



## 外泌体环状RNA在肿瘤微环境中的研究进展\*

唐梦甜<sup>1,2)</sup> 周菊梅<sup>2)</sup> 廖前进<sup>2)</sup> 周钰娟<sup>2)</sup> 熊 炜<sup>2,3)</sup> 李桂源<sup>2,3)</sup> 唐艳艳<sup>2)\*\*</sup> 聂少麟<sup>2)\*\*</sup><sup>(1)</sup> 南华大学, 衡阳 421000; <sup>(2)</sup> 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 长沙 410013;<sup>(3)</sup> 中南大学肿瘤研究所, 卫生部癌变原理重点实验室及教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078)

**摘要** 外泌体是细胞分泌的30~150 nm的细胞外囊泡, 在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中介导细胞间通讯. 环状RNA(circular RNA, circRNAs)是一类由前体mRNA(precursor mRNA, pre-mRNA)反向剪接生成的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 在外泌体中富集且表达稳定. 本文主要讨论外泌体起源和circRNAs在外泌体中的分选调控机制, 阐述外泌体circRNAs在肿瘤微环境各个阶段中的作用与机制, 包括血管生成、EMT、耐药等. 最后, 本文探讨外泌体circRNAs作为肿瘤标志物和治疗靶点的临床应用前景与价值.

**关键词** 外泌体环状RNA, 肿瘤微环境, 临床应用前景

**中图分类号** R730.5

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0191

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是指适合肿瘤细胞生长、侵袭和转移的特殊内在环境, 包括基质细胞、免疫细胞、细胞外基质、外泌体等亚细胞成分以及缺氧等环境因素<sup>[1-4]</sup>. 肿瘤微环境可分为以下5个阶段: 转移前窗、微血管阶段、新生血管前期、新生血管期和生长期<sup>[5]</sup>.

外泌体是肿瘤微环境形成的关键因素<sup>[6-8]</sup>. 外泌体(exosomes)释放到细胞外环境后, 将蛋白质、RNA、脂类、氨基酸等内容物递送到受体细胞和特定器官, 促进肿瘤转移<sup>[9-12]</sup>. circRNAs是一类共价闭合环状结构的非编码RNA, 在外泌体中富集且表达稳定, 可在体液中检测到<sup>[13-14]</sup>. 外泌体来源的circRNAs调控上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)、肿瘤血管生成、化疗耐药等, 在肿瘤微环境中发挥重要作用<sup>[6, 15-18]</sup>. 外泌体circRNAs与临床病理特征和患者不良预后密切相关, 有望为肿瘤的诊断和治疗提供新靶点<sup>[19-22]</sup>.

## 1 外泌体circRNAs的起源

### 1.1 外泌体的生物学形成

外泌体存在于体液中, 如血液、尿液、腹水等<sup>[23]</sup>. 外泌体的形成大致分为3个阶段: 起始内吞

期、多泡体(multivesicular body, MVB)形成期和分泌期<sup>[24]</sup>. a. 起始内吞期: 质膜内陷, 经内吞作用, 形成早期内体, 通过蛋白质分选形成胞内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs). b. MVB形成期: ILVs在内体中积累成熟为晚期内体后转化为MVB. c. 外泌体分泌期: MVB与溶酶体融合降解其内容物. 其中, 含有高胆固醇的MVB能与质膜融合并释放外泌体<sup>[17, 25-27]</sup>. 而MVB蛋白TSG101的ISG修饰(泛素化修饰)可促进MVB与溶酶体融合, 减少外泌体的分泌<sup>[28]</sup>(图1). 然而, 调控MVB与质膜或溶酶体融合的具体机制尚不清楚, 有待进一步研究.

目前调控外泌体形成主要存在两种机制, 即依赖运输所需内体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)调控机制

\* 国家自然科学基金(82002873, 81672683, 81672993, 81672688, 81972636, 81872281, 81472595), 湖南省自然科学基金(2018JJ3634), 湖南省卫生健康委科研计划(20201772, B2019082)和长沙市科技局科研计划(kq2004139, kq1901071, kq1901072)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

