНК, включая кольцевые РНК. Авторами был сделан вывод, что полиаденилированные РНК, имеющие в своем составе замкнутые интроны, могут служить резервуаром пре-мРНК.

Кольцевые РНК (EircRNA) могут экспрессировать свои гены после связывания с U1-сплайсосомным комплексом, наряду с посттранскрипционной регуляцией [350]. Однако некоторые кольцевые РНК (например, circMBL, circFMN, circDMD) могут подавлять экспрессию, связываясь непосредственно со своими родственными мРНК (ловушками мРНК) [215]. Из-за неполного сплайсинга некоторые кольцевые РНК (EircRNA) сохраняют интроны, которые позволяют им взаимодействовать с U1-комплексом и способствовать транскрипции их генов [221]. В экспериментах на растительном сорняке *A. thaliana* V.M. Sonn и соавт. [63] при изучении экзона 6 ключевого гена, регулирующего развитие, показали, что транскриптом SEPALLATA3 (SEP3) генерирует кольцевые РНК, из которых ~15 % из кольцевого транскрипта сохраняются в ядре. Этот кольцевой транскрипт образует R-петлю (гибрид РНК — ДНК) в эндогенных геномных локусах SEP3. Формирование этой R-петли приводит к увеличению производства линейного

варианта SEP3 с пропущенным экзоном 6. Исследователями было высказано предположение, что образование R-петли приводит к временной остановке транскрипции SEP3, позволяя тем самым рекрутировать альтернативные регуляторы сплайсинга для стимулирования пропуска экзонов [63]. Аналогичные виды регуляции транскрипции можно было бы ожидать в клетках млекопитающих, и дальнейшие исследования могли бы расшифровать этот процесс. Таким образом, очевидно, что кольцевые РНК играют свою особую роль в регуляции транскрипции.

1.5. Функция трансляции кольцевых РНК при образовании белков и пептидов

Поскольку кольцевые РНК классифицируются как не кодирующие РНК, их роль в трансляции ранее никогда не привлекала внимания. Однако в исследованиях недавнего времени была продемонстрирована в результате изучения полисомной ассоциации кодирующая белок функция эндогенной кольцевой РНК [274]. Ранее высказывались сомнения, что из-за отсутствия 5'-кэпа и поли(А)-конца кольцевые РНК не могут подвергаться трансляции, зависящей от кэпа. Тем не менее наличие внутренних сайтов входа в рибосому (IRES) и способности связываться с ОРС позволили доказать, что кольцевые РНК все же кодируют (транслируют) белки/пептиды [9]. Один из примеров — обнаруженная в клетках миобластомы кольцевая РНК *circZNF609*, которая состоит из двух встроенных стартовых кодонов, разделенных участком в 150 н.п. Эта кольцевая РНК имеет участок связи с 5'-IRES-концом. Таким образом, в результате кэп-независимой трансляции могут продуцироваться два аналогичных белка, что показывает функциональную способность кольцевых РНК выполнять трансляцию. В эксперименте с кольцевой РНК (*circZNF609*) показано, что результаты указывают на регулируемую роль кольцевой РНК в миогенезе, которая модулирует размножение клеток в клеточных линиях миобластов мыши и человека и существенно понижалась при добавлении малой интерферирующей РНК (siRNA) к этой кольцевой РНК (*circZNF609*) в стехиометрической концентрации [194]. Метилирование участка IRES кольцевой РНК *circZNF609* может быть возможной причиной кэп-независимой трансляции, которая была исследована с помощью РНК-анализа паттерна m^6A [427]. При этом в экспериментах было установлено, что достаточно было одного участка m^6A , а не двух, чтобы индуцировать трансляцию кольцевой РНК с одинаковой эффективностью в присутствии IRES [383].

Как указано в базе данных *circRNADb* [53], трансляция белков у людей зарегистрирована для 72 кольцевых РНК. Кроме того, было обнаружено, что 250 кольцевых РНК обладают кодирующим потенциалом и могут связываться с полисомами [434]. Из функционального каталога трансляции белков кольцевыми РНК следует, что кольцевые РНК могут играть свою особую роль

в прогрессировании рака [52, 434]. Например, продукт гена *circPPP1R12A* (*hsa_circ_0000423*) и *circPPP1R12A-73*, имеющий ОРС 216 н.п., участвуют в прогрессировании рака. Белок, продукт кольцевой РНК *circPPP1R12A-73aa*, — уникальный терминальный пептид. При исследовании 23 образцов от безволосых мышей и 20 различных образцов пациентов было показано, что белок, продукт *circPPP1R12A-73aa*, способен регулировать инвазию и метастазирование рака толстой кишки. Экспериментальные исследования экспрессии белка *circPPP1R12A-73aa* в клетках SW620, HT-116, LoVo, DLD-1, HCT-15, HT-29, SW480, SW48, Caco-2 клеточных линий рака толстой кишки показали значительное повышение его уровня по сравнению с нормальной клеточной линией NCM460 [348, 434].

Функциональную роль большинства пептидов, полученных при помощи кольцевых РНК, еще предстоит выяснить. Было высказано предположение, что поскольку пептиды, полученные при помощи кольцевых РНК, часто оказываются усеченными версиями обычных канонических белков, следовательно, не имеют жизненно важных функциональных участков. Поэтому, белки транслируемые кольцевыми РНК могут функционировать либо как доминантно-отрицательные варианты белка, либо как «приманки» или модуляторы альтернативных белковых комплексов [194]. Известно, что большинство кольцевых РНК синтезируются из генов, находящихся вблизи генов, кодирующих белки. Таким образом, ОРС в кольцевые РНК часто имеют сходство с ОРС соответствующих мРНК. Следовательно, наилучший возможный способ определить, синтезируется ли белок из линейного или кольцевого транскрипта, заключается в том, чтобы охарактеризовать последовательность после обратного сращивания и до предполагаемого стоп-кодона. Подробная методология изучения трансляции кольцевой РНК была рассмотрена L.S. Kristensen и соавт. [185]. Авторы предложили использовать несколько молекулярных методов, таких как обработка люциферазой или анализ m^6 -метилирования, чтобы идентифицировать наличие функциональных IRES-подобных ОРС. Была применена масс-спектрометрия для обнаружения специфичных для кольцевых РНК пептидов, охватывающих участки обратного сращивания и вставки меченых белков в ОРС кольцевых РНК (находящихся выше от предполагаемого стоп-кодона) при использовании установки *miniGene* или CRISPR-Cas9 [305]. Эта метка может быть обнаружена методом иммуноблоттинга с помощью антитела против специфичной к кольцевой РНК части пептида, если таковая имеется. Метка также может помочь изучить локализацию участка с помощью пептид-специфической иммунофлуоресценции. Наконец, профилирование полисом или участки рибосом могут быть использованы для изучения транслированных кольцевыми РНК продуктов (белков или пептидов).

2. КОЛЬЦЕВЫЕ РНК И РЕГУЛИРУЕМАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

2.1. Кольцевые РНК в процессе аутофагии

Многочисленными исследованиями установлено, что гибель клеток и ее регуляция являются важнейшими процессами в росте и развитии организма [3, 91, 107]. В настоящее время процесс гибели клеток разделяют примерно на пять категорий: апоптоз, пироптоз, ферроптоз, аутофагия и некроз [3, 6]. Соответствующие типы регулируемой гибели клеток включают свои особые сигнальные пути [94, 107]. Недавно в исследованиях отечественных авторов показано, что существенную роль в аутофагии играет путь регуляции фактора p53 [6] (рис. 4).

Можно предположить, что процесс взаимосвязи между кольцевыми РНК и аутофагией такой же, однако каким образом кольцевые РНК регулируют аутофагию, до настоящего времени остается пока неясным. Тем не менее в ряде обзорных работ обобщены данные предыдущих работ, в которых предложены механизмы, с помощью которых кольцевые РНК регулируют аутофагию, и возможные сигнальные пути этой регуляции.

2.2. Сигнальные пути кольцевых РНК при помощи которых регулируется аутофагия

Связь между функциями кольцевых РНК и аутофагией прочная и весьма сложная. Сигнальный путь как элемент этой связи относится к серии ферментативных реакций, которые могут передавать молекулярные сигналы из клетки в клетку через клеточную мембрану [134]. Сигнальные пути играют важную роль в физиологической и патологической деятельности клеток [37, 270]. В исследованиях последних лет показано, что весьма различные сигнальные пути кольцевых РНК не только играют существенную роль в клеточных процессах, но и участвуют в регуляции аутофагии

[261, 301]. В XXI в. детали соответствующего регуляторного механизма, базирующегося на изменениях регуляторных молекул процесса аутофагии, изучаются с помощью высокопроизводительного скрининга. Считается, что интегрировать современный биоинформационный подход можно было бы в качестве базового инструмента, который может предсказать потенциальную способность взаимодействия кольцевых РНК с другими РНК, нуклеиновой кислоты и белка для изучения целевых молекул, опосредованных разными типами РНК, регулирующих аутофагию.

В последних обзорных публикациях приводятся данные, что некоторые кольцевые РНК могут напрямую регулировать гены, связанные с аутофагией, и играть важную роль в процессе аутофагии [72] (рис. 5).

Например, кольцевая РНК *circ_0009910* может регулировать экспрессию гена *ULK1*, связанного с процессом аутофагии, функционируя как микроРНК *miR-34a-5p* «губка», тем самым регулируя уровень аутофагии [34]. Установлено при исследовании опухолевых клеток рака молочной железы (РМЖ), что кольцевая РНК регулируя экспрессию *circscdy1* может использовать *miR-1275* «губку» для регуляции экспрессии генов, связанных с аутофагией, усиливая аутофагию и способствуя прогрессированию РМЖ [225]. Некоторые кольцевые РНК непосредственно не регулируют количество АТГ, но все же могут регулировать аутофагию. Например, ген циклина *CCNB1*, который является геном-мишенью для микроРНК *miR-335*, может регулироваться при помощи изменения экспрессии кольцевой РНК *circ_0035483*, функционируя как *miR-335* «губка» при регуляции аутофагии [374].

Однако точные детали механизма, с помощью которого кольцевые РНК регулируют аутофагию, установлены еще не полностью. В табл. 5 приведены литературные данные известных к настоящему времени регулирующих взаимосвязей между ними.

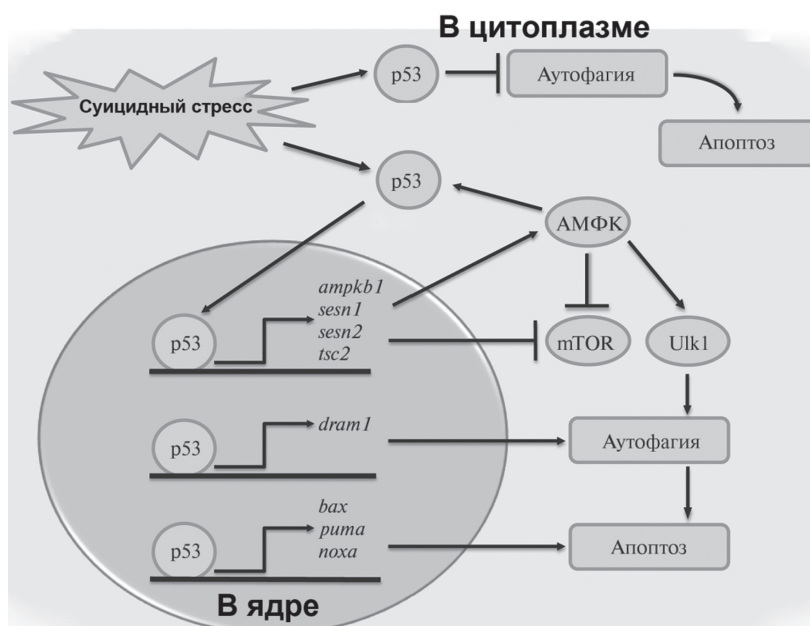


Рис. 4. Взаимосвязь аутофагии и регуляции p53 (с изменениями, по: [6])

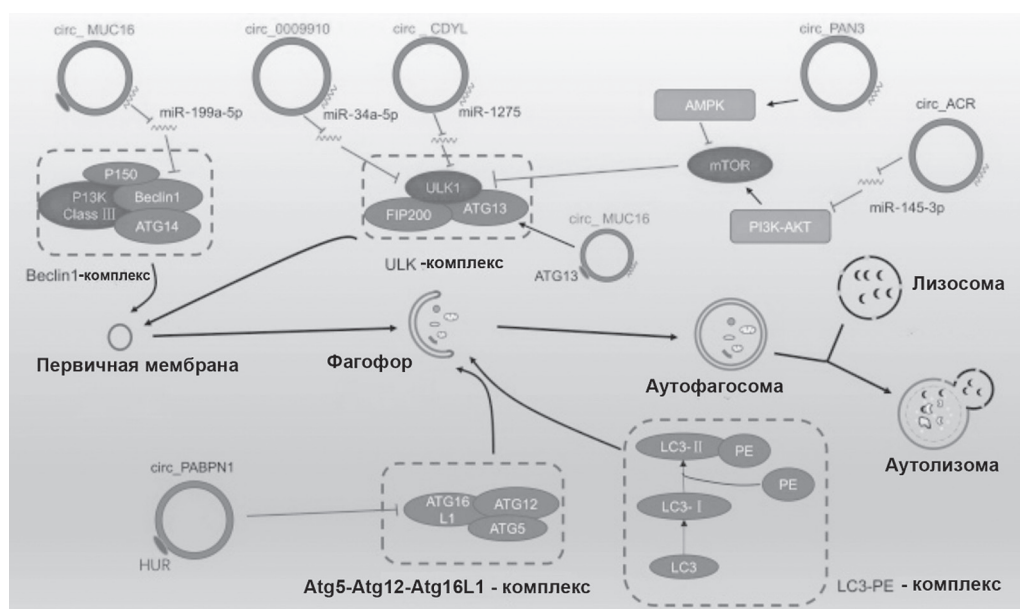


Рис. 5. Особые белковые комплексы — ключевой этап регуляции аутофагии кольцевыми РНК (с изменениями, по: [72]). Beclin1-комплекс — WIPI-белки, эффекторы зарождения аутофагосомы; ULK-комплекс — ULK1-серин/треонин протеинкиназа (FIP200 — белок адгезии, ATG13 — белок аутофагии); Atg5-Atg12-Atg16L1-комплекс — убиквитин-подобная система белков аутофагии, участвует в формировании аутофагосомы; LC3-PE-комплекс — липопротеиды (LC3, LC3-I, LC3-II), конъюгированные с фосфатидилэтаноламином (PE)

Таблица 5. Участие механизма кольцевых РНК в регуляции аутофагии при различных заболеваниях

Кольцевая РНК	Действие на механизм аутофагии	Уровень регуляции	Болезни человека (по МКБ 10)	Источник
circ_0009910	Способствует	Повышен	Хронический миелоидный лейкоз	[34]
circ_NF1-419	Способствует	Повышен	Болезнь Альцгеймера	[13, 72]
circ_DNMT1	Способствует	Повышен	Рак молочной железы	[82]
circ_DLGAP4	Способствует	Понижен	Болезнь Паркинсона	[87]
has_circ_0106803	Способствует	Понижен	Рассеянный склероз	[36]
circ_MUC16	Способствует	Повышен	Рак клеток эпителия яичников	[95]
circ_0023404	Способствует	Повышен	Рак шейки матки	[112]
circ_HECTD1	Способствует	Повышен	Церебральный ишемический инсульт	[117]
circ_HIPK2	Способствует	Повышен	Активация астроцитов	[144]
circ_PABPN1	Подавляет	Повышен	Воспалительные заболевания кишечника	[214]
circ_0060060	Способствует	Повышен	Рак щитовидной железы	[236]
circ_ACR	Подавляет	Понижен	Диабет	[240]
circ_S-7	Подавляет	Повышен	Плоскоклеточный рак пищевода	[261]
circ_0000515	Подавляет	Повышен	Рак шейки матки	[323]
circ_0035483	Способствует	Повышен	Почечно-клеточный рак	[374]
circ_ACR	Подавляет	Понижен	Ишемия/реперфузионное повреждение миокарда	[440]
circ_2837	Подавляет	Понижен	Травма седалищного нерва	[443]

Таким образом, функционируя в качестве микроРНК-«губки» и непосредственно связываясь с РСБ, кольцевые РНК являются важным элементом молекулярных механизмов регуляции аутофагии [172]. С одной стороны, кольцевые РНК действуют в качестве микроРНК-«губки», а с другой — выполняют трансляцию своей информационной записи [433]. Установлено, что у кольцевых РНК имеется много сайтов связывания микроРНК, которые конкурентно связываются с микроРНК и влияют на регуляцию мРНК [279]. Например, кольцевая РНК hsa_circ_0035483 может использовать микроРНК hsa-miR-335 в качестве микроРНК-«губки». При этом при блокировании hsa_circ_0035483 уровень экспрессии микроРНК hsa-miR-335 повышался. Кроме того, анализ данных показал, что уровень экспрессии hsa-miR-335 отрицательно коррелирует с активностью целевого гена CCNB1. Клинические исследования показали, что при понижении активности CCNB1 и подавлении аутофагии повышалась чувствительность гемцитабина при лечении почечно-клеточного рака [261]. Вместе с тем, при клинических исследованиях кольцевой РНК circDLGAP4 при болезни Паркинсона установили, что она функционировала как miR-134-5p-«губка», при этом повышение ее экспрессии ингибировало экспрессию соответствующей miR-134-5p. Ингибирование miR-134-5p вызывало понижение активности белка CREB и целевого гена miR-134-5p и повышало уровень аутофагии [87]. В экспериментальном исследовании X. Gan и соавт. [95] кольцевой РНК circMUC16 при раке клеток эпителия яичников показано, что повышение уровня ее экспрессии способствовало экспрессии Beclin1 и RUNX1, при этом она функционировала как miR-199a-5p-«губка». Авторы отмечают, что circMUC16 может напрямую связываться с аминокислотной последовательностью «475–526» белка ATG13, вызывая повышенное образование его в клетках. Они делают вывод, что изменение экспрессии RUNX1, в свою очередь, может способствовать экспрессии кольцевой РНК circMUC16, образуя таким образом замкнутый круг [95]. С другой стороны, в ряде работ показано, что кольцевые РНК напрямую связываются с РСБ в процессе регуляции аутофагии [72, 379, 389]. Например, ДНК-метилтрансфераза Dnmt3B играет важную роль в метилировании ДНК при помощи PTEN-индуцированной киназы Pink1. При этом показано, что кольцевая РНК circ_006636 может напрямую связываться с Dnmt3B и изменять экспрессию Pink1, вызывая блок ее промотора метилирования ДНК. Исследователи также считают, что изменение экспрессии Pink1 может вызывать изменения фосфорилирования регулятора FAM65B. Установлено также, что фосфорилированный FAM65B может блокировать аутофагию клеток сердца [440]. Экспериментами L.Y. Zhou и соавт. [440] показано, что кольцевая РНК circ_006636 регулирует аутофагию по оси circ_006636-Pink1-FAM65B. В других исследованиях кольцевой РНК circ-DNMT1 при РМЖ установлено, что она напрямую связывается с двумя белками: с p53

и с богатым аденином и урацилом белком AUF1, и этим способствует ядерной транслокации этих двух ядерных белков [82]. Такая ядерная транслокация p53 индуцирует клеточную аутофагию, а ядерная транслокация AUF1 улучшает стабильность мРНК опосредованно через ДНК-метилтрансферазу Dnmt1. При перемещении Dnmt1 в ядро она ингибирует транскрипцию p53 посредством метилирования промотора Pink1. При исследовании кольцевой РНК circ-DNMT1 при раке молочной железы показано, что она функционирует путем захвата p53 и AUF1, тем самым усиливает аутофагию. Установлено также, что кольцевая РНК circPABPN1 может связываться с антигеном HuR РСБ человека, что сопровождается усилением аутофагии. При такой связи HuR взаимодействует с ATG16L1-подобной мРНК через ее 3'-НТО, что вызывает трансляцию Atg16L1. Авторы делают вывод, что мРНК Atg16L1 играет важную роль в регуляции аутофагии [214].

2.3. Кольцевые РНК в регуляции апоптоза клеток при лечении больных противораковыми препаратами

Апоптоз — это запрограммированная гибель клеток (то есть регулируемая), которая детерминирована на генетическом уровне, и как процесс позволяет удалять поврежденные и трансформированные клетки упорядоченным и эффективным способом [3, 91]. Нарушение этого запрограммированного процесса смерти связано с неконтролируемой пролиферацией клеток, развитием и прогрессированием рака, а также при развитии лекарственной резистентности раковых клеток к химиотерапии [283]. Следовательно, нарушение регуляции молекул, участвующих в апоптоз-зависимой резистентности, часто приводит к неудаче лечения. Связь между функционированием кольцевых РНК и апоптозом уже подтверждена рядом экспериментальных исследований. Так, в работе Y. Zeng и соавт. [406] показано, что повышение уровня экспрессии кольцевой РНК circ-AmotL1 снижает апоптоз клеток миокарда и таким образом повышает способность сердца к восстановлению нарушенных функций. Согласно обширным исследованиям, обобщенным в работе [242], десятки кольцевых РНК подавляют апоптоз в раковых клетках, изменяя регуляцию генов, связанных с апоптозом, и тем самым усиливают лекарственную резистентность раковых клеток (рис. 6).

Так, при клинических исследованиях регуляции кольцевых РНК circKDM4C и hsa_circ_0006528 при РМЖ показано, что нарушение регуляции связано с лекарственной резистентностью раковых клеток к доксорубину [229]. Детальный анализ полученных данных показал, что уровень экспрессии circKDM4C понижен при РМЖ и снижает лекарственную резистентность к доксорубину. Кольцевая РНК circKDM4C функционирует при этом как miR-548p-«губка» и вызывает блок фактора PBLD, супрессора опухоли при РМЖ [229]. Кроме того, кольцевая РНК hsa_circ_0006528, которая регулируется в клетках клеточных линий, устойчивых к доксорубину,

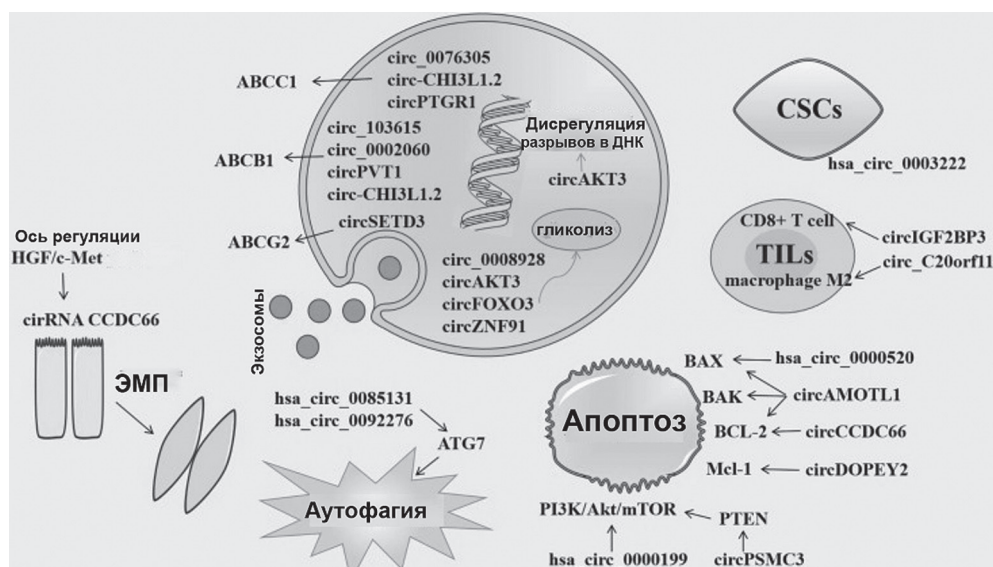


Рис. 6. Схема регуляции кольцевыми РНК контролируемой гибели раковых клеток. TILs — специфические иммунные клетки; CSCs — опухолевые стволовые клетки; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход (адаптировано по: [188])

функционирует как miRNA-«губка» по оси регуляции miR-7-5p/Raf1, а повышение уровня ее экспрессии способствует лекарственной устойчивости к доксорубину [96]. Считается, что кольцевая РНК CDR1as способствует лекарственной резистентности к 5-фторурацилу при лечении РМЖ путем конкурентного ингибирования с микроРНК miR-7 за счет нарушения регуляции экспрессии CCNE1 [385]. Исследователи Н. Zang и соавт. [405] показали, что кольцевые РНК circ-RNF111 и circabcb1048 функционируют как микроРНК-«губки» и индуцируют лекарственную резистентность к паклитакселу при лечении РМЖ. С другой стороны, при исследовании кольцевых РНК hsa_circ_0023404 и circMTO1 при лечении рака шейки матки показано, что повышение их экспрессии повышает лекарственную резистентность к цисплатине, при этом они функционируют как miRNA-«губки» и регулируют содержание beclin1 и p62 [48, 112]. В клинических исследованиях рака толстой кишки показано, что кольцевые РНК hsa_circ_0007031 и hsa_circ_0000504 способствуют лекарственной резистентности к 5-фторурацилу, функционируя как miR-885-3p-«губка» и miR-485-5p-«губка», и, в конечном счете, повышают экспрессию онкобелков AKT3 и BCL2. Кроме того, кольцевая РНК circPRKDC повышает лекарственную устойчивость к 5-фторурацилу через ось регуляции miR-375/FOXO1/Wnt/ β -катенин [45]. В исследовании 2020 г. опухолевых клеток рака толстой кишки показано, что кольцевая РНК circCCDC66 способствует лекарственной устойчивости к оксалиплатине, при этом она взаимодействует с целым набором микроРНК и, следовательно, регулирует экспрессию множества генов, которые участвуют в апоптозе здоровых клеток [232]. Установлено, что оксалиплатин индуцирует экспрессию кольцевой РНК circCCDC66 путем фосфорилирования DHX9, тем самым circCCDC66 участвует во множестве путей, связанных с реакциями на повреждение ДНК. В клинических

исследованиях рака желудка (РЖ) показано, что регуляция кольцевых РНК circFN1 и circPVT1 в тканях и клетках, устойчивых к цисплатине [148, 391], значительно повышена и было высказано предположение, что эти кольцевые РНК регулируют апоптоз посредством механизма микроРНК-«губка». Исследователи Н. Sun и соавт. [319] обнаружили, что кольцевая РНК hsa_circ_0000520 повышает чувствительность герцептина в клетках РЖ посредством нацеливания на ось регуляции PI3K/AKT, которая связана с клеточным апоптозом. Изучая регуляцию кольцевых РНК при глиоме С. Nan и соавт. обнаружили, что кольцевая РНК circHIPK3 усиливает пролиферацию клеток и лекарственную устойчивость к темозоломиду не только за счет функции miR-421/ZIC5-«губки» [119], но и через ось регуляции miR-524-5p/KIF2A/PI3K/AKT [397]. Клинические исследования кольцевой РНК hsa_circ_0003418 [44] и hsa_circ_101505 [251] при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) показали, что повышение экспрессии кольцевой РНК усиливает апоптоз клеток и лекарственную чувствительность к цисплатине по механизму микроРНК-«губка». При исследовании образцов тканей рака легких были идентифицированы 3 кольцевые РНК: hsa_circ_0076305, hsa_circ_0007385 и hsa_circ_0085131, повышенная экспрессия которых приводила к лекарственной резистентности к цисплатине за счет функции микроРНК-«губка» [77, 182]. Кроме того, кольцевые РНК hsa_circ_0004350 и hsa_circ_0092857, которые понижают чувствительность клеток к цисплатине, могут взаимодействовать с РНК-связывающими белками и оказывать синергический эффект с родительским геном *EIF3a* [143]. С другой стороны, было установлено, что кольцевая РНК hsa_circ_0096157 повышает резистентность к цисплатине посредством регулирования сигнального пути апоптоза p21/CCND1/CDK4/BCL2 [249], и что кольцевая РНК CDR1as вносит вклад как в резистентность

к цисплатине, так и в химиорезистентность к пеметрекседу при аденокарциноме легких (АКЛ) *через* сигнальный путь EGFR/PI3K [258]. Другие кольцевые РНК, функционирующие в качестве микроРНК-«губки» при раке легких, в частности кольцевые РНК hsa_circ_0002483 [208] и hsa_circ_0011292 [111], регулируют резистентность к паклитакселу, кольцевая РНК hsa_circ_0004015 — к gefитинибу [442], кольцевая РНК hsa_circ_0003998 — к доцетакселу [401], а РНК hsa_circ_0002130 — к осимертинибу [253]. При изучении регуляции кольцевых РНК при остеосаркоме (ОС) было обнаружено, что кольцевая РНК hsa_circ_0001258 снижает лекарственную устойчивость к доксорубину, цисплатине и метотрексату, действуя как miR-744-3p/GSTM2-«губка» [444]. Другие кольцевые РНК hsa_circ_0004674 [191] и hsa_circ_0000073 [210] подавляют апоптоз клеток и усиливают резистентность к лекарственному препарату метотрексату, *действуя как* микроРНК-«губка», а кольцевая РНК hsa_circ_001569 подавляет резистентность к цисплатине *через* ось регуляции Wnt/ β -катенин [408]. При клинических исследованиях рака яичников (РЯ) показано, что сверхэкспрессия кольцевых РНК circCELSR1 [416] и circTNPO3 [357] приводит к лекарственной устойчивости к препарату паклитакселу за счет подавления апоптоза клеток и регулирования клеточного цикла. Исследуя изменение регуляции кольцевой РНК CDR1as при разных видах рака Z. Zhao и соавт. [431] показали, что в отличие от ее роли при РМЖ и АКЛ, в тканях РЯ, устойчивых к цисплатине, ее активность уменьшается за счет снижения устойчивости клеток к цисплатине *по* оси регуляции miR-1270/SCA1. Проведя аналогичные исследования при раке предстательной железы, Y. Gao и соавт. [99] обнаружили, что кольцевая РНК hsa_circ_0000735 сверхэкспрессируется в тканях рака поджелудочной железы (РПЖ), повышая чувствительность к препарату доцетакселу и способствуя апоптозу клеток. Показано также, что кольцевая РНК hsa_circ_0035483 способствует аутофагии, индуцированной применением препарата гемцитабина, уменьшает резистентность к гемцитабину клеток почечно-клеточного рака *через* ось регуляции miR-335/Циклин В1 [374]; аналогично, кольцевая РНК circEIF6 облегчает резистентность к цисплатине при раке щитовидной железы *через* ось регуляции miR-144-3p/TGF- α [236]. Установлено, что при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) кольцевые РНК hsa_circ_0009910 [34] и hsa_circ_0080145 [40] подавляют апоптоз клеток и чувствительность к препарату иматинибу, действуя как микроРНК-«губка». В клинических исследованиях кольцевой РНК CircBA9.3, которая способствует пролиферации и ингибирует апоптоз в раковых клетках, показано, что она повышает устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) за счет усиления экспрессии онкопротеинов c-ABL1 и BCR-ABL1, вызывающих бессмертие лейкозных клеток [277]. Подобные исследования кольцевой РНК circPAN3 при миелоидном лейкозе провели J. Shang и соавт. [301] и установили, что она

высоко экспрессируется в клетках острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), устойчивых к доксорубину, функционирует как микроРНК-«губка», регулируя аутофагию, а также экспрессию белков, связанных с апоптозом, *через* ось регуляции AMPK/mTOR что, в конечном счете, способствует лекарственной устойчивости к доксорубину [301]. Таким образом, кольцевые РНК изменяют чувствительность раковых клеток к лекарственным препаратам, регулируя экспрессию генов, связанных с апоптозом раковых клеток.

