



环状RNA参与鼻咽癌发生发展*

左思程^{1,2)**} 王丹^{2)**} 莫勇真^{2,3)} 刘宇航²⁾ 蔡姣迪¹⁾ 郭灿²⁾ 熊芳^{2,3)} 陈国群^{1)***}⁽¹⁾ 长沙市第四医院病理科, 长沙 410006; ⁽²⁾ 中南大学肿瘤研究所, 国家卫健委癌变原理重点实验室, 长沙 410078;⁽³⁾ 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 长沙 410078)

摘要 环状RNA (circular RNA, circRNA) 是一种具有共价闭环结构的非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA), 因其具有高稳定性、进化保守性和组织表达特异性的特点, 越来越受到人们的关注。现有研究表明, circRNA参与恶性肿瘤等多种疾病的发生发展过程。鼻咽癌是一种起源于鼻咽上皮的恶性肿瘤, 在中国华南和东南亚地区高发, 发病与EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染密切相关。目前放疗和化疗是鼻咽癌治疗的主要手段, 复发和远处转移是鼻咽癌患者死亡的主要原因。近年研究表明, circRNA作为基因表达调节因子, 在鼻咽癌发生发展过程中发挥着重要的作用, 影响着鼻咽癌的进展。本文主要综述了鼻咽癌中表达异常的circRNA, 包括EB病毒编码的circRNA, 在鼻咽癌发生发展中的研究现状, 探讨了circRNA作为鼻咽癌患者治疗的潜在靶点以及诊断和预后标志物的可能性。

关键词 鼻咽癌, 环状RNA, EB病毒, 发病机制, 生物标记物**中图分类号** Q53, R5**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0110

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 起源于鼻咽上皮, 在东南亚、北非、中东和阿拉斯加等地区发病率高^[1]。由于鼻咽癌的早期症状不明显或不特异, 大多数患者在诊断时已发生颈部淋巴结转移^[2]。遗传易感性和环境因素 (包括EB病毒感染) 是鼻咽癌的主要病因^[3]。目前放疗联合化疗是局部晚期鼻咽癌的主要治疗策略^[4]。然而, 许多鼻咽癌患者在治疗后几年内仍然会发生复发和转移, 导致鼻咽癌患者死亡。因此, 进一步系统和深入探索鼻咽癌发生发展相关的分子机制, 以开发更有效的治疗方案至关重要^[5-6]。

鼻咽癌的发生发展过程中存在大量蛋白质编码基因以及非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[7]的表达改变。非编码RNA可分为微小RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 以及环状RNA (circular RNA, circRNA) 等^[8-9]。非编码RNA尽管不翻译蛋白质, 但在基因表达调控中起着关键作用^[10], 因而在调节细胞增殖、分化和凋亡等细胞生物学过程, 以及多种疾病发生发展中起着重要作用^[11]。circRNA是前体RNA剪接加工过程中部分

序列3'端和5'端反向拼接形成的一类闭合环状结构RNA^[12-13], 由于其无游离的5'和3'尾端, 因此在细胞内不易被RNA酶降解, 比线性RNA更稳定。随着近年来高通量测序技术的发展, 越来越多circRNA被发现, 目前在各种人类细胞类型的转录组中鉴定出超过300 000种circRNA^[14]。此外, 部分病毒也可以编码circRNA, 例如, EBV已被证实可以编码6种circRNA^[15]。这些circRNA作为竞争性内源RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 竞争性结合细胞内miRNA, 或与细胞内蛋白质相互作用, 或指导小肽翻译, 参与细胞内基因表达调控和信号转导, 参与肿瘤发生和进展^[16-18]。本文主要综述了鼻咽癌中差异表达的circRNA, 包括EBV编码的circRNA, 在鼻咽癌发生发展过程中的研究现状, 并探讨了这些circRNA作为鼻咽癌潜在治疗靶点以及诊断和预后分子标志物的前景。

* 湖南省卫生健康委重点资助课题 (202201043273) 和长沙市自然科学基金 (kq2202023) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0731-88942037, E-mail: 1420900255@qq.com

收稿日期: 2023-03-30, 接受日期: 2023-06-21

1 circRNA的生物合成机制与生物学功能

基因组 circRNA 大致分为三种类型：仅包含外显子的外显子 circRNA (exonic circular RNA, ecircRNA)、仅包含内含子的内含子 circRNA (circular intronic RNA, ciRNA), 以及同时包含外显子和内含子的外显子-内含子 circRNA (exon-intron circular RNA, EIciRNA)^[19]。目前发现 circRNA 典型的形成方式 (图 1) 有：a. 套索驱动

的环化, pre-mRNA 被剪接时, 下游外显子的 3' 剪接受体和上游 5' 剪接供体之间形成反向共价连接的套索结构, 进一步剪接去除内含子形成 ecircRNA; b. 由内含子配对驱动并由顺式作用调节元件介导的环化, 包括反向互补序列 (Alu 重复序列), 其促进侧翼内含子直接发生碱基配对形成 EIciRNA, 进一步剪接去除内含子形成 ecircRNA; c. 反式作用因子驱动