聂少麟. Tel: 13786151230, E-mail: nshaolin@163.com

唐艳艳. Tel: 17775880090, E-mail: yytang@csu.edu.cn

收稿日期: 2020-06-12, 接受日期: 2020-08-07

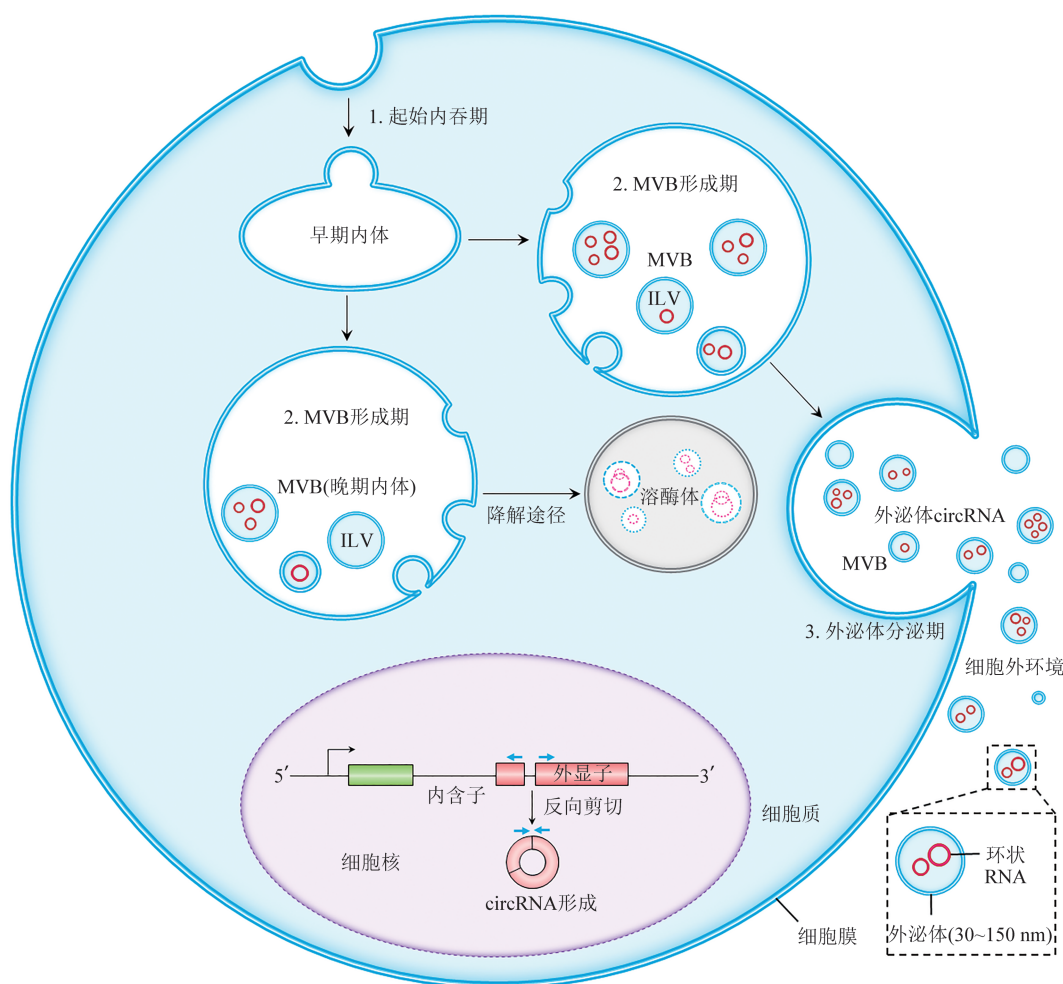


Fig. 1 Exosome biogenesis and the sorting and secretion of circular RNA in exosomes

图1 外泌体的形成

外泌体的形成为起始内吞期、MVB形成期和外泌体分泌期3个阶段。circRNAs由pre-mRNA选择性反向剪接产生，大多数circRNAs由外显子序列组成。

(包括ESCRT-0、I、II、III和VSP4复合物)<sup>[29]</sup>和非依赖ESCRT调控机制(如神经酰胺、syntenin、Rab蛋白、SNARE蛋白等)<sup>[30-32]</sup>。ESCRT是外泌体形成过程中的经典调控机制，还能够调控RNA整合进入外泌体中<sup>[33]</sup>。Rab5定位于早期内体和质膜，介导内吞作用，产生和维持早期内体<sup>[34-35]</sup>。syntenin-1和syntenin复合物刺激管腔内出芽进入MVBs<sup>[36]</sup>。Rab35和Rab27a/b调控MVB沿着微管向质膜方向运输，并介导外泌体的释放<sup>[37-39]</sup>。SNARE蛋白有助于将ILVs释放为外泌体。MVB膜上的V-SNARE与PM膜上的t-SNARE结合，形成稳定的SNARE复合物，介导MVB与PM的融合<sup>[40]</sup>(图2)。

外泌体是肿瘤微环境中转移、血管生成的重要介质，在局部和远处微环境中介导肿瘤细胞和间质细胞间的通讯，影响肿瘤的进展<sup>[41-42]</sup>。因此，外泌体的形成在肿瘤微环境及肿瘤的生长与转移中发挥重要作用。

## 1.2 外泌体circRNAs的分选和分泌

circRNAs是一类由前体mRNA(precursor mRNA, pre-mRNA)选择性反向剪接产生的非编码RNA(ncRNAs)，在反剪接过程中，下游剪接供体位点与上游剪接受体位点共价连接<sup>[43-44]</sup>。circRNAs可由外显子或内含子序列产生<sup>[45]</sup>，大多数circRNAs由外显子序列组成，包含一个或多个外显子<sup>[46-47]</sup>。外泌体中存在丰富、完整且稳定的

circRNAs. Bao 等<sup>[48]</sup>发现, 外泌体 circRNAs 的表达丰度与细胞 circRNAs 的水平存在相关性. 此外, 与线性 RNA 相比, circRNAs 更容易被分选进入外泌体中<sup>[13]</sup>. 例如, 细胞中含有大量 ciRS-7 的 mRNA, 但在外泌体中 ciRS-7 的表达明显高于相应 mRNAs 水平, 外泌体中 mRNA 的表达水平较低, 以上提示 ciRS-7 比 mRNA 更容易分选进入外泌体<sup>[49]</sup>.

circRNAs 分选进入外泌体可能受到以下多种机制调控: a. lncRNA 竞争性调控 circRNAs 分选进入外泌体. 例如, Barbagallo 等<sup>[50]</sup>发现, 敲低血清外泌体中 lncRNA UCA1 和抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 并阻断其信号通路后, circHIPK3 表

达上调, 提示 lncRNA UCA1 竞争性机制可能调控 circHIPK3 的分选. b. miRNAs 的调控. 例如, Li 等<sup>[13]</sup>发现, 外泌体 circCDR1as 可作为 miR-7 的海绵. 当肝癌细胞中 miR-7 异位表达时, 外泌体中 circCDR1as 表达水平显著下调, 而细胞中 circCDR1as 表达升高. c. RNA 结合蛋白 (RNA binding proteins, RBPs) 识别具有特定结合序列的 RNA, 并调控外泌体 circRNAs 分选<sup>[48, 51-53]</sup>. 例如: RBP hnRNP A2B1 可特异性调控 miR-198 和 lncARSR 分选进入外泌体<sup>[54-55]</sup>; DKs-8 细胞分泌外泌体富集 RBPs, 这些 RBPs 通过与 circFAT1 结合, 参与调控 circRNAs 分选过程<sup>[56]</sup> (图2).