3. КОЛЬЦЕВЫЕ РНК И ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

3.1. Принципы регуляции эффекта Варбурга

В настоящее время установлено, что в основе изменения метаболизма раковых клеток лежит изменение энергетического обмена с быстрым производством большого количества АТФ, что необходимо для поддержания высокой пролиферативной активности для выживания в условиях неблагоприятного микроокружения и для метастазирования. Метаболические характеристики рака: увеличение биосинтеза всех четырех классов макромолекул (углеводов, белков, липидов и нуклеиновых кислот), поддержание адекватного редокспотенциала, накопление большого количества внутри- и внеклеточных метаболитов. Показано, что раковая клетка не только перепрограммирует свой метаболизм, но и изменяет в свою пользу метаболизм здоровых клеток микроокружения.

Таким образом, эффект Варбурга, предложенный в 1920-х годах, остается одним из наиболее очевидных метаболических изменений при раке и по-прежнему остается актуальнейшей темой современных исследований [1, 274]. Процесс перепрограммирования демонстрирует, что опухолевые клетки, как правило, подвергаются гликолизу даже в нормоксической среде (рис. 7), что приводит к быстрому росту опухолей [4, 183]. Эффект Варбурга уменьшает повреждение окислительным стрессом, вызванное митохондриями, когда раковые клетки выбирают гликолиз вместо окислительного фосфорилирования для выработки энергии. Кроме того, гликолиз может производить избыток молочной кислоты, что способствует предотвращению иммунного надзора [6, 30]. Кроме того, усиливается внутриклеточный транспорт глюкозы в опухолевых клетках, поддерживая высокоскоростной процесс гликолиза и высокий уровень соотношения АТФ/АДФ. Наконец, гликолиз обеспечивает множество промежуточных продуктов обмена веществ и питательных веществ, которые могут быть использованы в качестве сырья для синтеза важнейших биологических макромолекул (жирных кислот, нуклеиновых кислот, аминокислот) [264]. Предыдущие исследования показали, что эффект

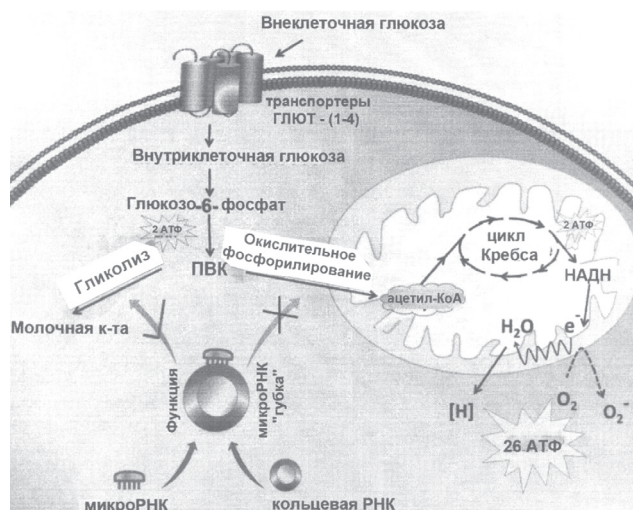


Рис. 7. Схема переключения окислительного фосфорилирования на гликолиз в опухолевых клетках, опосредуемый кольцевыми РНК

Варбурга может регулироваться онкогенами, генами-супрессорами опухолей и ключевыми ферментами метаболизма глюкозы, но этим не исчерпываются основные механизмы регуляции [160, 176, 303]. Результаты исследований последних 5 лет показывают, что кольцевые РНК являются новым важным регуляторным фактором эффекта Варбурга (рис. 7) [150, 163, 318].

Результаты современных исследований доказывают, что экспрессия ферментов или киназ при гликолизе является аномальной при разных видах рака, что связано с перепрограммированием метаболизма глюкозы при раке [332]. Глюкоза превращается в пировиноградную кислоту (ПВК) с помощью различных ферментов, ограничивающих скорость реакции, таких как гексокиназа, 6-фосфоглюкоза-1-киназа, пируваткиназа. Дегидрогеназа А играет существенную роль на заключительном этапе аэробного гликолиза, катализируя выработку молочной кислоты (лактата) из ПВК. В публикациях последних лет имеются данные, что в этом процессе отдельные кольцевые РНК (каждая на своем этапе) могут регулировать гликолиз, имея в качестве мишеней ферменты: гексокиназу, 6-фосфоглюкоза-1-киназу и пируваткиназу. На заключительном этапе молочная кислота высвобождается во внеклеточный матрикс [29]. В последние годы исследования ферментов как факторов перепрограммирования метаболизма глюкозы при раке активизировались, и их результаты показывают, что кольцевые РНК оказывают существенное влияние на эффект Варбурга. А поскольку метаболизм углеводов — доминирующий путь энергоснабжения, то кластер взаимосвязанных ферментов может взаимодействовать для бесперебойного поддержания нормальной работы процесса метаболизма [206]. Это прежде всего касается транспортеров глюкозы, которые отвечают за поступление глюкозы [23, 327]. Чтобы удовлетворить непомерные потребности в глюкозе растущих раковых клеток, транспортеры (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-2,

ГЛЮТ-3, ГЛЮТ-4) достигают более высокого уровня в мембранах опухолевых клетках [23, 38].

Установлено, что отдельные виды кольцевых РНК значительно усиливают регуляцию в опухолевых тканях, влияя на клеточный метаболизм и способствуя гликолизу клеток опухоли, росту и метастазированию. Так, кольцевая РНК *CircHIPK3*, действуя на микроРНК *miR-124*, понижает уровень экспрессии транспортеров ГЛЮТ, а также ряда других ферментов, что и вызывает блокирование гликолиза [218, 433]. В работе *Y. Liu* и соавт. [241] показано, что полное выключение функционирования кольцевой РНК *has_circ_0000231* ингибирует гликолиз и развитие опухолевых клеток при колоректальном раке (КРР). Установлено также, что перепрограммирование гликолиза опухолевых клеток глиобластомы требует участия фермента глутаматдегидрогеназы [375]. При изучении метаболизма клеток немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) было установлено, что кольцевая РНК *circARHGAP10* может уменьшить экспрессию ГЛЮТ-1, подавляя тем самым внутриклеточный транспорт глюкозы, потребление глюкозы, а также образование лактата, функционируя как *miRNA-150-5p*-«губка» [168, 402]. Кроме того, при изучении функций кольцевой РНК *hsa_circ_0002130* при НМРЛ было показано, что она функционирует как *miR-498*-«губка» и участвует в регуляции ГЛЮТ-1, гексокиназы *HK2*, а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тем самым регулируя гликолиз, и стимулирует повышение лекарственной резистентности к озимертинибу [253]. Исследуя повышенную регуляцию кольцевой РНК *circDENND4C* при КРР установили, что она функционирует как *miR-760*-«губка», регулируя ГЛЮТ-1, и способствует гликолизу, опухолевому росту и метастазированию клеток. Напротив, понижение регуляции кольцевой РНК *circDENND4C* может ингибировать гликолиз в опухолевых клетках, при этом сверхэкспрессия ГЛЮТ-1 может устранить это ингибирование гликолиза [426]. Отметим, что значительное повышение экспрессии кольцевой РНК *circRNA_100290* в клетках плоскоклеточного рака полости регулировалось через функцию *miR-378a*-«губка» и сопровождалось повышением ГЛЮТ-1 и гликолиза, что сопровождалось опухолевым ростом и метастазированием [54].

3.2. Кольцевые РНК и регуляция отдельных ферментов гликолиза

Данные современных исследований показывают, что существенное возрастание концентрации ферментов гликолиза аномально при разных видах рака, это связано с перепрограммированием метаболизма глюкозы при раке. При этом углеводы транспортируются в клетку в избыточном количестве, чтобы удовлетворить потребность опухолевой клетки в глюкозе. Но это только первый шаг эффекта Варбурга, который затем официально вступает в процесс метаболизма глюкозы. Глюкоза превращается в пируват с помощью различных ферментов: таких

как гексокиназа, 6-фосфоглюкоза-1-киназа и пируваткиназа. Кроме того, фермент дегидрогеназа А играет важную роль на заключительном этапе аэробного гликолиза, катализируя выработку молочной кислоты из пирувата [86]. Из данных недавних исследований следует, что в процессе аэробного гликолиза отдельные кольцевые РНК регулируют гликолиз, используя в качестве мишени ферменты енолазу, гексокиназу и ЛДГ [355]. По завершении процесса гликолиза молочная кислота высвобождается во внеклеточный матрикс. В последние годы исследования ферментов, регулирующих перепрограммирование метаболизма глюкозы при раке, активизировались, и было обнаружено, что кольцевые РНК оказывают существенное влияние на трансформацию эффекта Варбурга [163, 240].

Енолаза 1, как основной фермент гликолиза, играет свою особую регулируемую роль в эффекте Варбурга опухолевых клеток. Исследователь J. Zhou и соавт. [438], изучая повышение уровня экспрессии кольцевой РНК *circ-ENO1* при АКЛ установили, что она функционирует как микроРНК-22-3р-«губка» и может повышать экспрессию енолазы. С другой стороны, блокирование кольцевой РНК *circ-ENO1* может ингибировать гликолиз клеток, за счет снижения активности енолазы и, следовательно, задерживать поглощение глюкозы и образование молочной кислоты. Таким образом, пониженный уровень кольцевой РНК *circ-ENO1* может снижать уровень АТФ в клетках, и вследствие этого индуцировать клеточный апоптоз и ингибировать рост клеток, их миграцию и блокировать функцию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [441].

Пируваткиназа — также один из ключевых ферментов как при нормальном клеточном метаболизме глюкозы, так и при аномальном клеточном гликолизе во время развития опухолевого процесса. Как известно, заключительным этапом реакции гликолиза является высвобождение энергии из продуктов пирувата и АТФ, обусловленное ранее накопленным АДФ. В экспериментальных исследованиях T.L. Dayton и соавт. [67] получали АДФ путем конверсии высокоэнергетической АТФ фосфоенолпируватом, катализируемом пируваткиназой, что имеет решающее значение для последующей выработки АТФ. Биохимики установили, что пируваткиназа имеет четыре изоформы (XL, R, PKM1 и PKM2), которые высоко экспрессированы в печени и почках, имеющих сильный глюконеогенез [67]. В работе X. Chen и соавт. [52] показано, что пируваткиназа R в основном экспрессируется в эритроцитах, а пируваткиназа PKM1 в мышцах и мозге с быстрым потреблением энергии и высоким потреблением кислорода. С другой стороны, пируваткиназа PKM2 высоко экспрессирована в эмбриональных клетках, стволовых клетках и опухолевых клетках, имеющих активный синтез нуклеиновых кислот. Опухолевые клетки обычно экспрессируют пируваткиназу PKM2, что играет важную роль при развитии рака и усилении метаболизма углеводов [52]. Установлено, что димерная форма протеинкиназы PKM2 способствует анаболизму промежуточных

биологических макромолекул глюкозы, в то время как тетрамерная структура (активированная PKM2) способствует окислению глюкозы и обеспечивает клетки энергией [404]. Сверхэкспрессия PKM2 и трансформация между димерными и тетрамерными формами PKM2 позволяют опухолевым клеткам выживать в средах с разным уровнем кислорода и питательных веществ. Когда пируваткиназа сверхэкспрессируется, то большое количество глюкозы преобразуется в молочную кислоту, и соответственно скорость гликолиза будет увеличена для быстрого получения АТФ [365]. В исследованиях X. Wang и соавт. [342] кольцевой РНК *circ-122* при КРП показано, что в клетках, устойчивых к оксалиплатине измененный уровень экспрессии *circ-122* регулирует экспрессию пируваткиназы PKM2, функционируя как miR-122-«губка», вызывая тем самым усиление аэробного гликолиза и повышенную выработку АТФ. Показано также, что экзосомы из опухолевых клеток, содержащие кольцевую РНК *hsa_circ_0005963*, транспортируются в клетки, чувствительные к действию оксалиплатина [342]. Кроме того, изучая функции кольцевой РНК *circMAT2B* при ГЦК, было показано, что она усиливает путь регуляции *circMAT2B/miR-338-3p/PKM2*, тем самым стимулирует гликолиз и способствует развитию рака [201].

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) катализирует образование молочной кислоты из ПВК, что является последней стадией аэробного гликолиза [86]. Уже упоминалось, что кольцевые РНК в опухолевых клетках могут регулировать гликолиз, изменяя содержание фермента ЛДГ, тем самым влияя на пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. Например, в клетках рака мочевого пузыря в условиях гипоксии повышенная регуляция *has_circRNA_403658* может усиливать аэробный гликолиз, регулируя экспрессию ЛДГ, а понижение концентрации ЛДГ указывает на плохой прогноз. Напротив, когда экспрессия кольцевой РНК *has_circRNA_403658* была снижена, то и активность ЛДГ была снижена, что уменьшало поглощение глюкозы, выработку лактата и, в конечном счете, снижало выработку АТФ [347]. Кроме того, изучение экспрессии *circMYC* в клетках MeI-CV и клетках меланомы человека позволило установить, что значительное увеличение экспрессии кольцевой РНК *circMYC* способствует метаболизму глюкозы опухолевых клеток через ось регуляции *circMYC/miR-1236/LDHA* и оказывает стимулирующее действие на прогрессирование рака [167].

Протеинкиназа АКТ1, стимулирующая рак при перепрофилировании гликолиза, служит регулятором роста клеток и одной из наиболее важных киназ процесса роста опухоли [14]. Протеинкиназа АКТ1 регулирует метаболизм глюкозы в клетках, повышая регуляцию глутаматдегидрогеназы, связанную с метаболизмом, таким образом влияя на апоптоз и пролиферацию клеток [375]. Существует немало работ, доказывающих, что уровень экспрессии *circ-0033550 (circ-AKT1)* при раке шейки матки и уровень экспрессии протеинкиназы АКТ1 значительно повышен.

Кольцевая РНК *Circ-AKT1* функционирует как *miR-942-5p* «губка» и при повышенной регуляции трансформирующего фактора роста ($TGF-\beta$) стимулирует ЭМП, гликолиз, опухолевый рост и метастазирование [273]. Показано, что в клетках тканей глиомы уровень экспрессии *circ-CFH* был значительно повышен. Кроме того, уровень экспрессии кольцевой РНК *U251*, *U373* и фактора комплемента *CFH* в клетках является регулятором метаболизма глюкозы, а кольцевые РНК функционируют через ось регуляции *circ-CFH/miR-149/Akt1* [27]. В исследованиях X. Yang и соавт. [380] регуляции *circZFR* при ГЦК показано, что повышенная регуляция нацелена на микроРНК *miR-511* и повышает концентрацию протеинкиназы *AKT1*, тем самым каскадируя активацию белков, связанных с пролиферацией (*c-Myc*, сурвивин, циклин *D1* и *Bcl-2*). Таким образом, повышение экспрессии *circZFR* способствует гликолизу опухолевых клеток через ось регуляции *circZFR/miR-511/Akt1*.

Однако из имеющихся к настоящему времени данных неясно, какая именно кольцевая РНК может играть доминирующую роль, и какова связь между этими кольцевыми РНК в перепрограммировании метаболизма глюкозы при конкретных раковых заболеваниях.

4. КОЛЬЦЕВЫЕ РНК И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

4.1. Основа регуляции

Тесная взаимосвязь между кольцевыми РНК и микроРНК — основная предпосылка для участия кольцевых РНК в регуляции противоопухолевых иммунных реакций [51, 372]. Как сообщалось ранее, кольцевая РНК *hsa_circ_0020397* индуцирует экспрессию обратной транскриптазы теломеразы (*TERT*) и *PD-L1* путем связывания и ингибирования активности микроРНК *miR-138* в клетках *KPP* [418]. Фактически, взаимодействие между *PD-1* и *PD-L1* на специфических поверхностях опухолевых клеток истощает иммунные клетки и способствует иммунному уклонению опухолевых клеток. Экспрессия кольцевой РНК *circAmotL1* может косвенно сдерживать присутствие микроРНК *miR-17-5p* путем усиления регуляции *Dnmt3a*, что индуцирует состояние, сопровождаемое высоким уровнем метилирования РНК в промоторной области микроРНК *miR-17-5p*, приводящее к повышенной экспрессии и субклеточной транслокации фактора *STAT3*, запускающей опосредованное опухолью иммунное ингибирование [389]. Эти исследования показывают, что кольцевые РНК могут модулировать экспрессию и функции иммунных микроРНК на транскрипционном или посттранскрипционном уровне в иммунных реакциях против опухолей [1, 2]. Выполненные в последнее время исследования существенно прояснили функции и механизмы микроРНК в противоопухолевых иммунных реакциях. Дальнейшие исследования, посвященные взаимодействию пути регуляции кольцевых РНК-микроРНК, вероятно, позволят по-новому взглянуть на иммунотерапию опухолей.

В дополнение к оси регуляции кольцевых РНК-микроРНК, кольцевые РНК также способны влиять на противоопухолевые иммунные реакции другими способами. Во-первых, влияя на стабильность отдельных белков, кольцевые РНК косвенно участвуют в противоопухолевых иммунных реакциях; например, комплекс из кольцевой РНК *circFoxo3* и *MDM2* индуцирует деградацию *p53*, что является обязательным событием для иммунных реакций во время опухолевого генеза [80, 150]. Во-вторых, кольцевые РНК могут функционировать как потенциальные опухолевые антигены, которые могут транспортироваться при помощи экзосом и внеклеточных везикул для регулирования межклеточной связи между иммунными клетками и опухолевыми клетками [110, 200]. В частности, Y. Dou и соавт. [78] показали, что клетки-мутанты *KRAS* колоректального рака могут переносить несколько кольцевых РНК при помощи экзосом, а E. Lasda и R. Parker [193] обнаружили, что кольцевые РНК осаждались в одной фракции с внеклеточными везикулами. В-третьих, с помощью комплементарных последовательностей кольцевые РНК могут связывать некоторые опухолеспецифичные микроРНК и мРНК, образуя, таким образом, новый тип опухолевого антигена, который сосуществует с этими РНК в экзосомах, что повышает их стабильность при транспортировке и высвобождении в предназначенные иммунные клетки [370]. В-четвертых, некоторые экзогенные кольцевые РНК могут активировать иммунные клетки, усиливая их функции в борьбе с опухолевыми клетками [338]. Недавнее исследование показало, что очищенные кольцевые РНК могут стимулировать экспрессию *RIG-1* для запуска врожденных иммунных реакций в микроокружении опухоли [33, 150]. Таким образом, эти данные указывают на то, что кольцевые РНК принимают широкое участие в иммунной системе и играют особые роли в модуляции противоопухолевых иммунных реакций.

Резюмируя отметим, что кольцевые РНК участвуют во всех ключевых процессах иммунитета человека, контролируя баланс внутреннего гомеостаза и обеспечивая эффективную защиту от инфекции и появления злокачественных опухолей. Основываясь на этих данных, кольцевые РНК можно считать приемлемыми биомаркерами для целевой иммунотерапии. Однако ключевые механизмы кольцевых РНК в данной области остаются пока в значительной степени неизвестными.

4.2. Особенности взаимодействия кольцевых РНК с белками в опухолевых клетках

Кольцевые РНК выполняют важную некодирующую функцию, поскольку они сохраняют третью позицию кодонов, избыточной и высоко консервативной во многих организмах [259]. Биологические функции кольцевых РНК идентифицированы еще не полностью, тем не менее установлено, что некоторые кольцевые РНК действуют как микроРНК-«губки» при регуляции генов-мишеней [124, 259, 281]. Однако большинство кольцевых РНК

не имеют множественных «губок»-сайтов, которые могут эффективно блокировать микроРНК, но зато содержат сайты связывания белков [16]. Например, показано, что кольцевые РНК *circMbl*, *circFOXO3* и *circANRIL* участвуют в регуляторных функциях белков [140]. Между тем кольцевая РНК *circPABPN1*, расположенная в цитоплазме, действует как белковая «приманка» или «губка» для HuR, тем самым подавляя трансляцию гена *PABPN1* и уменьшая клеточную пролиферацию [7]. Некоторые кольцевые РНК действуют как белковые каркасы при регуляции функции родительского гена [140]. В частности, кольцевая РНК *circFOXO3* действует как белковый каркас, который облегчает MDM2-независимое убиквитилирование p53 и действует как «sponge» для MDM2, тем самым предотвращая убиквитинирование его родительского гена *Foxo3* [79]. Эти процессы прочно связаны с опухолеобразованием, так как присутствие *circFOXO3* может вызывать стресс-индуцированный апоптоз и, следовательно, снижать жизнеспособность здоровых клеток [80]. Исследование показало, что кольцевая РНК *circAmotl1*, которая высоко экспрессируется в клетках неонатальных тканей сердца, участвует в кардиопротекторном механизме, связываясь с киназой PDK1 и AKT-1, и этим облегчает ядерную транслокацию pAkt [79].

Повышение активности фактора интеграции FLI1 вируса лейкоза из семейства СТВ транскрипционных факторов, который выступает в качестве онкогенного признака при гемобластозах, N. Chen и соавт. [49] продемонстрировали при повышении инвазивности клеток MDA-MB231 РМЖ путем связывания с FLI1 и рекрутинга диметилазы TET1. Именно в такой последовательности FLI1 осуществляет регуляцию метилирования ДНК. Исследования показывают, что кольцевые РНК *circZNF609*, *circFBXW7*, *circPiNTEXon-2* и *circSHPRH* регулируют рост опухоли и действуют как промоутеры опухоли, продуцируя функциональные белки посредством трансляции своих праймеров [231, 382]. Так, *circFBXW7* содержит OPC с IRES, которая облегчает независимую от кэп трансляцию [384]. Белковый продукт *circFBXW7* называется FBXW7-185aa, который является функционально активным, и было обнаружено, что сверхэкспрессия белка FBXW7-185aa (21 кДа) ингибирует прогрессирование опухоли. Напротив, его нокдаун индуцировал злокачественный фенотип *in vitro* и *in vivo* [383]. Кроме того, FBXW7-185aa уменьшил период полураспада с-Мус, изменив его стабилизацию [383]. В другом исследовании было обнаружено, что сверхэкспрессия белка SHPRH-146aa, кодируемого геном *SNF2* гистонового линкера PHD helicase RING (SHPRH), снижает злокачественное поведение и опухолегенность клеток глиобластомы (U251 и U373) *in vivo* и *in vitro* [411]. Другое исследование показало, что пептид (87 аминокислот), кодируемый длинным межгенным небелковым р53-индуцированным транскриптом (LINC-PINT), подавляет пролиферацию клеток глиобластомы *in vitro* и *in vivo* [412]. Этот пептид непосредственно

взаимодействует с комплексом PAF1c и ингибирует транскрипционное удлинение многих онкогенов, тем самым действуя как супрессор опухоли [411]. Недавнее исследование показало, что продукция функционального белка (называемого *circPPP1R12A-73aa*), который имеет проопуховую функцию при раке толстой кишки, опосредуется активацией сигнального пути Hippo-YAP [434]. Кроме того, кольцевая РНК *circβ-катенин* и *circAKT3* индуцируют образование функциональных полипептидов β-катенин-370aa и AKT3-174aa, которые, как было установлено, вовлечены в процесс образования и развития опухолей [227, 362].

4.3. Изменение функции микроРНК-«губки» кольцевых РНК в опухолевом процессе

Многие исследования подчеркивают важность функции дисрегуляции кольцевой РНК при раке и других заболеваниях [20, 238]. При этом дисрегуляция кольцевых РНК происходит при разных видах рака, что открывает перспективы для ее использования в качестве жизнеспособной терапевтической мишени. Исследователи отмечают, что различные кольцевые РНК влияют на клеточную сигнализацию путем связывания с микроРНК. Было обнаружено, что большинство кольцевых РНК действуют как конкурентные эндогенные РНК и могут модулировать активность микроРНК путем связывания с их мишенями мРНК [263]. Показано, что связывание клеточного антигена человека R (HuR) с кольцевыми РНК в клеточных линиях HeLa HPV18-позитивных при раке шейки матки демонстрирует сайты связывания РНК-тропных белков в кольцевых РНК [7] и показывает эффективность кольцевых РНК в этом процессе.

В аналогичных исследованиях W.W. Du и соавт. [80] было обнаружено, что кольцевая РНК *circFoxo3* способствует старению клеток при взаимодействии с ID-1, антистареем белком и с другими белками, связанными со стрессом, такими как HIF1a и FAK, что делает эти белки неспособными выполнять свои функции. Было обнаружено, что кольцевые РНК влияют на ключевые онкогенные процессы, такие как стимулирование независимого роста анкориджа, пролиферацию клеток, ангиогенез, метастазирование и изменение лекарственной устойчивости при различных видах рака [316]. А поскольку кольцевые РНК нарушают регуляцию при разных видах рака, то предполагается, что они могут быть использованы в качестве молекулярной мишени, а также диагностических и прогностических маркеров как при солидных, так и при гематологических злокачественных новообразованиях (табл. 6).