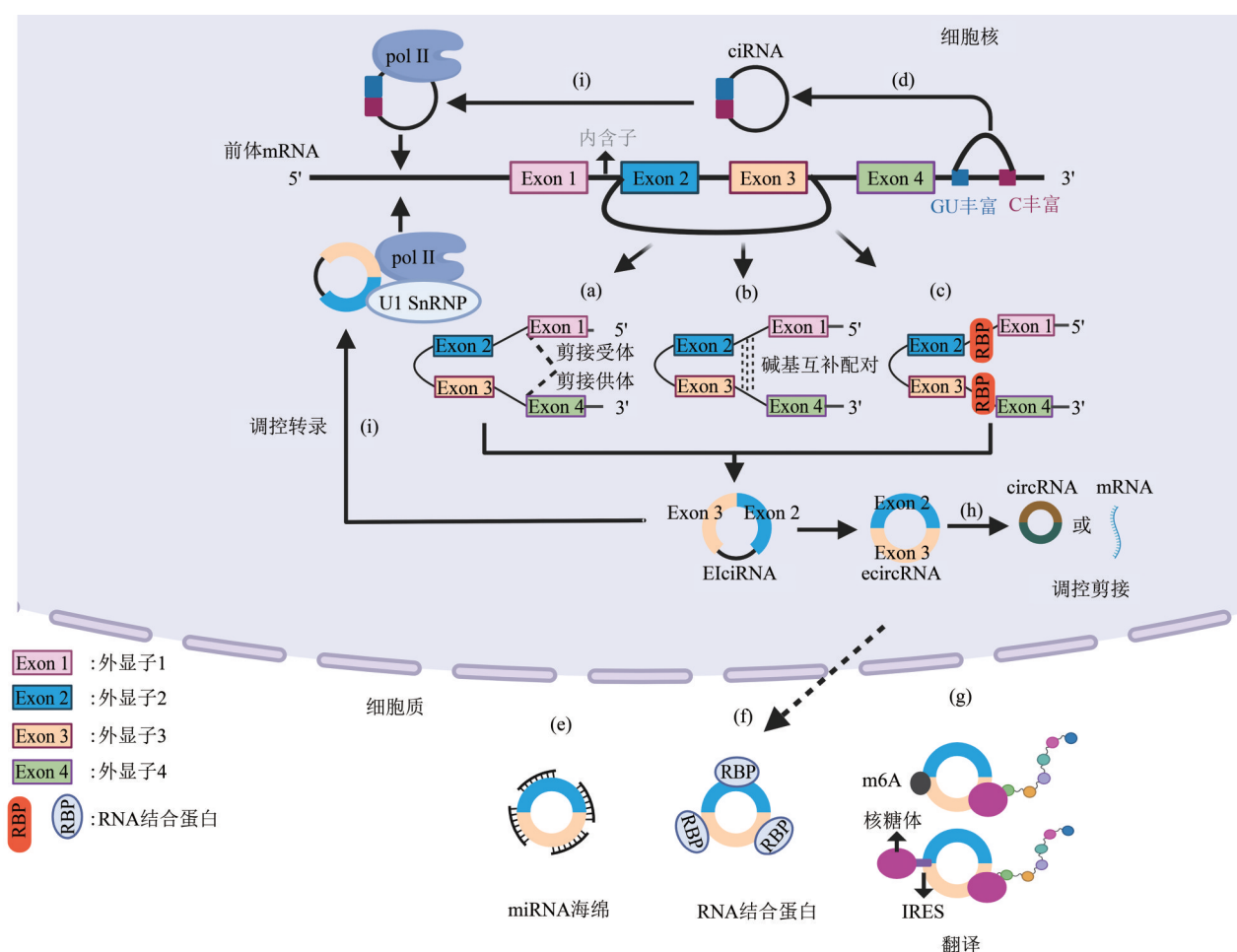


Fig. 1 Biogenesis and function of circRNA

图1 circRNA的生成及其生物学功能

(a) 套索驱动

circRNA 最初被认为是 mRNA 错误剪接的副产品,但随着研究的深入,发现 circRNA 在人类细胞中普遍存在且具有重要生物学功能^[21-22]。circRNA 主要通过以下方式发挥功能。a. 大部分 circRNA 在形成之后会运输到细胞质中,竞争性结合 miRNA,从而减少 miRNA 与其下游靶 mRNA 的结合,从而促进下游基因的表达^[16]。最著名的是 CDR1as (ciRS-7), CDR1as 含有 70 多个 miR-7 的结合位点,并在哺乳动物的大脑中大量表达。CDR1as 表达的降低导致携带 miR-7 结合位点的 mRNA 表达降低,表明 CDR1as 可以作为 miR-7 的海绵发挥 ceRNAs 的作用^[23]。b. circRNA 在细胞质中可以与蛋白质相互作用并影响这些蛋白质的生物学功能^[24]。例如, circAMOTL1 可以与激酶 AKT1 和磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1) 结合,通过 PDK1 导致 AKT1 磷酸化,从而促进 AKT1 的核定位^[25]。c. 某些 circRNA 可以翻译出蛋白质发挥功能。这些 circRNA 可以通过核糖体插入元件,以非帽子依赖

的方式进行翻译。还有一些 circRNA 通过 N-6-腺苷甲基修饰 (指在 RNA 分子的 A 碱基的第 6 位 N 上加上一个甲基基团, m⁶A) 依赖的方式驱动翻译^[26]。例如, circFBXW7 通过翻译出一个 21 ku 的蛋白质,调控 c-Myc 蛋白的稳定性,抑制恶性胶质瘤的细胞增殖^[27]。d. circRNA 在细胞核中可以调控基因的转录。例如,定位于细胞核的 circEIF3J 和 circPAIP2 与 U1 小核核糖核蛋白 (small nuclear ribonucleoprotein, snRNP) 结合,进一步与 RNA 聚合酶 II (polymerase II, Pol II) 相互作用或者直接与 Pol II 相互作用,促进亲本基因转录^[28]。Ci-ankrd52 可以与 Pol II 相互作用,顺式调节亲本基因的转录^[29]。e. circRNA 影响前体 mRNA 的选择性剪接,影响线性 mRNA 的表达^[14, 29-30]。多项研究表明,人类基因组 circRNA 和 EBV 编码的 circRNA 可以影响鼻咽癌的增殖、侵袭与迁移、放疗和化疗抵抗,以及肿瘤免疫逃逸 (图 2)。

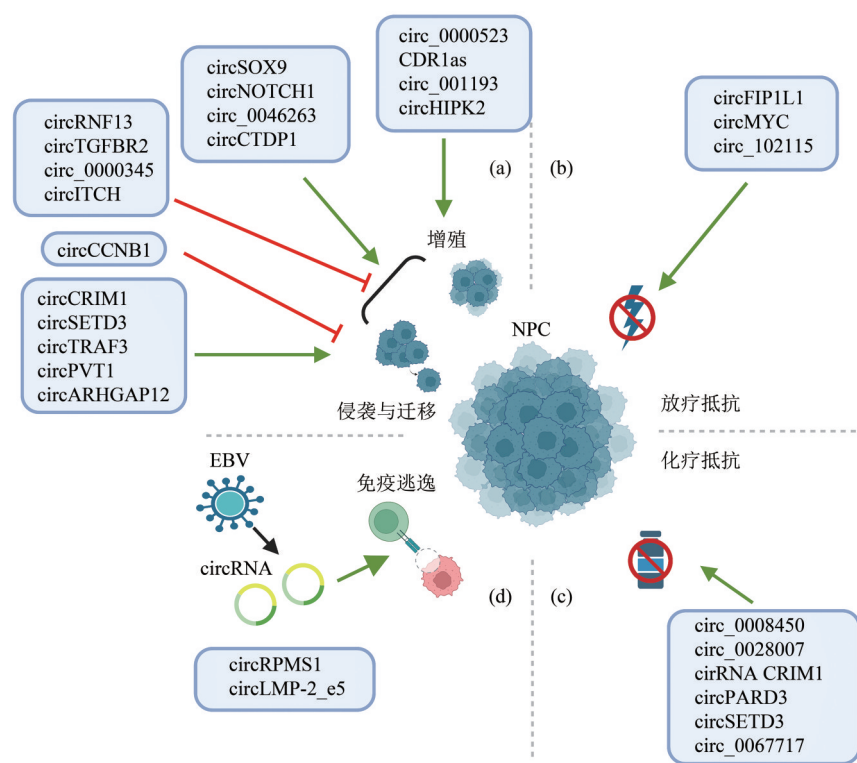


Fig. 2 Functional roles of circRNAs in NPC

图2 circRNA在鼻咽癌中的功能作用

(a) circRNAs调控鼻咽癌增殖, 侵袭与迁移能力。(b) circRNAs影响鼻咽癌的放疗抵抗。(c) circRNAs调控鼻咽癌的化疗耐药。(d) EBV 编码的circRNAs对鼻咽癌的调控。

2 circRNA对鼻咽癌增殖和侵袭迁移的调控

目前已发现多种circRNA可以调控鼻咽癌的增殖能力,例如,在鼻咽癌组织和细胞系中表达显著增加的circ_0000523通过结合miR-1184上调原癌基因胶原蛋白I型 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)^[31],进一步调控PI3K/Akt轴促进鼻咽癌细胞增殖^[32]。此外,CDR1as、circ_001193、circHIPK2均可以作为miRNA海绵促进下游癌基因表达从而增强鼻咽癌的增殖能力^[33-35]。

肿瘤细胞的细胞骨架重塑有利于侵袭和迁移,鼻咽癌中高表达的circSETD3、circARHGAP12、circPVT1等通过调节细胞骨架重塑,发挥促进鼻咽癌侵袭迁移的功能。circSETD3通过竞争性地吸附miR-615-5p和miR-1538从而上调了微管相关蛋白RP/EB家族成员1(microtubule associated protein RP/EB family member 1, MAPRE1)的表达,上调的MAPRE1抑制 α 微管蛋白的乙酰化,促进微管的动态组装^[36]。circARHGAP12直接与细胞骨架重塑相关蛋白EZR mRNA的3'非翻译区(3'-UTR)结合并促进其稳定性,从而引起细胞骨架重塑,促进鼻咽癌细胞转移^[37]。circPVT1是通过与含有 β 转导蛋白重复序列的E3泛素蛋白连接酶(beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase, β -Trcp)结合抑制c-Myc降解,促进 β -Trcp与c-Myc之间的相互作用,进而导致细胞骨架重塑和细胞黏附调节,最终促进鼻咽癌细胞迁移和侵袭^[38]。其他一些研究发现, circCRIM1、circTRAF3均可以通过circRNA-miRNA-mRNA轴促进鼻咽癌的侵袭和迁移^[36, 39-40]。

此外, circRNA也可以通过调控肿瘤细胞衰老促进肿瘤进展、复发和转移。例如, circWDR37通过与双链RNA活化蛋白激酶R(double-stranded RNA-activated protein kinase R, PKR)相互作用,促进其同源二聚化和磷酸化,并激活NF- κ B信号通

路以诱导衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)相关基因转录,促进鼻咽癌细胞衰老并抑制鼻咽癌细胞转移^[41]。还有许多circRNA分子可以同时影响鼻咽癌的增殖和侵袭迁移能力。如circSOX9、circNOTCH1、circ_0046263、circCTDP1等均在鼻咽癌中高表达,通过ceRNA机制促进鼻咽癌的增殖和侵袭迁移^[42-45](表1)。另外,一些circRNA在鼻咽癌组织中低表达,发挥抑癌基因作用。例如, circTGFB2作为miR-107海绵导致转化生长因子 β 受体2(transforming growth factor beta receptor 2, TGFB2)表达上调抑制鼻咽癌的恶性进展^[46]。circ_0000345和circITCH均通过结合miRNA促进抑癌基因-磷酸酶和张力素同系蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达,从而抑制鼻咽癌的增殖和侵袭迁移^[47-48]。除了作为miRNA海绵, circRNA也可以通过结合mRNA和蛋白质来发挥功能。比如, Zhao等^[49]的研究中, 癌基因细胞周期蛋白B1(cyclin B1, CCNB1)编码的circRNA circCCNB1通过结合蛋白质核因子90(nuclear factor of activated T-cells 90 kDa, NF90),从而延长紧密连接蛋白1(tight junction protein 1, TJP1) mRNA的半衰期,而TJP1的表达上调增强了癌细胞之间的紧密连接,最终抑制了鼻咽癌细胞的迁移和侵袭。Mo等^[50]研究发现, circRNF13通过抑制糖酵解从而抑制鼻咽癌增殖和转移,机制上, circRNF13是通过与小泛素样修饰剂2(small ubiquitin like modifier 2, SUMO2)基因的3'-UTR结合并延长SUMO2 mRNA的半衰期来激活SUMO2蛋白, SUMO2的上调通过GLUT1的SUMO化和泛素化促进葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)降解, GLUT1通过抑制糖酵解来调节AMPK-mTOR途径,最终抑制鼻咽癌的增殖和转移(表2)。

Table 1 Some circRNAs promote NPC proliferation, migration, and invasion

表1 促进鼻咽癌增殖、侵袭和迁移的circRNA

circRNA	表达	靶标miRNA	下游靶基因/结合蛋白	恶性表型	参考文献
circ_0000523	上调	miR-1184	COL1A1	增殖、细胞周期进程	[32]
CDR1as	上调	miR-7-5p	E2F3	增殖、糖酵解	[33]
circ_001193	上调	miR-496		增殖、凋亡受阻	[34]
circHIPK2	上调		HIPK2	增殖	[35]
circCRIM1	上调	miR-34c-5p	FOSL1	侵袭、迁移	[39]

续表1

circRNA	表达	靶标miRNA	下游靶基因/结合蛋白	恶性表型	参考文献
circSETD3	上调	miR-615-5p、miR-1538	MAPRE1	侵袭、迁移	[36]
circTRAF3	上调	miR-203a-3p	AKT3	侵袭、迁移	[40]
circPVT1	上调		β-Trep	侵袭、转移	[38]
circARHGAP12	上调		EZR	侵袭、迁移	[37]
circSOX9	上调	miR-485-3p	SOX9	增殖、侵袭	[42]
circNOTCH1	上调	miR-34c-5p	c-Myc	增殖、侵袭、迁移	[43]
circ_0046263	上调	miR-133a-5p	IGFBP3	增殖、迁移	[44]
circSERPINA3	上调	miR-944	MDM2	增殖、迁移	[51]
circCTDP1	上调	miR-320b	HOXA10/TGFβ2	增殖、侵袭, 凋亡受阻	[45]
circ_0008450	上调	miR-577	CXCL9	增殖、侵袭、迁移	[52]
circHIPK3	上调	miR-4288	ELF3	增殖、侵袭、转移	[53]
circRANBP17	上调	miR-635	RUNX2	增殖、侵袭	[54]
circ_0000285	上调	miR-1278	FNDC3B	增殖、迁移、侵袭	[55]
circSMARCA5	上调	miR-582-3p	PTEN	EMT、增殖、转移	[56]
circMAN1A2	上调	miR-135a-3p	UBR5	增殖、侵袭、EMT	[57]
circKIAA0368	上调	miR-6838-5p	HOXA10	增殖、侵袭、EMT	[58]
circZNF609	上调	miR-145	STMN1	EMT	[59]
circZNF609	上调	miR-150-5p	Sp1	增殖、侵袭迁移	[60]
circZNF609	上调	miR-338-3p	HRAS	增殖、侵袭、迁移、糖酵解	[61]
circ_0004788	上调	miR-515-5p	FGF2	侵袭、迁移、血管生成和凋亡受阻	[62]
circ_0081534	上调	miR-874-3p	FMNL3	增殖、迁移、侵袭、EMT和凋亡受阻	[63]
circFOXM1	上调	miR-136-5p	SMAD2	增殖和侵袭, 糖酵解	[64]
circ_0028007	上调	miR-656-3p	ELF2	增殖和侵袭	[65]
circCAMSAP1	上调		SERPINH1	增殖和转移	[66]
circ_0000215	上调	miR-512-5p	PIK3R1	增殖、迁移和侵袭	[67]
CircWDR37	上调		PKR	肿瘤衰老与转移	[41]

EMT, 上皮间质转换 (epithelial-mesenchymal transition)。

Table 2 Some circRNAs inhibit NPC proliferation, migration, and invasion
表2 抑制鼻咽癌增殖、侵袭和迁移的circRNA

circRNA	表达	靶标miRNA	下游靶基因/结合蛋白	恶性表型	参考文献
circTGFB2	下调	miR-107	TGFB2	增殖、侵袭、迁移	[46]
circ_0000345	下调	miR-513a-3p	PTEN	增殖、侵袭、迁移	[47]
circITCH	下调	miR-214	PTEN	增殖、转移	[48]
circBRC3	下调		DKNIB	增殖、迁移	[68]
circRNF13	下调		SUMO2	增殖、侵袭、糖酵解	[50]
circCCNB1	下调		NF90/TJP1	侵袭、迁移	[49]

3 circRNA对鼻咽癌放化疗抵抗的调控

放射治疗以及化疗是目前恶性肿瘤临床治疗主要手段^[69], 随着放疗联合化疗等综合治疗技术的发展, 鼻咽癌患者的5年总生存率可达到80%^[70]。尽管放化疗可以达到较好的局部控制效果, 但仍有

较高比例患者出现放化疗抵抗, 引起肿瘤复发和转移, 导致治疗失败。因此, 研究鼻咽癌放化疗抵抗的分子机制能为鼻咽癌的临床治疗提供更有效的策略^[71]。circRNA在鼻咽癌的放疗和化疗抵抗中也发挥重要的作用 (表3)。

研究发现, 来源于外泌体的 circMYC 在鼻咽

癌患者中表达显著升高。circMYC的过表达可以降低鼻咽癌细胞的放疗敏感性以及促进细胞增殖,而敲低circMYC则可以增强鼻咽癌细胞的放疗敏感性并抑制细胞增殖^[72]。此外,鼻咽癌中高表达的circFIP1L1通过与miR-1253直接结合,抑制了miR-1253与其靶基因真核翻译起始因子4A3(eukaryotic translation initiation factor 4A3, EIF4A3)mRNA的结合,促进EIF4A3的表达。另一方面,EIF4A3与PAPOLA和CPSF1相互作用的因子(factor interacting with PAPOLA and CPSF1, FIP1L1)mRNA转录本结合并诱导circFIP1L1形成,从而稳定PTEN mRNA,最终抑制鼻咽癌细胞增殖、促进鼻咽癌细胞凋亡从而导致放疗敏感^[73]。

姜黄素可以用作放疗增敏剂,Zhu等^[74]筛选了放疗和姜黄素治疗后鼻咽癌细胞系中表达差异的circRNAs。采用生物信息学方法构建了耐辐射鼻咽癌细胞系与肿瘤干细胞之间的circRNA-miRNA-mRNA相互作用网络。并在体外实验中证明,姜黄素通过circ_102115-miR-3353p-MAPK1相互作用网络调控肿瘤细胞干性,增强鼻咽癌细胞系的放射敏感性。

紫杉醇和顺铂常用于治疗晚期鼻咽癌患者,但约30%的患者因化疗耐药而导致治疗失败。在紫杉醇耐药的鼻咽癌细胞中表达显著上调的circ_0067717可以充当含三方基序的蛋白质41(tripartite motif-containing protein 41, TRIM41)蛋白(一种E3泛素连接酶)和p53蛋白的支架,促

进TRIM41诱导的p53泛素化和降解,导致p53蛋白水平降低,促进鼻咽癌对紫杉醇耐药^[75]。另一项研究表明,在远处转移的鼻咽癌患者中显著上调的circCRIM1,通过与miR-422a竞争性结合,进而缓解miR-422a对FOX基因家族Q1(forkhead box Q1, FOXQ1)的抑制作用,促进鼻咽癌细胞转移和多西紫杉醇耐药性^[76]。

在鼻咽癌转移患者中高表达的circIPO7与细胞质中的Y-Box结合蛋白1(Y-box binding protein 1, YBX1)结合,并通过AKT丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT serine/threonine kinase, AKT)促进YBX1的磷酸化,从而进一步促进YBX1核易位并激活成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)、TNC和神经营养受体酪氨酸激酶1(neurotrophic receptor tyrosine kinase 1, NTRK1)转录,促进鼻咽癌的转移和顺铂耐药^[77]。Deng等^[78]研究发现,circSETD3通过miR-147a/AKT/m-TOR轴促进鼻咽癌的增殖和顺铂耐药。Dong等^[79]研究观察到,沉默circ_0028007的鼻咽癌细胞对紫杉醇/顺铂敏感性升高。有趣的是,外泌体来源的circPARD3通过miR-4-579p/SIRT3/SSRP1轴促进鼻咽癌侧群干细胞(具有类似干细胞的自我更新和多向分化潜能的新型干细胞)中EBV-miR-BART1诱导的干性和顺铂抗性^[80],这些circRNAs都可能成为鼻咽癌放化疗抵抗患者的治疗靶点,为今后鼻咽癌放化疗抵抗的研究提供了新方向。

Table 3 circRNAs which are associated with radiotherapy and chemotherapy resistance in NPC

表3 影响鼻咽癌放疗和化疗抵抗的circRNA

circRNA	表达	靶标miRNA	下游靶基因/结合蛋白	恶性表型	参考文献
circFIP1L1	上调	miR-1253	<i>EIF4A3/PTEN</i>	增殖、凋亡受阻、放疗抵抗	[81]
circMYC	上调			增殖、放疗抵抗	[82]
circCRIM1	上调	miR-422a	<i>FOXQ1</i>	转移、EMT、多西他赛耐药	[83]
circ_0008450	上调	miR-338-3p	<i>SMAD5</i>	侵袭迁移、凋亡受阻、顺铂耐药	[84]
circPARD3	上调	miR-579-3p	<i>SIRT1/SSRP1</i>	肿瘤干性、顺铂耐药	[80]
circSETD3	上调	miR-147a	Akt/mTOR通路	增殖、顺铂耐药	[78]
circNRIP1	上调	miR-515-5p	<i>IL-25</i>	顺铂耐药	[85]
circIPO7	上调		YBX1	转移、顺铂耐药	[77]
circ_0067717	上调		TRIM和p53	紫杉醇耐药	[75]
circ_0028007	上调			侵袭迁移、紫杉醇/顺铂耐药	[86]

4 EBV编码的circRNAs在鼻咽癌中的作用

EBV感染是鼻咽癌最常见的致病因素^[87]。

EBV通过其编码的蛋白质和ncRNA,如miRNA和lncRNA,参与到鼻咽癌的增殖、侵袭和迁移以及肿瘤免疫逃逸^[3, 87-88]。EBV还可以编码多种

circRNA^[89]。EBV 基因组中 LMP2 和 BHLF1 基因可以编码 circLMP2 和 circBHLF1, 而 *BART* 基因具有丰富的可变剪接位点, 可以编码 4 种不同的 circBART, 即 circBART1.1、circBART1.2、circBART2.1 和 circBART2.2^[90]。现已有多项研究证明, EBV 编码的 circRNA 可以影响鼻咽癌的恶性进展 (表 4)。

circRPMS1 (circBART2.2) 是一种由 EBV 编码的 circRNA, 由 RPMS1 基因的 2~4 号外显子剪接组成, 位于细胞质和细胞核中。circRPMS1 在 EBV 阳性鼻咽癌组织和转移患者中表达水平显著升高, 而在 EBV 阴性鼻咽癌组织中不表达。在 EBV 阳性的鼻咽癌细胞中, 敲低 circRPMS1 抑制细胞增殖和侵袭并诱导细胞凋亡。此外, circRPMS1 还充当许多 miRNA 的海绵, 包括 miR-200、miR-31 和 miR-451^[91]。Ge 等^[92] 则发现, circBART2.2 通过结合

视黄酸诱导基因 1 蛋白 (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) 的解旋酶结构域并激活转录因子干扰素调节因子 3 (interferon regulator factor 3, IRF3) 和核因子κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB), 促进程序性死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 的转录, 并抑制 T 细胞功能, 导致肿瘤免疫逃逸, 该发现阐明了 EBV 感染引起的免疫逃逸的新机制, 并为治疗鼻咽癌提供了新的免疫治疗的 circRNA 靶点。另一项研究发现, EBV 编码的 circLMP-2_e5 在多株病毒潜伏程度不同的 EBV 阳性细胞系中能普遍检测到, 可能在鼻咽癌的发展过程中起着重要作用, 但具体机制还需进一步探索^[93]。对鼻咽癌中 EBV 编码的 circRNA 的功能进行探索, 有助于进一步了解 EBV 感染对鼻咽癌的调控机制, 还有助于筛选新的鼻咽癌标志物。

Table 4 circRNAs encoded by Epstein-Barr virus in NPC
表4 EBV编码的circRNA在鼻咽癌中的作用

circRNA	表达	miRNA靶标	下游靶基因/结合蛋白	恶性表型	参考文献
circRPMS1(circBART2.2)	上调	miR-203、miR-31、miR-451		增殖、凋亡受阻、侵袭迁移	[94]
circRPMS1(circBART2.2)	上调		RIG-I	肿瘤免疫逃逸	[92]
circLMP-2_e5	上调				[93]

5 circRNA作为鼻咽癌诊断和预后生物标志物

circRNA 结构相对稳定、半衰期较长, 在多种体液中均可被检测到, 具有作为肿瘤早期诊断、转移、预后和耐药的生物标志物的潜力^[95]。现已有许多研究通过高通量测序数据发现在鼻咽癌中表达异常的 circRNAs。Yang 等^[96] 通过对 4 位鼻咽癌患者的健康组织和肿瘤组织进行高通量测序, 鉴定鼻咽癌患者的 circRNA 表达谱, 共鉴定出 2 855 个 circRNAs, 根据变化倍数>2 且 $P<0.05$ 的原则, 发现其中 93 个 circRNAs 在鼻咽癌组织中表达上调和 77 个 circRNAs 表达下调。为了研究与鼻咽癌转移相关的 circRNA, Hong 等^[76] 对具有高转移潜力的 S18 细胞和具有低转移潜力的 S26 细胞进行了 RNA 测序分析, 结果显示, 有 56 个 circRNAs 在高度转移的 S18 细胞系上调, 而有 28 个 circRNAs 下调 (变化倍数≥2 和错误发现率<0.05)。这些表达失调的 circRNA 可能在鼻咽癌中发挥重要功能。

已发现许多 circRNA 在鼻咽癌组织、患者血液和外泌体中表达异常, 可能成为鼻咽癌的诊断标志

物 (表 5)。为了寻找可以作为诊断标志物的 circRNA, Fan 等^[97] 在鼻咽癌患者血清中发现了高表达的 circMAN1A2, 此外 circMAN1A2 在其他常见恶性肿瘤, 如口腔癌、甲状腺癌、卵巢癌和肺癌中表达上调。受试者工作特征曲线 (receiver operating curve, ROC) 是用于评估新型生物标志物在癌症早期诊断中的临床价值, 采用 ROC 曲线评估 circMAN1A2 在鼻咽癌、口腔癌、甲状腺癌、卵巢癌或肺癌患者中的 ROC 下面积 (area under ROC, *AUC*), 发现 circMAN1A2 可作为这些癌症的有效诊断生物标志物。还有一些最新的研究发现, 包括 circ_006675、circ_0006220 和 circ_0001666 均在鼻咽癌患者的血液中表达上调, *AUC* 值较大, 均可能作为鼻咽癌诊断的特异性标志物。其中 circ_0006220 及 circ_0001666 联合使用时, 对鼻咽癌的识别效果更好。组织和血浆 circ_0066755 区分鼻咽癌和非癌对照的诊断准确性与磁共振成像 (MRI) 相当^[98-99]。

现有的肿瘤 - 淋巴结 - 转移 (tumor node metastasis, TNM) 分期系统对预测鼻咽癌患者疗效准确性有限, 然而 circCRIM1 与 N 分期联合使

用,可以区分具有不同远端转移风险和对多西紫杉醇敏感的鼻咽癌患者^[76]。Luo等^[72]使用ROC曲线评估外泌体circMYC在区分放疗抵抗患者和放疗敏感患者的诊断价值,AUC为0.945,敏感性和特异性分别为90.24%和94.51%。这个结果表明,外泌体circMYC可作为生物标志物,用于预测鼻咽癌患者放疗敏感性。

一些circRNA也可以用于鼻咽癌患者预后预测。如,较高的circIPO7表达水平与患者顺铂耐药和远处转移密切相关^[77]。circSERPINA3的高表达与鼻咽癌晚期患者T分期和淋巴结转移显著相关,且circSERPINA3高表达的鼻咽癌患者总生存率低^[51]。Ke等^[53]指出,circHIPK3在鼻咽癌组织中表达上调,circHIPK3表达低的患者表现出更好的总生存期和无转移生存期。circRNA_001387高表达患者的总生存期和无进展生存期较短。通过单因素和多因素分析发现,circRNA_001387是影响鼻咽癌患者预后的独立因素^[100]。尽管这些研究认为circRNA有成为鼻咽癌的诊断和预后标志物的潜力,但是使用circRNA的临床可行性还需要大量样本验证。

Table 5 circRNAs can serve as potential molecular markers for NPC diagnostics

表 5 circRNA可以作为鼻咽癌诊断的潜在分子标志物

circRNA	来源	表达	AUC	参考文献
circMAN1A2	血浆和组织	上调	0.911	[97]
circ_006675	血浆和组织	上调	0.904 4	[99]
circ_0006220	血浆	上调	0.789 2	[98]
circ_0001666	血浆	上调	0.826 4	[98]
circ_001387	血浆和组织	上调	0.92	[100]

6 总结与展望

本文综述了circRNA在鼻咽癌中的研究现状。目前在鼻咽癌中仅鉴定出一部分功能性circRNA,预期还将会有越来越多的circRNA被发现在鼻咽癌发生发展中具有重要功能。目前关于circRNA在鼻咽癌中的研究,主要集中在特定的circRNA分子在疾病中的下游机制探索,而其上游机制的研究还比较少。例如,circRNA为什么会特异性表达?circRNA怎么从细胞核转运到细胞质?这些问题只有在少数研究中被提及,例如,Wang等^[66]研究发现,c-Myc可以结合CAMSAP1的启动子区域,还可以通过促进富含丝氨酸和精氨酸剪接因子10

(serine and arginine rich splicing factor 10, SRSF10)表达,促进前体mRNA的剪接和circCAMSAP1的形成。这些科学问题还需要进一步深入探索。

circRNA具有稳定性好、半衰期长等特点,且可以在许多种类型的体液中检测到,使得它们具有作为鼻咽癌标志物和治疗靶点的潜能。例如,鼻咽癌患者血浆中高表达的circMAN1A2可以作为鼻咽癌有效的生物诊断标志物^[97]。因此,circRNA有望作为鼻咽癌的早期诊断分子标志物,可为鼻咽癌的诊疗提供有价值的线索。但是目前的研究仍停留在细胞和动物水平上,有关circRNA应用于鼻咽癌治疗临床前研究的结果暂未发现。

鼻咽癌的免疫治疗是一种有前景的治疗方式,近年来,关于PD-L1的免疫检查点阻断治疗取得了重要的突破。但是免疫检查点阻断治疗中还存在一个重要的问题,就是肿瘤免疫逃逸。circRNA可以参与到鼻咽癌的肿瘤免疫逃逸过程中。例如,前文提到的EBV编码的circBART2.2可以通过RIG-1激活PD-L1,促进肿瘤免疫逃逸^[93]。但是,目前参与到鼻咽癌免疫逃逸的circRNA被报道的比较少。未来还需要进一步探索circRNA影响鼻咽癌免疫逃逸的机制,为建立有效的鼻咽癌免疫治疗新策略提供理论基础^[101]。

目前有关鼻咽癌的circRNA研究主要基于癌组织和正常邻近组织的全转录组测序数据,缺乏鼻咽癌单细胞水平的circRNA表达数据和空间分辨率的circRNA表达数据,且circRNA表达谱与驱动癌基因突变之间的关系通常知之甚少。随着将来越来越多的circRNA在鼻咽癌发生发展中作用和机制被阐明,将使我们更多地了解circRNA在鼻咽癌中的重要性,并推动基于circRNA的鼻咽癌诊断和治疗新方法的开发^[102-105]。

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Yan Q, Fan C, *et al.* Overview and countermeasures of cancer burden in China. *Sci China Life Sci*, 2023, **66**(11): 2515-2526
- [2] Jiang X, Deng X, Wang J, *et al.* BPIFB1 inhibits vasculogenic mimicry via downregulation of GLUT1-mediated H3K27 acetylation in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogene*, 2022, **41**(2): 233-245
- [3] Wang J, Ge J, Wang Y, *et al.* EBV miRNAs BART11 and BART17-3p promote immune escape through the enhancer-mediated transcription of PD-L1. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 866
- [4] Wei F, Tang L, He Y, *et al.* BPIFB1 (LPLUNC1) inhibits

- radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by inhibiting VTN expression. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(4): 432
- [5] Wei F, Wu Y, Tang L, *et al*. BPIFB1 (LPLUNC1) inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma by interacting with VTN and VIM. *Br J Cancer*, 2018, **118**(2): 233-247
- [6] He Y, Jing Y, Wei F, *et al*. Long non-coding RNA PVT1 predicts poor prognosis and induces radioresistance by regulating DNA repair and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(2): 235
- [7] 曾朝阳, 李昊, 龚朝建, 等. 长链非编码RNA AFAP1-AS1 促进肿瘤侵袭转移. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(12): 1155-1158
- Zeng Z Y, Bo H, Gong Z J, *et al*. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(12): 1155-1158
- [8] Tang Q, Li L, Wang Y, *et al*. RNA modifications in cancer. *Br J Cancer*, 2023, **129**(2): 204-221
- [9] Ren D, Mo Y, Yang M, *et al*. Emerging roles of tRNA in cancer. *Cancer Lett*, 2023, **563**: 216170
- [10] Ouyang J, Zhong Y, Zhang Y, *et al*. Long non-coding RNAs are involved in alternative splicing and promote cancer progression. *Br J Cancer*, 2022, **126**(8): 1113-1124
- [11] 连瑜, 李夏雨, 唐艳艳, 等. LncRNA 作为 ceRNA 调控肿瘤的发生发展. *生物化学与生物物理进展*, 2016, **43**(3): 219-225
- Lian Y, Li X Y, Tang Y Y, *et al*. *Prog Biochem Biophys*, 2016, **43**(3): 219-225
- [12] Wang Y, Mo Y, Gong Z, *et al*. Circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer*, 2017, **16**(1): 25
- [13] 马亦波, 马东南, 郭俊明. 环状RNA: 胃癌诊治的新星. *生物化学与生物物理进展*, 2022, **49**(4): 714-724
- Ma Y B, Ma D N, Guo J M. *Prog Biochem Biophys*, 2022, **49**(4): 714-724
- [14] Liu C X, Chen L L. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications. *Cell*, 2022, **185**(12): 2016-2034
- [15] Huang J T, Chen J N, Gong L P, *et al*. Identification of virus-encoded circular RNA. *Virology*, 2019, **529**: 144-151
- [16] Zhong Y, Du Y, Yang X, *et al*. Circular RNAs function as ceRNAs to regulate and control human cancer progression. *Mol Cancer*, 2018, **17**(1): 79
- [17] Wang Y, Mo Y, Peng M, *et al*. The influence of circular RNAs on autophagy and disease progression. *Autophagy*, 2022, **18**(2): 240-253
- [18] Wu P, Mo Y, Peng M, *et al*. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 22
- [19] Patop I L, Wust S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *EMBO J*, 2019, **38**(16): e100836
- [20] Li X, Yang L, Chen L L. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs. *Mol Cell*, 2018, **71**(3): 428-442
- [21] Hsu M T, Coca Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells. *Nature*, 1979, **280**(5720): 339-340
- [22] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, *et al*. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, **495**(7441): 384-388
- [23] Azari H, Mousavi P, Karimi E, *et al*. The expanding role of CDR1-AS in the regulation and development of cancer and human diseases. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(2): 771-790
- [24] Pamudurti N R, Bartok O, Jens M, *et al*. Translation of circRNAs. *Mol Cell*, 2017, **66**(1): 9-21.e7
- [25] Zeng Y, Du W W, Wu Y, *et al*. A circular RNA binds to and activates AKT phosphorylation and nuclear localization reducing apoptosis and enhancing cardiac repair. *Theranostics*, 2017, **7**(16): 3842-3855
- [26] Yang Y, Fan X, Mao M, *et al*. Extensive translation of circular RNAs driven by N(6)-methyladenosine. *Cell Res*, 2017, **27**(5): 626-641
- [27] 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
- [28] Li Z, Huang C, Bao C, *et al*. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, **22**(3): 256-264
- [29] Zhang Y, Zhang X O, Chen T, *et al*. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2013, **51**(6): 792-806
- [30] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti N R, *et al*. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 2014, **56**(1): 55-66
- [31] Lin P, Tian P, Pang J, *et al*. Clinical significance of COL1A1 and COL1A2 expression levels in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*, 2020, **20**(1): 803-809
- [32] Huang P, Li M, Tang Q, *et al*. Circ_0000523 regulates miR-1184/ COL1A1/PI3K/Akt pathway to promote nasopharyngeal carcinoma progression. *Apoptosis*, 2022, **27**(9-10): 751-761
- [33] Zhong Q, Huang J, Wei J, *et al*. Circular RNA CDR1 as sponges miR-7-5p to enhance E2F3 stability and promote the growth of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell Int*, 2019, **19**: 252
- [34] Ke K J, Wang C Y, Li P, *et al*. Hsa_circ_001193 regulates proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells through targeting miR-496. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, **24**(6): 3069-3076
- [35] Zhang D, Huang H, Sun Y, *et al*. CircHIPK2 promotes proliferation of nasopharyngeal carcinoma by down-regulating HIPK2. *Transl Cancer Res*, 2022, **11**(7): 2348-2358
- [36] Tang L, Xiong W, Zhang L, *et al*. circSETD3 regulates MAPRE1 through miR-615-5p and miR-1538 sponges to promote migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogene*, 2021, **40**(2): 307-321
- [37] Fan C, Qu H, Xiong F, *et al*. circARHGAP12 promotes nasopharyngeal carcinoma migration and invasion via ezrin-mediated cytoskeletal remodeling. *Cancer Lett*, 2021, **496**: 41-56
- [38] Mo Y, Wang Y, Wang Y, *et al*. Circular RNA circPVT1 promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis via the β -TrCP/c-Myc/SRSF1 positive feedback loop. *Mol Cancer*, 2022, **21**(1): 192
- [39] He W, Zhou X, Mao Y, *et al*. CircCRIM1 promotes nasopharyngeal

- carcinoma progression *via* the miR-34c-5p/FOSL1 axis. *Eur J Med Res*, 2022, **27**(1): 59
- [40] Fang X, Huang W, Wu P, *et al.* CircRNA circTRAF3 promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis through targeting miR-203a-3p/AKT3 axis. *Pathol Res Pract*, 2021, **221**: 153438
- [41] Li Q, Zhao Y-H, Xu C, *et al.* Chemotherapy-induced senescence reprogramming promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis by circRNA-mediated PKR activation. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, **10**(8): e2205668
- [42] Sun Y, Liu Y, Du Z, *et al.* CircSOX9 acts as a molecular sponge of miR-485-3p to promote the progression of nasopharyngeal carcinoma. *Aging*, 2022, **14**(11): 4914-4926
- [43] Huang W, Song W, Jiang Y, *et al.* c-Myc-induced circ-NOTCH1 promotes aggressive phenotypes of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the miR-34c-5p/c-Myc axis. *Cell Biol Int*, 2021, **45**(7): 1436-1447
- [44] Yin L, Chen J, Ma C, *et al.* Hsa_circ_0046263 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma progression by upregulating IGFBP3. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(7): 562
- [45] Li H, You J, Xue H, *et al.* CircCTDP1 promotes nasopharyngeal carcinoma progression *via* a microRNA-320b/HOXA10/TGF β 2 pathway. *Int J Mol Med*, 2020, **45**(3): 836-846
- [46] Li W, Lu H, Wang H, *et al.* Circular RNA TGFBR2 acts as a ceRNA to suppress nasopharyngeal carcinoma progression by sponging miR-107. *Cancer Lett*, 2021, **499**: 301-313
- [47] Jiang C, Li H, Liu F, *et al.* Hsa_circ_0000345 inhibits cell proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells *via* miR-513a-3p/PTEN axis. *J Physiol Sci*, 2022, **72**(1): 10
- [48] Wang L, Sang J, Zhang Y, *et al.* Circular RNA ITCH attenuates the progression of nasopharyngeal carcinoma by inducing PTEN upregulation *via* miR-214. *J Gene Med*, 2022, **24**(1): e3391
- [49] Zhao M, Wang Y, Tan F, *et al.* Circular RNA circCCNB1 inhibits the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma through binding and stabilizing TJP1 mRNA. *Sci China Life Sci*, 2022, **65**(11): 2233-2247
- [50] Mo Y Z, Wang Y M, Zhang S, *et al.* Circular RNA circRNF13 inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma *via* SUMO2. *Mol Cancer*, 2021, **20**(1): 112
- [51] Liu R, Zhou M, Zhang P, *et al.* Cell proliferation and invasion is promoted by circSERPINA3 in nasopharyngeal carcinoma by regulating miR-944/MDM2 axis. *J Cancer*, 2020, **11**(13): 3910-3918
- [52] Wei H, Liu D, Sun J, *et al.* Circular RNA circ_0008450 upregulates CXCL9 expression by targeting miR-577 to regulate cell proliferation and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Exp Mol Pathol*, 2019, **110**: 104288
- [53] Ke Z Y, Xie F, Zheng C P, *et al.* CircHIPK3 promotes proliferation and invasion in nasopharyngeal carcinoma by abrogating miR-4288-induced ELF3 inhibition. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(2): 1699-1706
- [54] Zhou M, Zhang P, Zhao Y, *et al.* Overexpressed circRANBP17 acts as an oncogene to facilitate nasopharyngeal carcinoma *via* the miR-635/RUNX2 axis. *J Cancer*, 2021, **12**(14): 4322-4331
- [55] Zeng Q, Ji X, Li X, *et al.* Circ_0000285 regulates nasopharyngeal carcinoma progression through miR-1278/FNDC3B axis. *Hum Exp Toxicol*, 2023, **42**: 9603271221141689
- [56] Wang H, Ren H. Circular RNA SMARCA5 modulates epithelial-mesenchymal transformation, proliferation, and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells *via* microRNA-582-3p/phosphatase and tensin homolog axis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, **2023**: 5177471
- [57] Dang Q Q, Li P H, Wang J, *et al.* CircMAN1A2 contributes to nasopharyngeal carcinoma progression *via* enhancing the ubiquitination of ATMIN through miR-135a-3p/UBR5 axis. *Hum Cell*, 2023, **36**(2): 657-675
- [58] Chen Z, Gong Q, Li D, *et al.* CircKIAA0368 promotes proliferation, migration, and invasion by upregulating HOXA10 in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, **36**(5): 615-627
- [59] Wang J, Lin Y, Jiang D H, *et al.* CircRNA ZNF609 promotes angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by regulating miR-145/STMN1 axis. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, **37**(8): 686-698
- [60] Zhu L, Liu Y, Yang Y, *et al.* CircRNA ZNF609 promotes growth and metastasis of nasopharyngeal carcinoma by competing with microRNA-150-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, **23**(7): 2817-2826
- [61] Liu Z L, Liu F F, Wang F, *et al.* CircZNF609 promotes cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in nasopharyngeal carcinoma through regulating HRAS *via* miR-338-3p. *Mol Cell Biochem*, 2021, **476**(1): 175-186
- [62] Li D, Li X, Fan G, *et al.* Identification of the regulatory role of the circ_0004788/miR-515-5p/FGF2 network in nasopharyngeal carcinoma development. *Head Neck*, 2022, **44**(7): 1631-1645
- [63] He J, Chen S, Wu X, *et al.* Hsa_circ_0081534 facilitates malignant phenotypes by sequestering miR-874-3p and upregulating FMNL3 in nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*, 2022, **49**(5): 822-833
- [64] Pei S, Ma C, Chen J, *et al.* CircFOXMI1 acts as a ceRNA to upregulate SMAD2 and promote the progression of nasopharyngeal carcinoma. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, **10**(5): e1914
- [65] Ma X, Li Y. Circ_0028007 aggravates the malignancy of nasopharyngeal carcinoma by regulating miR-656-3p/ELF2 axis. *Biochem Genet*, 2022, **60**(6): 2069-2086
- [66] Wang Y, Yan Q, Mo Y, *et al.* Splicing factor derived circular RNA circCAMSAP1 accelerates nasopharyngeal carcinoma tumorigenesis *via* a SERPINH1/c-Myc positive feedback loop. *Mol Cancer*, 2022, **21**(1): 62
- [67] Chen X, Xu W, Ma Z, *et al.* Circ_0000215 exerts oncogenic function in nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-512-5p. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 688873

- [68] 侯彬, 黄维平, 尹中普, 等. 环状RNA ABCRC-3 对鼻咽癌细胞增殖和迁移的影响研究. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, **27**(11): 623-627
Hou B, Huang W P, Yin Z P, *et al.* Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2020, **27**(11): 623-627
- [69] Lee A W, Ma B B, Ng W T, *et al.* Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. J Clin Oncol, 2015, **33**(29): 3356-3364
- [70] 何美霖. 易复发鼻咽癌治疗现状. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, **30**(11): 1202-1208
He M L. Chin J Radiat Oncol, 2021, **30**(11): 1202-1208
- [71] Peng Z, Wang Y, Fan R, *et al.* Treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a sequential challenge. Cancers (Basel), 2022, **14**(17): 4111
- [72] Luo Y, Ma J, Liu F, *et al.* Diagnostic value of exosomal circMYC in radioresistant nasopharyngeal carcinoma. Head Neck, 2020, **42**(12): 3702-3711
- [73] Zhou X, Yuan G, Wu Y, *et al.* EIF4A3-induced circFIP1L1 represses miR-1253 and promotes radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma. Cell Mol Life Sci, 2022, **79**(7): 357
- [74] Zhu D, Shao M, Yang J, *et al.* Curcumin enhances radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma *via* mediating regulation of tumor stem-like cells by a circRNA network. J Cancer, 2020, **11**(8): 2360-2370
- [75] Cheng Y, Zhu Y, Xiao M, *et al.* circRNA_0067717 promotes paclitaxel resistance in nasopharyngeal carcinoma by acting as a scaffold for TRIM41 and p53. Cell Oncol (Dordr), 2023, **46**(3): 677-6957
- [76] Hong X, Liu N, Liang Y, *et al.* Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1. Mol Cancer, 2020, **19**(1): 33
- [77] Hong X, Li Q, Li J, *et al.* CircIPO7 promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis and cisplatin chemoresistance by facilitating YBX1 nuclear localization. Clin Cancer Res, 2022, **28**(20): 4521-4535
- [78] Deng G, Wang F, Song Y. Circular RNA SET domain protein 3 promotes nasopharyngeal carcinoma proliferation, cisplatin resistance, and protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway activation by modulating microRNA-147a expression. Bioengineered, 2022, **13**(3): 5843-5854
- [79] Dong Q, Zhang J, Hao Y, *et al.* Implication of hsa_circ_0028007 in reinforcing migration, invasion, and chemo-tolerance of nasopharyngeal carcinoma cells. J Clin Lab Anal, 2020, **34**(9): e23409
- [80] Ai J, Tan G, Li W, *et al.* Exosomes loaded with circPARD3 promotes EBV-miR-BART4-induced stemness and cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma side population cells through the miR-579-3p/SIRT1/SSRP1 axis. Cell Biol Toxicol, 2023, **39**(2): 537-556
- [81] Zhou X, Yuan G, Wu Y, *et al.* EIF4A3-induced circFIP1L1 represses miR-1253 and promotes radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma. Cell Mol Life Sci, 2022, **79**(7): 357
- [82] Luo Y W, Ma J Q, Liu F X, *et al.* Diagnostic value of exosomal circMYC in radioresistant nasopharyngeal carcinoma. Head Neck, 2020, **42**(12): 3702-3711
- [83] Hong X, Liu N, Liang Y, *et al.* Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1. Mol Cancer, 2020, **19**(1): 33
- [84] Liu L, Lu B, Li Y. Circular RNA circ_0008450 regulates the proliferation, migration, invasion, apoptosis and chemosensitivity of CDDP-resistant nasopharyngeal carcinoma cells by the miR-338-3p/SMAD5 axis. Anticancer Drugs, 2022, **33**(1): e260-e272
- [85] Lin J, Qin H, Han Y, *et al.* CircNRIP1 modulates the miR-515-5p/IL-25 axis to control 5-Fu and cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma. Drug Des Devel Ther, 2021, **15**: 323-330
- [86] Qionga D, Jiafeng Z, Yalin H, *et al.* Implication of hsa_circ_0028007 in reinforcing migration, invasion, and chemo-tolerance of nasopharyngeal carcinoma cells. J Clin Lab Anal, 2020, **34**(9): e23409
- [87] 彭秋, 刘良专, 甘润良. EBV 编码 miRNAs 在病毒感染和肿瘤发生中的功能和意义. 生物化学与生物物理进展, 2019, **46**(8): 787-795
Peng Q, Liu L Z, Gan R L. Prog Biochem Biophys, 2019, **46**(8): 787-795
- [88] Wang D, Zeng Z, Zhang S, *et al.* Epstein-Barr virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell proliferation through the LOC553103-STMN1 axis. FASEB J, 2020, **34**(6): 8012-8027
- [89] Toptan T, Abere B, Nalesnik M A, *et al.* Circular DNA tumor viruses make circular RNAs. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, **115**(37): E8737-E8745
- [90] Huang J T, Chen J N, Gong L P, *et al.* Identification of virus-encoded circular RNA. Virology, 2019, **529**: 144-151
- [91] Liu Q, Shuai M, Xia Y. Knockdown of EBV-encoded circRNA circRPMS1 suppresses nasopharyngeal carcinoma cell proliferation and metastasis through sponging multiple miRNAs. Cancer Manag Res, 2019, **11**: 8023-8031
- [92] Ge J S, Wang J, Xiong F, *et al.* Epstein-Barr Virus-encoded circular RNA circBART2.2 promotes immune escape of nasopharyngeal carcinoma by regulating PD-L1. Cancer Res, 2021, **81**(19): 5074-5088
- [93] Tan K E, Ng W L, Marinov G K, *et al.* Identification and characterization of a novel Epstein-Barr Virus-encoded circular RNA from LMP-2 Gene. Sci Rep, 2021, **11**(1): 14392
- [94] Liu Q, Shuai M, Xia Y. Knockdown of EBV-encoded circRNA circRPMS1 suppresses nasopharyngeal carcinoma cell proliferation and metastasis through sponging multiple miRNAs. Cancer Manag Res, 2019, **11**: 8023-8031
- [95] 赵明, 谢浩, 胡志迪, 等. 环状 RNA: 新型生物标记物与治疗靶点. 生物化学与生物物理进展, 2016, **43**(7): 635-643

- Zhao M, Xie H, Hu Z D, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2016, **43**(7): 635-643
- [96] Yang J, Gong Y, Jiang Q, *et al.* Circular RNA expression profiles in nasopharyngeal carcinoma by sequence analysis. Front Oncol, 2020, **10**: 601
- [97] Fan C M, Wang J P, Tang Y Y, *et al.* circMAN1A2 could serve as a novel serum biomarker for malignant tumors. Cancer Sci, 2019, **110**(7): 2180-2188
- [98] 邢利, 任明君, 闭婉英, 等. hsa_circ_0006220 及 hsa_circ_0001666 在鼻咽癌患者血清中的表达及临床意义. 现代肿瘤医学, 2022, **30**(19): 3482-3487
- Xing L, Ren M J, Bi W Y, *et al.* J Mod Oncol, 2022, **30**(19): 3482-3487
- [99] Wang J, Kong J, Nie Z, *et al.* Circular RNA Hsa_circ_0066755 as an oncogene *via* sponging miR-651 and as a promising diagnostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma. Int J Med Sci, 2020, **17**(11): 1499-1507
- [100] Shuai M, Huang L. High expression of hsa_circRNA_001387 in nasopharyngeal carcinoma and the effect on efficacy of radiotherapy. Onco Targets Ther, 2020, **13**: 3965-3973
- [101] Li M, Wang Y, Wu P, *et al.* Application prospect of circular RNA-based neoantigen vaccine in tumor immunotherapy. Cancer Lett, 2023, **563**: 216190
- [102] Wang D, Tang L, Zhang Y, *et al.* Regulatory pathways and drugs associated with ferroptosis in tumors. Cell Death Dis, 2022, **13**(6): 544
- [103] Qu H, Chen M, Ge J, *et al.* A fluorescence strategy for circRNA quantification in tumor cells based on T7 nuclease-assisted cycling enzymatic amplification. Anal Chim Acta, 2022, **1189**: 339210
- [104] Ge G, Li L, Chen M, *et al.* Green synthesis of nitrogen-doped carbon dots from fresh tea leaves for selective Fe³⁺ ions detection and cellular imaging. Nanomaterials (Basel), 2022, **12**(6): 986
- [105] Guo W, Chen M, Yang Y, *et al.* Biocompatibility and biological effects of surface-modified conjugated polymer nanoparticles. Molecules, 2023, **28**(5): 2034

Circular RNAs Involved in The Development of Nasopharyngeal Carcinoma *

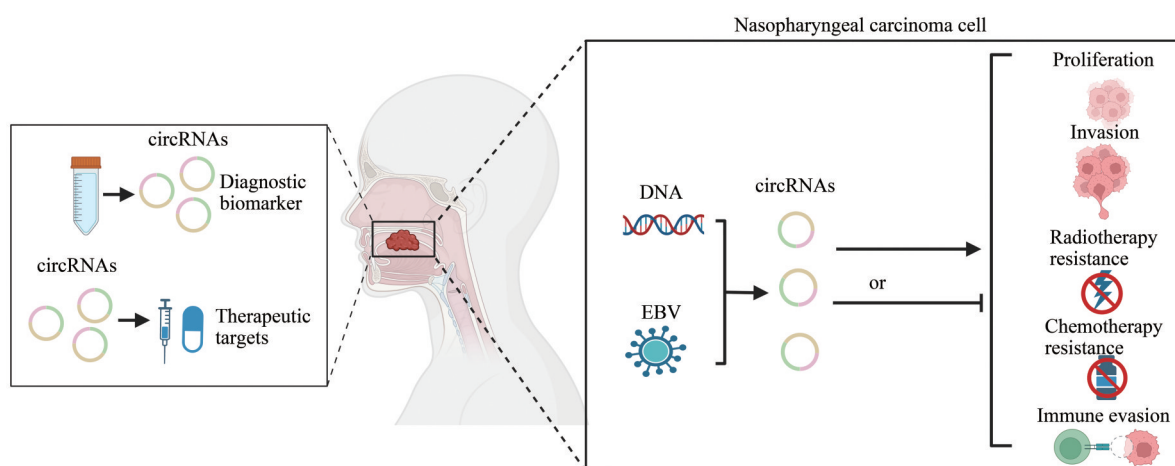
ZUO Si-Cheng^{1,2)**}, WANG Dan^{2)**}, MO Yong-Zhen^{2,3)}, LIU Yu-Hang²⁾, CAI Jiao-Di¹⁾, GUO Can²⁾,
XIONG Fang^{2,3)}, CHEN Guo-Qun^{1)***}

⁽¹⁾Pathology Department, The Fourth Hospital of Changsha, Changsha 410006, China;

⁽²⁾NHC Key Laboratory of Carcinogenesis, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China;

⁽³⁾National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China)

Graphical abstract



Abstract Circular RNAs (circRNAs) are a kind of non-coding RNA (ncRNA) with covalent closed-loop structure. They have attracted more and more attention because of their high stability, evolutionary conservatism, and tissue expression specificity. It has shown that circRNAs are involved in the development of a variety of diseases including malignant tumors recently. Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor that occurs in the nasopharynx and has a unique ethnic and geographical distribution in South China and Southeast Asia. Epstein-Barr virus (EBV) infection is closely related to the development of NPC. Radiotherapy and chemotherapy are the mainstays of treatment for NPC. But tumor recurrence or distant metastasis is the leading cause of death in patients with NPC. Several studies have shown that circRNAs, as gene expression regulators, play an important role in NPC and affect the progression of NPC. This review mainly summarized the research status of abnormally expressed circRNAs in NPC and EBV-encoded circRNAs. We also discussed the possibility of circRNAs as a therapeutic target, diagnostic and prognostic marker for NPC.

Key words nasopharyngeal carcinoma (NPC), circular RNAs (circRNAs), Epstein-Barr virus (EBV), pathogenesis, biomarker

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0110

* This work was supported by grants from NHC Key Funding Project of Hunan Province (202201043273) and the Natural Science Foundation of Changsha (kq2202023).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-731-88942037, E-mail: 1420900255@qq.com

Received: March 30, 2023 Accepted: June 21, 2023