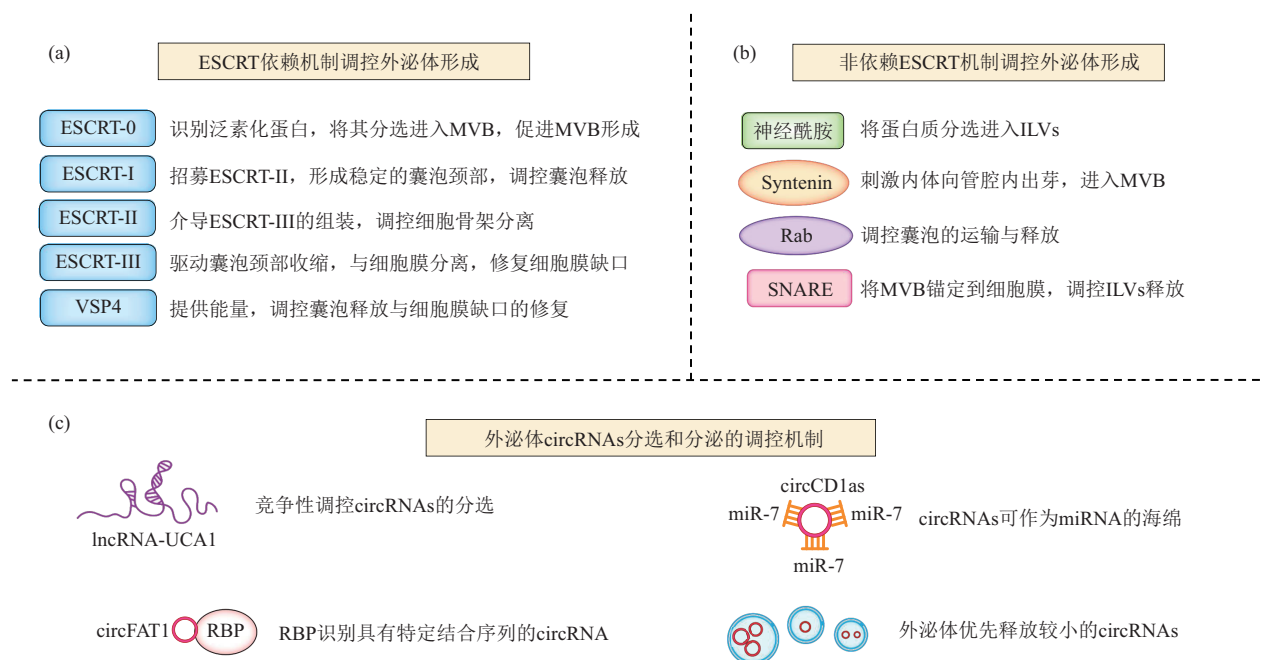


Fig. 2 Exosome biogenesis mechanisms and the sorting and secretion mechanisms of circular RNA in exosomes

图2 外泌体形成机制与外泌体circRNAs分选和分泌机制

细胞分泌外泌体 circRNAs, 将其释放到细胞外环境可能与 circRNAs 的大小有关. Preusser 等<sup>[57]</sup>发现外泌体优先释放较小的 circRNAs, 细胞内未分泌出去的 circRNAs 平均为 459 nts, 而外泌体释放的 circRNAs 平均为 435 nts. 尽管如此, 关于 circRNAs 分选与释放的确切机制仍在很大程度上是未知的, 有待进一步研究.

## 2 外泌体circRNAs在肿瘤微环境中的作用与机制

### 2.1 外泌体circRNAs调控EMT

外泌体 circRNAs 调控 EMT 影响肿瘤转移. EMT 是一种可逆的去分化过程, 被认为是肿瘤侵袭与转移的中心机制. 在 EMT 过程中, 肿瘤微环境



发生重塑, 上皮细胞可能通过失去细胞间的连接细胞极性, 获得间质表型, EMT 与肿瘤微环境共同促进肿瘤的发展.

Zhang 等<sup>[58]</sup>研究表明, 外泌体 circNRIP1 可作为 miR-149-5p 的海绵, 进一步上调 AKT1/mTOR 轴促进 EMT, 并改变肿瘤代谢稳态, 促进肿瘤转移. 类似地, Wang 等<sup>[59]</sup>研究发现, 外泌体 circPTGR1 可竞争性结合 miR449a, 下调受体细胞中 miR449a-肝细胞生长因子酪氨酸激酶受体 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 的相互作用, 促进 EMT, 从而破坏肿瘤微环境稳态并促进肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的转移. 外泌体 circPRMT5 分泌到肿瘤微环境中, 通过竞争 miR30c 调控 SNAIL1/E-钙黏蛋白信号通路, 上调 SNAIL1 和下调 E-钙黏蛋白, 促进膀胱尿路上皮癌 (urothelial carcinoma of the bladder, UCB) 细胞 EMT, 影响肿瘤微环境并促进肿瘤转移<sup>[60]</sup>. 此外, Li 等<sup>[61]</sup>发现, 外泌体 circPDE8A 可通过 miR-338/结肠癌转移相关基因 1 (metastasis-associated in colon cancer-1, MACC1)/MET 通路来激活 MET, MET 的活化可引起“侵袭性生长”的多效生物反应, 包括迁移、侵袭、血管生成、EMT 等<sup>[62-63]</sup>. 因此, 外泌体 circPDE8A 可通过 miR-338/MACC1/MET 通路促进胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 的进展. 以上研究表明, 外泌体 circRNAs 通过调控 EMT, 在肿瘤微环境中具有重要作用.

## 2.2 外泌体 circRNAs 调控血管生成

肿瘤血管生成活跃是肿瘤增殖加速、早期转移和不良预后的主要原因. 外泌体 circRNAs 通过调控肿瘤细胞间通讯, 诱导血管腔形成, 增加血管内皮通透性, 有助于形成肿瘤缺氧微环境, 促进肿瘤细胞的恶性表型.

肿瘤细胞分泌的外泌体包含多种 circRNAs, 参与肿瘤微环境血管生成的调节. 外泌体 circRNA-100338 通过与 NOVA2 相互作用来调控人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 血管生成、血管通透性, 进而影响肝癌细胞的迁移能力, 促进 HCC 转移. 在体内通过敲低外泌体 circRNA-100338 可显著抑制肿瘤生长, 减少肺转移性结节<sup>[64]</sup>. Li 等<sup>[65]</sup>研究表明, 外泌体 circ-IARS 的高表达与血管浸润有关, 外泌体 circ-IARS 可通过竞争性结合 miR-122, 增加 RhoA、F-actin 表达, 降低 ZO-1 的表达, 调节 HUVECs 的

增殖、血管内皮细胞的通透性, 从而促进 PDAC 转移. 此外, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是促进内皮细胞增殖的重要因素之一, Xie 等<sup>[66]</sup>研究发现, 外泌体 circSHKBP1 通过调控 miR-582-3p/HUR/VEGF 通路, 可促进胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成. 这些发现提示我们, 靶向外泌体 circRNAs 抑制血管生成或重建血管结构可能成为一种有前途的肿瘤治疗方法.

## 2.3 外泌体 circRNAs 调控代谢与炎症

肿瘤微环境中不同细胞之间的相互作用, 重塑了其独特的代谢特征, 以供肿瘤细胞生长所需. Liu 等<sup>[67]</sup>研究表明, circSAMD4A 可通过竞争性结合 miR-138-5p, 上调 Zeste 同源物增强子 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 基因表达, 从而调节脂肪前细胞分化, 促进脂肪形成. 此外, 脂肪组织分为两种类型: 白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT). BAT 与肿瘤的异常代谢密切相关. 在肿瘤微环境中, WAT 内可诱导产生棕色脂肪细胞, 这种现象称为 WAT 褐变<sup>[68]</sup>. 锌指转录因子 PRDM16 是一种转录协同调节因子, 可调控棕色脂肪细胞发育, 促进 WAT 褐变. 已有研究证实, miR-133/PRDM16 轴调控 BAT 的形成<sup>[69]</sup>. Zhang 等<sup>[70]</sup>发现, 外泌体 ciRs-133 与胃癌患者 WAT 褐变有关. 外泌体 ciRs-133 在 GC 细胞中, 可通过激活 PRDM16 和抑制 miR-133 促进 WAT 褐变, 在 GC 小鼠中敲低外泌体 ciRs-133 后, 降低了 GC 小鼠的癌症恶病质.

炎症是肥胖促进癌症风险和进展的中心和可逆机制. 脂肪组织炎症可能是肥胖促进肿瘤的关键过程, 脂肪组织炎症通过局部和全身效应促进肿瘤微环境形成. 在局部, 肥胖患者的 WAT 被巨噬细胞和淋巴细胞浸润, 导致促炎介质和生长因子包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达增加, 进而促进肿瘤的生长. 并且肥胖相关的 WAT 炎症反应被证实与促进肿瘤生长的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 有关<sup>[71]</sup>. 研究发现, circARF3 可作为 miR-103 的海绵, 通过增加肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 3, TRAF3) 的表达, 促进线粒体自噬来缓解脂肪炎症<sup>[72]</sup>. Zhang 等<sup>[73]</sup>研究发现, 来源于脂



肪细胞的外泌体 circ-0075932 可与 RNA 结合蛋白 PUM2 相互作用, 激活 NF- $\kappa$ B 通路, 进而促进脂肪细胞炎症反应和细胞凋亡. 此外, Liu 等<sup>[74]</sup> 研究表明, circRNA-002178 可竞争性结合 miR-328-3p, 增加 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达, 进而促进炎症反应和肿瘤生长. 类似地, Wang 等<sup>[75]</sup> 研究发现, circRBM33 可通过竞争性结合 miR-149, 增加炎症因子 IL-6 的表达, 进而促进胃癌的进展.

#### 2.4 外泌体 circRNA 调控免疫微环境

有研究报道, circRNAs 是 NK 细胞介导免疫应答的重要调节因子. circ-0008433 竞争性结合 miR-181c-5p 和 miR-181b-5p, 调节炎症基因基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 的表达, 诱导 NK 细胞攻击动脉弹性纤维, 重塑血管, 进而导致动脉瘤进展<sup>[76]</sup>. Tian 等<sup>[22]</sup> 研究表明, 外泌体 circRASSF2 可竞争性结合 miR-302b-3p, 上调 IGF-1R 的表达, 进而调节喉癌的生长与转移. 已有研究报道, 在乳腺癌上皮细胞中, 抑制 IGF-1R 可增加细胞应激, 使 C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、IL-10 和 IL-6 升高并降低 TNF- $\alpha$ , 从而通过 CD11b<sup>+</sup>、CD45<sup>+</sup> 单核细胞浸润, 增加 MMP2、MMP3 和 MMP9 的表达和基质重构促进侵袭性肿瘤微环境的形成<sup>[77]</sup>. 因此, 外泌体 circRNAs 也可能通过调控 IGF-1R 影响肿瘤免疫微环境, 促进肿瘤的进展.

#### 2.5 外泌体 circRNAs 调控耐药

化疗耐药是肿瘤治疗的主要障碍之一, 外泌体传递多重耐药蛋白 (MDR) 和 circRNAs 至受体细胞, 具有调控化疗耐药的能力. 替莫唑胺 (TMZ) 是治疗神经胶质瘤的常用化疗药物<sup>[78]</sup>. Ding 等<sup>[79]</sup> 研究发现, 外泌体 circNFIX 可促进肿瘤生长. 敲低外泌体 circNFIX 后, 增强了胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性, 其具体机制为外泌体 circNFIX 通过与 miR-132 相互作用, 促进胶质瘤细胞对 TMZ 的耐药. 这提示外泌体 circNFIX 有望为 TMZ 耐药胶质瘤的治疗提供新靶点. Han 等<sup>[80]</sup> 研究同样发现, 外泌体 circHIPK3 通过调控 miR-421/ZIC5 轴, 可促进胶质瘤细胞进展和胶质瘤细胞对 TMZ 的耐药. 恶性肿瘤通常依靠有氧糖酵解产生 ATP 来快速生长和化疗耐药. 丙酮酸激酶 M2 亚型 (the M2 isoform of pyruvate kinase, PKM2) 在催化糖酵解过程中起关键作用. Wang 等<sup>[81]</sup> 研究表明, 外泌体 ciRS-122 通过竞争性结合 miR-122, 上调 PKM2 促进糖酵解, 并与化疗耐药性呈正相关. 在构建的抗奥沙

利铂肿瘤裸鼠体内, 与对照组相比, 注入了敲除 ciRS-122 的外泌体, 其对奥沙利铂的反应更为敏感, 提示注入敲除 ciRS-122 的外泌体可通过调节 ciRS-122/miR-122/PKM2 轴来抑制糖酵解并逆转对奥沙利铂的抵抗. 类似地, 外泌体 circUHRF1 可通过结合 miR-449c-5p 上调 TIM-3 表达, 抑制 NK 细胞功能来抑制免疫. Zhang 等<sup>[82]</sup> 研究发现, 在 HCC 细胞中敲除 circUHRF1 后, 提高了抗 PD-1 治疗敏感性并提高了患者总生存率. 这一结果提示, 外泌体 circUHRF1 可能导致抗 PD-1 免疫治疗耐药, 为 HCC 患者提供了一种潜在的治疗策略. 此外, 胶质瘤 U251 细胞来源的外泌体 circATP8B4 可作为 miR-766 的海绵, 从而促进肿瘤细胞放疗抵抗, 与胶质瘤细胞耐药<sup>[79, 83]</sup>. 以上研究提示, 多种外泌体 circRNAs 与肿瘤耐药密切相关, 可能成为治疗肿瘤耐药的一个新靶点.

#### 2.6 外泌体 circRNAs 调控其他因素

外泌体 circRNAs 还能作用于细胞骨架、肿瘤微环境的环境因素以及生长因子受体信号通路等, 参与肿瘤微环境的调控.

Xu 等<sup>[84]</sup> 发现, 外泌体 circ0109046 和外泌体 circ0002577 可通过与 miRNAs 相互作用, 通过病灶黏附、ECM-受体相互作用和肌动蛋白骨架调控途径来调节癌细胞周围微环境, 促进子宫内膜癌的发生与转移. 此外, Zhang 等<sup>[85]</sup> 研究表明, 外泌体 circSATB2 可与 miR-326 结合, 上调肌动蛋白束蛋白 1 (fascin homolog 1, actin-bundling protein 1, FSCN1), 促进非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移与侵袭.

肿瘤微环境条件的改变, 例如接触环境毒物 (如无机砷), 在肿瘤的发生发展中起重要作用<sup>[86]</sup>. 外泌体 circRNAs 也参与了环境因素改变的致癌过程. 例如, Dai 等<sup>[87]</sup> 发现, 在亚硝酸盐诱导的人肝上皮 L-02 细胞中, 外泌体 circRNA-100284 表达上调, 并通过与 miR-217 相互作用, 加速细胞周期, 促进 L-02 细胞增殖. 以上提示, 外泌体 circRNA-100284 参与了亚硝酸盐致癌过程中细胞间的通讯.

以上研究结果表明外泌体 circRNAs 与细胞骨架、环境因素等相关, 促进肿瘤微环境改变 (表 1, 图 3). 此外, 肿瘤微环境还与肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF)、ECM、缺氧等其他因素密切相关<sup>[88]</sup>. 外泌体 circRNAs 是否调控这些因素仍然未知, 值得进一步研究.

Table 1 The role and mechanism of exosomal circRNAs in tumor microenvironment

表1 外泌体circRNAs在肿瘤微环境中的作用与机制

| circRNAs       | 样本类型         | 肿瘤类型    | 表达水平 | 调控肿瘤微环境的作用               | 机制                              | 参考文献 |
|----------------|--------------|---------|------|--------------------------|---------------------------------|------|
| circPTGR1      | 血清外泌体        | 肝癌      | 高表达  | 促进EMT, 破坏肿瘤微环境稳态         | 竞争性结合miR-499a                   | [59] |
| circNRIP1      | 细胞培养上清外泌体    | 胃癌      | 高表达  | 改变肿瘤代谢稳态, 促进EMT          | 竞争性结合miR-149-5p; 调控AKT1/mTOR轴   | [58] |
| circPRMT5      | 细胞培养上清外泌体    | 膀胱尿路上皮癌 | 高表达  | 促进EMT                    | 竞争性结合miR-30c                    | [60] |
| circPDE8A      | 血浆外泌体        | 胰腺癌     | 高表达  | 促进EMT                    | 竞争性结合miR-338; 调控MACC1/MET通路     | [63] |
| circRNA-100338 | 血清外泌体        | 肝癌      | 高表达  | 调控血管生成                   | 与NOVA2相互作用; 调节HUVEC的增殖、血管生成和通透性 | [64] |
| circ-IARS      | 血浆外泌体        | 胰腺癌     | 高表达  | 血管侵犯                     | 竞争性结合miR-122; 调节HUVEC的增殖和通透性    | [65] |
| circSHKBP1     | 血清外泌体        | 胃癌      | 高表达  | 调控血管生成                   | 调控miR-582-3p/HUR/VEGF通路         | [66] |
| circNFIX       | 血清外泌体        | 胶质瘤     | 高表达  | 调控细胞对TMZ耐药               | 竞争性结合miR-132                    | [79] |
| circHIPK3      | 细胞培养上清外泌体    | 胶质瘤     | 高表达  | 调控细胞对TMZ耐药               | 调控miR-421/ZIC5通路                | [80] |
| ciRS-122       | 细胞培养上清外泌体    | 结直肠癌    | 高表达  | 调控细胞对奥沙利铂耐药              | 竞争性结合miR-122; 上调PKM2            | [81] |
| circUHRF1      | 细胞培养上清和血浆外泌体 | 肝癌      | 高表达  | 调控免疫治疗耐药                 | 竞争性结合miR-449c-5p; 上调TIM-3       | [82] |
| circATP8B4     | 细胞培养上清外泌体    | 胶质瘤     | 高表达  | 调控放疗抵抗                   | 竞争性结合miR-766                    | [83] |
| circ-0109046   | 血清外泌体        | 子宫内膜癌   | 高表达  | 调控病灶黏附、ECM-受体相互作用和肌动蛋白骨架 | 竞争性结合miRNAs                     | [84] |
| circ-0002577   | 血清外泌体        | 子宫内膜癌   | 高表达  | 调控病灶黏附、ECM-受体相互作用和肌动蛋白骨架 | 竞争性结合miRNAs                     | [84] |
| circSATB2      | 血清外泌体        | 非小细胞肺癌  | 高表达  | 调控肌动蛋白骨架                 | 竞争性结合miR-326, 上调FSCN1           | [85] |
| circRNA-100284 | 细胞培养上清外泌体    | 肝癌      | 高表达  | 环境因素改变                   | 竞争性结合miR-217                    | [87] |
| circRASSF2     | 细胞培养上清和血清外泌体 | 喉癌      | 高表达  | 调控生长因子受体                 | 竞争性结合miR-302b-3p; 调控IGF-1R表达    | [22] |

### 3 外泌体环状RNA的临床应用前景

#### 3.1 外泌体circRNAs作为肿瘤标志物

许多肿瘤患者由于得不到及时的诊断而延误治疗, 部分原因是由于缺乏准确的生物学标志物<sup>[89]</sup>. 因此, 寻找敏感且特异的生物学标志至关重要. 外泌体存在于各种体液中, 便于无创检测<sup>[90]</sup>. circRNAs 稳定、保守, 具有细胞、组织特异性表达, 提示 circRNAs 作为分子诊断和预后标志物的可能性<sup>[23, 32, 91]</sup>. 外泌体 circRNAs 结合了外泌体和 circRNAs 作为肿瘤标志物的优势, 具有成为早期无创性检测生物标志物的良好应用前景.

Wu 等<sup>[92]</sup> 鉴定了外泌体 circFNDC3B 可能是一种新的甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 临床分子标志物. 外泌体 circFNDC3B 可充当 miR-1178 海绵, 促进 PTC 的进展. 此外, 外泌体 circ-IARS 在 PDAC 转移患者的血浆中表达上调, 有望成为便于检测的肿瘤标记物. Li 等<sup>[63]</sup> 研究表明, 外泌体 circPDE8A 与 PDAC 患者的进展和预后相关, 提示外泌体 circPDE8A 可能是 PDAC 早期诊断和预后预测的重要指标. 外泌体 circRNA-100338 与 HCC 患者肺转移以及生存相关, 可能成为不良预后的风险指标<sup>[64]</sup>. He 等<sup>[93]</sup> 发现, 相较于无淋巴结转移的肺腺癌组织, 外泌体 circRNA-0056616 在





## 4 小结与展望

肿瘤微环境是恶性细胞生长、侵袭与转移所需的细胞环境. 外泌体 circRNAs 是肿瘤微环境中的新型沟通介质. 本文总结了肿瘤微环境中, 外泌体 circRNAs 的起源, 以及外泌体 circRNAs 调控 EMT、血管形成、耐药、炎症、免疫、代谢、细胞骨架等的作用与机制. 外泌体 circRNAs 在肿瘤微环境中作用于不同细胞, 并重塑其独特的代谢特征, 以维持肿瘤的生长和转移. 肿瘤血管形成限制了肿瘤细胞间的气体交换, 形成缺氧微环境. 缺氧使肿瘤细胞的糖酵解增强, 生成大量乳酸, 造成肿瘤微环境酸化, 进而影响免疫细胞对肿瘤细胞的识别和应答, 导致免疫抑制. 此外, 肿瘤细胞大量消耗葡萄糖, 限制 T 细胞对葡萄糖的利用, 因此减弱了 T 细胞杀伤能力<sup>[99]</sup>.

上述肿瘤微环境中错综复杂的相互作用使人们不得不考虑研究过程中肿瘤功能实验和建模的多样化. 这些细胞模型应该涉及外泌体、基质细胞、免疫细胞、肿瘤细胞等, 模拟更真实的微环境, 有助于肿瘤机制的深入研究. 此外, 外泌体 circRNAs 作用于肿瘤微环境不同阶段还有很多研究空白. 例如, 外泌体 circRNAs 对肿瘤微环境中免疫细胞、免疫抑制的调控作用与机制, 外泌体 circRNAs 与缺氧、低 PH 值或间质压增加等特定环境因素之间的关系尚未见报道. 未来的研究需要阐明外泌体 circRNAs 在肿瘤微环境中具体组分与阶段的机制.

circRNAs 在外泌体中具有较高的稳定性和特异性, 可作为肿瘤无创性早期检测及预后预测的生物学标志物. 外泌体携带的物质可影响受体细胞的表型, 因此外泌体 circRNAs 可作为治疗靶点, 为肿瘤治疗提供新途径. 然而, 目前外泌体 circRNAs 的临床应用仍存在很多问题. 例如, 外泌体提取与纯化的技术有限, 效率不高且缺乏统一标准, 甚至缺少有效区分外泌体和微囊泡的特异性标记物和技术. 此外, 目前无法大规模生产特定供体细胞的外泌体, 用于靶向药物载体. 外泌体和 circRNAs 在临床应用方面的有效性和稳定性均有待进一步研究. 未来进一步阐明外泌体 circRNAs 在肿瘤微环境中的作用机制, 有助于其临床应用相关技术的研发.

## 参 考 文 献

[1] Brassart-Pasco S, Brezillon S, Brassart B, *et al.* Tumor microenvironment: extracellular matrix alterations influence

tumor progression. *Front Oncol*, 2020, **10**: 397

[2] Joyce J A, Pollard J W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(4): 239-252

[3] Quail D F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, **19**(11): 1423-1437

[4] Tang Y, He Y, Zhang P, *et al.* LncRNAs regulate the cytoskeleton and related Rho/ROCK signaling in cancer metastasis. *Mol Cancer*, 2018, **17**(1): 77

[5] Millette S, Sicklick J K, Lowy A M, *et al.* Molecular pathways: targeting the microenvironment of liver metastases. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(21): 6390-6399

[6] Becker A, Thakur B K, Weiss J M, *et al.* Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell*, 2016, **30**(6): 836-848

[7] Tan S, Xia L, Yi P, *et al.* Exosomal miRNAs in tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, **39**(1): 67

[8] 尹春来, 赵雪梅, 侯召华, 等. 外泌体在肿瘤免疫逃逸和耐受中的作用. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(5): 433-440

Yin C L, Zhao X M, Hou Z H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(5): 433-440

[9] Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, *et al.* Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. *J Control Release*, 2015, **219**: 278-294

[10] Tang Y, Zhang P, Wang Y, *et al.* The biogenesis, biology, and clinical significance of exosomal PD-L1 in cancer. *Front Immunol*, 2020, **11**: 604

[11] Zhang C, Xu L, Deng G, *et al.* Exosomal HOTAIR promotes proliferation, migration and invasion of lung cancer by sponging miR-203. *Sci China Life Sci*, 2020, **63**(8): 1265-1268

[12] 张华伟, 于丽佳, 张春民, 等. 外泌体 miRNA 的生物学功能及其在肺纤维化疾病中的调控作用. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(11): 1073-1084

Zhang H W, Yu L J, Zhang C M, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(11): 1073-1084

[13] 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

[14] 邹燕, 刘立民, 覃凤娟, 等. 血小板环状 RNA 研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(2): 138-143

Zhou Y, Liu L M, Qin F X, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(2): 138-143

[15] Kalluri R, Lebleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, **367**(6478): eaau6977

[16] Umez T, Ohyashiki K, Kuroda M, *et al.* Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. *Oncogene*, 2013, **32**(22): 2747-2755

[17] Dassler-Plenker J, Kuttner V, Egeblad M. Communication in tiny packages: exosomes as means of tumor-stroma communication. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, **1873**(2): 188340

[18] Azmi A S, Bao B, Sarkar F H. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, **32**(3-4): 623-642

- [19] Lim A R, Rathmell W K, Rathmell J C. The tumor microenvironment as a metabolic barrier to effector T cells and immunotherapy. *Elife*, 2020, **9**: e55185
- [20] Sun Y, Wang R, Qiao M, *et al.* Cancer associated fibroblasts tailored tumor microenvironment of therapy resistance in gastrointestinal cancers. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(9): 6359-6369
- [21] 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
- [22] 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
- [23] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest*, 2016, **126**(4): 1208-1215
- [24] Kowal J, Tkach M, Thery C. Biogenesis and secretion of exosomes. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, **29**: 116-125
- [25] Mobius W, Ohno-Iwashita Y, Van Donselaar E G, *et al.* Immunoelectron microscopic localization of cholesterol using biotinylated and non-cytolytic perfringolysin O. *J Histochem Cytochem*, 2002, **50**(1): 43-55
- [26] Fevrier B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, **16**(4): 415-421
- [27] Hessvik N P, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell Mol Life Sci*, 2018, **75**(2): 193-208
- [28] Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Mittelbrunn M, *et al.* ISGylation controls exosome secretion by promoting lysosomal degradation of MVB proteins. *Nat Commun*, 2016, **7**: 13588
- [29] Henne W M, Stenmark H, Emr S D. Molecular mechanisms of the membrane sculpting ESCRT pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, **5**(9): a016766
- [30] Bebelman M P, Smit M J, Pegtel D M, *et al.* Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther*, 2018, **188**: 1-11
- [31] Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, **30**: 255-289
- [32] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, *et al.* Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*, 2008, **319**(5867): 1244-1247
- [33] Geng X, Lin X, Zhang Y, *et al.* Exosomal circular RNA sorting mechanisms and their function in promoting or inhibiting cancer. *Oncol Lett*, 2020, **19**(5): 3369-3380
- [34] Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(8): 513-525
- [35] Grant B D, Donaldson J G. Pathways and mechanisms of endocytic recycling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(9): 597-608
- [36] Roucourt B, Meeussen S, Bao J, *et al.* Heparanase activates the syndecan-syntenin-ALIX exosome pathway. *Cell Res*, 2015, **25**(4): 412-428
- [37] Wandinger-Ness A, Zerial M. Rab proteins and the compartmentalization of the endosomal system. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, **6**(11): a022616
- [38] Ostrowski M, Carmo N B, Krumeich S, *et al.* Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(1): 19-30; suppl 11-13
- [39] Yang L, Peng X, Li Y, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR promotes exosome secretion by regulating RAB35 and SNAP23 in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 78
- [40] Jahn R, Scheller R H. SNAREs--engines for membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, **7**(9): 631-643
- [41] Wu Q, Zhou L, Lv D, *et al.* Exosome-mediated communication in the tumor microenvironment contributes to hepatocellular carcinoma development and progression. *J Hematol Oncol*, 2019, **12**(1): 53
- [42] Hu C, Chen M, Jiang R, *et al.* Exosome-related tumor microenvironment. *J Cancer*, 2018, **9**(17): 3084-3092
- [43] 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
- [44] 王攀,徐高生,马蔚,等. 环状RNA在胃癌中的研究现状与策略. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(3): 238-247  
Wang P, Xu G S, Ma W, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(3): 238-247
- [45] Qu S, Yang X, Li X, *et al.* Circular RNA: a new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett*, 2015, **365**(2): 141-148
- [46] Jeck W R, Sorrentino J A, Wang K, *et al.* Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*, 2013, **19**(2): 141-157
- [47] 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
- [48] Bao C, Lyu D, Huang S. Circular RNA expands its territory. *Mol Cell Oncol*, 2016, **3**(2): e1084443
- [49] Lasda E, Parker R. Circular RNAs co-precipitate with extracellular vesicles: a possible mechanism for circRNA clearance. *Plos One*, 2016, **11**(2): e0148407
- [50] Barbagallo C, Brex D, Caponnetto A, *et al.* LncRNA UCA1, upregulated in CRC biopsies and downregulated in serum exosomes, controls mRNA expression by RNA-RNA interactions. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, **12**: 229-241
- [51] Perez-Boza J, Lion M, Struman I. Exploring the RNA landscape of endothelial exosomes. *RNA*, 2018, **24**(3): 423-435
- [52] Zang J, Lu D, Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function. *J Neurosci Res*, 2020, **98**(1): 87-97
- [53] Liu X, Wang X, Li J, *et al.* Identification of meccRNAs and their roles in the mitochondrial entry of proteins. *Sci China Life Sci*, 2020, **63**(10): 1429-1449
- [54] Villarroya-Beltri C, Gutierrez-Vazquez C, Sanchez-Cabo F, *et al.* Sumoylated hnRNP A2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat Commun*, 2013, **4**: 2980
- [55] Qu L, Ding J, Chen C, *et al.* Exosome-transmitted lncARSR

- promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*, 2016, **29**(5): 653-668
- [56] Dou Y, Cha D J, Franklin J L, *et al.* Circular RNAs are down-regulated in KRAS mutant colon cancer cells and can be transferred to exosomes. *Sci Rep*, 2016, **6**: 37982
- [57] Preusser C, Hung L H, Schneider T, *et al.* Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*, 2018, **7**(1): 1424473
- [58] 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): 20
- [59] Wang G, Liu W, Zou Y, *et al.* Three isoforms of exosomal circPTGR1 promote hepatocellular carcinoma metastasis via the miR449a-MET pathway. *EBioMedicine*, 2019, **40**: 432-445
- [60] Chen X, Chen R X, Wei W S, *et al.* PRMT5 circular RNA promotes metastasis of urothelial carcinoma of the bladder through sponging miR-30c to induce epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res*, 2018, **24**(24): 6319-6330
- [61] Li Z, Yanfang W, Li J, *et al.* Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR-338/MACC1/MET pathway in pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2018, **432**: 237-250
- [62] Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, *et al.* Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer*, 2012, **12**(2): 89-103
- [63] Corso S, Giordano S. Cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms of HGF/MET-driven resistance to targeted therapies: from basic research to a clinical perspective. *Cancer Discov*, 2013, **3**(9): 978-992
- [64] Huang X Y, Huang Z L, Huang J, *et al.* Exosomal circRNA-100338 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via enhancing invasiveness and angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, **39**(1): 20
- [65] Li J, Li Z, Jiang P, *et al.* Circular RNA IARS (circ-IARS) secreted by pancreatic cancer cells and located within exosomes regulates endothelial monolayer permeability to promote tumor metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, **37**(1): 177
- [66] Xie M, Yu T, Jing X, *et al.* Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 112
- [67] Liu Y, Liu H, Li Y, *et al.* Circular RNA SAMD4A controls adipogenesis in obesity through the miR-138-5p/EZH2 axis. *Theranostics*, 2020, **10**(10): 4705-4719
- [68] Young P, Arch J R, Ashwell M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Lett*, 1984, **167**(1): 10-14
- [69] Seale P, Conroe H M, Estall J, *et al.* Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest*, 2011, **121**(1): 96-105
- [70] Zhang H, Zhu L, Bai M, *et al.* Exosomal circRNA derived from gastric tumor promotes white adipose browning by targeting the miR-133/PRDM16 pathway. *Int J Cancer*, 2019, **144**(10): 2501-2515
- [71] Iyengar N M, Gucaip A, Dannenberg A J, *et al.* Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *J Clin Oncol*, 2016, **34**(35): 4270-4276
- [72] Zhang Z, Zhang T, Feng R, *et al.* CircARF3 alleviates mitophagy-mediated inflammation by targeting miR-103/TRAFF3 in mouse adipose tissue. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **14**: 192-203
- [73] Zhang X, Chen L, Xiao B, *et al.* Circ\_0075932 in adipocyte-derived exosomes induces inflammation and apoptosis in human dermal keratinocytes by directly binding with PUM2 and promoting PUM2-mediated activation of auroraA/NF-kappaB pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **511**(3): 551-558
- [74] Liu T, Ye P, Ye Y, *et al.* Circular RNA hsa\_circRNA\_002178 silencing retards breast cancer progression via microRNA-328-3p-mediated inhibition of COL1A1. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(3): 2189-2201
- [75] Wang N, Lu K, Qu H, *et al.* CircRBM33 regulates IL-6 to promote gastric cancer progression through targeting miR-149. *Biomed Pharmacother*, 2020, **125**: 109876
- [76] Huang Q, Huang Q Y, Sun Y, *et al.* High-throughput data reveals novel circular RNAs via competitive endogenous RNA networks associated with human intracranial aneurysms. *Med Sci Monit*, 2019, **25**: 4819-4830
- [77] Obr A E, Kumar S, Chang Y J, *et al.* Insulin-like growth factor receptor signaling in breast tumor epithelium protects cells from endoplasmic reticulum stress and regulates the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res*, 2018, **20**(1): 138
- [78] Stupp R, Van Den Bent M J, Hegi M E. Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, **5**(3): 198-206
- [79] Ding C, Yi X, Wu X, *et al.* Exosome-mediated transfer of circRNA circNFIX enhances temozolomide resistance in glioma. *Cancer Lett*, 2020, **479**: 1-12
- [80] Han C, Wang S, Wang H, *et al.* Exosomal circ-HIPK3 facilitates tumor progression and temozolomide resistance by regulating miR-421/ZIC5 axis in glioma. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020 (DOI: 10.1089/cbr.2019.3492)
- [81] 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
- [82] Zhang P F, Gao C, Huang X Y, *et al.* Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 110
- [83] Zhao M, Xu J, Zhong S, *et al.* Expression profiles and potential functions of circular RNAs in extracellular vesicles isolated from radioresistant glioma cells. *Oncol Rep*, 2019, **41**(3): 1893-1900
- [84] Xu H, Gong Z, Shen Y, *et al.* Circular RNA expression in extracellular vesicles isolated from serum of patients with endometrial cancer. *Epigenomics*, 2018, **10**(2): 187-197
- [85] Zhang N, Nan A, Chen L, *et al.* Circular RNA circSATB2 promotes



- progression of non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 101
- [86] Shearer J J, Wold E A, Umbaugh C S, *et al.* Inorganic arsenic-related changes in the stromal tumor microenvironment in a prostate cancer cell-conditioned media model. *Environ Health Perspect*, 2016, **124**(7): 1009-1015
- [87] Dai X, Chen C, Yang Q, *et al.* Exosomal circRNA\_100284 from arsenite-transformed cells, *via* microRNA-217 regulation of EZH2, is involved in the malignant transformation of human hepatic cells by accelerating the cell cycle and promoting cell proliferation. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(5): 454
- [88] Tang Y, He Y, Shi L, *et al.* Co-expression of AFAP1-AS1 and PD-1 predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 2017, **8**(24): 39001-39011
- [89] Wu C, Li M, Meng H, *et al.* Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China. *Sci China Life Sci*, 2019, **62**(5): 640-647
- [90] Eylem C C, Yilmaz M, Derkus B, *et al.* Untargeted multi-omic analysis of colorectal cancer-specific exosomes reveals joint pathways of colorectal cancer in both clinical samples and cell culture. *Cancer Lett*, 2020, **469**: 186-194
- [91] Bai H, Lei K, Huang F, *et al.* Exo-circRNAs: a new paradigm for anticancer therapy. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 56
- [92] Wu G, Zhou W, Pan X, *et al.* Circular RNA profiling reveals exosomal circ\_0006156 as a novel biomarker in papillary thyroid cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, **19**: 1134-1144
- [93] He F, Zhong X, Lin Z, *et al.* Plasma exo-hsa\_circRNA\_0056616: a potential biomarker for lymph node metastasis in lung adenocarcinoma. *J Cancer*, 2020, **11**(14): 4037-4046
- [94] Li L, Li W, Chen N, *et al.* FLI1 exonic circular RNAs as a novel oncogenic driver to promote tumor metastasis in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(4): 1302-1317
- [95] Farooqi A A, Desai N N, Qureshi M Z, *et al.* Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds. *Biotechnol Adv*, 2018, **36**(1): 328-334
- [96] Srivastava A, Filant J, Moxley K M, *et al.* Exosomes: a role for naturally occurring nanovesicles in cancer growth, diagnosis and treatment. *Curr Gene Ther*, 2015, **15**(2): 182-192
- [97] Li S, Pei Y, Wang W, *et al.* Extracellular nanovesicles-transmitted circular RNA has\_circ\_0000190 suppresses osteosarcoma progression. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(3): 2202-2214
- [98] Li W, Yang F Q, Sun C M, *et al.* circPRRC2A promotes angiogenesis and metastasis through epithelial-mesenchymal transition and upregulates TRPM3 in renal cell carcinoma. *Theranostics*, 2020, **10**(10): 4395-4409
- [99] Lyssiotis C A, Kimmelman A C. Metabolic interactions in the tumor microenvironment. *Trends Cell Biol*, 2017, **27**(11): 863-875

## Research Progress on Exosomal Circular RNA in Tumor Microenvironment\*

TANG Meng-Tian<sup>1,2)</sup>, ZHOU Ju-Mei<sup>2)</sup>, LIAO Qian-Jin<sup>2)</sup>, ZHOU Yu-Juan<sup>2)</sup>, XIONG Wei<sup>2,3)</sup>,  
Li Gui-Yuan<sup>2,3)</sup>, TANG Yan-Yan<sup>2)</sup>\*\*, NIE Shao-Lin<sup>2)</sup>\*\*

<sup>(1)</sup>The University of South China, Hengyang 421000, China;

<sup>(2)</sup>Hunan Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China;

<sup>(3)</sup>The Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of the Chinese Ministry of Education, Cancer Research Institute,  
Central South University, Changsha 410078, China)

**Abstract** Exosomes are extracellular vesicles (30–150nm) that are secreted into a various of bodily fluids and interstitial space by all types of cells. Circular RNAs (circRNAs) are a class of non-coding RNA (ncRNA) generated from the precursor mRNA (pre-mRNA) backsplicing process. Recent evidence suggests that circRNAs enriched in exosome, and play an important role in tumor microenvironment. In this review, we discuss our claim that the biogenesis of exosomal circRNAs, including the regulation mechanism of circRNAs sorting into exosomes and releasing of exosomes. Then, we elucidated the role and mechanism of exosomal circRNAs regulate EMT, cytoskeleton, angiogenesis, metabolism and inflammation, immunity and drug resistance in the tumor microenvironment. Finally, we discussed the clinical application prospects and value of exosomal circRNAs as tumor markers and therapeutic targets.

**Key words** exosomal circRNAs, tumor microenvironment, clinical application prospect

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0191

---

\* This work is supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82002873, 81672683, 81672993, 81672688, 81972636, 81872281, 81472595), Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ3634), Scientific Research Project of Hunan Health Commission (20201772, B2019082) and Changsha Science and Technology Project (kq2004139, kq1901071, kq1901072).

\*\* Corresponding author.

NIE Shao-Lin. Tel: 86-13786151230, E-mail: nshaolin@163.com

TANG Yan-Yan. Tel: 86-17775880090, E-mail: yytang@csu.edu.cn

Received: June 12, 2020 Accepted: August 7, 2020