Кроме того, кольцевые РНК играют весьма важную роль в метастазировании опухоли. Исследователи H. Yang и соавт. [377] обнаружили, что более сильная экспрессия кольцевой РНК *circPTK2* может положительно коррелировать с высокой выживаемостью у пациентов с КРП. Эти данные свидетельствуют, что *circPTK2* может быть терапевтической мишенью для метастатического

Таблица 6. Перспективность кольцевых РНК в качестве прогностических и диагностических биомаркеров при раковых заболеваниях

Тип рака	Кольцевая РНК	Уровень экспрессии	Эффективность применяемого метода	Источник
Рак молочной железы	hsa-circ-0000285	Повышается	Диагностический биомаркер	[58]
	circGFRAI	Повышается	Диагностический биомаркер	[128]
	circKIF4A	Повышается	Прогностический биомаркер	[322]
	circ-0005230	Не изменяется	Прогностический биомаркер	[370]
Рак мочевого пузыря	cTFRC	Повышается	Диагностический биомаркер	[315]
	circMTO1	Понижается	Прогностический биомаркер	[216]
Колоректальный рак	circVAPA	Повышается	Диагностический биомаркер	[212]
	circCCDC66, circABCC1, circSTIL	Понижается	Прогностический биомаркер	[231]
	hsa-circ-0004771	Повышается	Диагностический биомаркер	[275]
	circITGA7	Понижается	Диагностический биомаркер	[211]
	circCCDC66	Повышается	Диагностический биомаркер	[135]
Рак желудка (гастрит)	has-circ-00014717	Понижается	Диагностический биомаркер	[304]
	hsa-circ-00000520	Понижается	Диагностический биомаркер	[319]
	cticNRIP1	Повышается	Диагностический и прогностический биомаркер	[417]
	circPVT1	Понижается	Прогностический биомаркер	[215]
Рак печени	circCDYL	Повышается	Диагностический биомаркер	[346]
	has-circ-0001649	Повышается	Диагностический биомаркер	[285]
	has-circ-0000437	Повышается	Диагностический биомаркер	[352]
	circ ADAMTS13	Понижается	Биомаркер роста опухоли	[286]
	Cul2 circRNA (circ10720)	Повышается	Диагностический биомаркер	[260]
	SCD-circRNA2	Повышается	Прогностический биомаркер	[76]
	circ101368	Повышается	Прогностический биомаркер	[204]
Рак легких	circFARSA	Повышается	Диагностический биомаркер	[121]
	hsa-circ-0079530	Повышается	Прогностический биомаркер	[199]
	hsa-circ-0002483	Понижается	Прогностический биомаркер	[213]
	has-circ-0013958	Повышается	Диагностический биомаркер	[445]
	circPRMT5	Повышается	Диагностический биомаркер	[344]
Остеосаркома	circPVT1	Повышается	Прогностический биомаркер	[190]
	hsa-circ-0081001	Повышается	Диагностический и прогностический биомаркер	[189]
Рак яичников	circPLEKHM3	Понижается	Диагностический и прогностический биомаркер	[410]
	circWHSC1L	Повышается	Диагностический биомаркер	[446]
Рак поджелудочной железы	circPDE8A	Повышается	Диагностический биомаркер	[222]
	hsa_circ_0001874	Повышается	Диагностический биомаркер	[394]
	circLDLRAD3	Повышается	Диагностический биомаркер	[376]
Рак желудка	circLPAR3	Повышается	Диагностический биомаркер	[307]
Рак желчного пузыря	circERBB2	Повышается	Прогностический биомаркер	[146]
Миелома	hsa_circ_0007841	Повышается	Прогностический биомаркер	[98]

KPP и перспективным прогностическим биомаркером для ранней диагностики. При PDAC высокий уровень экспрессии кольцевой РНК *circBFAR* положительно коррелировал со стадией метастазирования опухолевых узлов и был связан с плохим прогнозом. Таким образом, кольцевая РНК *circBFAR* может быть использована в качестве прогностического маркера и терапевтической мишени для PDAC [114]. Омечают, что многие кольцевые РНК могут быть использованы в качестве маркеров лекарственной устойчивости опухолей, а именно: *hsa_circ_0006528* [97], *circMTO1* [48], *circ_0001546* [356] и *circ-LARP4* [138], которые демонстрируют аномальные уровни экспрессии в лекарственно-устойчивых клетках.

5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ КОЛЬЦЕВЫХ РНК В КЛЕТКАХ РАЗНЫХ ТИПОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Все возрастающее количество исследований по кольцевым РНК свидетельствует, что они должны рассматриваться в качестве перспективных биомаркеров для ранней диагностики раковых заболеваний [379], прогнозирования метастазов и лекарственной резистентности опухолей [377], так как они имеют стабильную структуру, длительный период циркуляции, тканевую специфичность и присутствуют в разных жидкостях организма [46, 83, 113, 376, 396].

Более подробно функциональная роль кольцевых РНК в патологии отдельных видов рака изложена далее.

5.1. Рак молочной железы

До настоящего времени немало кольцевых РНК были исследованы в качестве диагностических и прогностических маркеров при весьма распространенном онкозаболевании женщин — РМЖ [228, 317, 341]. Используя метод микрочипов W.W. Du и соавт. [82] обнаружили повышенный уровень экспрессии кольцевой РНК *circ-Dnmt1* при РМЖ как *in vivo*, так и *in vitro*. Используя различные функциональные анализы, они показали, что *circDNMT1* участвует в пролиферации и выживании клеток путем стимуляции клеточной аутофагии. Выполнив эксперименты на молекулярном уровне, исследователи обнаружили, что кольцевая РНК *circDNMT1* непосредственно взаимодействует с p53 и с РНК-связывающим белком AUF1, богатым AU-элементами, что способствовало их ядерной транслокации. В другом исследовании кольцевой РНК *circABCB10* H.F. Liang и соавт. [226] обнаружили, что уровень экспрессии ее был значительно повышен в раковых тканях молочной железы и функционально эта РНК участвовала в модификации пролиферации и ингибировании апоптоза в раковых клетках. Кроме того, экспериментаторы установили, что кольцевая РНК *circABCB10* осуществляла свои функции как микроРНК-127-«губка» и способствовала канцерогенезу через регуляторную ось *circABCB10/miR-1271* [226].

В недавних экспериментах M. Zhang и соавт. [407] показано, что регуляция кольцевых РНК при РМЖ может осуществляться особым образом по оси регуляции *circRNA-miRNA-mRN*.

В интересном исследовании кольцевой РНК *circ-0005230* и фенотипов пациенток с РМЖ Y. Xu и соавт. [370] показали, что уровень экспрессии ее был повышен в раковых тканях и оказался связанным с неблагоприятными фенотипами, таким образом, этот показатель может быть использован в качестве прогностического маркера при РМЖ. Эксперименты на молекулярном уровне позволили установить, что *circ-0005230* функционирует как микроРНК-618-«губка», которая увеличивает миграционные и инвазивные возможности опухолевых клеток по оси регуляции микроРНК-618/CBX8 [370].

Обособленным типом РМЖ является трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ), который составляет примерно 15 % всех типов РМЖ — это около 200 тыс. ежегодно болеющих им женщин. По сравнению с другими типами РМЖ, ТНРМЖ чаще диагностируют у женщин моложе 40 лет; риск возникновения такого типа РМЖ у женщин младше 40 лет в два раза выше, чем у женщин старше 50 лет [327]. Исследователи H. Tang и соавт. [322], используя микрочиповый метод оценили профиль-кольцевых РНК при ТНРМЖ, обнаружили, что из всех кольцевых РНК *circKIF4A* — наиболее высокорегулируемая кольцевая РНК. Кроме того, уровень экспрессии *circKIF4A* также был связан с плохой выживаемостью пациентов с ТНРМЖ. В дополнительных экспериментах было обнаружено, что уровень экспрессии кольцевой РНК *circKIF4A* способствует клеточной пролиферации и миграции опухолевых клеток, при этом она функционирует как микроРНК-375-«губка» [322]. Результаты другого исследования, проведенного R. He и соавт. [128], показывают, что уровень экспрессии кольцевой РНК *circGFRA1* значительно повышен в опухолевых тканях клеточных линий при ТНРМЖ. Анализ данных показал, что повышенная регуляция *circGFRA1* коррелировала с более низкой выживаемостью пациентов с ТНРМЖ. Эксперименты с нокдауном *circGFRA1* показали, что нокдаун кольцевой РНК ингибировал пролиферацию и стимулировал клеточный апоптоз при ТНРМЖ. Впоследствии было установлено, что кольцевые РНК *circGFRA1* и *GFRA1* регулируют свою экспрессию, функционируя как микроРНК-34a-«губка», тем самым авторы отмечают высокий потенциал *circGFRA1* в качестве прогностического биомаркера при ТНРМЖ [128].

5.2. Рак мочевого пузыря

Исследователи Z. Zhong et. al [436], изучая профиль кольцевых РНК карциномы мочевого пузыря по микрочиповой технологии, обнаружили, что уровень экспрессии кольцевых РНК *circMYLK* и *VEGFA* значительно повышается при раке. Проведя эксперименты на молекулярном уровне, они установили, что усиление экспрессии *circMYLK* подавляет активность микроРНК-29a и одновременно

регулирует уровень экспрессии кольцевой РНК VEGFA, тем самым активируя сигнальный путь VEGFA/VEGF R2. Результаты модельных экспериментов *in vitro* показали, что circMYLK способствует ЭМП, пролиферации клеток и уклонению от апоптоза путем активации сигнального пути Ras/ERK. Позже, используя тот же метод микрочипов, Y. Zheng и соавт. [435] проанализировали профиль кольцевых РНК при раке и установили, что кольцевая РНК circTCF25 может захватывать и блокировать комплекс микроРНК miR-103a-3p/miR-107, осуществляя регуляцию 13 мишеней, связанных с пролиферацией, миграцией и инвазией клеток. Установлено, что пониженная регуляция miR-103a-3p и miR-107 может повышать уровень экспрессии CDK6 и способствовать пролиферации/миграции клеток рака мочевого пузыря как *in vitro*, так и *in vivo*. Результаты этого исследования позволили авторам выдвинуть идею использования кольцевой РНК circTCF25 в качестве потенциальной терапевтической мишени при раке мочевого пузыря [435]. В другом исследовании H. Su и соавт. [315] установлено, что уровень экспрессии кольцевой РНК cTFRC был повышен и достоверно коррелировал с плохим прогнозом у больных раком мочевого пузыря. Кроме того, исследователи показали, что кольцевая РНК cTFRC является конкурирующей эндогенной РНК для микроРНК-107 и опосредует TGF- β -индуцированный ЭМП в клетках рака мочевого пузыря. Несомненный интерес для клиницистов представляют данные о том, что подавление регуляции cTFRC ингибирует инвазию раковых клеток мочевого пузыря. Таким образом, это исследование высветило потенциал кольцевой РНК cTFRC в качестве важного прогностического биомаркера при раке мочевого пузыря [315]. В аналогичном исследовании Y. Li и соавт. [216] при изучении роли кольцевой РНК circMTO1 в процессе развития рака мочевого пузыря было установлено, что уровень экспрессии circMTO1 был снижен в опухолевых тканях при раке мочевого пузыря, и показатель снижения экспрессии circMTO1 положительно коррелировал с плохой выживаемостью пациентов при лечении этого заболевания. Кроме того, авторами показано, что сверхэкспрессия circMTO1 приводила к ингибированию ЭМП, обусловленному микроРНК-221 и подавлению пути регуляции E-кадгерин/N-кадгерин [216]. Таким образом, эти исследования подтвердили высокий потенциал кольцевой РНК circMTO1 в качестве прогностического биомаркера и терапевтической мишени при раке мочевого пузыря.

5.3. Колоректальный рак

В многоплановых исследованиях последних лет продемонстрирована важность роли кольцевых РНК при КРР [413, 418]. В экспериментальной работе W. Weng и соавт. [348] проанализировано клиническое значение кольцевой РНК ciRS-7, действующей в качестве miR-7-«губки» при КРР. В ходе исследования оценивалось влияние ciRS-7 на микроРНК miR-7 и ее целевые гены EGFR

и RAF1. Было обнаружено, что уровень экспрессии ciRS-7 повышен в клетках тканей КРР по сравнению с нормальными клетками слизистых оболочек. Эксперименты показали, что повышенная экспрессия ciRS-7 в клетках клеточных линий HCT116 и HT29 КРР приводила к блокированию опухолесупрессивных эффектов микроРНК miR-7 и агрессивному онкогенному фенотипу. В этом исследовании была отмечена эффективность кольцевой РНК ciRS-7 в качестве перспективного прогностического биомаркера и потенциальной терапевтической мишени у пациентов с КРР [348]. В аналогичном исследовании Q. Zheng и соавт. [433] показали, что уровень экспрессии другой кольцевой РНК circHIPK3 был значительно повышен в тканях и клеточных линиях КРР и положительно коррелировал с метастазированием и продвинутой клинической стадией у пациентов с КРР. Подробный молекулярный анализ показал, что подавление активности circHIPK3 ингибирует пролиферацию, миграцию, инвазию и регулирующую гибель клеток в клеточных линиях КРР [433]. Более того, было обнаружено, что circHIPK3 в качестве miR-7-«губка» подавляет рост опухоли, и сверхэкспрессия circHIPK3 эффективно стимулирует пролиферацию клеток КРР, индуцированную miR-7, тем самым демонстрируя онкогенную роль circHIPK3 при КРР. Проведенное в модельном эксперименте полное блокирование активности circHIPK3 в сочетании с чрезмерной экспрессией miR-7 приводило к ингибированию пролиферации клеток ксенотрансплантата КРР [435]. Таким образом, эти обстоятельные исследования подтвердили огромный потенциал кольцевой РНК circHIPK3 в качестве прогностического маркера и терапевтической мишени при КРР. В аналогичном исследовании D. Zhang и соавт. [415] обнаружили, что уровень экспрессии кольцевой РНК hsa_circ_0007534 значительно повышен в тканях опухолей при КРР, и этот эффект коррелирует со стадией онкозаболевания и метастазированием лимфатических узлов. Более того, полный блок активности кольцевых РНК hsa_circ_0007534 приводил к клеточному апоптозу и снижению пролиферации в клеточных линиях КРР [415]. В другом исследовании при изучении изменения активности кольцевой РНК hsa-circ-0020397 была продемонстрирована повышенная и пониженная регуляция микроРНК miR-138 в клетках КРР [421]. Кроме того, изменение активности hsa-circ-0020397 провоцировало изменение активности микроРНК miR-138, влияющее на ее гены-мишени, в частности, на обратную транскриптазу теломеразы и апоптозный лиганд смерти (PD-L1), что в итоге приводило к усилению клеточной пролиферации и инвазии опухолевых клеток при КРР [421].

В целом ряде работ было продемонстрировано, что довольно многие кольцевые РНК при КРР обладают диагностическим потенциалом [126]. Например, в исследовании X.N. Li и соавт. [212] было обнаружено, что уровень экспрессии кольцевой РНК circVAPA повышается в тканях и плазме при КРР и способствует прогрессированию КРР при помощи miR-101-«губки». Таким образом, кольцевая

РНК *circVAPA* способствует пролиферации, миграции, инвазии опухолевых клеток при КРР и ингибирует апоптоз в клеточных линиях КРР [212]. В еще одном исследовании экспериментаторами J. Lin и соавт. [231] была оценена эффективность использования оценки спектра кольцевых РНК в плазме (*circCCDC66*, *circABCC1*, *circSTIL*) в качестве диагностических маркеров при КРР. Было обнаружено, что уровни этих трех кольцевых РНК в плазме крови значительно снижены у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми людьми. В частности, было обнаружено, что две из них, а именно *circCCDC66* и *circSTIL*, — эффективные диагностические маркеры ранней стадии КРР. С другой стороны, сочетание спектров трех панелей кольцевых РНК с определением онкоантигена СЕА и углеводного антигена СА19-9 может улучшить диагностику КРР [231]. В дополнение к этим исследованиям в работе В. Рап и соавт. [275] было показано, что экзосомальная кольцевая РНК *hsa-circ-0004771* так же значительно повышена в сыворотке крови пациентов с КРР. Было установлено, что повышенная экспрессия экзосомальной кольцевой РНК *hsa-circ-0004771*, обнаруженная в сыворотке крови пациентов с КРР, опухолевого происхождения, и поэтому имеет высокую диагностическую ценность при КРР [275]. В других экспериментах установлено, что повышенный уровень экспрессии кольцевой РНК *has_circ_000984* коррелировал с прогрессированием КРР, а блокирование функции *has_circ_000984* подавляло пролиферацию, миграцию опухолевых клеток и задерживало рост опухолей [137]. Еще в одном исследовании было показано, что экспрессия кольцевой РНК *circITGA7* и трансляция ее гена *ITGA7* были снижены в опухолевых тканях при КРР, а *circITGA7* отрицательно регулирует сигнальный путь пролиферации *Ras* при помощи *miR-370-3p*-«губки», его подавление нейрофибромин 1 является отрицательным регулятором пути *Ras* [211]. Кроме того, в работе К.-Y. Hsiao и соавт. [135] показана связь повышенной регуляции кольцевой РНК *circCCDC66* с плохим прогнозом лечения КРР. Исследователи обнаружили, что изменение экспрессии *circCCDC66* влияло на клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию в опухолевых клетках КРР, демонстрируя этим самым диагностический потенциал *circCCDC66* в качестве биомаркера КРР [135].

5.4. Плоскоклеточный рак пищевода

В ранних работах W. Xia и соавт. [361] было обнаружено, что кольцевая РНК *hsa-circ-0067934* была сильно экспрессирована в опухолевых тканях плоскоклеточного рака пищевода (ПРП). При этом высокая экспрессия кольцевой РНК *hsa-circ-0067934* сопровождалась плохой дифференцировкой клеток на I–II стадиях ракового заболевания, а низкий уровень экспрессии *hsa-circ-0067934* способствовал пролиферации и миграции опухолевых клеток при ПРП. Более того, подавление активности кольцевой РНК *hsa-circ-0067934* при помощи нкРНК (*siRNA*) так же приводило к ингибированию пролиферации,

приостановке миграции и блокировало клеточный цикл в клетках при ПРП, подтверждая тем самым ее потенциал в качестве биомаркера и терапевтической мишени при ПРП [361]. В недавних исследованиях Y. Shi и соавт. [307] было показано, что для усиления экспрессии кольцевых РНК *circRNA* и *circLPAR3* в тканях ПРП необходима активация экспрессии генов микроРНК *miR-198*; такая активация генов способствовала миграции, инвазии и метастазированию клеток и вызывала активацию генов оси регуляции *Ras/MAPK* и *PI3K/Akt*. Результаты этой работы доказывают высокий потенциал кольцевых РНК *circRNA* и *circLPAR3* в качестве диагностического фактора при ПРП.

5.5. Рак желудка

В настоящее время РЖ занимает значительное место среди раковых заболеваний человечества [393]. В обобщающих работах X. Zhao и соавт. показана важность участия кольцевых РНК при разных видах РЖ [428, 430]. Результаты исследования Н. Рап и соавт. 2018 г. подчеркивают клиническое значение кольцевой РНК *ciRS-7* при РЖ. Авторы работы в эксперименте обнаружили, что сверхэкспрессия *ciRS-7* блокирует вызванную *miR-7*-индуцированную супрессию опухолевых клеток РЖ и индуцирует агрессивный фенотип путем нарушения регуляции комплекса *PTEN/PI3K/AKT*. Поэтому они сделали вывод о возможности использования показателя уровня экспрессии кольцевой РНК *ciRS-7* в качестве прогностического биомаркера и терапевтической мишени при РЖ [276]. В другой работе было показано, что экспрессия кольцевой РНК *circRNA-0023642* так же повышена в клетках тканей РЖ. Измененная экспрессия этой РНК влияла на регуляцию ЭМП и связанные с ним гены, такие как *N-кадгерин*, *E-кадгерин*, *виментин*. Кроме того, подавление регуляции *circRNA-0023642* угнетало пролиферацию, миграцию и инвазию клеток при РЖ, тем самым можно предположить показатель уровня экспрессии *circRNA-0023642* в качестве потенциальной терапевтической мишени при РЖ [439]. В обстоятельной работе Y. Shao и соавт. [304] с использованием метода микрочипов определили широкий спектр экспрессии кольцевых РНК и показали, что наиболее подавленной была экспрессия кольцевой РНК *hsa-circ-0014717*. При этом обнаружено, что показатель уровня экспрессии *hsa-circ-0014717* связан со стадией опухоли, дистальным метастазом, с тканевым опухолевым антигеном СЕА и с экспрессией антигена СА19-9. В аналогичных экспериментах Н. Sun и соавт. [319] было обнаружено, что экспрессия другой кольцевой РНК *hsa-circ-0000520* также подавлена в тканях и плазме крови больных РЖ. Кроме того, было выявлено, что уровень экспрессии *hsa-circ-0000520* в тканях РЖ имел отрицательную корреляцию со стадией раковой болезни [319]. В исследовании M.R. Lidonnci и соавт. [230] выделена диагностическая полезность показателя экспрессии кольцевой РНК *hsa-circ-0000096*, который был

подтвержден пониженной регуляцией в тканях и клетках РЖ. Экспериментально исследователи установили, что количество циклина D1, циклин-зависимой киназы CDK6, металлопротеиназ матрикса (ММП-2 и ММП-9) в крови пациентов при РЖ было значительно снижено как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, полный блок экспрессии кольцевой РНК hsa-circ-0000096 ингибирует пролиферацию и миграцию клеток при РЖ [230]. С другой стороны, Q. Zheng и соавт. [433] показали, что экспрессия кольцевой РНК circNRIP1 значительно повышена при РЖ. Они обнаружили, что нокдаун этой кольцевой РНК circNRIP1 блокирует пролиферацию, миграцию, инвазию и экспрессию АКТ1 путем miR-149-5p-«губки» и стимулирует онкогенез в клетках РЖ. Таким образом, ингибирование circNRIP1 может служить перспективной терапевтической мишенью при РЖ [433]. Исследователями J. Chen и соавт. [46] была идентифицирована новая кольцевая РНК circPVT1, экспрессия которой, как оказалось, была повышена в тканях РЖ. В настоящее время установлено, что кольцевая РНК circPVT1 действует в качестве miR-125-«губки» и может служить независимым прогностическим маркером общей и безрецидивной выживаемости при РЖ [215].

5.6. Глиома

Глиомы — наиболее распространенные первичные опухоли мозга у взрослых, характеризующиеся высокими уровнями заболеваемости с частотой встречаемости 5 пациентов в год на 100 000 человек в мире. Однако до сих пор прогнозы отдаленных результатов и послеоперационных исходов для пациентов с глиомой неудовлетворительны [83, 269]. Поэтому по-прежнему существует проблема ранней диагностики глиом и скрининга молекулярных мишеней для повышения эффективности таргетной терапии [4].

В 2018 г. исследователи G. Li и соавт. обнаружили, что экспрессия кольцевой РНК hsa-circ-0046701 значительно повышается в тканях и клеточных линиях глиомы. Было также установлено, что кольцевая РНК hsa-circ-0046701 и ее мишень микроРНК miR-142-3p регулируют экспрессию интегрина ITGB8. Была выявлена отрицательная корреляция между уровнем экспрессии кольцевой РНК hsa-circ-0046701 и микроРНК miR-142-3p, что указывает на существенную роль изменений экспрессии по оси регуляции hsa_circ_0046701/miR-142-3p/ITGB8 в онкогенезе глиомы [196]. С другой стороны, H. Xu и соавт. [369] в процессе изучения кольцевых РНК CIRCexplorer2, circRNA-finder, CIRI, find-circ и MapSplice2 оценили взаимосвязь между экспрессией кольцевой РНК circNFIX и микроРНК miR-34a-5p в тканях глиомы. Результаты этой работы показали, что экспрессия кольцевой РНК circNFIX повышается в тканях глиомы, а сама РНК функционирует как miR-34a-5p-«губка», регулируя при этом взаимодействие с фактором NOTCH1. Авторы отмечают, что повышенный уровень экспрессии кольцевой

РНК circNFIX способствует размножению и миграции опухолевых клеток в глиоме [369]. Ранее в экспериментах *in vitro* было продемонстрировано, что глушение кольцевых РНК circRNA и cZNF292 подавляет пролиферативный и ангиогенный потенциал раковых клеток глиомы. Было установлено, что изменения регуляции кольцевой РНК cZNF292 в результате блокирования стадии S/G2/M клеточного цикла и угнетения PRR11, циклина А, киназы CDK2, ингибитора vegfr-1/2 и фактора EGFR действуют на белки, участвующие в прогрессии клеточного цикла, что указывает на важность роли cZNF292 в качестве потенциальной терапевтической мишени при глиоме [380]. Была также установлена особая роль кольцевой РНК FBXW7 в блокировании процесса развития глиомы [386].

5.7. Рак желчного пузыря

Исследователи D. Kai и соавт. [174], изучая роль кольцевой РНК circHIPK3 в патогенезе рака желчного пузыря (РЖП), обнаружили повышенную экспрессию circHIPK3 в опухолевых клетках РЖП. Блокирование активности circHIPK3 подавляло пролиферацию клеток клеточных линий РЖП. Более того, circHIPK3, действуя в качестве опухоли-супрессивной miR-124-«губки», вызывает повышенную экспрессию не только мишени miR-124, но и количества rho-ассоциированных протеинкиназ ROCK1 и CDK6, тем самым подчеркивая достоинства показателя уровня экспрессии circHIPK3 в качестве потенциального диагностического маркера и терапевтической мишени при РЖП [174]. В другом исследовании, проведенным S. Wang и соавт. [339], установлено, что повышенная регуляция circFOXP1 способствует пролиферации клеток, миграции и инвазии РЖП. Кроме того, показано, что circFOXP1 способствует эффекту Варбурга в РЖП, взаимодействуя с полипиримидиновым трактом, связывающим белок PTBP1, и способствуя экспрессии пируваткиназы и РСБ в клетках печени. Кроме того, circFOXP1 способствует эффекту Варбурга в клетках РЖП, действуя в качестве «губки» miR-370, которая регулирует экспрессию PKLR, тем самым показывая потенциал circFOXP1 в качестве прогностического биомаркера РЖП [339]. Интересное исследование X. Huang и соавт. [146] показало, что повышенная экспрессия кольцевой РНК circERBB2 способствует прогрессированию раковой опухоли, регулируя ядерную локализацию ассоциированного с пролиферацией белка 2G4 (PA2G4) и модулируя транскрипцию рибосомальной ДНК.

5.8. Гепатоцеллюлярная карцинома

Исследователи Z. Guan и соавт. [109] изучили спектр кольцевых РНК у пациентов при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) с использованием метода микрочипов и выявили у кольцевой РНК hsa-circ-0016788 повышенный уровень регуляции в опухолевых клетках тканей ГЦК. Авторы обнаружили, что кольцевая РНК hsa-circ-0016788 способствует пролиферации и инвазии

опухолевых клеток ГЦК через путь регуляции hsa-circ-0016788/miR-486/CDK4 [109]. В экспериментах J. Meng и соавт. [260] было установлено, что фактор Twist1 регулирует экспрессию виментина путем усиления регуляции экспрессии кольцевой РНК circ10720, которая при этом захватывает микроРНК, нацеленные на виментин. Таким образом, механизм, основанный на регуляции экспрессии кольцевой РНК circ10720, участвующей в Twist1-опосредованной регуляции виментина в процессе ЭМП, дает основание авторам считать кольцевую РНК circ10720 потенциальной терапевтической мишенью для лечебной терапии ГЦК [260]. В других исследованиях показано, что экспрессия кольцевой РНК circSMARCA5 может снижаться в опухолевых клетках тканей ГЦК и в образцах плазмы пациентов [223]. Авторами этой работы было обнаружено, что сверхэкспрессия circSMARCA5 ингибирует пролиферацию, инвазию и увеличивает апоптоз в клетках ГЦК. Кроме того, показатель уровня экспрессии circSMARCA5 коррелировал с дифференцировкой опухоли, стадией рака, инвазией раковых клеток и диаметром опухоли ГЦК [223]. В аналогичных исследованиях Z. Liu и соавт. [243] показали, что повышение экспрессии кольцевой РНК circRNA-5692 блокирует развитие карциномы за счет функции микроРНК miR-328-5p-«губка». В более поздних экспериментах Y. Wei и соавт. [346] было показано, что экспрессия кольцевой РНК CIRCXYL повышается в тканях ГЦК. Обнаружено, что при этом она взаимодействует с мРНК, кодирующими фактор роста HDGF гепатомы и аспарагингидроксилазу HIF1AN, индуцируемую гипоксией, miR-892a-«губкой» и miR-328-3p-«губкой», воздействуя на их мишени. Кроме того, исследователи продемонстрировали, что экспрессия кольцевой РНК CIRCXYL в сочетании с фактором роста HDGF и ферментом HIF1AN может использоваться в качестве независимых маркеров при дифференцировке ранних стадий ГЦК. Таким образом, уровень экспрессии кольцевой РНК circXYL обеспечивает своевременную дифференцировку стадий рака и возможность раннего лечения ГЦК [346]. В ряде других работ также показана диагностическая ценность показателя уровня экспрессии кольцевых РНК при ГЦК [90, 242]. В частности, X. Zhang и соавт. в своей работе оценили диагностическую роль кольцевой РНК circ-104075. Они обнаружили, что экспрессия circ-104075 сильно повышена в опухолевых клетках тканей ГЦК, в клеточных линиях и сыворотке крови. Авторами было установлено, что уровень экспрессии circ-104075 регулируется ядерным фактором гепатоцитов HNF4A, причем кольцевая РНК circ-104075 действует как miR-582-3p-«губка» для усиления регуляции экспрессии YAP [419]. В последующем J. Yu и соавт. [400] изучили диагностический потенциал кольцевых РНК в плазме пациентов с ГЦК, зараженных вирусом гепатита. В качестве метода они использовали панель кольцевых РНК. Исследование показало, что панель кольцевых РНК (circPanel) для плазмы, содержащей

три кольцевые РНК (hsa-circ-0000976, hsa-circ-0007750, hsa-circ-0139897), позволяет точно обнаруживать кольцевые РНК в небольших количествах опухолевых клеток ГЦК, а также АФП-отрицательные клетки ГЦК. Напротив, L. Qiu и соавт. [287] обнаружили, что уровень экспрессии кольцевой РНК circADAMTS13, полученной из экзона 13–14 гена ADAMTS13, был понижен в опухолевых клетках тканей ГЦК. Оказалось, что показатель уровня экспрессии кольцевой РНК circADAMTS13 отрицательно коррелирует с размером опухоли, но положительно коррелирует с прогнозом лечения ГЦК. Кроме того, кольцевая РНК circADAMTS13 взаимодействовала с микроРНК в качестве микроРНК-484-«губки» и служила супрессором опухоли во время прогрессирования рака. В другом исследовании было обнаружено, что экспрессия кольцевой РНК circ-101368 также повышается в опухолевых клетках тканей ГЦК, а уровень ее сверхэкспрессии коррелирует с плохим прогнозом при лечении ГЦК [204]. В более поздней работе W. Dong и соавт. [176] было установлено, что кольцевая РНК SCD-circRNA2 регулируется РНК-связывающим белком RBM3, а уровень регуляции указывает на короткую безрецидивную выживаемость и прогнозирует плохую общую выживаемость пациентов с ГЦК [76].

5.9. Рак легких

В настоящее время значительно возросло число людей с патологией легких, так как экологическая обстановка в мире значительно ухудшилась. В связи с этим увеличилось количество исследований, в которых изучается роль кольцевых РНК в патогенезе разных форм рака легких [333, 420]. В исследованиях X. Zhang и соавт. [422] при изучении экспрессии кольцевой РНК CDR1as установили, что она функционирует как miRNA-7-«губка». При этом авторы этой работы обнаружили, что уровень экспрессии кольцевой РНК значительно повышался в опухолевых клетках в процессе развития НМРЛ и отрицательно коррелировал с уровнем экспрессии микроРНК miR-7. Кроме того у пациентов, имевших высокий уровень экспрессии CDR1 наблюдалась тяжелая стадия рака, сопровождавшаяся увеличением метастазирования в лимфатические узлы. При этом регистрировалось снижение общей выживаемости больных. В экспериментах было также обнаружено, что кольцевая РНК CDR1as участвует в регуляции целевых генов miR-7, а также гена EGFR, циклина E1 (CCNE1) и фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназной субъединицы PIK3CD. В обстоятельной работе J. Wang и соавт. [334] продемонстрировано, что количественное содержание кольцевой РНК circ-0067934 было повышено в опухолевых клетках тканей НМРЛ, а уровень ее экспрессии имел высокую корреляцию со стадией рака, а также с состоянием лимфатических узлов и отдаленным метастазированием. Результаты этих исследований подтверждают, что кольцевая РНК circ-0067934 может быть хорошим маркером ЭМП, поскольку она участвует в регуляции генов ЭМП: N-кадгерина, E-кадгерина и виментина [334].

В интересных экспериментах на клетках АКЛ J. Zhou и соавт. [441] продемонстрирован регуляторный механизм кольцевой РНК circENO1 на ее гене, кодирующем енолазу ENO1, а также роль кольцевой РНК в перепрофилировании гликолиза и прогрессировании опухоли. Исследователи обнаружили, что уровень экспрессии как кольцевой РНК circENO1, так и ее гена повышается в клетках АКЛ. Количественно повышенная экспрессия ENO1 была обусловлена взаимодействием кольцевой РНК circENO1 с микроРНК miR-22-3p. Кроме того, глушение circENO1 приводило к замедлению гликолиза и подавлению пролиферации, опухолевой инвазии и вызывало блок ЭМП в клетках АКЛ [171, 441]. D. Hang и соавт. [121] обнаружили, что уровень экспрессии circFARSA, кольцевой РНК, полученной из экзона 5–7 ее гена, был повышен у пациентов с НМРЛ. В экспериментах *in vitro* с использованием клеточных линий НМРЛ было выявлено, что сверхэкспрессия кольцевой РНК circFARSA способствует миграции и инвазии опухолевых клеток. Более того, по результатам *in silico* биоинформационных исследований было высказано предположение, что circFARSA может блокировать микроРНК miR-330–5p и miR-326 и ослаблять их ингибирующее действие на онкогенную синтазу жирных кислот [121]. В исследовании J. Li и соавт. [199] было обнаружено, что уровень экспрессии кольцевой РНК hsa-circ-0079530 также повышен в клеточных линиях и тканях НМРЛ. Дальнейшие эксперименты *in vitro* показали, что значительное уменьшение количества hsa-circ-0079530 ингибирует клеточную пролиферацию и индуцирует остановку клеточного цикла, а также блокирует процесс ЭМП в раковых клетках. В аналогичном исследовании, проведенном X. Zhu и соавт. [445] было установлено, что уровень экспрессии hsa-circ-0013958 повышается при АКЛ и ассоциируется со стадией рака и метастазированием опухолевых клеток в лимфатические узлы. Кроме того, было обнаружено, что hsa-circ-0013958 блокирует микроРНК miR-134, вызывая повышенную экспрессию циклина D1, который играет онкогенную роль в развитии рака легких. В ретроспективных исследованиях B. Yan и соавт. [373] было показано, что уровень экспрессии кольцевой РНК ciRS-7 был повышен в раковых тканях при НМРЛ и положительно коррелировал с размером опухоли, метастазированием лимфатических узлов и стадией рака. Экспериментальное ингибирование ciRS-7 в клеточных линиях A549 рака легких понижало клеточную пролиферацию и стимулировало клеточный апоптоз. Группа китайских ученых L. Wang и соавт. [337] также изучали регуляцию circWAC и функцию кольцевой РНК hsa-circ-0008305 (circPTK2) при TGF- β -индуцированном ЭМП и при метастазировании опухоли при НМРЛ. Они обнаружили, что уровень экспрессии circPTK2 и TIF1 γ значительно снижен в раковых клетках, которые участвовали в ЭМП, индуцированным TGF- β . Установлено, что CircPTK2 функционирует как «губка» в оси регуляции miR-429/miR-200b-3p и оказывает влияние на их мишени [337].

Еще одна группа ученых, изучая другой вариант кольцевой РНК, circPRMT5 установили, что уровень экспрессии ее сильно повышен в опухолевых тканях и клеточных линиях НМРЛ. При этом показатель экспрессии положительно коррелирует с большими размерами опухоли, с прогрессирующей клинической стадией, с метастазированием в лимфатические узлы, а также с плохим прогнозом лечебной терапии. Изучая механизм действия этой кольцевой РНК, авторы продемонстрировали, что circPRMT5 одновременно захватывала три микроРНК (miR-377, miR-382, miR-498) и ослабляла их блокирование на онкогенном энхансере гомолога EZH2 и тем самым усиливала прогрессирование НМРЛ [344].

5.10. Остеосаркома

В обзорной работе B. Wan и соавт. [331] отмечается, что к настоящему времени изучены свойства значительного количества кольцевых РНК при ОС [331]. Было обнаружено, например, что кольцевая РНК circ-0016347 действует как положительный регулятор клеточной пролиферации и инвазии опухолевых клеток при ОС, а ее функция была идентифицирована как микроРНК-214-«губка» [169]. Было также установлено, что уровень экспрессии другой кольцевой РНК circUBAP2 значительно повышен в опухолевых остеоцитах тканей ОС человека. Кроме того, показано, что кольцевая РНК circUBAP2 способствует росту клеток остеосаркомы, а высокий уровень экспрессии ингибирует клеточный апоптоз опосредованно через ингибирование онкобелка Bcl-2 [405]. В экспериментах N. Deng и соавт. [69], которые изучали свойства опухолевых клеток ОС, выявлено, что уровень экспрессии кольцевой РНК circ-0009910 был очень высоким. Эта кольцевая РНК участвовала в понижении регуляции микроРНК-449a. Дополнительные эксперименты, выполненные этими исследователями показали, что регуляторная ось circ-0009910/miR-449a/IL6R является регулятором сигнального пути JAK1/STAT3, то есть circ-0009910 — промотор онкогенеза при ОС [69]. Китайские исследователи Z. Kun-Peng и соавт. [190, 191], изучая роль кольцевой РНК circPVT1 при развитии остеосаркомы, обнаружили, что уровень экспрессии circPVT1 значительно повышается при ОС. В эксперименте с нокадаунм circPVT1 они показали, что высокий уровень экспрессии кольцевой РНК ослабляет резистентность к доксорубину и цисплатине в опухолевых клетках за счет понижения экспрессии гена лекарственной устойчивости ABCB1 [28, 190, 191]. В более подробных экспериментах этих авторов обнаружено, что уровень экспрессии кольцевой РНК hsa-circ-0081001 был не только значительно повышен в клеточных линиях ОС, опухолевых тканях и сыворотке крови пациентов, но был связан со снижением общей выживаемости пациентов. По мнению исследователей, это свидетельствует о высоком потенциале кольцевой РНК hsa-circ-0081001 в качестве диагностического и прогностического биомаркера для ОС [191].

5.11. Рак яичников

Как известно, РЯ — седьмое по распространенности раковое заболевание человечества, от которого ежегодно погибают более 250 тыс. пациентов. Поэтому поиск диагностических биомаркеров раннего выявления этого заболевания по-прежнему представляет актуальнейшую задачу современности [89, 256]. Китайские исследователи Q. Chen и соавт. [50] экспериментально обнаружили, что уровень экспрессии кольцевой РНК hsa-circ-0061140 повышается в клетках клеточных линий рака яичников. Они установили, что нокдаун кольцевой РНК hsa-circ-0061140 подавляет жизнеспособность клеток и их пролиферацию. Физиологически кольцевая РНК hsa-circ-0061140 выступала в качестве микроРНК-370-«губки» и подавляла экспрессию FOXM1, и таким образом способствовала онкогенезу [50]. Обнаружено, что уровень экспрессии другой кольцевой РНК circPLEKHM3 был понижен в раковых тканях и в перитонеальном содержимом раковых больных по сравнению с первичными карциномами яичников [409]. Исследователи установили, что кольцевая РНК circPLEKHM3 функционирует как микроРНК-«губка» в качестве опухолевого супрессора, регулируя белок теплового шока DNAJB6 семейства БТШ40 и фактор KLF4, вызывая инактивацию онкогенной сигнализации AKT1 [89]. В аналогичном исследовании было показано, что уровень экспрессии кольцевой РНК circWHSC1 также регулируется в раковых тканях. Авторы установили, что усиление экспрессии circWHSC1 увеличивала пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток и ингибировало апоптоз здоровых клеток. При этом кольцевая РНК circWHSC1 функционировала в качестве микроРНК-145-«губки» и микроРНК-1182-«губки» а усиление ее экспрессии повышало экспрессию мишеней муцина (MUC1) и обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) [446].

В клинических исследованиях эффективности терапевтических схем лечения рака яичников S. Zhang и соавт. [416] установили, что уровень экспрессии кольцевой РНК circCELSR1 (hsa_circ_0063809) повышается как в тканях, так и в клетках РЯ, резистентных к паклитакселу.

5.12. Рак поджелудочной железы

В диагностических исследованиях аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека J. Li и соавт. [238] обнаружили, что уровень экспрессии кольцевой РНК circ-IARS был повышен не только в тканях, но и в экзосомах в крови пациентов с РПЖ. При подробном анализе полученных данных они установили, что показатель изменения экспрессии circ-IARS отрицательно коррелировал с содержанием микроРНК-122 и микроРНК-ZO-1 и положительно коррелировал с уровнями RhoA и RhoA-GTP. При этом повышалась экспрессия F-актина и фокальная клеточная адгезия, что способствовало инвазии опухолевых клеток и метастазированию. Это позволило

авторам предположить важность показателя изменений кольцевой РНК в качестве прогностического маркера при РПЖ. В клинических исследованиях Z. Li и соавт. [222] было установлено, что величина показателя количества экзосомальной кольцевой РНК circPDE8A коррелировала с прогнозом и прогрессированием заболевания у пациентов с РПЖ [222]. В других клинических исследованиях продемонстрировано, что уровень экспрессии кольцевой РНК circLDLRAD3 также был повышен при РПЖ наряду с клиническими признаками значительной венозной инвазии, лимфатической инвазии и метастазирования [376].

5.13. Острый миелоидный лейкоз

Исследования кольцевых РНК последних лет показали, что многие кольцевые РНК ассоциированы с онкогенетическими заболеваниями [19], в частности, с изменениями резистентности при ОМЛ [356]. Так, J. Shang и соавт. [302] подробно изучили роль кольцевых РНК при изменении химиорезистентности в процессе лечения ОМЛ. Их исследование показало, что уровень экспрессии кольцевой РНК circPAN3 повышается в тканях рефрактерных и рецидивирующих пациентов с ОМЛ, а также в резистентных к доксорубину клеточных линиях THP-1 по сравнению с нетрансформированными тканями и клеточными линиями. При этом высокий уровень экспрессии circPAN3 понижал экспрессию ингибитора апоптоза белка XIAP, и авторы предположили, что уровень экспрессии circPAN3 может быть решающим медиатором химиорезистентности в клетках при ОМЛ, функционируя по оси регуляции circPAN3-miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP [302]. В клиническом исследовании эффективности виментина при ОМЛ Y.Y. Yi и соавт. [396] обнаружили, что уровень экспрессии кольцевой РНК circVIM значительно возрастает при ОМЛ и коррелирует с количеством лейкоцитов в крови. Исследование показало, что экспрессия circVIM может служить биомаркером при дифференцировке пациентов с ОМЛ от контрольной группы. Кроме того, анализ выживаемости пациентов после лечения ОМЛ показал, что чрезмерно экспрессированная circVIM ассоциировалась с более коротким сроком лечения и хорошей выживаемостью пролеченных пациентов с ОМЛ, а также с неострым промиелоцитарным лейкозом и цитогенетически нормальными пациентами с ОМЛ [396]. Аналогичные исследования показали, что уровень экспрессии кольцевой РНК circANAPC7 существенно повышается у пациентов с ОМЛ. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что функционально circANAPC7 действует как микроРНК-181-«губка», а ее функции связаны с онкогенными путями, таким образом демонстрируя потенциал circANAPC7 в качестве хорошего биомаркера при ОМЛ [43]. D.M. Wu и соавт. [352] исследовали онкогенный потенциал кольцевой РНК DLEU2 (circDLEU2), содержание микроРНК-496 и активируемой протеинкиназой циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) каталитической

субъединицы PRKACB микроРНК в опухолевых клетках ОМЛ. Установили, что уровень экспрессии кольцевой РНК circDLEU2 был повышен в тканях ОМЛ и способствовал пролиферации опухолевых клеток, при этом ингибировался клеточный апоптоз *in vivo*. Кроме того, после дополнительных экспериментов было обнаружено, что повышенная экспрессия circDLEU2 существенно ингибирует экспрессию микроРНК-496, что способствует увеличению количества другой микроРНК. Это коллективное исследование показало, что повышенная экспрессия кольцевой РНК circDLEU2 усиливает развитие ОМЛ человека, за счет подавления микроРНК-496 и стимуляции экспрессии PRKACB микроРНК [352].

5.14. Хронический миелолейкоз

Патогенетически ХМЛ представляет собой клональный миелолипролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. В настоящее время установлено, что в этом процессе особую роль играют кольцевые РНК [289]. Уникальная особенность ХМЛ состоит в наличии специфического маркера в опухолевых клетках, имеющих транслокации (9;22)(q34; q11), так называемой филадельфийской хромосомы (Ph-хромосома) и, соответственно, химерного гена *BCR-ABL*, продукт которого белок p210 представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [277]. ИТК, нацеленные на BCR-ABL1, произвели революцию ХМЛ-терапии; однако у 25 % больных ХМЛ действие ИТК может включаться не более 1 раза в течение всей жизни из-за ИТК-непереносимости или резистентности [31]. Этот факт обычно объясняется мутациями в гене домена киназы, включающегося при экспрессии BCR-ABL1. Группой ученых Y. Рап и соавт. [277] было установлено, что новая кольцевая РНК под названием circBA9.3, полученная из BCR-ABL1 активных клеток, может эффективно способствовать пролиферации и ингибировать апоптоз клеток ХМЛ. Кроме того, резистентность к ИТК была связана с повышенной экспрессией circBA9.3 и ее уровень положительно коррелировал с содержанием BCR-ABL1. Следовательно, увеличение экспрессии цитоплазматических онкопротеинов ABL1 (c-ABL), BCR-ABL1 и кольцевой РНК circBA9.3 позволяет предположить, что кольцевая РНК circBA9.3 может служить терапевтической мишенью у пациентов с ХМЛ, проявляющих резистентность к ИТК [277]. В обстоятельных экспериментах, выполненных J. Liu и соавт. [237], и на основе полученных данных была построена функциональная сеть связей кольцевой РНК hsa-circ-0080145 по сравнению с конкурирующей регуляторной сетью эндогенной РНК. Анализ сетевых данных показал, что уровень экспрессии hsa-circ-0080145 регулирует пролиферацию клеток ХМЛ, при этом она функционирует как микроРНК-29b-«губка».

6. КОЛЬЦЕВЫЕ РНК КАК НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

Высокая пропускная способность глубокого секвенирования РНК с последующим передовым биоинформационным анализом и функциональной характеристикой позволяет постоянно открывать все новые и новые кольцевые РНК, имеющие клиническое значение. Многочисленные исследования показали, что многие кольцевые РНК связаны с клинико-патологическими особенностями рака, такими как метастазирование опухоли, переход эпителия в мезенхиму, образование стволовых опухолевых клеток, и появлением рецидивов раковых новообразований. Результаты исследований подтвердили, что кольцевые РНК играют жизненно важную роль в инициации рака, прогрессировании, чувствительности к терапии и лекарственной устойчивости. Многие из уже идентифицированных кольцевых РНК могут быть использованы в качестве потенциальной лекарственной мишени при раке, главным образом благодаря их участию в индуцировании резистентности к терапии с помощью микроРНК-«губок» и предупреждающих онкогенных сигнальных механизмов [379, 381].

Многочисленные эксперименты показали, что кольцевые РНК играют важную регуляторную роль в лекарственной резистентности при различных видах рака и поэтому могут быть использованы в качестве потенциальных лекарственных мишеней [155]. Например, при изучении кольцевых РНК при аденокарциноме человека F. Zheng и R. Xu показали, что кольцевая РНК circPVT1 опосредует лекарственную резистентность, контролируя регуляторную ось miR-145-5p/ABCC1 [432]. При этом нокаут circPVT1 сенсibilизировал опухолевые клетки к обычным химиотерапевтическим агентам: цисплатине и пеметрексиду. Эти исследования указывают на то, что существенное снижение концентрации кольцевых РНК в опухолях может эффективно сенсibilизировать их к лекарственным препаратам. В недавних экспериментах показано, что сверхэкспрессия кольцевой РНК circESRP1 и ингибирование сигнального пути TGF- β могут регулировать ответ опухоли на химиотерапию при раке легких [145]. Другие кольцевые РНК circ_0002483 и circ_0076305 участвуют в формировании лекарственной резистентности при раке легких посредством связывания своих генов-мишеней [208]. С другой стороны, при разных видах РМЖ изменение регуляции кольцевых РНК hsa_circ_0006528, circKDM4C и circkmt01 также может эффективно сенсibilизировать лекарственную резистентность [96]. Кроме того, при РПЖ кольцевая РНК circPVT1 действует как канцерогенный фактор, опосредуя резистентность к паклитакселу путем усиления регуляции оси ZEB1/miR-124-3p [252]. В других исследованиях показано, что лекарственная резистентность к препарату апатинибу в клетках РЖ опосредуется через ось регуляции circRACGAP1/miR-3657/ATG7 [254]. В экспериментах X.X. Huang и соавт. [148] при изучении

функций кольцевой РНК circFN1 показано, что она регулирует апоптоз клеток аденокарциномы, действуя как микроРНК-182-5p-«губка», и при этом способствует резистентности опухолевых клеток к цисплатине. Авторы сделали вывод, что кольцевая РНК circFN1 может быть потенциальной терапевтической мишенью. Отметим, что кольцевые РНК circAKT3 и circCCDC66 также участвуют в формировании лекарственной резистентности к цисплатине, изменяя целевые сигнальные пути [366]. При изучении функций кольцевой РНК circ_0000338 при КРП показано, что она оказывает супрессивный эффект на опухолевые клетки и может повышать хемочувствительность раковых клеток к лекарственным препаратам [132]. Применив микрочиповый метод W. Xiong и соавт. [364] изучили профили кольцевых РНК при КРП и показали, что кольцевая РНК hsa_circ_0048234 вовлечена в формирование лекарственной резистентности к препаратам при лечении этой онкопатологии. Недавно проведенные исследования кольцевых РНК hsa_circ_0000285 и circDR1as показали, что они сенсибилизируют клетки РМЖ к цисплатине путем усиления экспрессии своих генов-мишеней [58, 427]. Изучая эффекты кольцевой РНК circCR1as при РЯ Z. Zhao и соавт. [431] показали, что она понижает резистентность к цисплатине путем ингибирования своей мишени микроРНК-1270. Кроме того, S. Zhang и соавт. [416] обнаружили, что уровень экспрессии кольцевой РНК circCELSR1 (hsa_circ_0063809) был повышен в тканях и клетках РЯ, резистентных к паклитакселу. Полное подавление активности кольцевой РНК circCELSR1 приводило к усилению цитотоксического эффекта паклитаксела в опухолевых клетках при РЯ.

В настоящее время для многих кольцевых РНК доказано, что они среди прочих свойств обладают иммуномодулирующей функцией, поскольку принимают участие в иммунной регуляции и регуляции аутоиммунных путей [235]. В экспериментах *in vitro* Y.G. Chen и соавт. [55] показали, что клетки могут распознавать эндогенную кольцевую РНК, а также синтезированную *de novo* кольцевую РНК с помощью индуцированного ретиноевой кислотой гена *RIG-I*, который, как известно, участвует в активации аутоиммунного пути. Было доказано, что клетки могут различать эндогенные кольцевые РНК и экзогенные или синтезированные *in vitro* кольцевые РНК, идентифицируя присутствие модификации m⁶A в РНК [55]. Далее исследователи пришли к выводу, что экзогенные кольцевые РНК без модификации m⁶A могут изменять экспрессию генов, регулирующих аутоиммунный путь [56]. Впоследствии исследователи Y.-Y. Liu и соавт. [242] показали, что кольцевые РНК могут конкурентно связывать двухцепочечную РНК-активированную протеинкиназу для экстенсивной регуляции сигнальных путей клеточного иммунитета. Ранее исследователи M. Liu и соавт. [239] идентифицировали дифференцированно регулируемую кольцевую РНК, связанную с внеклеточным матриксом хондроцитов. Они установили, что кольцевая

РНК (circRNA-CER) при остеоартрите может модулировать процесс повреждения хряща внеклеточного матрикса, активируя путь регуляции интерлейкина 1 β и фактора некроза опухоли альфа. Этот факт позволил авторам сделать вывод, что circRNA-CER может быть потенциальной терапевтической мишенью при остеоартрите [239]. В других исследованиях показано, что кольцевые РНК вовлечены в патогенез системной красной волчанки (СКВ), являющейся хроническим и неизлечимым аутоиммунным заболеванием. Кольцевые РНК, вероятно, служат жизненно важными факторами при СКВ из-за их функционирования в качестве микроРНК-«губок». В работе X. Wang и соавт. [340] продемонстрировано снижение регуляции кольцевой РНК circIBTK при СКВ. Впоследствии C.X. Liu и соавт. показали, что кольцевая РНК circIBTK может функционировать как miR-29b-«губка» при ингибировании деметилирования ДНК и передачи сигналов Akt. Более того, они экспериментально установили, что искусственная сверхэкспрессия кольцевых РНК помогает снизить активность естественного иммунитета у пациентов с СКВ, что полезно при лечении СКВ и применимо для других аутоиммунных заболеваний [235].

Недавние исследования подтвердили, что кольцевые РНК играют не менее важную роль особенно при их дефиците в костном мозге и при онкогематологических злокачественных новообразованиях. Так, P. Xia и соавт. [358] экспериментально доказали, что кольцевая РНК *circ-gas* контролирует баланс между самообновлением и дифференцировкой гемопоэтических стволовых клеток, а ее дефицит нарушает гомеостаз хозяина, приводя к атрофии костного мозга и гематологической злокачественности. Эти данные свидетельствуют, что кольцевые РНК вовлечены в процесс образования опухоли и поэтому могут выступать в качестве возможной терапевтической мишени [358].

В последние годы объектом пристального внимания стали исследования, посвященные роли кольцевых РНК при вирусных инфекциях. Полученные факты позволяют пролонгировать новую стратегию разработки вакцин против вирусов, особенно против РНК-вирусов. В экспериментах показано, что трансфекция в клетки млекопитающих очищенных кольцевых РНК, созданных *in vitro*, может индуцировать экспрессию генов элементов врожденного иммунитета и, таким образом, защищать их от вирусной инфекции. Эти данные говорят о том, что клетки могут различать эндогенные и чужеродные кольцевые РНК в зависимости от интрона, кодирующего эти кольцевые РНК [57]. В исследовании X. Li и соавт. [209] установлено, что противовирусная функция кольцевых РНК универсальна и опосредуется через ось регуляции NF90/NF110. Как правило, уровень экспрессии кольцевой РНК во время вирусной инфекции понижается, поэтому NF90/NF110 высвобождается из кольцевой РНК и связывается с вирусными мРНК, и таким образом выполняет противовирусное действие [198].

Кольцевые РНК широко представлены в клетках мозга млекопитающих, и они более многочисленны, чем их соответствующие линейные транскрипты или родительские мРНК. Примечательно, что кольцевые РНК, экспрессируемые в тканях головного мозга, были обнаружены в значимых количествах в образцах периферической крови человека, поскольку, как оказалось, они могут проходить через гематоэнцефалический барьер [290]. Эти данные свидетельствуют, что кольцевые РНК, переносимые кровью, могут быть потенциальными диагностическими биомаркерами и раскрывать патофизиологию ишемического инсульта мозга и других заболеваний головного мозга [248].

Аналогичные исследования роли кольцевых РНК доказали, что они участвуют в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в основном связанных с инфарктом миокарда [321]. Установили, например, что повышение активности кольцевой РНК CDR1as индуцирует инфаркт миокарда, действуя как miR7-«губка», но защищает перикард сердца [403]. Другая кольцевая РНК MFACR, действуя как miR-652-3p-MTP18-«губка», опосредует апоптоз кардиомиоцитов, вызывает деление митохондрий, что способствует развитию инфаркта миокарда [335]. Результаты недавних исследований и современные данные показывают, что кольцевые РНК играют решающую роль в контроле клеточной динамики во многих типах тканей [255, 266, 328]. Таким образом, кольцевые РНК могут служить потенциальным терапевтическим каналом для многих сложных заболеваний, хотя для реального клинического применения необходимы дальнейшие более детальные исследования.

7. МЕХАНИЗМ УЧАСТИЯ КОЛЬЦЕВЫХ РНК В РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ХИМИОПРЕПАРАТАМ

Химиотерапия как один из ключевых лечебных методов играет незаменимую роль в лечении рака, особенно на поздних стадиях. Однако уже при первых введениях лекарственных препаратов возникает химиорезистентность, которая затем становится значительным препятствием для преодоления лекарственной устойчивости. Во многих обзорных работах описаны механизмы лекарственной устойчивости при раке, которые включают:

1) стимулирование выведения лекарств путем экспрессии АТФ-связанных транспортеров (англ. ABC), таких как ABCB1, ABCC1 и ABCG2, которые часто сверхэкспрессируются в устойчивых к лекарственным препаратам раковых клетках и приводят к снижению накопления лекарств в клетках [293];

2) дисрегуляция экспрессии антиапоптозных генов (например, повышение экспрессии антиапоптозных генов белка Bcl-2 и по мишеням MDM2 или подавление

экспрессии опухолевых супрессоров, таких как p53, что позволяет раковым клеткам размножаться практически бесконечно [170];

3) расширение возможностей для репарации ДНК (например, в CD133⁺ стволовых клетках глиомы, которые проявляют повышенную активацию КПП-связанных протеинов и других белков, участвующих в реакциях при повреждении ДНК) [369];

4) создание микроокружения опухоли с измененной пропорцией стромальных фибробластов, сосудистой сети и иммунных клеток [175].

В дополнение к этим механизмам многие другие факторы, включая регуляцию кольцевых РНК [333], гетерогенность опухоли, аутофагию и мутации генов, также влияют на лекарственную резистентность [72, 156, 271].

Обобщенное описание механизмов, с помощью которых кольцевые РНК регулируют развитие лекарственной резистентности раковых клеток, представлены в табл. 7.

7.1. Кольцевые РНК, способствующие выведению лекарственных средств в процессе трансформации лекарственной резистентности

Семейство переносчиков ABC (англ. ATP-binding cassette transporters) включает 48 генов, разделенных на 7 подсемейств (ABCG) [268]. Большинство этих генов кодируют крупные мембранные белки, которые участвуют в энергозависимом транспорте ксенобиотиков, метаболитов и сигнальных молекул через клеточные мембраны, часто вопреки концентрационным градиентам [330]. Установлено, что два сайта связывания в транспортерах ABC участвуют в формировании области связывания АТФ, и их взаимодействия необходимы для связи транспортировки лекарств с гидролизом АТФ, что в конечном итоге вызывает химиорезистентность [244]. Согласно недавним исследованиям, группа кольцевых РНК может нацеливаться на переносчики ABC и этим способствовать выведению лекарств [293].

Во-первых, некоторые кольцевые РНК косвенно усиливают функциональность ABC-транспортеров. Было обнаружено, что кольцевая РНК hsa_circ_0005963 способствует устойчивости к оксалоплатине через ось регуляции miR-122/ПКМ2, тем самым усиливая гликолиз и выработку АТФ и облегчая выведение оксалоплатины транспортерами ABC из клеток РПЖ [342].

Во-вторых, кольцевые РНК могут напрямую регулировать семейство переносчиков ABC. Например, сверхэкспрессия hsa_circ_0004674 придает устойчивость к доксорубину и цисплатину по оси miR-490-3p/ABCC2 в ОС [191].

Кольцевая РНК CircPVT1 не только способствует устойчивости к цисплатине и доксорубину за счет усиления экспрессии ABCB1 в ОС [190], но также функционирует через ось регуляции miR-145-5p/ABCC1 при раке легких, что приводит к устойчивости к цисплатине и пеметрекседу [432]. Кольцевая РНК hsa_circ_0109291, как и circPVT1,

Таблица 7. Роль кольцевых РНК, вызывающих клеточный апоптоз при использовании химиопрепаратов

Тип рака	Кольцевые РНК	Уровень экспрессии	Мишень	Препарат	Источник
Рак молочной железы	circKDM4C	Пониженный	miR-548p/PBLD	Доксорубицин	[229]
	CDR1as	Повышенный	miR-7/CCNE1	5-Фторурацил	[385]
	circRNA_0025202	Повышенный	miR-182-5p/FOXO3a	Тамоксифен	[298]
	CDR1as	Повышенный	APAF1	Цисплатин	[403]
	circRNF111	Повышенный	miR-140-5p/E2F3	Паклитаксел	[405]
	circ CDYL2	Повышенный	АКТ и ERK1/2	Трастузумаб	[234]
Рак шейки матки	circ_ZFR	Повышенный	miR-944	Паклитаксел	[246]
	hsa_circ_0023404	Повышенный	miR-5047/BCL1/p62	Цисплатин	[112]
	circMTO1	Повышенный	miR-6893	Цисплатин	[104]
Колоректальный рак	circPRKDC	Повышенный	miR-375/FOXO1/Wnt/ β -catenin	5-Фторурацил	[45]
	circCCDC66	Повышенный	miR-524-5p/KIF2A/PI3K/Akt	Оксиплатин	[232]
	circ_0007131	Повышенный	miR-133b/ABCC5	5-Фторурацил	[129]
Рак печени	circPVT1	Повышенный	miR-30a-5p/YAP1	Цисплатин	[65]
	circMTO1	Повышенный	microRNA-9	Цисплатин	[120]
	circRNA MYLK	Повышенный	miR-362-3p/Rab23	Цисплатин	[220]
	hsa_circ_0000520	Пониженный	PI3K/AKT	Герцептин	[319]
Рак мочевого пузыря	hsa-circ-0000285	Повышенный	Demi-RNAs	Цисплатин	[58]
Глиома	circHIPK3	Повышенный	miR-421/ZIC5	Темозоломид	[119]
	circCEP128	Пониженный	miR-145-5p	Темозоломид	[139]
	circHIPK3	Повышенный	miR-524-5p/KIF2A/P13K/AKT	Оксалоплатин	[425]
	circ_0072083	Повышенный	Разнообразные пути регуляции	Темозоломид	[71]
Рак поджелудочной железы	Circ-PVT1	Пониженный	miR-30a-5p/YAPI	Цисплатин	[391]
	circMTHFD2	Пониженный	miR-124	Пеметрексед	[368]
	hsa_circ_101505	Пониженный	miR-103/NOR1	Цисплатин	[251]
Рак легких	hsa_circ_0085131	Повышенный	miR-654-5p/ATG7	Цисплатин	[182]
	hsa_circ_0007385	Повышенный	miR-519d-3p/HMGB1	Цисплатин	[395]
	hsa_circ_00043265	Повышенный	miR-25-3p/FOXP2	Актиномицин D	[291]
	hsa_circ_0096157	Повышенный	p21/CCND1/CDK4/Bcl2	Цисплатин	[249]
	hsa_circ_0002483	Пониженная	miR-182-5p/GRB2/Foxo1/Foxo3	Паклитаксел	[208]
	hsa_circ_0011292	Повышенная	miR-379-5p/TRIM65	Паклитаксел	[111]
	hsa_circ_0004015	Повышенная	miR-1183/PDPK1	Гефитиниб	[442]
	hsa_circ_0003998	Повышенная	miR-326	Доцетаксел	[401]
	hsa_circ_0002130	Повышенная	miR-498	Осимертиниб	[253]
Остеосаркома	hsa_circ_0001258	Пониженная	miR-744-3p/GSTM2	Доксорубицин	[190]
	hsa_circ_0001258	Пониженная	miR-744-3p/GSTM2	Цисплатин	[190]
	hsa_circ_0001258	Пониженная	miR-744-3p/GSTM2	Метотрексат	[191]
	hsa_circ_0000073	Повышенная	miR-145-5p/miR-151-3p/NRAS	Метотрексат	[210]
	hsa_circ_0001258	Пониженная	miR-744-3p/GSTM2	Цисплатин	[190]
	hsa_circ_0004674	Повышенная	miR-342-3p/FBN1	Доксорубицин	[20]
Рак яичников	circCELSR1	Повышенная	miR-1252/FOXO2	Паклитаксел	[416]
	circTNPO3	Повышенная	miR-1299/NEK2	Паклитаксел	[357]
	CDR1as	Пониженная	miR-1270/SCAI	Цисплатин	[431]
	circRNA-17	Пониженная	miR-181c-5p	Энзалутамид	[353]

Продолжение таблицы 7

Тип рака	Кольцевые РНК	Уровень экспрессии	Мишень	Препарат	Источник
Рак простаты	hsa_circ_0000735	Повышенная	miR-7	Доцетаксел	[99]
Рак почек	hsa_circ_0035483	Повышенная	miR-335/CCNB1	Гемцитабин	[374]
Рак тимуса	circEIF6 circRNA_0007694	Повышенная	miR-144-3p/TGF- α	Цисплатин	[236, 245]
Рак желудка (гастрит)	circFN1	Повышенная	miR-182-5p	Цисплатин	[148]
	circAKT3	Повышенная	miR-198	Цисплатин	[147]
	circ_0026359	Повышенная	miR-1200/POLD4	Цисплатин	[423]
Карцинома полости рта	circ_00109291	Повышенная	miR-188-3p	Цисплатин	[97]
Хронический миелоидный лейкоз	hsa_circ_0009910	Повышенная	miR-34a-5p/ULK1	Иматиниб	[356]
	circBA9.3	Повышенная	c-ABL1/BCR-ABL1	Иматиниб	[277]
	circPAN3	Повышенная	AMPK/mTOR	Доксорубицин	[302]

нацелена на ABCB1, действуя как miR-188-3p-«губка», и, следовательно, делает цисплатин неэффективной при плоскоклеточном раке полости рта [97]. Исследователи X. He и соавт. [129] обнаружили, что кольцевая РНК hsa_circ_0007031 подавляет чувствительность к 5-фторурацилу по оси регуляции miR-133b/ABCC5 при колоректальном раке. Q.Y. Xu и соавт. [368] продемонстрировали, что кольцевая РНК circMTHFD2 повышает устойчивость опухолевых клеток РЖ к пеметрекседу действуя как miR-124-«губка» и, следовательно, увеличивает экспрессию белка ABCB11. Кольцевая РНК ser128 значительно повышает экспрессию белка ABCG2 в глиоме и устойчивость к темозоломиду, действуя как miR-145-5p-«губка» [139]. Кроме того, при множественной миеломе сверхэкспрессия кольцевой РНК hsa_circ_0007841 приводит к высоким уровням транспортного белка ABCG2 и, следовательно, снижает эффективность доксорубина [98]. Эти результаты свидетельствуют, что кольцевые РНК могут прямо или косвенно регулировать экспрессию переносчиков ABC и в конечном итоге индуцировать лекарственную устойчивость, способствуя выведению лекарств.

7.2. Кольцевые РНК и репарация повреждений ДНК при применении субтоксических доз химиопрепаратов

Репарация ДНК — это важнейшее биологическое событие, при котором клетки идентифицируют и исправляют повреждения ДНК, вызванные химио- и радиотерапией. Основные механизмы включают восстановление поврежденных оснований, нуклеотидов, несоответствий, гомологичной рекомбинации, негомологичное соединение концов и межполосных перекрестных связей, которые могут придать устойчивость к химиотерапии, направленной на ДНК [39]. Таким образом, понимание активности различных путей репарации ДНК в отдельных опухолях и корреляции между функцией репарации ДНК

и лекарственным ответом будет иметь ключевое значение при выборе целевых препаратов для пациентов. Поскольку нкРНК являются широко распространенной проблемой, было обнаружено множество механизмов репарации повреждений ДНК, опосредованных кольцевыми РНК, которые приводят к лекарственной устойчивости.

Фактор Eg5 — один из членов семейства кинезинов, которые имеют решающее значение для поддержания разделения хромосомы на два плеча, — представляет собой моторный белок на основе микротрубочек, необходимый для формирования и поддержания биполярной структуры хромосом. Монастрол, обратимая, проницаемая для клеток небольшая молекула, избирательно ингибирует Eg5 и, следовательно, нарушает структуру хромосом и ДНК опухолевых клеток [68]. Недавнее исследование выявило кольцевую РНК circMTO1, которая значительно снижает регуляцию в устойчивых к монастролу клетках и устраняет устойчивость к этому препарату за счет нацеливания RBP на клетки TRAF4/Eg5 [238].

Цисплатина, впервые синтезированная Мишель Пейроне и одобренная FDA (США) для лечения РЯ в 1979 г. [73], связывается с ДНК и образует нереплицируемые продукты внутри опухолевых клеток. Первичными формами повреждения ДНК являются внутрипространственные аддукты (GpG и ApG) платины с ДНК, которые вызывают существенное перегибание цепей ДНК [202]. При изменении GC было показано, что как circAKT3, так и hsa_circ_0026359 индуцируют резистентность к цисплатине. X. Huang и соавт. [147] определили, что кольцевая РНК circAKT3 способствует восстановлению повреждений ДНК при помощи оси регуляции miR-198/PIK3R1. Причем, как установили Z. Zhang и соавт. [423], кольцевая РНК hsa_circ_0026359 действует как miR-1200-«губка» и регулирует путь miR-1200/POLD4 [423]. В эксперименте исследователи продемонстрировали, что низкий уровень экспрессии hsa_circ_0026359 ослабляет системы репарации ДНК.

Позже в другой работе установили, что сверхэкспрессия *circPRMT5* при раке легких повышает устойчивость к цисплатине за счет повышения регуляции *REV3L*, кодирующей каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы ζ и отвечающей за трансляционную репликацию [279]. Таким образом, кольцевые РНК активируют родственные белки или соответствующие регуляторные пути, тем самым поддерживая стабильность хромосом и ДНК, и этим способствуют восстановлению повреждений ДНК, что приводит к неэффективности химиотерапии.

7.3. Кольцевые РНК, во взаимосвязи с внеклеточным окружением и раковыми стволовыми клетками при формировании лекарственной устойчивости

Внеклеточное микроокружение (ВМО), в котором существуют опухоли, состоит из белков внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена, а также из широкого спектра опухоль-ассоциированных клеток, в том числе из фибробластов, нейтрофилов, макрофагов и кровеносных сосудов. Данные компоненты играют ключевую роль в поддержании роста и прогрессии опухоли, особенно на начальных стадиях метастазирования, и определяют физиологию опухолевых клеток [177]. Взаимодействие между опухолевыми и опухоль-ассоциированными клетками в микроокружении опухоли не только оказывает стимулирующее действие на ее рост и метастазирование, но и индуцирует ЭМП и ангиогенез, а также способствует развитию устойчивости к лекарственной и лучевой терапии. Важные элементы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток — это ионные каналы и транспортеры.

Помимо опухолевых клеток, ВМО содержит внеклеточный матрикс, окружающие кровеносные сосуды и другие формы незлокачественных клеток [1, 175].

Различные типы стромальных клеток ВМО рекрутируются из смежных с опухолью нормальных тканей. Главным источником стромальных клеток ВМО является костный мозг. Основные типы стромальных клеток, участвующих в прогрессии опухоли, — клетки крови и лимфатической системы, перicyты, фибробласты и клетки костного мозга.

Микроокружение служит специфической средой злокачественной опухоли, в которой она развивается, и включает окружающие кровеносные сосуды, различные типы стромальных клеток, иммунные клетки, воспалительные клетки костного мозга, клетки-предшественницы, а также сигнальные молекулы (цитокины, хемокины, факторы роста и др.) и внеклеточный матрикс. Взаимодействие клеток микроокружения между собой и с опухолевыми клетками приводит к изменению их фенотипа, экспрессии генов и функций. ВМО может управлять нерегулярной функцией тканей и играть важную роль в последующем развитии более агрессивных и устойчивых к терапии форм злокачественных новообразований.

В свою очередь, раковые клетки взаимодействуют с иммунными клетками и индуцируют клеточную пластичность и высвобождение иммуносупрессивных веществ; следовательно, создается иммуносупрессивная микросреда, способствующая иммунному выходу и лекарственной устойчивости [152].

Несколько исследований показали, что кольцевые РНК изменяют ВМО, регулируя ЭМП и отклонение от иммунного ответа, и в конечном итоге приводят к лекарственной устойчивости. К. Ну и соавт. [151] сообщили, что кольцевая РНК *circUBE2D2* ускоряет прогрессирование ЭМП и повышает устойчивость к тамоксифену при РМЖ. *CircPVT1*, которая сильно экспрессируется в устойчивых к паклитакселу GC-клетках, активирует *miR-124-3p*-«губку» и повышает активность *ZEB1*, важнейшего ингибитора транскрипции E-кадгерина, который ускоряет процесс ЭМП [242]. Сверхэкспрессия *circMET* способствует иммуносупрессивному микроокружению опухоли ГЦК путем индукции ЭМП через ось *miR-30-5p/Snail/DPP4/CXCL10* и приводит к устойчивости к терапии против PD1 [149]. При раке легких кольцевая РНК *circFGFR1* играет решающую роль в иммунном уклонении опухолевых клеток и индуцирует устойчивость к терапии на основе анти-PD1 при помощи оси регуляции *miR-381-3p/CXCR4* [414]. Кроме того, кольцевая РНК *Ccdc66* способствует ЭМП и подавляет чувствительность к цисплатине при АКЛ [171]. Благодаря этому механизму кольцевые РНК в основном изменяют ВМО, регулируя ЭМП, что позволяет раковым клеткам избежать лекарственного и иммунного повреждения.

Другой важный компонент регуляции кольцевых РНК — раковые стволовые клетки (РСК), группа самообновляющихся клеток, которые обладают высокой опухолеустойчивостью и играют решающую роль в химиорезистентности, ускоряя рост опухоли после терапии [59]. Показано, что РСК обладают многими общими характеристиками с регенеративными стволовыми клетками, такими как самообновление, мультипотентность и обратимость их состояния покоя [17, 309]. После химиотерапии остаются остаточные опухолевые фрагменты, обогащенные РСК, которые могут способствовать рецидиву опухоли, повторному росту опухолевых метастазов и повышению устойчивости к лекарственным препаратам [25, 71].

На сегодняшний день известно, что 3 кольцевых РНК влияют на РСК-подобные фенотипы. Так, кольцевая РНК *circELP3* повышается в условиях гипоксии и повышает резистентность к цисплатине при раке мочевого пузыря, проявляя высокую способность к самообновлению, о чем свидетельствуют высокие уровни образования сфероцитов и экспрессии маркеров стволовых клеток [316]. Аналогичным образом, кольцевая РНК *hsa_circ_001680* вызывает резистентность к иринотекану в РСК [166], так же как и кольцевая РНК *circ-cra4* к цисплатине при раке легких [133].

7.4. Кольцевые РНК, опосредующие эндокринную терапию при лекарственной резистентности

Эндокринная терапия играет уникальную роль в лечении рака, особенно при РМЖ и РЯ [288]. Рецептор эстрогена, который экспрессируется примерно в 70 % всех РМЖ, считается основным фактором, индуцирующим РМЖ [265]. Тамоксифен, как антиэстроген, уменьшает эстроген-индуцированные эффекты, за счет блокировки рецепторов эстрогена в тканях РМЖ, и поэтому остается краеугольным камнем лечения, значительно улучшая клинические результаты [300]. Одновременно в качестве эффективной терапевтической мишени рецептор андрогена экспрессируется почти во всех РЯ и приводит к аномальному профилю экспрессии генов, включая регуляторы клеточного цикла, факторы транскрипции и гены, важные для выживания клеток, липогенеза и секреции [142]. Антиандрогенные препараты, такие как энзалутамид, ингибируют прогрессирование РЯ, блокируя андрогены [92]. Однако развитие лекарственной устойчивости неизбежно после первой химиотерапии, и было показано, что некоторые кольцевые РНК участвуют в прогрессировании эндокринной резистентности.

При РМЖ было обнаружено, что две кольцевые РНК, которые снижают регуляцию в клетках РМЖ, действуют синергически с тамоксифеном. Y. Sang и соавт. [298] продемонстрировали, что сверхэкспрессированные *hsa_circ_0025202* губки *miR-182-5p* повышают регуляцию FOXO3a, ингибитора устойчивости к тамоксифену при РМЖ. *CircBMPR2* действует как губка *miR-553*, тем самым предотвращая его подавление супрессора опухоли USP4, и впоследствии снижает резистентность к тамоксифену [228]. На сегодняшний день сообщалось, что снижение регуляции трех кольцевых РНК в клетках рака предстательной железы приводит к повышению устойчивости к энзалутамиду. Низкая экспрессия *hsa_circ_0004870* приводит к усилению регуляции родительского гена RBM39 и последующего целевого гена AR-V7, уровень экспрессии которого положительно коррелирует с резистентностью к энзалутамиду [108]. Еще одной кольцевой РНК, имеющей мишенью ген AR-V7, является кольцевая РНК *hsa_circ_0001427*. Исследователями G. Wu и Y. Sun показано, что уровень экспрессии *hsa_circ_0001427* положительно коррелирует с содержанием микроРНК *miR-181c-5p*, причем *hsa_circ_0001427* непосредственно связывается с 3'-НТО ARV7 и разрушает ее и стабилизирует таким образом *miR-181c-5p*, что в конечном итоге снижает резистентность клеток к энзалутамиду [353]. Наконец, кольцевая РНК *circUSK2*, уровень экспрессии которой существенно понижен в резистентных к энзалутамиду опухолевых клетках РЯ, может функционировать как *miRNA*-«губка» через ось регуляции *miR-767-5p/TET1* [363]. Эти результаты свидетельствуют, что кольцевые РНК регулируют терапевтическое действие эндокринных препаратов путем изменения относительных

уровней клеточных рецепторов, тем самым открывая новые направления для гормонзависимой терапии рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько десятилетий важность участия кольцевых РНК в многочисленных патологических процессах постепенно стало фактом; хотя первоначально они были известны как избыточные побочные продукты сплайсинга, однако клинические исследования позволили объяснить скрытые характеристики и способность кольцевых РНК служить идеальными биомаркерами при самых разных патологиях. В отличие от других видов РНК, кольцевые РНК обладают прогностической и диагностической ценностью благодаря высокой стабильности и специфической экспрессии в раковых тканях. Понимание молекулярных механизмов/регуляторных ролей кольцевых РНК в различных транскрипционных и трансляционных процессах в разных видах эукариот имеет важное значение для выяснения их роли в человеческих заболеваниях, особенно при раке. Помимо хорошо установленной роли кольцевой РНК в качестве микроРНК-«губки» необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить и другие механизмы, проявляемые кольцевыми РНК. Хотя экспрессия кольцевых РНК достаточно неплохо изучена, их функции остаются пока неубедительными при нормальных физиологических процессах и заболеваниях человека. Многие аспекты механизма, как кольцевые РНК работают в разных раковых опухолях, воздействуя на онкогенные пути, должны быть лучше разъяснены, а пока мы все еще далеки от их разрешения и, прежде всего, в качестве прогностического биомаркера или терапевтической цели, которые требуют тщательного анализа деталей их механизма действия. Исследования в этой области должны отойти от простой количественной оценки и терапевтического вывода к механистическим исследованиям с трансляционной выгодой. Разработка технологий, обеспечивающих достаточную идентификацию на уровне одной клетки и модуляцию кольцевых РНК без нарушения их линейных РНК-партнеров, может помочь получить более глубокое понимание регуляторных функций кольцевых РНК и, таким образом, помочь улучшить выработку стратегий, нацеленных на сетевой принцип действия кольцевых РНК при различных заболеваниях человека. Поскольку кольцевые РНК генерируются в результате бэксплайсинга пре-мРНК, то были разработаны различные биоинформационные алгоритмы для характеристики кольцевых РНК с использованием различных банков данных кольцевых РНК для считывания сайтов бэксплайсинга. В будущем имеет смысл разработать алгоритмы обнаружения для конкретной кольцевой РНК, чтобы избежать ошибочных сравнений и скоррелировать результаты с помощью независимого анализа, используя разные банки данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: В.И. Ващенко, А.Б. Чухловин — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: V.I. Vashchenko, A.B. Chukhlovin — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атаи А., Соловьева В.В., Ризванов А.А., Араб С.Ш. Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости // Ученые записки Казанского университета. Серия: естественные науки. 2020. Т. 162. Кн. 4. С. 507–528. [Atai A, Solovjova VV, Risvanov AA, Arab SSh. Tumour microenvironment: the key factor of development of a cancer, an invasion and medicinal fastness. *Uchenoi sapiski Kasan universitet. Seria. Natural science*. 2020;162(4):507–528. (In Russ.)] DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528
2. Ващенко В.И., Ромашова Ю.Е., Шабанов П.Д. Патофизиология микроРНК-146а при раке легких. Перспективы повышения эффективности таргетной терапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 4. С. 359–381. [Vashchenko VI, Romashova YuE, Shabanov PD. Pathophysiology of miR-146a in lung cancer. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(4):359–381. (In Russ.)] DOI: 10.17816/RCF194359-381
3. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели // Гены и клетки. 2018. Т. 13. № 1. С. 6–19. [Deev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov TM. Modern ideas about cell death. *Genes & Cells*. 2018;13(1):6–19. (In Russ.)] DOI: 10.23868/201805001
4. Кит О.И., Водолажский Д.И., Росторгуев Э.И. и др. Мультиформная глиобластома: патогенез и молекулярные маркеры // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 5. С. 694–701. [Kit OI, Vodolazhsky DI, Rastorguev EE, et al. Glioblastoma multiforme: pathogenesis and molecular markers. *Voprosi okologii*. 2017;63(5):694–701. (In Russ.)]
5. Плотников В.К., Салфетников А.А. Концепция «Мир РНК»: теория и практика // Научный журнал КубГАУ. 2017. Т. 128, № 4. С. 1–31. [Plotnikov VK, Salfetnikov AA. The concept "World RNAs": the theory and practice. *Science J. KubGAU*. 2017;128(4):1–31. (In Russ.)]
6. Сутула Г.И., Воробьев М.Л., Суворова И.И. Роль р53-зависимой аутофагии в регуляции поведения плюрипотентных клеток // Цитология. 2020. Т. 62, № 3. С. 151–159. [Sutula GI, Vorobev ML, Suvorova II. The role of p53-dependet autophagy in the regulation of pluripotent cell behavior. *Tsitologiya*. 2020;62(3):151–159. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S0041377120030074
7. Abdelmohsen K, Panda AC, Munk R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by circPABPN1. *RNA Biol*. 2017;14(3):361–369. DOI: 10.1080/15476286.2017.1279788.
8. Abe N, Hiroshima M, Maruyama H, et al. Rolling circle Rolling circle amplification in a prokaryotic translation system using small circular RNA. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2013;52(27):7004–8. DOI: 10.1002/anie.201302044
9. Abe N, Matsumoto K, Nishihara M, et al. Rolling circle translation of circular RNA in living human cells. *Sci Rep*. 2015;5:16435. DOI: 10.1038/srep16435
10. Ahmed I, Karedath T, Al-Dasim FM, et al. Identification of human genetic variants controlling circular RNA expression. *RNA*. 2019;25(12):1765–1778. DOI: 10.1261/rna.071654.119
11. Ahmed I, Karedath T, Andrews SS, et al. Altered expression pattern of circular RNAs in primary and metastatic sites of epithelial ovarian carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(24):36366–36381. DOI: 10.18632/oncotarget.8917
12. Akers NK, Schadt EE, Losic B. STAR Chimeric Post for rapid detection of circular RNA and fusion transcripts. *Bioinformatics*. 2018;34(14):2364–2370. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty091
13. Akhter R. Circular RNA and Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1087:239–243. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1_19
14. Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*. 2005;24(50):7455–7464. DOI: 10.1038/sj.onc.1209085
15. Andrés-León E, Núñez-Torres R, Rojas AM. miARma-Seq: a comprehensive tool for miRNA, mRNA and circRNA analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):1–8. DOI: 10.1038/srep25749
16. Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 2014;56(1):55–66. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019
17. Atkins RJ, Stylli SS, Kurganovs N, et al. Cell quiescence correlates with enhanced glioblastoma cell invasion and cytotoxic resistance. *Exp Cell Res*. 2019;374(2):353–364. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.12.010
18. Ayaz L, Çayan F, Balci Ş, et al. Circulating microRNA expression profiles in ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(7):620–4. DOI: 10.3109/01443615.2014.919998
19. Babin L, Andraos E, Fuchs S, et al. From circRNAs to fusion circRNAs in hematological malignancies. *JCI Insight*. 2021;6(21):e151513. DOI: 10.1172/jci.insight.151513
20. Bai Y, Li Y, Bai J, Zhang Y.J. Hsa_circ_0004674 promotes osteosarcoma doxorubicin resistance by regulating the miR-342-3p/FBN1 axis. *Orthop Surg Res*. 2021;16(1):510. DOI: 10.1186/s13018-021-02631-y

21. Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006;444(7120):756–760. DOI: 10.1038/nature05236
22. Barrett S.P, Salzman J. Circular RNAs: Analysis, expression and potential functions. *Development*. 2016;143(11):1838–47. DOI: 10.1242/dev.128074
23. Barron CC, Bilan PJ, Tsakiridis T, Tsiani E. Facilitative glucose transporters: implications for cancer detection, prognosis and treatment. *Metabolism*. 2016;65(2):124–139. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.007
24. Bartsch D, Zirkel A, Kurian L. Characterization of circular RNAs (circRNA) associated with the translation. *Methods Mol. Biol.* 2018;1724(Chapter 13): 159–166. DOI: 10.1007/978-1-4939-7562-4_13
25. Baumann M, Krause M, Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(7):545–54. DOI: 10.1038/nrc2419
26. Bentley DL. Coupling mRNA processing with transcription in time and space. *Nat Rev Genet*. 2014;15(3):163–75. DOI: 10.1038/nrg3662
27. Bian A, Wang Y, Liu J, et al. Circular RNA Complement Factor H (CFH) promotes glioma progression by sponging miR-149 and regulating AKT1. *Med Sci Monit*. 2018;24:5704–5712. DOI: 10.12659/MSM.910180
28. Belisario DC, Akman M, Godel M, et al. ABCA1/ABCB1 ratio determines chemo- and immune-sensitivity in human osteosarcoma. *Cell*. 2020;9(3):647. DOI: 10.3390/cells9030647
29. Bonuccelli G, Tsirigos A, Whitaker-Menezes D, et al. Ketones and lactate “fuel” tumor growth and metastasis: evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle*. 2010;9(17):3506–3514. DOI: 10.4161/cc.9.17.12731
30. Boyiadzis M, Whiteside TL. Exosomes in acute myeloid leukemia inhibit hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2018;25:279–284. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000439
31. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24): 2851–2857. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
32. Braunschweig U, Barbosa-Morais NL, Pan Q, et al. Widespread intron retention in mammals functionally tunes transcriptomes. *Genome Res*. 2014;24(11):1774–1786. DOI: 10.1101/gr.177790.114
33. Cadena C, Hur S. Antiviral Immunity and Circular RNA: No End in Sight. *Cell Mol*. 2017;67(2):163–164. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.07.005
34. Cao H.X, Miao C.F, Sang L.N, et al. Circ_0009910 promotes imatinib resistance through ULK1-induced autophagy by sponging miR-34a-5p in chronic myeloid leukemia. *Life Sci*. 2020;243:117255. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117255
35. Capel B, Swain A, Nicolis S, et al. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell*. 1993;73(5): 1019–1030. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90279-y
36. Cardamone G, Paraboschi EM, Rimoldi V, et al. The Characterization of GSDMB Splicing and Backsplicing Profiles Identifies Novel Isoforms and a Circular RNA That Are Dysregulated in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):576. DOI: 10.3390/ijms18030576
37. Carling D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2017;45:31–37. DOI: 10.1016/j.ccb.2017.01.005
38. Carvalho KC, Cunha IW, Rocha RM, et al. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. *Clinics*. 2011;66(6):965–972. DOI: 10.1590/S1807-59322011000600008
39. Ceccaldi R, Rondinelli B, D’Andrea A. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. *Trends Cell Biol*. 2016;26(1):52–64. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009
40. Che H, Ding H, Jia X. circ_0080145 enhances imatinib resistance of chronic myeloid leukemia by regulating miR-326/PPF1A1 axis [published online ahead of print]. *Cancer Biother Radiopharm*. 2020; Jun 27. DOI: 10.1089/cbr.2020.3600
41. Chen CY, Chuang TJ. NCLcomparator: systematically post-screening non-co-linear transcripts (circular, trans-spliced, or fusion RNAs) identified from various detectors. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(1):3. DOI: 10.1186/s12859-018-2589-0
42. Chen D-F, Zhang L-J, Tan K, et al. Application of droplet digital PCR in quantitative detection of the cell-free circulating circRNAs. *Biotech & Biotech Equip*. 2018;32(1):116–123. DOI: 10.1080/13102818.2017.1398596
43. Chen H, Liu T, Liu J, et al. Circ-ANAPC7 is upregulated in acute myeloid leukemia and appears to target the MiR-181 family. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(5):1998–2007. DOI: 10.1159/000491468
44. Chen H, Liu S, Li M, et al. circ_0003418 inhibits tumorigenesis and cisplatin chemoresistance through Wnt/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019;12:9539–9549
45. Chen H, Pei L, Xie P, Guo G. Circ-PRKDC contributes to 5-fluorouracil resistance of colorectal cancer cells by regulating miR-375/FOXO1 axis and Wnt/ β -catenin pathway. *Onco Targets Ther*. 2020;13: 5939–5953. DOI: 10.2147/OTT.S253468. eCollection 2020
46. Chen J, Li Y, Zheng Q, et al. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer. *Cancer Lett*. 2017;388:208–219. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.006
47. Chen L, Shan G. CircRNA in cancer: Fundamental mechanism and clinical potential. *Cancer Lett*. 2021;505:49–57. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.02.004
48. Chen M, Ai G, Zhou J, et al. circMTO1 promotes tumorigenesis and chemoresistance of cervical cancer via regulating miR-6893. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109064. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109064
49. 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. *Genome Biol*. 2018;19(1):218. DOI: 10.1186/s13059-018-1594-y
50. Chen Q, Zhang J, He Y, Wang Y. hsa_circ_0061140 Knockdown reverses FOXM1-mediated cell growth and metastasis in ovarian cancer through miR-370 sponge activity. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2018;13:55–63. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.08.010
51. Chen X, Yang T, Wang W, et al. Circular RNAs in immune responses and immune diseases. *Theranostics*. 2019;9(2):588–607. DOI: 10.7150/thno.29678
52. Chen X, Chen S, Yu D. Protein kinase function of pyruvate kinase M2 and cancer. *Cancer Cell Int*. 2020;20(1):523. DOI: 10.1186/s12935-020-01612-1
53. Chen X, Han P, Zhou T, et al. circRNADB: a comprehensive database for human circular RNAs with protein-coding annotations. *Sci Rep*. 2016;6:34985. DOI: 10.1038/srep34985
54. Chen X, Yu J, Tian H, et al. Circle RNA hsa_circRNA_100290 serves as a ceRNA for miR-378a to regulate oral squamous cell carcinoma cells growth via Glucose transporter-1 (GLUT1) and glycolysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):19130–19140. DOI: 10.1002/jcp.28692
55. Chen YG, Chen R, Ahmad S, et al. N6-Methyladenosine modification controls circular RNA immunity. *Mol Cell*. 2019;76(1):96–109. e109. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.07.016

56. Chen YG, Kim MV, Chen X, et al. Sensing self and foreign circular RNAs by intron identity. *Mol Cell*. 2017;67(2):228–238.e225
57. Chen W, Li Y, Zhong J, Wen G. circ-PRKCI targets miR-1294 and miR-186–5p by downregulating FOXP1 expression to suppress glycolysis in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep*. 2021;23(6):464. DOI: 10.3892/mmr.2021.12103
58. Chi BJ, Zhao DM, Liu L, et al. Downregulation of hsa_circ_0000285 serves as a prognostic biomarker for bladder cancer and is involved in cisplatin resistance. *Neoplasma*. 2019 Sep;66(2):197–202. DOI: 10.4149/neo_2018_180318n185
59. Chou M, Hu F, Yu C, Yu C. Sox2 expression involvement in the oncogenicity and radiochemoresistance of oral cancer stem cells. *Oral Oncol*. 2015;51(1):31–39. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.002
60. Chuang TJ, Wu CS, Chen CY, et al. NCLscan: accurate identification of non-co-linear transcripts (fusion, trans-splicing and circular RNA) with a good balance between sensitivity and precision. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(3): e29. DOI: 10.1093/nar/gkv1013
61. Cocquerelle B, Mascrez B, Héтуin D, Bailleul B. Mis-splicing yields circular RNA molecules. *FASEB J*. 1993;7(1):155–160. DOI: 10.1096/fasebj.7.1.7678559
62. Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell*. 2015;160(6): 1125–1134. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.014
63. 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 Apr 18;3:17053. DOI: 10.1038/nplants.2017.53
64. Cortés-López M, Gruner MR, Cooper DA, et al. Global accumulation of circRNAs during aging in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Genom*. 2018;19(1):8. DOI: 10.1186/s12864-017-4386-y
65. Danac JMC, Garcia RL. CircPVT1 attenuates negative regulation of NRAS by let-7 and drives cancer cells towards oncogenicity. *Sci Rep*. 2021;11(1):9021. DOI: 10.1038/s41598-021-88539-3
66. Dahl M, Daugaard I, Andersen MS, et al. Enzyme-free digital counting of endogenous circular RNA molecules in B-cell malignancies. *Lab. Invest*. 2018;98(12):1657–1669. DOI: 10.1038/s41374-018-0108-6
67. Dayton TL, Jacks T, Vander Heiden MG. PKM2, cancer metabolism, and the road ahead. *EMBO Rep*. 2016;17(12):1721–1730. DOI: 10.15252/embr.201643300
68. DeBonis S, Simorre J, Crevel I, et al. Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5. *Biochemistry*. 2003;42(2):338–349. DOI: 10.1021/bi026716j
69. Deng N, Li L, Gao J, et al. Hsa_circ_0009910 promotes carcinogenesis by promoting the expression of miR-449a target IL6R in osteosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(1): 189–196. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.028
70. Dhawan A, Tonekaboni SAM, Taube JH, et al. Mathematical modelling of phenotypic plasticity and conversion to a stem-cell state under hypoxia. *Sci Rep*. 2016;6:18074. DOI: 10.1038/srep18074
71. Ding C, Yi X, Chen X, et al. Warburg effect-promoted exosomal circ_0072083 releasing up-regulates NANGO expression through multiple pathways and enhances temozolomide resistance in glioma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):164. DOI: 10.1186/s13046-021-01942-6
72. Diling C, Yinrui G, Longkai Q, et al. Circular RNA NF1-419 enhances autophagy to ameliorate senile dementia by binding Dynamin-1 and Adaptor protein 2 B1 in AD-like mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(24):12002–12031. DOI: 10.18632/aging.102529
73. Dilruba S, Kalayda G. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(6):1103–1124. DOI: 10.1007/s00280-016-2976-z
74. Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, et al. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics*. 2013;29(1):15–21. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts635
75. Dong R, Ma XK, Li GW, Yang L. CIRCpedia v2: An Updated Database for Comprehensive Circular RNA Annotation and Expression Comparison. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Aug;16(4):226–233. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.08.001
76. Dong W, Dai ZH, Liu FC, et al. The RNA-binding protein RBM3 promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma by regulating circular RNA SCD-circRNA 2 production. *EBioMedicine*. 2019;45: 155–167. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.030
77. Dong Y, Xu T, Zhong S, et al. Circ_0076305 regulates cisplatin resistance of non-small cell lung cancer via positively modulating STAT3 by sponging miR-296-5p. *Life Sci*. 2019;239:116984. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116984
78. Dou Y, Cha DJ, Franklin JL, et al. Circular RNAs are down-regulated in KRAS mutant colon cancer cells and can be transferred to exosomes. *Sci Rep*. 2016;6(1):1–11. DOI: 10.1038/srep37982
79. Du WW, Fang L, Yang W, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity. *Cell Death Differ*. 2017;24(2):357–370. DOI: 10.1038/cdd.2016.133
80. Du WW, Yang W, Chen Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses. *Eur Heart J*. 2017;38(18): 1402–1412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw001
81. Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(6):2846–2858. DOI: 10.1093/nar/gkw027
82. Du WW, Yang W, Li X, et al. A circular RNA circ-DNMT1 enhances breast cancer progression by activating autophagy. *Oncogene*. 2018;37(44):5829–5842. DOI: 10.1038/s41388-018-0369-y
83. Dworkin M, Mehan W, Niemierko A, et al. Increase of pseudo-progression and other treatment related effects in low-grade glioma patients treated with proton radiation and temozolomide. *J Neurooncol*. 2019;142(1):69–77. DOI: 10.1007/s11060-018-03063-1
84. Enuka Y, Lauriola M, Feldman ME, et al. Circular RNAs are long-lived and display only minimal early alterations in response to a growth factor. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(3):1370–1383. DOI: 10.1093/nar/gkv1367
85. Errichelli L, Modigliani SD, Laneve P, et al. FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons. *Nat Commun*. 2017;8(1):1–11. DOI: 10.1038/ncomms14741
86. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell*. 2006;9(6):425–434. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.04.023
87. Feng Z, Zhang L, Wang S, Hong Q. Circular RNA circDLGAP4 exerts neuroprotective effects via modulating miR-134-5p/CREB pathway in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;522(2):388–394. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.102
88. Ferrero G, Licheri N, Coscujuela Tarrero L, et al. Docker4Circ: a framework for the reproducible characterization of circRNAs from RNA-Seq Data. *Int J Mol Sci*. 2019;21:293. DOI: 10.3390/ijms21010293
89. Foruzandeh Z, Zeinali-Sehni E, Nejati K, et al. CircRNAs as potent biomarkers in ovarian cancer: a systematic scoping review. *Cell Mol Biol Lett*. 2021;26:41. DOI: 10.1186/s11658-021-00284-7

90. Fu D, Ji Q, Wang C, et al. Aloin decelerates the progression of hepatocellular carcinoma through circ_0011385/miR-149-5p/WT1 axis. *Cell Cycle*. 2021;20(23):2476–2493. DOI: 10.1080/15384101.2021.1988227
91. Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell*. 2011;147(4):742–758. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.033
92. Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review. *World J Mens Health*. 2019;37(3):288–95. DOI: 10.5534/wjmh.180040
93. Gaffo E, Bonizzato A, Kronnie GT, Bortoluzzi S. CirComPara: A Multi-Method Comparative Bioinformatics Pipeline to Detect and Study circRNAs from RNA-seq Data. *Noncoding RNA*. 2017;3(1):8. DOI: 10.3390/nrcrna3010008
94. Galluzzi L, Maiuri M.C, Vitale I, et al. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ*. 2007;14(7):1237–1243. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402148
95. Gan X, Zhu H, Jiang X, et al. CircMUC16 promotes autophagy of epithelial ovarian cancer via interaction with ATG13 and miR-199a. *Mol Cancer*. 2020;19:45. DOI: 10.1186/s12943-020-01163-z
96. Gao D, Zhang X, Liu B, et al. Screening circular RNA related to chemotherapeutic resistance in breast cancer. *Epigenomics*. 2017;9(9):1175–1188. DOI: 10.2217/epi-2017-0055
97. Gao F, Han J, Wang Y, et al. Circ_0109291 promotes the cisplatin resistance of oral squamous cell carcinoma by sponging miR-188-3p to increase ABCB1 expression. *Cancer Biother Radiopharm*. 2020;37(4):233–245. DOI: 10.1089/cbr.2020.3928
98. Gao M, Li C, Xiao H, et al. hsa_circ_0007841: a novel potential biomarker and drug resistance for multiple myeloma. *Front Oncol*. 2019;9:1261. DOI: 10.3389/fonc.2019.01261
99. Gao Y, Liu J, Huan J, Che F. Downregulation of circular RNA hsa_circ_0000735 boosts prostate cancer sensitivity to docetaxel via sponging miR-7. *Cancer Cell Int*. 2020;20:334. DOI: 10.1186/s12935-020-01421-6
100. Gao Y, Wang H, Zhang, H, et al. PRAPI: post-transcriptional regulation analysis pipeline for Iso-Seq. *Bioinformatics*. 2018;34(9):1580–1582. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx830
101. Gao Y, Wang J, Zhao F. CIRI: An efficient and unbiased algorithm for de novo circular RNA identification. *Genome Biol*. 2015;16(1):4. DOI: 10.1186/s13059-014-0571-3
102. Gao Z, Li J, Luo M, et al. Characterization and cloning of grape circular RNAs identified the cold resistance-related Vv-circATS1. *Plant Physiol*. 2019;180(2):966–985. DOI: 10.1104/pp.18.01331
103. Ge Y, Porse BT. The functional consequences of intron retention: alternative splicing coupled to NMD as a regulator of gene expression. *Bioessays*. 2014;36(3):236–243. DOI: 10.1002/bies.201300156
104. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Bahrvanian A, et al. CircMTO1: A circular RNA with roles in the carcinogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112025. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112025
105. Gilbert WV, Bell TA, Schaening C. Messenger RNA modifications: Form, distribution, and function. *Science*. 2016;352(6292):1408–1412. DOI: 10.1126/science.aad8711
106. Glažar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs. *RNA*. 2014;20(11):1666–1670. DOI: 10.1261/ma.043687.113
107. Green D.R, Llambe F. Cell Death Signaling. Cold Spring Harb. *Perspect Biol*. 2015;7:a006080. DOI: 10.1101/cshperspect.a006080
108. Greene J, Baird AM, Casey O, et al. Circular RNAs are differentially expressed in prostate cancer and are potentially associated with resistance to enzalutamide. *Sci Rep*. 2019;9(1):10739. DOI: 10.1038/s41598-019-47189-2
109. Guan Z, Tan J, Gao W, et al. Circular RNA hsa_circ_0016788 regulates hepatocellular carcinoma tumorigenesis through miR-486/CDK4 pathway. *J Cell Physiol*. 2018;234(1):500–508. DOI: 10.1002/jcp.26612
110. Guarnerio J, Bezzi M, Jeong JC, et al. Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations. *Cell*. 2016;166(4):1055–1056. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.035
111. Guo C, Wang H, Jiang H, et al. Circ_0011292 enhances paclitaxel resistance in non-small cell lung cancer by regulating miR-379-5p/TRIM65 axis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2020 Aug 20. DOI: 10.1089/cbr.2019.3546
112. Guo J, Chen M, Ai G, et al. Hsa_circ_0023404 enhances cervical cancer metastasis and chemoresistance through VEGFA and autophagy signaling by sponging miR-5047. *Biomed. Pharmacother*. 2019;115:108957. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108957
113. Guo JU, Agarwal V, Guo H, Bartel DP. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol*. 2014;15:409(2014). DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z
114. Guo X, Zhou Q, Su D, et al. Circular RNA circBFAR promotes the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma via the miR-34b-5p/MET/Akt axis. *Molecular Cancer*. 2020;19:83. DOI: 10.1186/s12943-020-01196-4
115. Guria A, Kumar KVV, Srikakulam N, et al. Circular RNA ro-filing by Illumina Sequencing via Template-Dependent Multiple Displacement Amplification. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2756516. DOI: 10.1155/2019/2756516. eCollection 2019
116. Hammond SM, Boettcher S, Caudy AA, et al. Argonaute2, a link between genetic and biochemical analyses of RNAi. *Science*. 2001;293(5532):1146–1150. DOI: 10.1126/science.1064023
117. Han B, Zhang Y, Zhang Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke. *Autophagy*. 2018;14(7):1164–1184. DOI: 10.1080/15548627.2018.1458173
118. Han C, Seebacher NA, Hornicek FJ, Kan Q, Duan Z. Regulation of microRNAs function by circular RNAs in human cancer. *Oncotarget*. 2017;8(38):64622–64637. DOI: 10.18632/oncotarget.19930
119. Han C, Wang S, Wang H, Zhang J. Exosomal circ-HIPK3 facilitates tumor progression and temozolomide resistance by regulating miR-421/ZIC5 axis in glioma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021;36(7):537–548. DOI: 10.1089/cbr.2019.3492
120. Han D, Li J, Wang H, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Hepatology*. 2017;66(4):1151–1164. DOI: 10.1002/hep.29270
121. Hang D, Zhou J, Qin N, et al. A novel plasma circular RNA circFARSA is a potential biomarker for non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2018;7(6):2783–2791. DOI: 10.1002/cam4.1514
122. Hansen TB. Improved circRNA Identification by Combining Prediction Algorithms. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:20. DOI: 10.3389/fcell.2018.00020
123. Hansen TB, Kjems J, Damgaard C.K. Circular RNA and miR-7 in Cancer. *Cancer Res*. 2013;73(18):5609–5612. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1568
124. Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*. 2013;495(7441):384–388. DOI: 10.1038/nature11993
125. Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleav-

- age of a circular antisense RNA. *EMBO J.* 2011;30(21):4414–22. DOI: 10.1038/emboj.2011.359
- 126.** Hao S, Cong L, Qu R, et al. Emerging roles of circular RNAs in colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2019;12:4765–4777. DOI: 10.2147/ott.s208235
- 127.** Hauptenthal J, Baehr C, Kiermayer S, et al. Inhibition of RNase A family enzymes prevents degradation and loss of silencing activity of siRNAs in serum. *Biochem. Pharmacol.* 2006;71(5):702–10. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.11.015
- 128.** He R, Liu P, Xie X, et al. circGFRA1 and GFRA1 act as ceRNAs in triple negative breast cancer by regulating miR-34a. *J Exp Clin Cancer Research.* 2017;36(1):1–12. DOI: 10.1186/s13046-017-0614-1
- 129.** He X, Ma J, Zhang M, Cui J, Yang H. Circ_0007031 enhances tumor progression and promotes 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer through regulating miR-133b/ABCC5 axis. *Cancer Biomark.* 2020;29(4):531–542. DOI: 10.3233/CBM-200023
- 130.** Hoffmann S, Otto C, Doose G, et al. A multi-split mapping algorithm for circular RNA, splicing, trans-splicing and fusion detection. *Genome Biology.* 2014;15(2):1–11. DOI: 10.1186/gb-2014-15-2-r34
- 131.** Holdt LM, Stahringer A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nat Commun.* 2016;7:12429. DOI: 10.1038/ncomms12429
- 132.** Hon KW, Ab-Mutalib NS, Abdullah NMA, et al. Extracellular vesicle-derived circular RNAs confers chemoresistance in colorectal cancer. *Sci. Rep.* 2019;9:16497(2019). DOI: 10.1038/s41598-019-53063-y
- 133.** Hong W, Xue M, Jiang J, Zhang Y, Gao X. Circular RNA circ-CPA4/let-7 miRNA/PD-L1 axis regulates cell growth, stemness, drug resistance and immune evasion in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39:149. DOI: 10.1186/s13046-020-01648-1
- 134.** Hongmin Yu, Haiping L, Xunbi L. Knockdown of circ_0102273 inhibits the proliferation, metastasis and glycolysis of breast cancer through miR-1236-3p/PFKFB3 axis. *Anticancer Drugs.* 2022;33(4):323–334. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001264
- 135.** Hsiao K.-Y, Lin Y.-C, Gupta S.K, et al. Noncoding effects of circular RNA CCDC66 promote colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res.* 2017;77(9):2339–2350. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1883
- 136.** Hsu MT, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells. *Nature.* 1979;280(5720):339–340. DOI: 10.1038/280339a0
- 137.** Hu X-B, Zheng B-A, Hu Z.-M, et al. Circular RNA hsa_circ_000984 promotes colon cancer growth and metastasis by sponging miR-106b. *Oncotarget.* 2017;8(53):91674–91683. DOI: 10.18632/oncotarget.21748
- 138.** Hu Y, Gu J, Shen H, et al. Circular RNA LARP4 correlates with decreased Enneking stage, better histological response, and prolonged survival profiles, and it elevates chemosensitivity to cisplatin and doxorubicin via sponging microRNA-424 in osteosarcoma. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(2):e23045. DOI: 10.1002/jcla.23045
- 139.** Hua L, Huang L, Zhang X, Feng H, Shen B. Knockdown of circular RNA CEP128 suppresses proliferation and improves cytotoxic efficacy of temozolomide in glioma cells by regulating miR-145-5p. *Neuroreport.* 2019;30(18):1231–1238. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001326
- 140.** Huang A, Zheng H, Wu Z, Chen M, Huang Y. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification. *Theranostics.* 2020;10(8):3503–3517. DOI: 10.7150/thno.42174
- 141.** Huang C, Liang D, Tatomer DC, Wilusz JE. A length-dependent evolutionarily conserved pathway controls nuclear export of circular RNAs. *Genes Dev.* 2018;32(9–10):639–644. DOI: 10.1101/gad.314856.118
- 142.** Huang H, Tindall DJ. The role of the androgen receptor in prostate cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2002;12(3):193–207. DOI: 10.1615/critrevukaryotgeneexpr.v12.i3.30
- 143.** Huang MS, Yuan FQ, Gao Y, et al. Circular RNA screening from EIF3a in lung cancer. *Cancer Med.* 2019 Aug;8(9):4159–4168. DOI: 10.1002/cam4.2338
- 144.** Huang R, Zhang Y, Han B, et al. Circular RNA HIPK2 regulates astrocyte activation via cooperation of autophagy and ER stress by targeting MIR124–2HG. *Autophagy.* 2017;13(10):1722–1741. DOI: 10.1080/15548627.2017.1356975
- 145.** Huang W, Yang Y, Wu J, et al. Circular RNA cESRP1 sensitises small cell lung cancer cells to chemotherapy by sponging miR-93-5p to inhibit TGF- β signalling. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1709–1727. DOI: 10.1038/s41418-019-0455-x
- 146.** Huang X, He M, Huang S, et al. Circular RNA circERBB2 promotes gallbladder cancer progression by regulating PA2G4-dependent rDNA transcription. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1–19. DOI: 10.1186/s12943-019-1098-8
- 147.** Huang X, Li Z, Zhang Q, et al. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression. *Mol Cancer.* 2019;18(1):71. DOI: 10.1186/s12943-019-0969-3
- 148.** Huang XX, Zhang Q, Hu H, et al. A novel circular RNA circFN1 enhances cisplatin resistance in gastric cancer via sponging miR-182-5p. *J Cell Biochem.* 2020;122(9):1009–1020. DOI: 10.1002/jcb.29641
- 149.** Huang XY, Zhang PF, Wei CY, et al. Circular RNA circMET drives immunosuppression and anti-PD1 therapy resistance in hepatocellular carcinoma via the miR-30-5p/snail/DPP4 axis. *Mol Cancer.* 2020;19(1):92. DOI: 10.1186/s12943-020-01213-6
- 150.** Huang Y, Zhu Q. Mechanisms Regulating Abnormal Circular RNA Biogenesis in Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):4185. DOI: 10.3390/cancers13164185
- 151.** Hu K, Liu X, Li Y, et al. Exosomes mediated transfer of circ_UBE2D2 enhances the resistance of breast cancer to tamoxifen by binding to MiR-200a-3p. *Med Sci Monit.* 2020;26:e922253–1. DOI: 10.12659/MSM.922253
- 152.** Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil. *Cancer Lett.* 2015;368(1):7–13. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.039
- 153.** Humphreys DT, Fossat N, Demuth M, et al. Ularcirc: visualization and enhanced analysis of circular RNAs via back and canonical forward splicing. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(20):e123. DOI: 10.1093/nar/gkz718
- 154.** Iparraguirre L, Alberro A, Hansen TB, et al. Profiling of Plasma Extracellular Vesicle Transcriptome Reveals That circRNAs Are Prevalent and Differ between Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls. *Biomedicines.* 2021;9(12):1850. DOI: 10.3390/biomedicines9121850
- 155.** Iparraguirre L, Muñoz-Culla M, Prada-Luengo I, et al. Circular RNA profiling reveals that circular RNAs from ANXA2 can be used as new biomarkers for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2017;26(18):3564–3572. DOI: 10.1093/hmg/ddx243
- 156.** Ivanov A, Memczak SS, Wyler EE, et al. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals. *Cell Rep.* 2015;10(2):170–177. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.019
- 157.** Izuogu OG, Alhasan AA, Alafghani HM, et al. PTESFinder: a computational method to identify post-transcriptional exon shuffling (PTES) events. *BMC Bioinformatics.* 2016;17:31. DOI: 10.1186/s12859-016-0881-4
- 158.** Jakobi T, Dieterich C. Deep computational circular RNA analytics from RNA-seq data / Circular RNAs. Humana Press, New York, NY, 2018. P. 9–25. DOI: 10.1007/978-1-4939-7562-4_2

- 159.** Jakobi T, Uvarovskii A, Dieterich C. circTools—a one-stop software solution for circular RNA research. *Bioinformatics*. 2019;35(13):2326–2328. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty948
- 160.** Ji X, Sun W, Lv C, et al. Circular RNAs Regulate Glucose Metabolism in Cancer Cells. *Onco Targets Ther*. 2021;14:4005–4021. DOI: 10.2147/OTT.S316597
- 161.** Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*. 2013;19(2):141–157. DOI: 10.1261/rna.035667.112
- 162.** Ji P, Wu W, Chen S, et al. Expanded expression landscape and prioritization of circular RNAs in mammals. *Cell Rep*. 2019;26(12):3444–3460.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.078
- 163.** Ji X, Sun W, Lv C, Huang J, Zhang H. Circular RNAs Regulate Glucose Metabolism in Cancer Cells. *Onco Targets Ther*. 2021;14:4005–4021. DOI: 10.2147/OTT.S316597
- 164.** Jia GY, Wang DL, Xue MZ, et al. CircRNAFisher: a systematic computational approach for de novo circular RNA identification. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(1):55–63. DOI: 10.1038/s41401-018-0063-1
- 165.** Jia R, Xiao MS, Li Z, et al. Defining an evolutionarily conserved role of GW182 in circular RNA degradation. *Cell Discov*. 2019;5:45. DOI: 10.1038/s41421-019-0113-y
- 166.** Jian X, He H, Zhu J, et al. Hsa_circ_001680 affects the proliferation and migration of CRC and mediates its chemoresistance by regulating BMI1 through miR-340. *Mol Cancer*. 2020;19(1):20. DOI: 10.1186/s12943-020-1134-8
- 167.** Jin C, Dong D, Yang Z, Xia R, Tao S, Piao M. CircMYC regulates glycolysis and cell proliferation in melanoma. *Cell Biochem Biophys*. 2020;78(1):77–88. DOI: 10.1007/s12013-019-00895-0
- 168.** Jin M, Shi C, Yang C, Liu J, Wang W. Upregulated circRNA ARHGAP10 predicts an unfavorable prognosis in NSCLC through regulation of the miR-150-5p/GLUT-1 axis. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;18:219–231. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.016
- 169.** Jin H, Jin X, Zhang H, Huang G. Circular RNA hsa-circ-0016347 promotes proliferation, invasion and metastasis of osteosarcoma cells. *Oncotarget*. 2017;8(15):25571–25581. DOI: 10.18632/oncotarget.16104
- 170.** Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell*. 2002;108(2):153–64. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00625-6
- 171.** Joseph NA, Chiou SH, Lung Z, et al. The role of HGF-MET pathway and CCDC66 circRNA expression in EGFR resistance and epithelial-to-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma cells. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):74. DOI: 10.1186/s13045-018-0557-9
- 172.** Ju Y, Yuan L, Yang Y, Zhao H. CircSLNN: Identifying RBP-Binding Sites on circRNAs via Sequence Labeling Neural Networks. *Front Genet*. 2019;10:1184. DOI: 10.3389/fgene.2019.01184. eCollection 2019
- 173.** Junn E, Lee KW, Jeong BS, et al. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(31):13052–13057. DOI: 10.1073/pnas.0906277106
- 174.** Kai D, Yannian L, Yitian et al. Circular RNA HIPK3 promotes gallbladder cancer cell growth by sponging microRNA-124. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(2):863–869. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.088
- 175.** Karedath T, Ahmed I, Al Ameri W, et al. Silencing of ANKRD12 circRNA induces molecular and functional changes associated with invasive phenotypes. *BMC Cancer*. 2019;19(1):565. DOI: 10.1186/s12885-019-5723-0
- 176.** Kasapi A, Triantafyllopoulou A. Genotoxic stress signalling as a driver of macrophage diversity. *Cell Stress*. 2022;6(3):30–44. DOI: 10.15698/cst2022.03.265
- 177.** Kefas B, Godlewski J, Comeau L, et al. microRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt pathway and is down-regulated in glioblastoma. *Cancer Res*. 2008;68(10):3566–3572. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6639
- 178.** Kelly S, Greenman C, Cook PR, Papanonis A. Exon Skipping Is Correlated with Exon Circularization. *J Mol Biol*. 2015;427(15):2414–2417. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.02.018
- 179.** Kim D, Pertea G, Trapnell C, Pimentel H, et al. TopHat2: accurate alignment of transcriptomes in the presence of insertions, deletions and gene fusions. *Genome Biol*. 2013;14(4):R36. DOI: 10.1186/gb-2013-14-4-r36
- 180.** Kleaveland B, Shi CY, Stefano J, Bartel DP. A Network of Noncoding Regulatory RNAs Acts in the Mammalian Brain. *Cell*. 2018;174(2):350–362.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.022
- 181.** Koh HR, Xing L, Kleiman L, Myong S. Repetitive RNA unwinding by RNA helicase A facilitates RNA annealing. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(13):8556–8564. DOI: 10.1093/nar/gku523
- 182.** Kong R. Circular RNA hsa_circ_0085131 is involved in cisplatin-resistance of non-small-cell lung cancer cells by regulating autophagy. *Cell Biol Int*. 2020;44(9):1945–1956. DOI: 10.1002/cbin.11401
- 183.** Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(5):325–337. DOI: 10.1038/nrc3038
- 184.** Kramer MC, Liang D, Tatomer DC, et al. Combinatorial control of Drosophila circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins. *Genes Dev*. 2015;29(20):2168–2182. DOI: 10.1101/gad.270421.115
- 185.** Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet*. 2019;20(11):675–691. DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7
- 186.** Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *J Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(3):188–206. DOI: 10.1038/s41571-021-00585-y
- 187.** Kumar L, Shamsuzzama, O, Haque R, et al. Circular RNAs: the emerging class of non-coding RNAs and their potential role in human neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*. 2017;54(9):7224–7234. DOI: 10.1007/s12035-016-0213-8
- 188.** Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer. *Front Immunol*. 2021;12:690499. DOI: 10.3389/fimmu.2021.690499
- 189.** Kun-Peng Z, Chun-Lin Z, Jian-Ping H, Lei Z. A novel circulating hsa_circ_0081001 act as a potential biomarker for diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Int J Biol Sci*. 2018;14(11):1513–1520. DOI: 10.7150/ijbs.27523
- 190.** Kun-Peng Z, Xiao-Long M, Chun-Lin Z. Overexpressed circPVT1, a potential new circular RNA biomarker, contributes to doxorubicin and cisplatin resistance of osteosarcoma cells by regulating ABCB1. *Int J Biol Sci*. 2018;14(3):321–330. DOI: 10.7150/ijbs.24360
- 191.** Kun-Peng Z, Xiao-Long M, et al. Screening circular RNA related to chemotherapeutic resistance in osteosarcoma by RNA sequencing. *Epigenomics*. 2018;10(10):1327–1346. DOI: 10.2217/epi-2018-0023
- 192.** Langmead B, Salzberg SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nat Methods*. 2012;9(4):357–359. DOI: 10.1038/nmeth.1923
- 193.** Lasda E, Parker R. Circular RNAs Co-precipitate with extracellular vesicles: a possible mechanism for circRNA clearance. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148407. DOI: 10.1371/journal.pone.0148407

194. Legnini I, Timoteo GD, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 is a Circular RNA that can be translated and functions in myogenesis. *Mol Cell*. 2017;66(1):22–37.e9. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017
195. Li F, Zhang L, Li W, et al. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget*. 2015; 6:6001–6013. DOI: 10.18632/oncotarget.3469
196. Li G, Yang H, Han K, et al. A novel circular RNA, hsa_circ_0046701, promotes carcinogenesis by increasing the expression of miR-142-3p target ITGB8 in glioma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(1):254–261. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.076
197. Li H, Tian L, Li J, et al. The Roles of circRNAs in Intervertebral Disc Degeneration: inflammation, extracellular matrix metabolism, and apoptosis. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2022;2022:9550499. DOI: 10.1155/2022/9550499
198. Li J, Sun D, Pu W, et al. Circular RNAs in Cancer: Biogenesis, Function, and Clinical Significance. *Trends Cancer*. 2020;6(4): 319–336. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.012
199. Li J, Wang J, Chen Z, Chen Y, Jin M. Hsa_circ_0079530 promotes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer. *Gene*. 2018;665:1–5. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.059
200. Li P, Liu C, Yu Z, Wu M. New Insights into Regulatory T Cells: Exosome- and Non-Coding RNA-Mediated Regulation of Homeostasis and Resident Treg Cells. *Front Immunol*. 2016;7:574. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00574
201. Li Q, Pan X, Zhu D, et al. Circular RNA MAT2B promotes glycolysis and malignancy of hepatocellular carcinoma through the miR-338-3p/PKM2 axis under hypoxic stress. *Hepatology*. 2019;70(4):1298–1316. DOI: 10.1002/hep.30671
202. Li Q, Yu J, Mu C. al. Association between the level of ERCC-1 expression and the repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res*. 2000;20(2A):645–652
203. Li L, Bu D, Zhao Y. CircRNAwrap — a flexible pipeline for circRNA identification, transcript prediction, and abundance estimation. *FEBS Lett*. 2019;593(11):1179–1189. DOI: 10.1002/1873-3468.13423
204. Li S, Gu H, Huang Y, et al. Circular RNA 101368/miR-200a axis modulates the migration of hepatocellular carcinoma through HMGB1/RAGE signaling. *Cell Cycle*. 2018;17(19–20):2349–2359. DOI: 10.1080/15384101.2018.1526599
205. Li S, Li Y, Chen B, et al. exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D106–D112. DOI: 10.1093/nar/gkx891
206. Li T, Xian H-C, Dai L, Tang Y-L, Liang X-H. Tip of the Iceberg: Roles of CircRNAs in Cancer Glycolysis. *Onco Targets Ther*. 2021;14: 2379–2395. DOI: 10.2147/OTT.S297140
207. Li X, Chu C, Pei J, Măndoiu I, Wu Y. CircMarker: a fast and accurate algorithm for circular RNA detection. *BMC Genomics*. 2018;19(Suppl 6):S72. DOI: 10.1186/s12864-018-4926-0
208. Li X, Yang B, Ren H, et al. Hsa_circ_0002483 inhibited the progression and enhanced the Taxol sensitivity of non-small cell lung cancer by targeting miR-182-5p. *Cell Death Dis*. 2019;10(12):1–12. DOI: 10.1038/s41419-019-2180-2
209. Li X, Liu CX, Xue W, et al. Coordinated circRNA Biogenesis and Function with NF90/NF110 in Viral Infection. *Mol Cell*. 2017;67(2): 214–227.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.023
210. Li X, Liu Y, Zhang X, Shen J, et al. Circular RNA hsa_circ_0000073 contributes to osteosarcoma cell proliferation, migration, invasion and methotrexate resistance by sponging miR-145-5p and miR-151-3p and upregulating NRAS. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):14157–14173. DOI: 10.18632/aging.103423
211. Li X, Wang J, Zhang C, Lin C, Zhang J. Circular RNA circITGA7 inhibits colorectal cancer growth and metastasis by modulating the Ras pathway and upregulating transcription of its host gene *ITGA7*. *J Pathol*. 2018;246(2):166–179. DOI: 10.1002/path.5125
212. 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. *Biomed Pharmacother*. 2019;112:108611. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108611
213. Li X, Yang B, Ren H, et al. Hsa_circ_0002483 inhibited the progression and enhanced the Taxol sensitivity of non-small cell lung cancer by targeting miR-182–5p. *Cell Death Dis*. 2019;10(12):953. DOI: 10.1038/s41419-019-2180-2
214. Li XX, Xiao L, Chung HK, et al. Interaction between HuR and circPABPN1 Modulates Autophagy in the Intestinal Epithelium by Altering ATG16L1 Translation. *Mol Cell Biol*. 2020;40(6):e00492–19. DOI: 10.1128/MCB.00492-19
215. Li Y, Huang S. Response to circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer. *Cancer Lett*. 2017;388(2017):208–219. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.05.008
216. Li Y, Wan B, Liu L, et al. Circular RNA circMT01 suppresses bladder cancer metastasis by sponging miR-221 and inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;508(4):991–996. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.046
217. Li Y, Zhao J, Yu S, et al. Extracellular Vesicles Long RNA Sequencing Reveals Abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in Human Blood as Potential Biomarkers for Cancer Diagnosis. *Clin Chem*. 2019;65(6):798–808. DOI: 10.1373/clinchem.2018.301291
218. Li Y, Zheng F, Xiao X, et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells. *EMBO Rep*. 2017;18(9):1646–1659. DOI: 10.15252/embr.201643581
219. Li Y, Zheng Q, Bao C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: A promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res*. 2015;25(8):981–984. DOI: 10.1038/cr.2015.82
220. Li Z, Hu Y, Zeng Q, et al. Circular RNA MYLK promotes hepatocellular carcinoma progression by increasing Rab23 expression by sponging miR-362-3p. *Cancer Cell Int*. 2019;19(1):1–11. DOI: 10.1186/s12935-019-0926-7
221. Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*. 2015;22(3):256–264. DOI: 10.1038/nsmb.2959
222. Li Z, Yanfang W, Li J, et al. Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR-338/MAC1/MET pathway in pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2018;432:237–250. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.035
223. Li Z, Zhou Y, Yang G, et al. Using circular RNA SMARCA5 as a potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2019;492:37–44. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.001
224. Liang D, Tatomer DC, Luo Z, et al. The output of protein-coding genes shifts to circular RNAs when the Pre-mRNA processing machinery is limiting. *Mol Cell*. 2017;68(5):940–954.e943. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.034
225. Liang G, Ling Y, Mehrpour M, et al. Autophagy-associated circRNA circCDYL augments autophagy and promotes breast cancer progression. *Mol Cancer*. 2020;19(1):65. DOI: 10.1186/s12943-020-01152-2
226. Liang HF, Zhang XZ, Liu BG, Jia GT, Li WL. Circular RNA circ-ABC10 promotes breast cancer proliferation and progression

- through sponging miR-1271. *Am J Cancer Res.* 2017;7(7):1566–1576. eCollection 2017
- 227.** Liang WC, Wong CW, Liang PP, et al. Translation of the circular RNA circ β -catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. *Genome biology.* 2019;20(1):1–12. DOI: 10.1186/s13059-019-1685-4
- 228.** Liang Y, Song X, Li Y, et al. Targeting the circBMP2/miR-553/USP4 axis as a potent therapeutic approach for breast cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;17:347–361. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.05.005
- 229.** 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. *Oncogene.* 2019;38(42):6850–6866. DOI: 10.1038/s41388-019-0926-z
- 230.** Lidonnici MR, Aprile A, Frittoli MC, et al. Plerixafor and G-CSF combination mobilizes hematopoietic stem and progenitors cells with a distinct transcriptional profile and a reduced *in vivo* homing. *Haematologica.* 2017;102(4):e120–e124. DOI: 10.3324/haematol.2016.154740
- 231.** Lin J, Cai D, Li W, et al. Plasma circular RNA panel acts as a novel diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Clin Biochem.* 2019;74:60–68. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.10.012
- 232.** Lin Y, Yu Y, Lin H, Hsiao K. Oxaliplatin-induced DHX9 phosphorylation promotes oncogenic circular RNA CCDC66 expression and development of chemoresistance. *Cancers.* 2020;12(3):697. DOI: 10.3390/cancers12030697
- 233.** Lindeboom RGH, Supek F, Lehner B. The rules and impact of nonsense-mediated mRNA decay in human cancers. *Nat Genet.* 2016;48(10):1112–1118. DOI: 10.1038/ng.3664
- 234.** Ling Y, Liang G, Liu Q, et al. Circ CDYL2 promotes trastuzumab resistance via sustaining HER2 downstream signaling in breast cancer. *Mol Cancer.* 2022;21(1):8. DOI: 10.1186/s12943-021-01476-7
- 235.** Liu CX, Guo SK, Nan F, et al. RNA circles with minimized immunogenicity as potent PKR inhibitors. *Mol Cell.* 2022;82(2):420–434.e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.11.019
- 236.** Liu F, Zhang J, Qin L, et al. Circular RNA EIF6 (Hsa_circ_0060060) sponges miR-144-3p to promote the cisplatin-resistance of human thyroid carcinoma cells by autophagy regulation. *Aging (Albany NY).* 2018;10(12):3806–3820. DOI: 10.18632/aging.101674
- 237.** Liu J, Kong F, Lou S, Yang D, Gu L. Global identification of circular RNAs in chronic myeloid leukemia reveals hsa_circ_0080145 regulates cell proliferation by sponging miR-29b. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;504(4):660–665. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.154
- 238.** Liu J, Zhang X, Yan M, Li H. Emerging Role of Circular RNAs in Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:663. DOI: 10.3389/fonc.2020.00663
- 239.** Liu M, Wang Q, Shen J, et al. Circbank: a comprehensive database for circRNA with standard nomenclature. *RNA Biol.* 2019;16(7):899–905. DOI: 10.1080/15476286.2019.1600395
- 240.** Liu Y, Chen X, Yao J, Kang J. Circular RNA ACR relieves high glucose-aroused RSC96 cell apoptosis and autophagy via declining microRNA-145-3p. *J Cell Biochem.* 2019. DOI: 10.1002/jcb.29568
- 241.** Liu Y, Li H, Ye X, et al. Hsa_circ_0000231 knockdown inhibits the glycolysis and progression of colorectal cancer cells by regulating miR-502-5p/MYO6 axis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):255. DOI: 10.1186/s12957-020-02033-0
- 242.** Liu Y-Y, Zhang Q, Guo J, et al. The Role of Circular RNAs in the Drug Resistance of Cancers. *Front Oncol.* 2022;05 January. DOI: 10.3389/fonc.2021.790589
- 243.** Liu Z, Yu Y, Huang Z, et al. CircRNA-5692 inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by sponging miR-328-5p to enhance DAB2IP expression. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):900. DOI: 10.1038/s41419-019-2089-9
- 244.** Lykke-Andersen S, Jensen TH. Nonsense-mediated mRNA decay: an intricate machinery that shapes transcriptomes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015;16(11):665–677. DOI: 10.1038/nrm4063
- 245.** Long MY, Chen JW, Zhu Y, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of circRNA_0007694 in papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res.* 2020;12(4):1362–1378. eCollection 2020
- 246.** Long X, Zheng M, Yang Y, et al. circ_ZFR Is Linked to Paclitaxel Resistance in Cervical Cancer via miR-944 Sponging and IL-10 Upregulation. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2022;2022:4807287. DOI: 10.1155/2022/4807287
- 247.** López-Carrasco A, Flores R. Dissecting the secondary structure of the circular RNA of a nuclear viroid *in vivo*: A “naked” rod-like conformation similar but not identical to that observed *in vitro*. *RNA Biol.* 2017;14(8):1046–1054. DOI: 10.1080/15476286.2016.1223005
- 248.** Lu D, Ho ES, Mai H, et al. Identification of blood circular RNAs as potential biomarkers for acute ischemic stroke. *Front Neurosci.* 2020;14:81. DOI: 10.3389/fnins.2020.0008
- 249.** Lu H, Xie X, Wang K, et al. Circular RNA hsa_circ_0096157 contributes to cisplatin resistance by proliferation, cell cycle progression, and suppressing apoptosis of non-small-cell lung carcinoma cells. *Mol Cell Biochem.* 2020;475(1–2):63–77. DOI: 10.1007/s11010-020-03860-1
- 250.** Lukiw WJ. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer’s disease (AD) *Front Genet.* 2013;4:307. DOI: 10.3389/fgene.2013.00307
- 251.** Luo Y, Fu Y, Huang R, et al. CircRNA_101505 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to cisplatin by sponging miR-103 and promotes oxidoreductase domain-containing protein 1 expression. *Cell Death Discov.* 2019;5(1):1–9. DOI: 10.1038/s41420-019-0202-6
- 252.** Ma J, Fang L, Yang Q, et al. Posttranscriptional regulation of AKT by circular RNA angiomin-1 mediates chemoresistance against paclitaxel in breast cancer cells. *Aging.* 2019;11(23):11369–11381. DOI: 10.18632/aging.102535
- 253.** Ma J, Qi G, Li L. A novel serum exosomes-based biomarker hsa_circ_0002130 facilitates osimertinib-resistance in non-small cell lung cancer by sponging miR-498. *Onco Targets Ther.* 2020;13:5293–5307. DOI: 10.2147/OTT.S243214
- 254.** Ma L, Wang Z, Xie M, et al. Silencing of circRACGAP1 sensitizes gastric cancer cells to apatinib via modulating autophagy by targeting miR-3657 and ATG7. *Cell Death Dis.* 2020; 11(3):1–18. DOI: 10.1038/s41419-020-2352-0
- 255.** Maass PG, Glažar P, Memczak S, et al. A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues. *J Mol Med.* 2017;95(11):1179–1189. DOI: 10.1007/s00109-017-1582-1589
- 256.** McMullen M, Karakasis K, Rottapel R, Oza AM. Advances in ovarian cancer, from biology to treatment. *Nat Cancer.* 2021;2:6–8. DOI: 10.1038/s.43018-020-00166-5
- 257.** Mao M, Hu Y, Yang Y, et al. Modeling and predicting the activities of trans-acting splicing factors with machine learning. *Cell Syst.* 2018;7(5):510–520.e514. DOI: 10.1016/j.cels.2018.09.002
- 258.** Mao Y, Xu R. Circular RNA CDR1-AS contributes to pemetrexed and cisplatin chemoresistance through EGFR/PI3K signaling pathway in lung adenocarcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2020;123:109771. DOI: 10.1016/j.biopha.2019

- 259.** Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*. 2013;495(7441):333–338. DOI: 10.1038/nature11928
- 260.** Meng J, Chen S, Han JX, et al. Twist1 regulates vimentin through Cui2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2018;78(15):4150–4162. DOI: 10.1158/0008-5472.can-17-3009
- 261.** Meng L, Liu S, Ding P, Chang S, Sang M. Circular RNA ciRS-7 inhibits autophagy of ESCC cells by functioning as miR-1299 sponge to target EGFR signaling. *J Cell Biochem*. 2020;121(2):1039–1049. DOI: 10.1002/jcb.29339
- 262.** Meng X, Chen Q, Zhang P, Chen M. CircPro: an integrated tool for the identification of circRNAs with protein-coding potential. *Bioinformatics*. 2017;33(20):3314–3316. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx446
- 263.** Mitra A, Pfeifer K, Park KS. Circular RNAs and competing endogenous RNA (ceRNA) networks. *Transl Cancer Res*. 2018;7(Suppl 5):S624. DOI: 10.21037/tcr.2018.05.12
- 264.** Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J*. 2007;274(6):1393–1418. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.05686.x
- 265.** Murphy C, Dickler M. Endocrine resistance in hormone-responsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(8):R337–52. DOI: 10.1530/ERC-16-0121
- 266.** Nigro JM, Cho KR, Fearon ER, et al. Scrambled exons. *Cell*. 1991;64(3):607–613. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90244-s
- 267.** Nisar S, Bhat A.A, Singh M, Karedath T, et al. Insights Into the Role of CircRNAs: Biogenesis, Characterization, Functional, and Clinical Impact in Human Malignancies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:617281. DOI: 10.3389/fcell.2021.617281
- 268.** Nobili S, Lapucci A, Landini I, et al. Role of ATP-binding cassette transporters in cancer initiation and progression. *Semin Cancer Biol*. 2020;60:72–95. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.006
- 269.** Noorlag L, De Vos FY, Kok A, et al. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: a systematic review of preclinical and early clinical studies. *Clin Nutr*. 2019;38(5):1986–1994. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.024
- 270.** Oberbeck N, Pham VC, Webster JD, et al. The RIPK4-IRF6 signalling axis safeguards epidermal differentiation and barrier function. *Nature*. 2019;574(7777):249–253. DOI: 10.1038/s41586-019-1615-3
- 271.** O'Connor JP, Rose CJ, Waterton JC, et al. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2015;21(2):249–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0990
- 272.** Okholm TLH, Nielsen MM, Hamilton MP, et al. Circular RNA expression is abundant and correlated to aggressiveness in early-stage bladder cancer. *NPJ Genom Med*. 2017;2:36. DOI: 10.1038/s41525-017-0038-z
- 273.** Ou R, Mo L, Tang H, et al. circRNA-AKT1 sequesters miR-942-5p to upregulate AKT1 and promote cervical cancer progression. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;20:308–322. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.01.003
- 274.** Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, et al. Translation of CircRNAs. *Mol Cell*. 2017;66(1):9–21.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021
- 275.** Pan B, Qin J, Liu X, et al. Identification of serum exosomal hsa-circ-0004771 as a novel diagnostic biomarker of colorectal cancer. *Front Genet*. 2019;10:1096. DOI: 10.3389/fgene.2019.01096
- 276.** 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 Cell Biochem*. 2018;119(1), 440–446. DOI: 10.1002/jcb.26201
- 277.** Pan Y, Lou J, Wang H, et al. CircBA9.3 supports the survival of leukaemic cells by up-regulating c-ABL1 or BCR-ABL1 protein levels. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;73:38–44. DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.09.002
- 278.** Panda AC, Grammatikakis I, Kim KM, et al. Identification of senescence-associated circular RNAs (SAC-RNAs) reveals senescence suppressor CircPVT1. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(7):4021–4035. DOI: 10.1093/nar/gkw1201
- 279.** Peng L, Chen G, Zhu Z, et al. Circular RNA ZNF609 functions as a competitive endogenous RNA to regulate AKT3 expression by sponging miR-150-5p in Hirschsprung's disease. *Oncotarget*. 2017;8(1):808–818. DOI: 10.18632/oncotarget.13656
- 280.** Peng L, Fang Z, Renauer PA, et al. Multiplexed LNP-mRNA vaccination against pathogenic coronavirus species. *Cell Rep*. 2022;40(5):111160. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111160
- 281.** Pendleton KE, Park S-K, Hunter OV, Bresson SM, Conrad NK. Balance between MAT2A intron detention and splicing is determined cotranscriptionally. *RNA*. 2018;24(6):778–786. DOI: 10.1261/ma.064899.117
- 282.** Pitolli C, Marini A, Sette C, Pagliarini V. Non-Canonical Splicing and Its Implications in Brain Physiology and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2811. DOI: 10.3390/ijms23052811
- 283.** Piwecka M, Glažar P, Hernandez-Miranda LR, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function. *Science*. 2017;357(6357):eaam8526. DOI: 10.1126/science.aam8526
- 284.** Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Cell Biochem*. 2008;104(4):1124–1149
- 285.** Preußner C, Hung LH, Schneider T, et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Ves*. 2018;7(1):1424473. DOI: 10.1080/20013078.2018.1424473
- 286.** Qin M, Liu G, Huo X, et al. Hsa_circ_0001649: a circular RNA and potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomarkers*. 2016;16(1):161–169. DOI: 10.3233/CBM-150552
- 287.** Qiu L, Huang Y, Li Z, et al. Circular RNA profiling identifies circADAMTS13 as a miR-484 sponge which suppresses cell proliferation in hepatocellular carcinoma. *Mol. Oncol*. 2019;13(2):441–455. DOI: 10.1002/1878-0261.12424
- 288.** Qu S, Zhong Y, Shang R, et al. The emerging landscape of circular RNA in life processes. *RNA Biol*. 2017;14(8):992–999. DOI: 10.1080/15476286.2016.1220473
- 289.** Rachner T, Coleman R, Hadji P, Hofbauer L. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):901–910. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30047-0
- 290.** Raz O, Granot G, Pasmanik-Chor M, et al. Profiling and bioinformatics analyses reveal chronic lymphocytic leukemia cells share a unique circular RNA expression pattern. *Exp Hematol*. 2020;85:8–12. DOI: 10.1016/j.exphem.2020.04.001
- 291.** Ren T, Liu C, Hou J, Shan F. Hsa_circ_0043265 suppresses proliferation, metastasis, EMT and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer through miR-25-3p/FOXP2 pathway. *Oncol Targets Ther*. 2020;13:3867–3880. DOI: 10.2147/ott.s235231
- 292.** Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed. *Mol Cell*. 2015;58(5):870–885. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027
- 293.** Rynaldi L, Datta D, Serrat J, et al. Dnmt3a and Dnmt3b Associate with Enhancers to Regulate Human Epidermal Stem Cell Homeostasis. *Cell Stem Cell*. 2016;19(4):491–501. DOI: 10.1016/j.stem.2016.06.020

- 294.** Robey RW, Pluchino KM, Hall MD, et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(7):452–464. DOI: 10.1038/s41568-018-0005-8
- 295.** Robic A, Demars J, Kühn C. In-Depth analysis reveals production of circular RNAs from non-coding sequences. *Cells*. 2020;9(8):1806. DOI: 10.3390/cells9081806
- 296.** Salzman J. Circular RNA expression: Its potential regulation and function. *Trends Genet*. 2016;32(5):309–316. DOI: 10.1016/j.tig.2016.03.002
- 297.** Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One*. 2012;7(2): e30733. DOI: 10.1371/journal.pone.030733
- 298.** 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. *Mol Ther*. 2019;27(9):1638–1652. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.05.011
- 299.** 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. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976; 73(11):3852–3856. DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852
- 300.** Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: an update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur J Med Chem*. 2018;143:515–531
- 301.** Shang J, Chen WM, Liu S, et al. CircPAN3 contributes to drug resistance in acute myeloid leukemia through regulation of autophagy. *Leuk Res*. 2019;85:106198. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.106198
- 302.** Shang J, Chen WM, Wang ZH, et al. CircPAN3 mediates drug resistance in acute myeloid leukemia through the miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP axis. *Exp Hematol*. 2019;70:42–54.e43. DOI: 10.1016/j.exphem.2018.10.011
- 303.** Shang Q, Yang Z, Jia R, Ge S. The novel roles of circRNAs in human cancer. *Mol Cancer*. 2019;18(1):6. DOI: 10.1186/s12943-018-0934-6
- 304.** Shao Y, Li J, Lu R, et al. Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance. *Cancer Med*. 2017;6(6):1173–1180. DOI: 10.1002/cam4.1055
- 305.** Sharma G, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C. CRISPR-Cas9: A preclinical and clinical perspective for the treatment of human diseases. *Mol Ther*. 2021 Feb 3;29(2):571–586. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.09.028.
- 306.** Shi X, Wang B, Feng X, Xu Y, Lu K, Sun M. circRNAs and exosomes: a mysterious frontier for human cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19:384–392. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.023
- 307.** Shi Y, Fang N, Li Y, et al. Circular RNA LPAR3 sponges microRNA-198 to facilitate esophageal cancer migration, invasion, and metastasis. *Cancer Sci*. 2020;111(8):2824–2836. DOI: 10.1111/cas.14511
- 308.** Shukla S, Kavak E, Gregory M, et al. CTCF-promoted RNA polymerase II pausing links DNA methylation to splicing. *Nature*. 2011;479(7371):74–79. DOI: 10.1038/nature10442
- 309.** Srivastava AK, Banerjee A, Cui T, et al. Inhibition of miR-328-3p impairs cancer stem cell function and prevents metastasis in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2019 May 1;79(9):2314–2326. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3668
- 310.** Stefanetti RJ, Voisin S, Russel A, Lamon S. Recent advances in understanding the role of FOXO3. *F1000Res*. 2018;7(F1000 Faculty Rev):1372. DOI: 10.12688/f1000research.15258.1
- 311.** Stoll L, Sobel J, Rodriguez-Trejo A, et al. Circular RNAs as novel regulators of β -cell functions in normal and disease conditions. *Mol Metab*. 2018;9:69–83. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.01.010
- 312.** Song X, Zhang N, Han P, et al. Circular RNA profile in gliomas revealed by identification tool UROBORUS. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(9):e87. DOI: 10.1093/nar/gkw075
- 313.** Starke SE, eJost I, Oliver Roszbach O, et al. Exon circularization requires canonical splice signals. *Cell Rep*. 2015;10(1):103–111. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.002
- 314.** Su C, Zheng X, He Y, et al. Transcriptomic profiling and functional prediction reveal aberrant expression of circular RNAs during osteogenic differentiation in human umbilical cord mesenchymal stromal cells. *Sci Rep*. 2021;11(1):19881. DOI: 10.1038/s41598-021-98470-2
- 315.** Su H, Tao T, Yang Z, et al. Circular RNA cTFRC acts as the sponge of MicroRNA-107 to promote bladder carcinoma progression. *Mol Cancer*. 2019;18(1):27. DOI: 10.1186/s12943-019-0951-0
- 316.** Su M, Xiao Y, Ma J, et al. Circular RNAs in Cancer: emerging functions in hallmarks, stemness, resistance and roles as potential biomarkers. *Mol Cancer*. 2019;18(1):1–17. DOI: 10.1186/s12943-019-1002-6
- 317.** Su Y, Yang W, Jiang N, Shi J, Chen L, Zhong G, et al. Hypoxia-elevated circELP3 contributes to bladder cancer progression and cisplatin resistance. *Int J Biol Sci*. 2019;15:441–52. DOI: 10.7150/ijbs.26826
- 318.** Sui C, Qu W, Lian Y, Feng C, Zhan Y. Hsa_circ_0069094 knockdown inhibits cell proliferation, migration, invasion and glycolysis, while induces cell apoptosis by miR-661/HMGA1 axis in breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2021;32(8):829–841. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001076
- 319.** Sun H, Tang W, Rong D, et al. Hsa_circ_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma. *Cancer Biomark*. 2018;21(2):299–306. DOI: 10.3233/cbm-170379
- 320.** Szabo L, Morey R, Palpant NJ, et al. Statistically based splicing detection reveals neural enrichment and tissue-specific induction of circular RNA during human fetal development. *Genom Biol*. 2015;16(1):1–26. DOI: 10.1186/s13059-015-0690-5
- 321.** Taïbi F, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, Metzinger L. miR-223: An inflammatory oncomiR enters the cardiovascular field. *Biochim. Biophys Acta*. 2014;1842(7):1001–1009. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.03.005
- 322.** Tang H, Huang X, Wang J, et al. circKIF4A acts as a prognostic factor and mediator to regulate the progression of triple-negative breast cancer. *Mol Cancer*. 2019;18(1):1–9. DOI: 10.1186/s12943-019-0946-x
- 323.** Tang Q, Chen Z, Zhao L, Xu H. Circular RNA hsa_circ_0000515 acts as a miR-326 sponge to promote cervical cancer progression through up-regulation of ELK1. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(22):9982–9999. DOI: 10.18632/aging.102356
- 324.** Tatomer DC, Wilusz JE. An uncharted journey for ribosomes: circumnavigating circular RNAs to produce proteins. *Mol Cell*. 2017;66(1):1–2. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.03.011
- 325.** Taulli R, Loretelli C, Pandolfi PP, et al. From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: A tale of cross-talk and competition. *Nat Struct Mol Biol*. 2013;20(5):541–3. DOI: 10.1038/nsmb.2580
- 326.** Tian L, Cao J, Jiao H, et al. circRASSF2 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-302b-3p/IGF-1R axis. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(9):1053–1066. DOI: 10.1042/CS20190110
- 327.** Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(9):671–684. DOI: 10.1038/nrd3504
- 328.** van Rossum D, Verheijen BM, Pasterkamp RJ. Circular RNAs: Novel Regulators of Neuronal Development. *Front Mol Neurosci*. 2016;9:74. DOI: 10.3389/fnmol.2016.00074

- 329.** Verduci L, Ferraiuolo M, Sacconi A, et al. The oncogenic role of circPVT1 in head and neck squamous cell carcinoma is mediated through the mutant p53/YAP/TEAD transcription-competent complex. *Genome Biol.* 2017;18(1):237. DOI: 10.1186/s13059-017-1368-y
- 330.** Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, et al. The landscape of Circular RNA in cancer. *Cell.* 2019;176(4):869–881.e813. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.021
- 331.** Wan B, Hu H, Wang R, et al. Therapeutic potential of circular RNAs in osteosarcoma. *Front Oncol.* 2020;10:370. DOI: 10.3389/fonc.2020.00370
- 332.** Wan J, Liu Y, Long F, et al. circPVT1 promotes osteosarcoma glycolysis and metastasis by sponging miR-423-5p to activate Wnt5a/Ror2 signaling. *Cancer Science.* 2021;112(5):1707–1722. DOI: 10.1111/cas.14787
- 333.** Wang C, Tan S, Li J, et al. CircRNAs in lung cancer — Biogenesis, function and clinical implication. *Cancer Lett.* 2020;492:106–115. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.08.013
- 334.** Wang J, Zhang Y, Liu L, et al. Circular RNAs: new biomarkers of chemoresistance in cancer. *Cancer Biol Med.* 2021;18(2):421–36. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0312
- 335.** Wang K, Gan TY, Li N, et al. Circular RNA mediates cardiomyocyte death via miRNA-dependent upregulation of MTP18 expression. *Cell Death Differ.* 2017;24(6):1111–1120. DOI: 10.1038/cdd.2017.61
- 336.** Wang K, Singh D, Zeng Z, et al. MapSplice: accurate mapping of RNA-seq reads for splice junction discovery. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(18):e178. DOI: 10.1093/nar/gkq622
- 337.** Wang L, Zhou Y, Jiang L, et al. CircWAC induces chemotherapeutic resistance in triple-negative breast cancer by targeting miR-142, upregulating WWP1 and activating the PI3K/AKT pathway. *Mol Cancer.* 2021;20(1):43. DOI: 10.1186/s12943-021-01332-8
- 338.** Wang M, Yu F, Wu W, et al. Circular RNAs: A novel type of non-coding RNA and their potential implications in antiviral immunity. *Intern. J Biol Sci.* 13(12):1497–1506. DOI: 10.7150/ijbs.22531
- 339.** Wang S, Zhang Y, Cai Q, et al. Circular RNA FOXP1 promotes tumor progression and Warburg effect in gallbladder cancer by regulating PKLR expression. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1–15. DOI: 10.1186/s12943-019-1078-z
- 340.** Wang X, Zhang C, Wu Z, et al. CircBTK inhibits DNA demethylation and activation of AKT signaling pathway via miR-29b in peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther.* 2018;20(1):1–10. DOI: 10.1186/s13075-018-1618-8
- 341.** Wang, X, Fang L. Advances in circular RNAs and their roles in breast Cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):1–12. DOI: 10.1186/s13046-018-0870-8
- 342.** Wang X, Zhang H, Yang H, et al. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(3):539–555. DOI: 10.1002/1878-0261.12629
- 343.** Wang Y, Gao Y, Zhang H, et al. Genome-wide profiling of circular RNAs in the rapidly growing shoots of Moso bamboo (*Phyllostachys edulis*) *Plant Cell Physiol.* 2019;60(6):1354–1373. DOI: 10.1093/pcp/pcz043
- 344.** Wang Y, Li Z, Xu S, Guo J. Novel potential tumor biomarkers: Circular RNAs and exosomal circular RNAs in gastrointestinal malignancies. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(7):e23359. DOI: 10.1002/jcla.23359
- 345.** Wang Y, Yang M, Wei S, et al. Identification of circular RNAs and their targets in leaves of *Triticum aestivum* L. under dehydration stress. *Front Plant Sci.* 2017;7:2024. DOI: 10.3389/fpls.2016.02024
- 346.** 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. *Hepatology.* 2020;71(1):130–147. DOI: 10.1002/hep.30795
- 347.** Wei Y, Zhang Y, Meng Q, Cui L, Xu C. Hypoxia-induced circular RNA has_circRNA_403658 promotes bladder cancer cell growth through activation of LDHA. *Am J Transl Res.* 2019;11(11):6838–6849
- 348.** Weng W, Wei Q, Toden S, Yoshida K. Circular RNA ciRS-7-A Promising Prognostic Biomarker and a Potential Therapeutic Target in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3918–3928. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2541
- 349.** Wesselhoeft RA, Kowalski PS, Anderson DG. Engineering circular RNA for potent and stable translation in eukaryotic cells. *Nat Commun.* 2018;9(1):1–10. DOI: 10.1038/s41467-018-05096-6
- 350.** Westholm JO, Miura P, Olson S, et al. Genome-wide analysis of drosophila circular RNAs reveals their structural and sequence properties and age-dependent neural accumulation. *Cell Rep.* 2014;9(5):1966–1980. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.062
- 351.** Wu DM, Wen X, Han XR, et al. Role of circular RNA DLEU2 in human acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol.* 2018;38(20):e00259–18. DOI: 10.1128/MCB.00259-18
- 352.** Wu F, Sun G, Zheng W, et al. circCOR01C promotes the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by enhancing the expression of PD-L1 through NF- κ B pathway. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(12):e24003. DOI: 10.1002/jcla.24003
- 353.** Wu G, Sun Y, Xiang Z, et al. Preclinical study using circular RNA 17 and microRNA 181c-5p to suppress the enzalutamide-resistant prostate cancer progression. *Cell Death Dis.* 2019;10(2):37. DOI: 10.1038/s41419-018-1048-1
- 354.** Wu Q, Li P, Wu M, Liu Q. Deregulation of Circular RNAs in Cancer From the Perspectives of Aberrant Biogenesis, Transport and Removal. *Front Genet.* 2019;10:16. DOI: 10.3389/fgene.2019.00016
- 355.** Wu R, Yun Q, Zhang J, et al. Knockdown of circular RNA tousel-like kinase 1 relieves ischemic stroke in middle cerebral artery occlusion mice and oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced N2a cell damage. *Bioengineered.* 2022;13(2):3434–3449. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024684
- 356.** Wu Z, Sun H, Li J, Jin H. Circular RNAs in leukemia. *Aging (Albany NY).* 2019;11(13):4757–4771. DOI: 10.18632/aging.102091
- 357.** Xia B, Zhao Z, Wu Y, et al. Circular RNA circTNPO3 regulates paclitaxel resistance of ovarian cancer cells by miR-1299/NEK2 signaling pathway. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;21:780–791. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.06.002
- 358.** Xia P, Wang S, Ye B, et al. A circular RNA protects dormant hematopoietic stem cells from DNA sensor cGAS-mediated exhaustion. *Immunity.* 2018;48(4):688–701.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.016
- 359.** Xia S, Feng J, Chen K, et al. CSCD: база данных для специфичных к раку циркулярных РНК. *Nucleic Acids Res.* 2018;46:D925–D929.
- 360.** Xia S, Feng J, Lei L, et al. Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes. *Briefings in bioinformatics.* 2017;18(6):984–992. DOI: 10.1093/bib/bbw081
- 361.** Xia W, Qiu M, Chen R, et al. Circular RNA has_circ_0067934 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and promoted proliferation. *Sci Rep.* 2016;6(1):1–9.

- 362.** Xia X, Li X, Li F, et al. A novel tumor suppressor protein encoded by circular AKT3 RNA inhibits glioblastoma tumorigenicity by competing with active phosphoinositide-dependent Kinase-1. *Mol Cancer*. 2019;18(1):1–16. DOI: 10.1186/s12943-019-1056-5
- 363.** Xiang Z, Xu C, Wu G, Liu B, Wu D. CircRNA-UCK2 Increased TET1 inhibits proliferation and invasion of prostate cancer cells via sponge MiRNA-767–5p. *Open Med (Wars)*. 2019;14:833–842. DOI: 10.1515/med-2019-0097
- 364.** Xiong W, Ai YQ, Li YF, et al. Microarray analysis of circular RNA expression profile associated with 5-fluorouracil-based chemoradiation resistance in colorectal cancer cells. *Biomed Res Int*. 2017; ID8421614. DOI: 10.1155/2017/8421614
- 365.** Xiong Y, Lei QY, Zhao S, Guan KL. Regulation of glycolysis and gluconeogenesis by acetylation of PKM and PEPCK. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2011;76:285–289. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.010942
- 366.** Xu G, Chen Y, Fu M, et al. Circular RNA CCDC66 promotes gastric cancer progression by regulating c-Myc and TGF- β signaling pathways. *J Cancer*. 2020;11(10):2759–2768. DOI: 10.7150/jca.37718
- 367.** Xu H, Guo S, Li W, Yu P. The circular RNA *Cdr1as*, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells. *Sci Rep*. 2015;5:12453. DOI: 10.1038/srep12453
- 368.** Xu QY, Xie MJ, Huang J, Wang ZW. Effect of circ MTHFD2 on resistance to pemetrexed in gastric cancer through regulating expression of miR-124. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(23):10290–10299. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19667
- 369.** Xu H, Zhang Y, Qi L, et al. NFIX circular RNA promotes glioma progression by regulating miR-34a–5p via notch signaling pathway. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:225. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00225
- 370.** Xu Y, Yao Y, Leng K, et al. Increased expression of circular RNA circ_0005230 indicates dismal prognosis in breast cancer and regulates cell proliferation and invasion via miR-618/CBX8 signal pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(4):1710–1722. DOI: 10.1159/000495675
- 371.** Xu Y, Yu J, Huang Z, et al. Circular RNA hsa_circ_0000326 acts as a miR-338–3p sponge to facilitate lung adenocarcinoma progression. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):1–14. DOI: 10.1186/s13046-020-01556-4
- 372.** Xu Z, Li P, Fan L, Wu M. The Potential Role of circRNA in Tumor Immunity Regulation and Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;9:9. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00009
- 373.** Yan B, Zhang W, Mao XW, Jiang LY. Circular RNA ciRS-7 correlates with advance disease and poor prognosis, and its down-regulation inhibits cells proliferation while induces cells apoptosis in non-small cell lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(24):8712–8721. DOI: 10.26355/eurrev_201812_16636
- 374.** Yan L, Liu G, Cao H, et al. Hsa_circ_0035483 sponges hsa-miR-335 to promote the gemcitabine-resistance of human renal cancer cells by autophagy regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;519(1):172–178. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.08.093
- 375.** Yang C, Sudderth J, Dang T, et al. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. *Cancer Res*. 2009;69(20):7986–7993. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2266
- 376.** Yang F, Liu DY, Guo JT, et al. Circular RNA circ-LDLRAD3 as a biomarker in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8345–8354. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8345
- 377.** Yang H, Li X, Meng Q, et al. CircPTK2 (hsa_circ_0005273) as a novel therapeutic target for metastatic colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2020.19(1):1–15. DOI: 10.1186/s12943-020-1139-3
- 378.** Yang P, Yun K, Zhang R, et al. CircRNA circ-ATAD1 is downregulated in endometrial cancer and suppresses cell invasion and migration by downregulating miR-10a through methylation. *Mamm Genome*. 2021;32(6):488–494. DOI: 10.1007/s00335-021-09899-9
- 379.** Yang R, Wang RC. Research Techniques Made Simple: Studying Circular RNA in Skin Diseases. *J Invest Dermatol*. 2021;141(10):2313–2319.e1. DOI: 10.1016/j.jid.2021.07.156
- 380.** Yang X, Liu L, Zou H, et al. circZFR promotes cell proliferation and migration by regulating miR-511/AKT1 axis in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2019;51(10):1446–1455. DOI: 10.1016/j.dld.2019.04.012
- 381.** Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N⁶-methyladenosine. *Cell Res*. 2017;27(5):626–641. DOI: 10.1038/cr.2017.31
- 382.** Yang Y, Gao X, Zhang M, et al. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(3):304–315. DOI: 10.1093/jnci/djx166
- 383.** Yang Y, Wang Z. IRES-mediated cap-independent translation, a path leading to hidden proteome. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(10):911–919. DOI: 10.1093/jmcb/mjz091
- 384.** Yang W, Gong P, Yang Y, et al. Circ-ABC10 contributes to paclitaxel resistance in breast cancer through let-7a–5p/DUSP7 axis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021;36(4):347–359. DOI: 10.1089/cbr.2020.3578
- 385.** 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 Cell Mol Med*. 2019;23(5):3166–3177. DOI: 10.1111/jcmm.14171
- 386.** Yang Y, Gao X, Zhang M, et al. Novel Role of FBXW7 Circular RNA in Repressing Glioma Tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(3):304–15. DOI: 10.1093/jnci/djx166
- 387.** Yang Z, Xie L, Han L, et al. Circular RNAs: regulators of cancer-related signaling pathways and potential diagnostic biomarkers for human cancers. *Theranostics*. 2017;7(12):3106–3117. DOI: 10.7150/thno.19016
- 388.** Yang Z, He T, Chen Q. The Roles of CircRNAs in Regulating Muscle Development of Livestock Animals. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:619329. DOI: 10.3389/fcell.2021.619329
- 389.** Yang ZG, Awan F.M, Du WW, et al. The Circular RNA Interacts with STAT3, Increasing Its Nuclear Translocation and Wound Repair by Modulating Dnmt3a and miR-17 Function. *Mol Ther*. 2017;25(9):2062–2074. DOI: 10.1016/j.jmthe.2017.05.022
- 390.** Yao D, Zhang L, Zheng M, et al. Circ2Disease: a manually curated database of experimentally validated circRNAs in human disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–6. DOI: 10.1038/s41598-018-29360-3
- 391.** Yao W, Guo P, Mu Q, Wang Y. Exosome-derived circ-PVT1 contributes to cisplatin resistance by regulating autophagy, invasion, and apoptosis via miR-30a–5p/YAP1 axis in gastric cancer cells. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021;36(4):347–359. DOI: 10.1089/cbr.2020.3578
- 392.** Ye CY, Chen L, Liu C, Zhu QH, Fan L. Widespread noncoding circular RNAs in plants. *New Phytol*. 2015;208(1):88–95. DOI: 10.1111/nph.13585
- 393.** Ye J, Li J, Zhao P. Roles of ncRNAs as ceRNAs in Gastric Cancer. *Genes (Basel)*. 2021;12(7):1036. DOI: 10.3390/genes12071036
- 394.** Ye Q, Qi C, Xi M, Ye G. Circular RNA hsa_circ_0001874 is an indicator for gastric cancer. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(7):e23851. DOI: 10.1002/jcla.23851
- 395.** Ye Y, Zhao L, Li Q, et al. circ_0007385 served as competing endogenous RNA for miR-519d–3p to suppress malignant behaviors and cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells. *Thorac Cancer*. 2020;11(8):2196–2208. DOI: 10.1111/1759-7714.13527

- 396.** Yi YY, Yi J, Zhu X, et al. Circular RNA of vimentin expression as a valuable predictor for acute myeloid leukemia development and prognosis. *J. Cell Physiol.* 2019;234(4):3711–3719. DOI: 10.1002/jcp.27145
- 397.** Yin H, Cui X. Knockdown of circHIPK3 facilitates temozolomide sensitivity in glioma by regulating cellular behaviors through miR-524-5p/KIF2A-mediated PI3K/AKT pathway. *Cancer Biother Radiopharm.* 2021;36(7):556–567. DOI: 10.1089/cbr.2020.3575
- 398.** You X, Vlatkovic I, Babic A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity. *Nat Neurosci.* 2015;18(4):603–610. DOI: 10.1038/nn.3975
- 399.** Yu DD, Wu Y, Shen HY, et al. Exosomes in development, metastasis and drug resistance of breast cancer. *Cancer Sci.* 2015;106(8):959–64. DOI: 10.1111/cas.12715
- 400.** Yu J, Ding WB, Wang MC, et al. Plasma circular RNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A large-scale, multicenter study. *Int J Cancer.* 2020;146(6):1754–1763. DOI: 10.1002/ijc.32647
- 401.** Yu W, Peng W, Sha H, Li J. Hsa_circ_0003998 promotes chemoresistance via modulation of miR-326 in lung adenocarcinoma cells. *Oncol Res.* 2019;27(5):623–628. DOI: 10.3727/096504018X15420734828058
- 402.** Yuan G, Zhao Y, Wu D, Gao C. Mir-150 up-regulates Glut1 and increases glycolysis in osteosarcoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(4):1127–1131
- 403.** Yuan W, Zhou R, Wang J, et al. Circular RNA Cdr1as sensitizes bladder cancer to cisplatin by upregulating APAF1 expression through miR-1270 inhibition. *Mol Oncol.* 2019;13(7):1559–1576. DOI: 10.1002/1878-0261.12523
- 404.** Zahra K, Dey T, Ashish MSP, Pandey U. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis. *Front Oncol.* 2020;10:159. DOI: 10.3389/fonc.2020.00159
- 405.** Zang H, Li Y, Zhang X, Huang G. Circ-RNF111 contributes to paclitaxel resistance in breast cancer by elevating E2F3 expression via miR-140-5p. *Thorac Cancer.* 2020;11(7):1891–903. DOI: 10.1111/1759-7714.13475
- 406.** Zeng Y, Du WW, Wu Y, et al. Circular RNA Binds To and Activates AKT Phosphorylation and Nuclear Localization Reducing Apoptosis and Enhancing Cardiac Repair. *Theranostics.* 2017;7(16):3842–3855. DOI: 10.7150/thno.19764
- 407.** Zhang M, Bai X, Zeng X, et al. circRNA-miRNA-mRNA in breast cancer. *Clin Chim Acta.* 2021;523:120–130. DOI: 10.1016/j.cca.2021.09.013
- 408.** Zhang H, Yan J, Lang X, Zhuang Y. Expression of circ_001569 is upregulated in osteosarcoma and promotes cell proliferation and cisplatin resistance by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5856–62. DOI: 10.3892/ol.2018.9410
- 409.** Zhang J, Hou L, Zuo Z, et al. Comprehensive profiling of circular RNAs with nanopore sequencing and CIRI-long. *Nat Biotechnol.* 2021;39(7):836–845. DOI: 10.1038/s41587-021-00842-6
- 410.** Zhang L, Zhou Q, Qiu Q, et al. CircPLEKHM3 acts as a tumor suppressor through regulation of the miR-9/BRCA1/DNAJB6/KLF4/AKT1 axis in ovarian cancer. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1–19. DOI: 10.1186/s12943-019-1080-5
- 411.** Zhang M, Huang N, Yang X, et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene.* 2018;37(13):1805–1814. DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9
- 412.** Zhang M, Zhao K, Xu X, et al. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma. *Nat Commun.* 2018;9(1):4475. DOI: 10.1038/s41467-018-06862-2
- 413.** Zhang MY, Guo BH. Comprehensive analysis of competitive endogenous RNA network in colorectal cancer. *Transl Cancer Res.* 2020;9(7):4306–4316. DOI: 10.21037/tcr-19-2973
- 414.** Zhang PF, Pei X, Li KS, et al. Circular RNA circFGFR1 promotes progression and anti-PD-1 resistance by sponging miR-381-3p in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer.* 2019;18(1):179. DOI: 10.1186/s12943-019-1111-2
- 415.** Zhang P, Xu J, Zhao J, et al. Silencing of hsa_circ_0007534 suppresses proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(1):118–126
- 416.** Zhang S, Cheng J, Quan C, et al. circCELSR1 (hsa_circ_0063809) contributes to paclitaxel resistance of ovarian cancer cells by regulating FOXR2 expression via miR-1252. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;19:718–730. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.005
- 417.** Zhang X, Wang S, Wang H, et al. Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1–24. DOI: 10.1186/s12943-018-0935-5
- 418.** Zhang XL, Xu LL, Wang F. Hsa_circ_0020397 regulates colorectal cancer cell viability, apoptosis and invasion by promoting the expression of the miR-138 targets TERT and PD-L1. *Cell Biol Int.* 2017;41(9):1056–1064. DOI: 10.1002/cbin.10826
- 419.** Zhang X, Xu Y, Qian Z, et al. CircRNA_104075 stimulates YAP-dependent tumorigenesis through the regulation of HNF4a and may serve as a diagnostic marker in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2018;9(11):1–14. DOI: 10.1038/s41419-018-1132-6
- 420.** Zhang X, Yang D, Wei Y. Overexpressed CDR1as functions as an oncogene to promote the tumor progression via miR-7 in non-small-cell lung cancer. *Oncol Targets Ther.* 2018;11:3979–3987. DOI: 10.2147/ott.s158316
- 421.** Zhang X-L, Xu L-L, Wang F. Hsa_circ_0020397 regulates colorectal cancer cell viability, apoptosis and invasion by promoting the expression of the miR-138 targets TERT and PD-L1. *Cell Biol Int.* 2017;41(9):1056–1064. DOI: 10.1002/cbin.10826
- 422.** Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell.* 2014;159(1):134–147. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001
- 423.** Zhang Z, Yu X, Zhou B, et al. Circular RNA circ_0026359 enhances cisplatin resistance in gastric cancer via targeting miR-1200/POLD4 pathway. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5103272. DOI: 10.1155/2020/5103272
- 424.** Zhang Y, Zhang X-O, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell.* 2013;51(6):792–806. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017
- 425.** Zhang Y, Liu Q, Liao Q. CircHIPK3: a promising cancer-related circular RNA. *Am J Transl Res.* 2020;12(10):6694–6704.eCollection 2020
- 426.** Zhang ZJ, Zhang YH, Qin XJ, Wang YX, Fu J. Circular-RNA circDENND4C facilitates proliferation, migration and glycolysis of colorectal cancer cells through miR-760/GLUT1 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2387–2400. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20506
- 427.** Zhao X, Cai Y, Xu J. Circular RNAs: biogenesis, mechanism, and function in human cancers. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3926. DOI: 10.3390/ijms20163926

- 428.** Zhao X, Wang Y, Yu Q, et al. Circular RNAs in gastrointestinal cancer: Current knowledge, biomarkers and targeted therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(5):1611–1632. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4731
- 429.** Zhao W, Cheng Y, Zhang C, et al. Genome-wide identification and characterization of circular RNAs by high throughput sequencing in soybean. *Sci Rep.* 2017;7(1):5636. DOI: 10.1038/s41598-017-05922-9
- 430.** Zhao X, Dai D, Li X, et al. A polymorphism within the mismatch repair gene predicts prognosis and adjuvant chemotherapy benefit in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2019;22(6):1121–1129. DOI: 10.1007/s10120-019-00962-8
- 431.** Zhao Z, Ji M, Wang Q, He N, Li Y. Circular RNA Cdr1as up-regulates SCA1 to suppress cisplatin resistance in ovarian cancer via miR-1270 suppression. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;18:24–33. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.07.012
- 432.** Zheng F, Xu R. CircPVT1 contributes to chemotherapy resistance of lung adenocarcinoma through miR-145-5p/ABCC1 axis. *Biomed Pharmacother.* 2020;124:109828. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109828
- 433.** Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs. *Nat Commun.* 2016;7:11215. DOI: 10.1038/ncomms11215
- 434.** Zheng X, Chen L, Zhou Y, et al. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Mol Cancer.* 2019;18(1):47. DOI: 10.1186/s12943-019-1010-6
- 435.** Zheng Y, Ji P, Chen S, Hou L, Zhao F. Reconstruction of full-length circular RNAs enables isoform-level quantification. *Genome Med.* 2019;11(1):1–20. DOI: 10.1186/s13073-019-0614-1
- 436.** 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. *Sci Rep.* 2016;6:30919. DOI: 10.1038/srep30919
- 437.** Zhou C, Molinie, B, Daneshvar K, et al. Genome-wide maps of m6A circRNAs identify widespread and cell-type-specific methylation patterns that are distinct from mRNAs. *Cell Rep.* 2017;20(9):2262–2276. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.027
- 438.** Zhou J, Zhang S, Chen Z, et al. CircRNA-ENO1 promoted glycolysis and tumor progression in lung adenocarcinoma through upregulating its host gene ENO1. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):1–12. DOI: 10.1038/s41419-019-2127-7
- 439.** Zhou LH, Yang YC, Zhang RY, et al. CircRNA_0023642 promotes migration and invasion of gastric cancer cells by regulating EMT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(8):2297–2303. DOI: 10.26355/eurrev_201804_14818
- 440.** Zhou LY, Zhai M, Huang Y, et al. The circular RNA ACR attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via modulation of the Pink1/FAM65B pathway. *Cell Death Differ.* 2019;26(7):1299–1315. DOI: 10.1038/s41418-018-0206-4
- 441.** Zhou J, Zhang S, Chen Z, et al. CircRNA-ENO1 promoted glycolysis and tumor progression in lung adenocarcinoma through upregulating its host gene ENO1. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):885. DOI: 10.1038/s41419-019-2127-7
- 442.** 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. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;508(2):527–535. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.157
- 443.** Zhou ZB, Niu YL, Huang GX, et al. Silencing of circRNA.2837 Plays a Protective Role in Sciatic Nerve Injury by Sponging the miR-34 Family via Regulating Neuronal Autophagy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2018;12:718–729. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.07.011
- 444.** Zhu KP, Zhang CL, Ma XL, et al. Analyzing the interactions of mRNAs and ncRNAs to predict competing endogenous RNA networks in osteosarcoma chemo-resistance. *Mol Ther.* 2019;27(3):518–530. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.01.001
- 445.** Zhu X, Wang X, Wei S, et al. hsa_circ_0013958: a circular RNA and potential novel biomarker for lung adenocarcinoma. *FEBS J.* 2017;284(14):2170–2182. DOI: 10.1111/febs.14132
- 446.** Zong ZH, Du YP, Guan X, Chen S, Zhao Y. CircWHSC1 promotes ovarian cancer progression by regulating MUC1 and hTERT through sponging miR-145 and miR-1182. *Clin Cancer Res.* 2019;38:437. DOI: 10.1186/s13046-019-1437-z

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук, заведующий лабораторным отделом Центра крови и тканей; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Алексей Борисович Чухловин, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией трансплантологии; eLibrary SPIN: 3050-7030; e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Vladimir I. Vashchenko**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Biochemistry, Centre of Blood and Tissues; address: 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru.

Alexey B. Chuklovin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Transplantology; eLibrary SPIN: 3050-7030; e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru