PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~14
www.pibb.ac.cn

环状RNA翻译机制及其编码多肽在肿瘤发生与调控中的作用*

向 琼 杨丽嫦 李 赞 凌 云**
（中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院（湖南省肿瘤医院）乳腺肿瘤整形外科，长沙 410000）

摘要 环状RNA（circular RNA，circRNA）是来源于前体mRNA的一类环状结构RNA，其形成依赖于反向剪接。由于缺乏典型的5′端帽结构与3′端poly（A）尾，circRNA在细胞中不易受到外切酶降解，从而具有比线性RNA更高的稳定性。长期以来，circRNA被视为非编码分子，但近年来的研究不断显示，部分circRNA能够在特定条件下被翻译成多肽或蛋白质。当前已识别的翻译方式主要包括依赖内部核糖体进入位点（IRES）的非依赖5′端帽结构的翻译，以及由N6-甲基腺苷（m6A）修饰介导的启动机制，这些进展促使我们重新审视非编码RNA的功能边界。越来越多的证据表明，circRNA编码的多肽在肿瘤中参与关键生物过程，既可能增强肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化，也可能通过抑制信号通路或干扰蛋白质相互作用发挥抑癌作用。因此，这类多肽在肿瘤发生与发展的多个阶段扮演了复杂而重要的角色。本文围绕circRNA的翻译机制进行系统性综述，重点总结其编码的多肽在肿瘤细胞行为调控中的具体功能，并进一步分析其作为潜在诊断标志物和治疗靶点的应用前景。我们认为，明确circRNA翻译产物的生物学意义，将为阐明肿瘤发生机制和开发新的精准医学策略提供重要启示。

关键词 环状RNA，翻译机制，肿瘤
中图分类号 Q78，R363 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0463 **CSTR**：32369.14.pibb.20250463

PIBB Online First

环状RNA（circRNA）是一类由前体信使RNA（pre-mRNA）通过反向剪接（back-splicing）形成的单链共价连接的RNA分子[1-2]。与经典线性RNA不同，circRNA的3'和5'末端通过磷酸二酯键相连，形成无游离末端的环状结构。这一独特的拓扑学特性使其不依赖于5'端帽子（m7G cap）和3'端多聚腺苷酸尾（poly（A） tail）的保护，即可有效避免被核酸外切酶（RNase R）降解，从而在细胞内表现出显著高于同源线性转录本的稳定性与更长的半衰期[3-4]。

在发现初期，circRNA主要被归类为非编码RNA，其功能研究集中于作为竞争性内源RNA（ceRNA）吸附微小RNA（miRNA）以间接调控基因表达[5-7]，或作为分子支架与RNA结合蛋白（RNA-binding protein， RBP）相互作用从而影响转录及转录后过程[8-10]。然而，这一传统认知近年来被逐步颠覆。高通量核糖体印记测序（Ribo-seq）及质谱学分析证据表明，相当数量的circRNA并非真正意义上的非编码RNA，该序列包含能够招募核糖体的内部核糖体进入位点（internal ribosome entry site，IRES）或N6-甲基腺苷修饰[11-13]，从而启动不依赖5’帽子的翻译过程，生成功能性的多肽或蛋白质。这一发现极大地拓展了circRNA的生物学功能谱，并使其成为RNA生物学领域的前沿热点。

尤为重要的是，circRNA的翻译功能在肿瘤的发生与发展中展现出关键作用。众多研究证实，circRNA所编码的某些多肽，通过调节磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase/

* 国家自然科学基金（82203448），湖南省自然科学基金（2025JJ40072），广东省基础与应用基础研究基金（2023A1515010624）和广州市基础与应用基础研究专题市校（院）联合资助项目（2023A03J0413）资助。
** 通讯联系人。
Tel：0731-89762251，E-mail：373438224@qq.com
收稿日期：2025-10-28，接受日期：2025-12-15

protein kinase B，PI3K/AKT）、Wnt/β-catenin和促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等主要致癌信号通路，可以深刻影响癌细胞的恶性表型，如增殖、凋亡、侵袭、转移和代谢重编程等恶性表型[14-16]。此外，由于circRNA的表达具有组织特异性，且其编码产物在体液中具备作为生物标志物的潜力，使得针对circRNA翻译机制及其产物的研究不仅具有理论价值，更在肿瘤的分子分型、早期诊断、预后判断及靶向治疗方面展现出广阔的转化应用前景。

本文旨在系统梳理当前对circRNA翻译机制的认识，重点阐述IRES与m6A（N6-methyladenosine）修饰介导的翻译起始路径；并在此基础上，深入探讨circRNA编码的功能性多肽在肿瘤进程中的具体作用机制（图1）；最后，对其作为新型诊断标志物和治疗靶点的潜在临床应用价值与未来研究方向进行展望。

1 circRNA的功能

circRNA的生物学功能与其独特的环状结构和细胞定位密切相关。随着研究技术的进步，其功能范畴已从最初的基因表达调控扩展至蛋白质编码，形成了一个多层次的复杂调控网络。目前，学界普遍认为circRNA主要通过以下4种机制行使功能。

a. 竞争性吸附miRNAs。这是最早被阐明的circRNA功能机制。部分细胞质circRNA含有丰富的miRNA应答元件（microRNA response element，MRE），可像“海绵”一样能有效吸收特定的miRNA，就像miRNA能抑制其所针对的RNA（mRNA）一样，它间接影响目标基因的表达[17]。miR-7的活性可被ciRS-7（亦称作CDR1as）有效抑制，核心机制在于该环状RNA（ciRS-7/CDR1as）上存在70余个能与miR-7结合的位点，进而影响相关信号通路[18-19]。此外，circCDYL通过miR-1275-ULK1（UNC-51-like kinase 1）/自噬相关蛋白7（autophagy-related protein 7，ATG7）-自噬轴线调控乳腺癌的增殖，为乳腺癌的治疗提供一个潜在的分子靶点[20]。这种ceRNA机制在神经元活动和癌症等多种生理病理过程中扮演重要角色[21-22]。

b. 调控基因转录。定位于细胞核内的circRNA可通过与RNA聚合酶II或特定转录因子相互作用，直接调控其亲本基因或其他基因的转录。例如，由内含子来源的circRNA（如ci-ankrd52）在核内富集，它与延长的RNA聚合酶II复合物结合，可以正向调节亲本基因的转录效率[23]。此外，某些circRNA还能通过形成RNA-DNA三链体或影响染色质构象来远程调控基因表达[24]。细胞周期依赖性激酶2（metastasis-associated protein 2，MTA2）的表达水平可因circ-NCOR2表达的上调而显著提升，这一分子变化会进一步促进甲状腺乳头状癌细胞的增殖进程与侵袭能力，然而，敲低circ-NCOR2会导致相反的结果[25]。

c. 与蛋白质结合。circRNA可作为蛋白质的“诱饵”（decoy）、“支架”（scaffold）或“变构调节剂”（allosteric regulator），多种蛋白质可与之结合，其稳定性、活性或亚细胞定位也会因此受到影响。例如，circFoxo3与细胞周期依赖性激酶2（cyclin-dependent kinase 2，CDK2）和抗衰老蛋白ID1结合形成稳定的三元复合物，阻止CDK2与细胞周期蛋白之间的相互作用，从而诱导细胞周期停滞[26]。circCDYL2促进生长因子受体结合蛋白7（growth factor receptor-bound protein 7，GRB7）-黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）复合物形成，从而持续激活人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）下游PI3K/ Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）及丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，MEK）/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路，导致曲妥珠单抗耐药，为临床逆转乳腺癌曲妥珠单抗耐药提供了circRNA相关的新治疗靶点和预测的新肿瘤标志物[27]。这种蛋白质相互作用功能凸显了circRNA在细胞命运决定中的直接调控作用。

d. 作为翻译模板。研究发现许多circRNA具备编码蛋白质或多肽的潜力。尽管缺乏5'帽子结构，然而，翻译也可以通过非规范途径启动，像N6-甲基腺苷（N6-methyladenosin，m6A）修饰、内部核糖体进入位点（IRES）等均属于此类实例范畴，此途径能产生不同于亲本基因编码的功能性蛋白异构体。泛素特异性肽酶28（ubiquitin-specific protease 28，USP28）可诱导细胞髓样瘤病毒癌基因（cellular myelocytomatosis oncogene，c-My）稳定，而circ-FBXW7编码的FBXW7-185aa蛋白能对该过程产生拮抗作用，进而抑制胶质瘤的发生发展[28]。这些circRNA编码的产物往往在细胞应激、肿瘤发生等特定生理病理条件下发挥关键作用，构

PIBB Online First

成了circRNA功能研究的新前沿。鉴于其重要性，本文后续章节将重点围绕此功能展开详细讨论。

2　circRNA翻译的调控机制

2.1　可翻译的circRNA特性

绝大多数circRNAs的序列中包含潜在开放阅读框（open reading frame，ORF），早期生物信息学预测显示，在已注释的circRNAs中，至少有4 000余种具备编码蛋白质的序列基础，为circRNAs的翻译潜能提供了初始证据支撑[29]。随着circRNA功能研究的深入，可翻译的circRNA具备以下特点：a. 具有ORF；b. 具有多个IRES；c. 具有促进翻译起始的m6A修饰位点[30]。

并非所有circRNA都具备翻译潜能。其能否作为模板合成多肽，主要取决于是否具备以下关键分子特征，这些特征共同构成了其编码能力的基础。

首先，完整的开放阅读框是翻译的结构基础。与mRNA类似，circRNA序列中必须包含一个由起始密码子（AUG）开启、终止密码子结束的开放阅读框，这是编码蛋白质序列信息的先决条件。值得注意的是，由于反向剪接，circRNA的ORF可能与亲本线性mRNA的ORF不同，从而有望编码产生独特的蛋白质异构体或多肽[31]。

其次，高效的翻译起始元件是克服无帽结构障碍的核心。缺乏5'帽子结构是circRNA翻译的主要障碍。因此，其必须依赖内部翻译起始机制，其中IRES是最经典的顺式作用元件。IRES通常位于ORF上游，能折叠成特定高级结构，直接招募核糖体以启动翻译[32]。此外，m6A修饰作为一种广泛存在的内部RNA修饰，单个m6A位点即可通过招募特定的“阅读器”蛋白（如YTH N6-甲基腺苷RNA结合蛋白3（YTH N6-methyladenosine RNA-binding protein 3，YTHDF3））和起始因子（如真核翻译起始因子4γ2（eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2，eIF4G2）），有效驱动翻译起始，为circRNA提供了另一种灵活且常受调控的启动方式[33]。

再者，适当的亚细胞定位是翻译发生的空间保障。蛋白质合成机器主要位于细胞质中。因此，绝大多数可翻译的circRNA需从细胞核输出至细胞质，才能与核糖体相遇。其核质转运效率及在细胞质中的稳定性，直接影响其最终的翻译产出[34]。

最后，较高的表达丰度和稳定性是产生功能性产物的前提。即便具备上述结构元件，若circRNA本身表达水平极低或周转过快，其翻译产物也难以累积至可发挥生物学功能的浓度。因此，circRNA固有的高稳定性是其编码功能得以实现的重要保障[35]。

2.2　circRNA的翻译机制

circRNA的翻译过程独立于经典的5'端帽子依赖性起始途径，其核心在于利用特殊的顺式作用元件和转录后修饰来招募核糖体。当前已被深入研究并充分证实的机制主要包含两种，分别是IRES介导的翻译与m6A修饰驱动的翻译（图1）。这些机制并非总是相互排斥，在某些circRNA中可能存在协同或互补作用。

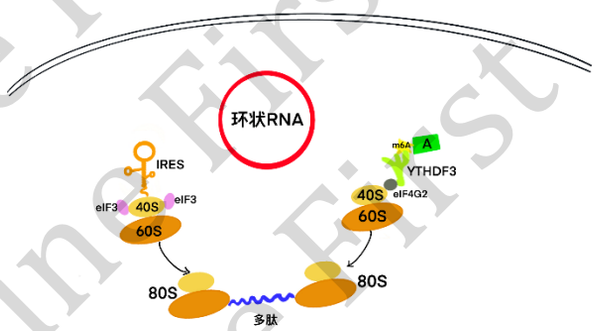


Fig. 1　Schematic illustration of the translational mechanisms of circRNAs

图1　环状RNA翻译的两种常见机制

IRES：内部核糖体进入位点（internal ribosome entry site）；m6A：N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine）；YTHDF3：YTH N6-甲基腺苷RNA结合蛋白3（YTH N6-methyladenosine RNA-binding protein 3）；eIF4G2：真核翻译起始因子4γ2（eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2）；40S：核糖体40S小亚基（40S ribosomal subunit）；60S：核糖体60S大亚基（60S ribosomal subunit）；80S：核糖体（80S ribosome）。

2.2.1　内部核糖体进入位点（IRES）介导的翻译起始

IRES介导的翻译起始是目前公认的circRNA最经典且研究最为充分的翻译驱动机制，该机制的核心特征在于不依赖mRNA的5'端m^7GpppN帽子结构，可通过IRES元件的结构功能直接启动翻译过程，为circRNA（天然无5'帽子与3'多聚腺苷酸尾）的编码潜能提供了关键分子基础[36]。IRES是一段能够直接招募核糖体至mRNA内部起始密码子AUG附近的复杂RNA二级结构元件。对于缺乏5'帽结构的circRNA而言，IRES是其实现翻译的关键。根据来源，可分为病毒源性和细胞源性IRES。

PIBB Online First

病毒IRES（如脑心肌炎病毒EMCV的IRES）通常具有强效且通用的翻译启动能力；而细胞源性IRES的活性则往往表现出细胞类型、发育阶段或应激状态特异性，其调控更为精细[37]。

IRES介导的翻译起始机制涉及多个步骤。首先，IRES元件通过其特定的空间构象（如茎环、假结）直接与核糖体40S小亚基或其相关起始因子（如eIF4G、eIF3）结合。随后，这种结合有助于43S前起始复合物在IRES区域的正确组装和定位，绕过对eIF4E（帽子结合蛋白）的依赖。最后，在eIF5和eIF5B等因子的协助下，60S大亚基与之结合，形成具有翻译活性的80S核糖体，从起始密码子开始蛋白合成[38-39]。值得注意的是，核糖体蛋白RPS25（ribosomal protein S25）被证实对多种IRES的功能至关重要，其缺失会显著抑制IRES介导的circRNA翻译[40]。

2.2.2 N6-甲基腺苷（m6A）介导的翻译起始

在真核生物mRNA的各类甲基化修饰里，m6A修饰是出现频率最高的一种，并且如本研究所支持的那样，它是控制环状RNA翻译的重要表观遗传调控机制，其核心在于通过m6A修饰位点的动态调控、结合蛋白的特异性识别及RNA构象的精准改变，为circRNA提供不依赖IRES的翻译起始途径，显著拓展了circRNA的编码调控网络。

m6A修饰是真核生物mRNA中最常见的内部化学修饰。它由甲基转移酶复合物（Writer，例如类甲基转移酶3/类甲基转移酶14（methyltransferase-like 3/methyltransferase-like 14，METTL3/METTL14））产生，并由去甲基化酶（Eraser，例如脂肪质量与肥胖相关蛋白（fat mass and obesity-associated protein，FTO）、AlkB同源蛋白5（AlkB homolog 5，ALKBH5））去除，其修饰状态是动态可逆的[41]。在circRNA中，单个m6A修饰即足以高效启动翻译，这为理解其编码功能提供了新视角。

m6A驱动circRNA翻译的核心在于“阅读器”（Reader）蛋白的桥梁作用。具体而言，YTHDF3等m6A阅读器蛋白能同时识别circRNA上的m6A位点并与真核起始因子eIF4G2相互作用。eIF4G2是一种不依赖于eIF4E的起始因子替代物，其被招募后可直接介导43S前起始复合物的组装，从而绕过对5'帽子的需求[42-43]。此外，有证据表明，YTH N6-甲基腺苷RNA结合蛋白1（YTH N6-methyladenosine RNA-binding protein 1，YTHDF1）可能通过促进circRNA与多核糖体的结合来增强其翻译效率。在线性mRNA中，m6A可通过招募带有解旋酶结构域的YTHDC2来促进核糖体通过编码序列（coding sequence，CDS）区域的稳定结构。鉴于circRNA同样可能包含结构化片段，该机制在circRNA的翻译过程中可能具有参考意义，但仍需进一步研究验证。而在热休克等应激条件下，其介导的circRNA翻译会显著增强，提示这是一种受生理信号调控的快速响应机制[44]。

3 circRNA编码多肽在肿瘤中的作用

circRNA在多种人类肿瘤中呈现特异性异常表达，其编码的功能性多肽正逐渐被证实是调控肿瘤恶性表型（如持续增殖、侵袭转移、治疗抵抗等）的关键分子[45]。这些由circRNA编码的多肽往往具有独特的氨基酸序列，通过干扰经典信号通路、竞争性结合信号蛋白等方式，在肿瘤微环境中扮演着致癌基因或抑癌基因的角色[11]。此外，由于其表达的特异性和结构的稳定性，circRNA及其编码产物在肿瘤的临床诊断与靶向治疗方面展现出巨大的转化潜力[46]。

3.1 circRNA编码多肽的促癌功能：驱动增殖和转移

多项研究揭示了circRNA编码的多肽通过激活关键致癌信号通路，直接促进肿瘤的增殖与转移。其作用机制多样，以下列举几个代表性例证。

激活受体酪氨酸激酶信号。在三阴性乳腺癌中，全长HER2受体的部分功能可被circ-HER2所编码的HER2-103多肽模拟。它能与表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）或人表皮生长因子受体3（human epidermal growth factor receptor 3，HER3）形成异源二聚体，这会激活下游的AKT/PI3K信号通路，导致肿瘤细胞增殖和侵袭。值得注意的是，针对HER2的单克隆抗体帕妥珠单抗能够抑制HER2-103的功能，提示了其作为治疗靶点的可行性[47]。

稳定致癌转录因子。在肝癌中，circ-β-catenin编码的肽β-catenin-370aa竞争性地与糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase 3 beta，GSK3β）激酶结合并抑制其磷酸化和泛素化，以及β-catenin的降解。β-catenin在胞质内的积累及入核易位，可引发Wnt/β-catenin通路的激活，进而促使肝癌细胞的生长与转移进程[48]。

增强转录激活因子活性。Li等[49]通过质谱和

PIBB Online First PIBB Online First

Western blot分析鉴定了肝内胆管癌中circGGNBP2编码的cGGNBP2-184aa多肽。该多肽直接与信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）相互作用，促进其Tyr705磷酸化，增强STAT3的转录活性，促进肿瘤生长和转移。

调控肿瘤干细胞特性。肿瘤干细胞是肿瘤复发和转移的最根本的原因。在膀胱癌中，circGPRC5a编码一个由11个氨基酸组成的短肽。该短肽能够以自分泌或旁分泌方式与G蛋白偶联受体C家族5A（G protein-coupled receptor class C group 5 member A，GPRC5A）蛋白结合，从而异常激活GPCR下游信号。这种持续的激活信号尤其促进了膀胱癌干细胞的自我更新能力和转移潜能[50]。更有趣的是，研究发现，该circRNA短肽也可能间接影响Hedgehog（HH）等关键的胚胎发育信号通路，这些通路在成体肿瘤干细胞中常被重新激活，进一步维持了肿瘤的干性状态。这揭示了circRNA编码产物在调控肿瘤干细胞这一关键恶性表型中的重要作用。

3.2　circRNA编码多肽的抑癌功能：抑制发生和发展

与上述促癌作用相反，另一类circRNA编码的多肽则通过抑制关键致癌信号通路，发挥肿瘤抑制功能。

负调控PI3K/AKT通路。在胶质瘤中，研究者发现circ-AKT3通过重叠密码子编码新的功能性蛋白，并命名为AKT3-174aa。AKT3-174aa是一个具有抑癌功能的蛋白质，其在肿瘤里低水平表达并提示较好的预后，而AKT3-174aa的过表达能抑制肿瘤增殖以及增加放疗诱导的细胞凋亡。circ-AKT3编码的AKT3-174aa多肽可与磷酸肌醇依赖性激酶1（3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1，PDK1）相互作用，但其本身缺乏激酶活性。这种结合竞争性地阻断了PDK1对AKT的磷酸化与激活，从而负向调控AKT/PI3K信号通路，抑制肿瘤生长过程并增加其对放射治疗的敏感性[51]。

抑制MAPK信号通路。MAPK通路与多种实体瘤的进展和转移密切相关。MAPK通路的核心分子是MAPK14，其在结直肠癌中发挥着十分重要的作用。circMAPK14和circMAPK1分别编码circMAPK14-175aa和MAPK1-109aa多肽。它们能作为“诱饵”分子，分别竞争性结合丝裂原活化蛋白激酶激酶6（mitogen-activated protein kinase kinase 6，MKK6）或MEK1，阻止其对下游MAPK14或MAPK1的激活，从而抑制MAPK信号通路，有效阻碍结直肠癌和胃癌细胞的增殖与转[52-53]。

介导病毒癌基因的功能。病毒来源的circRNA是致癌多肽的另一重要来源。研究发现，人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）是一种双链DNA球形病毒，HPV的亚型有100多种，包括高危HPV毒株HPV16和18，可导致宫颈癌。2019年，Zhao等[54]研究表明，高危型人乳头瘤病毒16（HPV16）可产生源自E7癌基因的circRNA（circE7）。该circE7能够通过其自身的m6A修饰驱动E7癌蛋白的翻译。在宫颈癌模型中，干预circE7的表达或其m6A修饰水平，可有效抑制E7蛋白的合成，进而显著削弱癌细胞的增殖与成瘤能力。这一发现不仅揭示了病毒致癌的一种新机制，也提示了circE7及其编码产物可作为特异性靶点，为HPV相关宫颈癌的诊断与治疗提供了新的分子路径。

3.3　circRNA编码多肽的临床应用潜能：诊断与治疗

基于其肿瘤特异性表达和明确的功能活性，circRNA编码多肽在肿瘤的临床管理中被寄予厚望，主要体现为两个方面。

作为新型生物标志物。由于circRNA及其编码多肽在体液（如血液、尿液）中相对稳定且表达具有组织特异性，它们有潜力成为用于早期诊断、疗效监测和预后评估的液体活检标志物[55]。例如，在胃癌中，血清来源的hsa_circ_0000231被证实是一个有前景的诊断标志物，能有效区分胃癌患者与健康个体[56]。更重要的是，该circRNA所编码的多肽在患者血清中同样显著升高，且其诊断灵敏度与特异性均优于传统的癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）等标志物，提示其潜在的临床应用价值。此外，研究表明circRNA100876不仅参与非小细胞型肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）的发生发展，而且是其恶性程度和不良预后的独立预测因子，有望用于术后的风险分层与辅助治疗决策[57]。

作为创新治疗靶点与策略。circRNA编码多肽通过调控肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭转移等关键生物学过程，成为肿瘤治疗的潜在靶点；同时，其自身也可被设计为治疗工具，直接发挥抗肿瘤作用[58]。针对致癌性circRNA多肽（如HER2-103），

PIBB Online First

可开发特异性抑制剂或单克隆抗体；而对于抑癌性多肽，则可通过mRNA疗法或纳米递送系统上调其表达，从而恢复抑癌通路的功能。例如，circZKSCAN1编码的circZKSaa能促进雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）降解，增强肝癌对索拉非尼的敏感性，提示了联合治疗的新思路[59]。此外，circ-FNDC3B-218aa可通过下调Snail蛋白抑制上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），从而抑制结肠癌进展[60]。

表1总结了参与肿瘤发生的环状RNA编码肽，包括肿瘤促进因子和抑制因子。这些发现共同揭示了环状RNA编码肽在癌症生物学中的双重作用，强调了其作为治疗靶点的潜力。

Table 1 Tumor−associated circRNAs and the functional mechanisms of their encoded peptides

表 1 肿瘤相关的环状RNA与其编码的多肽

名称	癌症种类	编码多肽	作用机制	参考文献
circFAM53B	乳腺癌	FAM53B-219aa	circFAM53B通过翻译产生独特的抗原肽FAM53B-219aa，经HLA分子呈递后，激活抗原特异性T细胞，进而杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤生长	[11]
circPIAS1	黑色素瘤	PIAS1-108aa	circPIAS1编码的circPIAS1-108aa通过招募SUMO E3连接酶Ranbp2来增强STAT1的SUMO化修饰，从而抑制STAT1的磷酸化，进而重新激活SLC7A11/GPX4信号通路的转导，限制干扰素γ（IFNγ）诱导的免疫原性铁死亡，最终削弱免疫检查点阻断疗法的抗黑色素瘤效果	[14]
circPETH	肝癌	PETH-147aa	circPETH-147aa通过促进PKM2介导的ALDOA-S36磷酸化及HuR依赖的SLC43A2 mRNA稳定性，驱动肝癌细胞代谢重编程并形成免疫抑制性肿瘤微环境	[15]
circFBXW7	胶质母瘤	FBXW7-185aa	circ-FBXW7通过内部核糖体进入位点驱动翻译生成FBXW7-185aa蛋白，该蛋白通过竞争性结合USP28，解除其对FBXW7a的抑制，从而促进c-Myc的泛素化降解，进而抑制胶质瘤的肿瘤发生	[28]
circHER2	乳腺癌	HER2-103aa	circ-HER2编码的新型蛋白HER2-103通过促进EGFR/HER3二聚化及激活下游PI3K-AKT信号通路，驱动三阴性乳腺癌进展	[47]
circ-β-catenin	肝癌	β-catenin-370aa	circB-catenin通过编码新型β-catenin-370aa蛋白异构体，竞争性拮抗GSK3β对全长β-catenin的磷酸化与降解，从而稳定β-catenin并激活Wnt通路，促进肝癌生长	[48]
circGGNBP2	胆管癌	GGNBP2-184aa	circGGNBP2编码的cGGNBP2-184aa多肽直接与信号转导和转录激活因子3（STAT3）相互作用，增强STAT3 Tyr705位点磷酸化，进而形成IL-6/cGGNBP2-184aa/STAT3正反馈环路，持续激活JAK-STAT信号通路，驱动肝内胆管癌进展	[49]
circGPRC5a	膀胱癌	GPRC5a-11aa	circGprc5a通过其编码的肽与膀胱癌干细胞表面蛋白Gprc5a结合，激活GPCR信号通路，从而驱动膀胱癌干细胞自我更新与肿瘤转移	[50]
circAKT3	胶质母瘤	AKT3-174aa	circ-AKT3编码的AKT3-174aa蛋白通过竞争性结合磷酸化的PDK1，抑制AKT Thr308位点的磷酸化，从而负调控PI3K/AKT信号通路并发挥其抑瘤作用	[51]
circMAPK14	结直肠癌	MAPK14-175aa	circMAPK14通过编码多肽circMAPK14-175aa，竞争性结合MKK6以抑制MAPK14的磷酸化及核转位，进而促进FOXC1的泛素化降解，从而抑制结直肠癌的进展与转移	[52]
circMAPK1	结直肠癌	MAPK1-109aa	circMAPK1通过编码多肽MAPK1-109aa，竞争性结合MEK1以抑制MAPK1的磷酸化及下游信号通路激活，从而抑制结直肠癌进展与转移	[53]
circZKSCAN1	肝癌	ZKSaa	circZKSCAN1编码的多肽circZKSaa通过促进FBXW7介导的mTOR泛素化降解，抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路，从而抑制肝癌进展	[59]
circFNDC3B	结直肠癌	FNDC3B-218aa	circFNDC3B编码的circFNDC3B-218aa通过抑制Snail表达，解除其对FBP1的转录抑制，从而增强FBP1介导的氧化磷酸化进程，进而抑制上皮-间质转化和结肠癌进展	[60]

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First

续表

名称	癌症种类	编码多肽	作用机制	参考文献
circLINC-PINT	胶质母瘤	PINT87aa	circLINC-PINT编码的PINT87aa肽通过直接结合PAF1复合物并抑制RNA聚合酶II介导的致癌基因转录延伸，从而发挥肿瘤抑制作用	[61]
circPPP1R12A	宫颈癌	PPP1R12A-73aa	circPPP1R12A通过编码circPPP1R12A-73aa蛋白，激活Hippo-YAP信号通路，从而促进结肠癌的增殖和转移	[62]
circPDHK1	肾癌	PDHK1241aa	circPDHK1编码的新型多肽PDHK1-241aa通过与PPP1CA相互作用，促使其核转位，从而抑制AKT去磷酸化，激活AKT-mTOR信号通路，进而促进肾透明细胞癌的进展	[63]
circCOL6A3_030	胃癌	COL6A3_030_198aa	CircCOL6A3_030通过其内部核糖体进入位点介导的翻译机制编码多肽circ-COL6A3_030_198aa，进而促进胃癌细胞的迁移与转移	[64]
circKEAP1	骨肉瘤	KEAP1-259aa	circKEAP1通过编码KEAP1-259aa蛋白，促进E3连接酶ARIH1介导的波形蛋白泛素化降解，并激活RIG-I通路诱导抗肿瘤免疫，从而抑制骨肉瘤的干细胞特性与转移	[65]
circMTHFD2L	胃癌	CM-248aa	circMTHFD2L编码的CM-248aa通过竞争性结合SET蛋白的酸性结构域，破坏SET-PP2A相互作用，从而恢复PP2A磷酸酶活性，进而诱导AKT、ERK和P65的磷酸化，最终阻断PI3K-AKT、MAPK和NF-κB信号通路以抑制胃癌进展	[66]
circSHPRH	神经母细胞瘤	SHPRH-146aa	circSHPRH编码的SHPRH-146aa肽通过结合转录因子RUNX1上调NFKBIA表达，进而调控Bcl-2/Caspase-3通路诱导神经母细胞瘤细胞凋亡	[67]
circNFIB	乳腺癌	NFIB-56aa	circNFIB通过其编码的56个氨基酸多肽抑制磷脂酶活性，从而减少花生四烯酸的合成及其致癌代谢产物的生成，进而抑制乳腺癌的生长与转移	[68]
circCAPG	乳腺癌	CAPG-171aa	circCAPG通过IRES驱动的翻译产生新型多肽CAPG-171aa，该多肽与STK38结合并破坏其与SMURF1的相互作用，从而抑制MEKK2的泛素化降解，稳定MEKK2蛋白并激活MEK1/2–ERK1/2信号通路，最终促进三阴性乳腺癌的增殖与转移	[69]
circINSIG1	结直肠癌	INSIG1-121aa	circINSIG1编码的circINSIG1-121通过招募CUL5-ASB6泛素E3连接酶复合体，促进INSIG1蛋白发生K48连接的多泛素化降解，从而激活SREBP2信号通路，重编程胆固醇代谢以促进结直肠癌进展	[70]
circUBE4B	食管鳞状细胞癌	UBE4B-173aa	circUBE4B编码的circUBE4B-173aa蛋白通过结合MAPK1并增强其磷酸化水平，进而激活MAPK/ERK信号通路，促进食管鳞状细胞癌的进展	[71]
circAXIN1	胃癌	AXIN1-295aa	circAXIN1编码的AXIN1-295aa通过竞争性结合APC破坏β-catenin降解复合体，激活Wnt/β-catenin信号通路，从而促进胃癌进展	[72]
circDIDO1	胃癌	DIDO1-529aa	circDIDO1通过编码新型蛋白DIDO1-529aa抑制PARP1活性，并促进PRDX2经RBX1介导的泛素化降解，从而抑制胃癌进展	[73]
circHEATR5B	胶质母瘤	HEATR5B-881aa	ZCRB1通过促进circHEATR5B环化并翻译生成HEATR5B-881aa蛋白，后者磷酸化JMJD5的S361位点，诱导其泛素化降解，从而解除JMJD5对PKM2二聚化的促进作用，抑制胶质母细胞瘤的有氧糖酵解和增殖	[74]
circCORO1C	子宫内膜癌	CORO1C-47aa	circCORO1C编码的短肽CORO1C-47aa通过竞争性结合ARNT蛋白的PAS-B结构域，抑制其与TACC3的相互作用，从而发挥抗血管生成作用并抑制子宫内膜癌的进展	[75]
circPVT1	肾癌	cP104aa	circPVT1通过编码cP104aa肽抑制WWP2介导的c-MYC泛素化降解，并直接结合EIF4A3上调c-MYC表达，双重驱动肾细胞癌进展与肺转移	[76]
circYAP	结直肠癌	YAP-220aa	circ-YAP通过m^{6}A修饰依赖的翻译机制产生YAP-220aa，后者竞争性结合LATS1以抑制YAP磷酸化，促进其核转位并激活下游促转移基因表达；同时YAP/TEAD复合物转录上调circ-YAP，形成正反馈环路，从而驱动结直肠癌肝转移	[77]
circ-β-TrCP	乳腺癌	β-TrCP-343aa	circ-β-TrCP通过编码新型蛋白亚型β-TrCP-343aa，竞争性结合NRF2并阻断其被SCF$^{β\text{-}TrCP}$复合物介导的泛素化降解，从而稳定NRF2蛋白、激活抗氧化基因转录，进而诱导HER2阳性乳腺癌对他珠单抗的耐药性	[78]

PIBB Online First

续表

名称	癌症种类	编码多肽	作用机制	参考文献
circARHGAP35	肝癌	ARHGAP35-89aa	HNRNPL驱动生成的circARHGAP35，通过m^{6}A依赖性翻译产生新型致癌蛋白，并与TFII-I协同驱动肿瘤进展	［79］
circ-E-Cad	胶质母瘤	C-E-Cad	circ-E-Cad通过编码截短型E-cadherin在细胞膜上与EGFR相互作用，激活EGFR-STAT3信号通路，从而促进胶质母细胞瘤的增殖与肿瘤形成	［80］
circMET	胶质母瘤	MET-404aa	circMET通过m6A修饰依赖的翻译机制编码MET404蛋白，作为新型MET受体配体，以不依赖HGF的方式持续激活MET信号通路，促进胶质母细胞瘤发生发展	［81］
circPLCE1	结直肠癌	PLCE1-411aa	circPLCE1编码的新型蛋白circPLCE1-411aa通过直接结合HSP90α/RPS3复合物，促进该复合物中RPS3的解离，从而促进关键NF-κB调节因子RPS3的泛素依赖性降解，进而抑制肿瘤的增殖和转移	［82］
circGSPT1	胃癌	GSPT1-238aa	circGSPT1编码的新型蛋白GSPT1-238aa通过与Vimentin/Beclin1/14-3-3复合体结合，抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路，从而阻断自噬并抑制胃癌进展	［83］

HLA：人类白细胞抗原（human leukocyte antigen）；SUMO E3：SUMO E3连接酶（SUMO E3 ligase）；STAT1：信号转导与转录激活因子1（signal transducer and activator of transcription 1）；SUMO：小泛素样修饰蛋白（small ubiquitin-like modifier）；SLC7A11/GPX4：半胱氨酸/谷氨酸转运体SLC7A11与谷胱甘肽过氧化物酶4（solute carrier family 7 member 11 / glutathione peroxidase 4）；IFNγ：干扰素γ（interferon-gamma）；PKM2：丙酮酸激酶M2（pyruvate kinase M2）；ALDOA-S36：醛缩酶A Ser36位点（aldolase A serine 36）；HuR：Hu抗原R蛋白（Hu antigen R）；JAK：Janus激酶（Janus kinase）；GPCR：G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor）；FBP1：果糖-1，6-二磷酸酶1（fructose-1，6-bisphosphatase 1）；PAF1：RNA聚合酶II相关因子1（polymerase-associated factor 1）；PPP1CA：蛋白磷酸酶1催化亚基α（protein phosphatase 1 catalytic subunit alpha）；ARIH1：含RING-H2结构域的E3连接酶1（ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1）；RIG-I：视黄酸诱导基因I（retinoic acid-inducible gene I）；SET：抑制性肿瘤蛋白SET（SET nuclear proto-oncogene）；SET-PP2A：SET介导的PP2A复合物（SET-protein phosphatase 2A complex）；P65：NF-κB p65亚基（NF-κB p65 subunit/RelA）；NF-κB：核因子κB（nuclear factor-kappaB）；RUNX1：Runt相关转录因子1（Runt-related transcription factor 1）；NFKBIA：NF-κB抑制因子α（NF-κB inhibitor alpha）；Bcl-2：B细胞淋巴瘤2蛋白（B-cell lymphoma 2）；STK38：丝氨酸/苏氨酸激酶38（serine/threonine kinase 38）；SMURF1：SMAD泛素化调节因子1（SMAD ubiquitination regulatory factor 1）；MEKK2：MAPK/ERK激酶激酶2（mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2）；CUL5-ASB6：CUL5-ASB6泛素E3连接酶复合体（CUL5-ASB6 E3 ubiquitin ligase complex）；INSIG1：胰岛素诱导基因（insulin-induced gene 1 protein）；SREBP2：固醇调节元件结合蛋白2（sterol regulatory element-binding protein 2）；APC：腺瘤性息肉病蛋白（adenomatous polyposis coli）；PARP1：多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1（poly（ADP-ribose） polymerase 1）；PRDX2：过氧还原蛋白2（peroxiredoxin 2）；RBX1：RING-box蛋白1（RING-box protein 1）；ZCRB1：锌指RNA结合蛋白1（zinc finger CCHC-type and RNA-binding motif 1）；JMJD5：Jumonji-C结构域蛋白5（Jumonji-C domain-containing protein 5）；ARNT：芳香烃受体核转位蛋白（aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator）；PAS-B：PAS-B结构域（PAS-B domain）；TACC3：转化酸性线圈蛋白3（transforming acidic coiled-coil containing protein 3）；WWP2：WW结构域蛋白2（WW domain-containing protein 2）；LATS1：大型肿瘤抑制因子1（large tumor suppressor kinase 1）；NRF2：核因子红系2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2）；HNRNPL：异质核RNA结合蛋白L（heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L）；TFII-I：转录因子II-I（transcription factor II-I）；HGF：肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor）；RPS3：核糖体蛋白S3（ribosomal protein S3）。

综上所述，circRNA编码的多肽/蛋白质无疑为肿瘤的诊疗体系注入了新的活力。未来，一方面可探索将其与经典化疗、放疗或靶向药物的联合应用策略，以期克服耐药、提升疗效；另一方面，基于其自身功能开发相应的激动剂或抑制剂，乃至发展基于circRNA本身的基因治疗，有望催生全新的肿瘤精准医疗模式。

4　总结与展望

circRNA翻译功能的发现，已将其从非编码RNA世界的“暗物质”推向了肿瘤生物学研究的前沿。尽管当前研究已在机制探索与功能鉴定方面取得突破性进展，但要将这一新兴领域全面推向临床实践，仍面临三大核心挑战与机遇。未来研究需在以下3个层面实现贯通，以充分释放其基础科学与临床应用潜力。

首先，在机制研究层面，需从“静态关联”迈向“动态调控”与“网络互作”的深度解析。当前对IRES与m6A修饰的认识多集中于静态的元件鉴定与初步的功能确认。未来应着力揭示这些翻译起始元件在肿瘤微环境（如缺氧、营养匮乏）动态变化中的调控规律，以及其活性如何受上游信号通路

PIBB Online First

和转录因子调控。同时，需超越对单一circRNA-多肽轴线的研究，利用蛋白质组学与生物信息学手段，系统绘制circRNA编码产物的全蛋白质互作网络，阐明其在致癌信号网络中的关键节点作用，并探索其与亲本基因编码蛋白的功能协同与拮抗关系。

其次，在技术方法层面，亟待发展“高精度解析”与“高特异性干预”的工具箱。技术瓶颈是制约该领域发展的关键。一方面，需开发能够精准鉴定与定量低丰度circRNA编码多肽的技术，如基于稳定同位素标记的定量蛋白质组学、高灵敏度微流控免疫检测平台等。另一方面，亟需发展能够特异性靶向circRNA翻译的干预策略，例如设计针对其独特反向剪接位点的siRNA或反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO），或开发小分子药物以干扰其特定的翻译起始机制（如靶向m6A阅读器蛋白与起始因子的相互作用）。与之配套的，是构建更高效的、具有肿瘤靶向性的体内递送系统。

最后，在临床转化层面，应推动“标志物验证”与“治疗策略”的双轨并行。未来的终极目标是让研究成果惠及患者。在诊断方面，需要在多中心、大规模的前瞻性临床队列中，严格验证有潜力的circRNA编码多肽作为早期诊断、预后判断及疗效监测标志物的敏感性与特异性。在治疗方面，应积极探索基于其功能的创新疗法：对于致癌性多肽，可开发中和性抗体或小分子抑制剂；对于抑癌性多肽，则可探索基于mRNA或环状RNA本身的替代疗法。最终，通过将circRNA相关指标与靶向策略整合进现有的肿瘤诊疗体系，有望实现真正的精准医疗。

总体而言，对circRNA翻译领域的探索正步入一个从理解走向应用的黄金时期。通过机制、技术与临床三大支柱的协同创新，我们有望在不远的将来，将这一独特的分子家族转化为对抗肿瘤的有力武器，为改善患者预后提供全新动力。

参 考 文 献

[1] Sanger H L, 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

[2] 沈雪阳, 何亚玲, 葛朝明. 环状RNA在阿尔茨海默病发病机制中的作用. 中南大学学报: 医学版, 2022, **47**(7): 960-966
Shen X Y, He Y L, Ge C M. J Cent South Univ Med Sci, 2022, **47**(7): 960-966

[3] Wen G, Gu W. Circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells are more stable than linear RNAs upon sample processing delay. J Cell Mol Med, 2022, **26**(19): 5021-5032

[4] Wesselhoeft R A, Kowalski P S, Anderson D G. Engineering circular RNA for potent and stable translation in eukaryotic cells. Nat Commun, 2018, **9**(1): 1–10

[5] Mauer C, Paz S, Caputi M. Backsplicing of the HIV-1 transcript generates multiple circRNAs to promote viral replication. NPJ Viruses, 2025, **3**(1): 1–11

[6] Dong X, Bai Y, Liao Z, *et al*. Circular RNAs in the human brain are tailored to neuron identity and neuropsychiatric disease. Nat Commun, 2023, **14**(1): 1–11

[7] Dance A. Circular logic: understanding RNA's strangest form yet. Nature, 2024, **635**(8038): 511-513

[8] Su R, Zhou M, Lin J, *et al*. A circular RNA-gawky-chromatin regulatory axis modulates stress-induced transcription. Nucleic Acids Res, 2024, **52**(7): 3702-3721

[9] Boo S H, Shin M K, Hwang H J, *et al*. Circular RNAs trigger nonsense-mediated mRNA decay. Mol Cell, 2024, **84**(24): 4862-4877

[10] Li L, Wei C, Xie Y, *et al*. Expanded insights into the mechanisms of RNA-binding protein regulation of circRNA generation and function in cancer biology and therapy. Genes Dis, 2025, **12**(4): 1–12

[11] Huang D, Zhu X, Ye S, *et al*. Tumour circular RNAs elicit anti-tumour immunity by encoding cryptic peptides. Nature, 2024, **625**(7995): 593-602

[12] Feng Z, Zhang X, Zhou J, *et al*. An *in vitro*-transcribed circular RNA targets the mitochondrial inner membrane cardiolipin to ablate EIF4G2(+)/PTBP1(+) pan-adenocarcinoma. Nat Cancer, 2024, **5**(1): 30-46

[13] Du Y, Zuber P K, Xiao H, *et al*. Efficient circular RNA synthesis for potent rolling circle translation. Nat Biomed Eng, 2025, **9**(7): 1062-1074

[14] Zang X, He X Y, Xiao C M, *et al*. Circular RNA-encoded oncogenic PIAS1 variant blocks immunogenic ferroptosis by modulating the balance between SUMOylation and phosphorylation of STAT1. Mol Cancer, 2024, **23**(1): 1–19

[15] Lan T, Gao F, Cai Y, *et al*. The protein circPETH-147aa regulates metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells to remodel immunosuppressive microenvironment. Nat Commun, 2025, **16**(1): 1–22

[16] Teng M, Guo J, Xu X, *et al*. Circular RMST cooperates with lineage-driving transcription factors to govern neuroendocrine transdifferentiation. Cancer Cell, 2025, **43**(5): 891-904.e10

[17] 董雪巍, 孙洪英, 毛戬, 等. 脑白质高信号伴认知功能障碍患者环状RNA的差异性表达. 中南大学学报: 医学版, 2021, **46**(10): 1080-1089
Dong X W, Sun H Y, Mao J, *et al*. J Cent South Univ Med Sci, 2021, **46**(10): 1080-1089

[18] Paasch T P, Jarlstad Olesen M T, García-Rodríguez J L, *et al*. ciRS-

PIBB Online First

7 expression is epigenetically regulated in cancer cells across human adenocarcinomas. PLoS Genet, 2025, **21**(6): 1 - 16

[19] Xu F F, Liu Z, Fang X X, *et al*. Microglia-derived exosomal ciRS-7 mediates IL-17A effect of promoting neurodegeneration *via* miR-7 and SNCA targets in an experimental Parkinson's disease. Int Immunopharmacol, 2025, **148**: 1 - 12

[20] Liang G, Ling Y, Mehrpour M, *et al*. Autophagy-associated circRNA circCDYL augments autophagy and promotes breast cancer progression. Mol Cancer, 2020, **19**(1): 1 - 16

[21] Li H, Feng H, Zhang T, *et al*. CircHAS2 activates CCNE2 to promote cell proliferation and sensitizes the response of colorectal cancer to anlotinib. Mol Cancer, 2024, **23**(1): 1 - 19

[22] Kohansal M, Alghanimi Y K, Banoon S R, *et al*. CircRNA-associated ceRNA regulatory networks as emerging mechanisms governing the development and biophysiopathology of epilepsy. CNS Neurosci Ther, 2024, **30**(4): 1 - 12

[23] Li X, Zhang J L, Lei Y N, *et al*. Linking circular intronic RNA degradation and function in transcription by RNase H1. Sci China Life Sci, 2021, **64**(11): 1795-1809

[24] 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

[25] Luan S, Fu P, Wang X, *et al*. Circular RNA circ-NCOR2 accelerates papillary thyroid cancer progression by sponging miR-516a-5p to upregulate metastasis-associated protein 2 expression. J Int Med Res, 2020, **48**(9): 1 - 12

[26] Du W W, 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

[27] Ling Y, Liang G, Lin Q, *et al*. circCDYL2 promotes trastuzumab resistance *via* sustaining HER2 downstream signaling in breast cancer. Mol Cancer, 2022, **21**(1): 1 - 16

[28] Yang Y, Gao X, Zhang M, *et al*. Novel Role of FBXW7 Circular RNA in Repressing Glioma Tumorigenesis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2018, **110**(3): 304 - 315

[29] Crudele F, Bianchi N, Terrazzan A, *et al*. Circular RNAs could encode unique proteins and affect cancer pathways. Biology, 2023, **12**(4): 1 - 13

[30] Margvelani G, Maquera K A A, Welden J R, *et al*. Translation of circular RNAs. Nucleic Acids Res, 2025, **53**: 1 - 16

[31] Zhang Y, Xue W, Li X, *et al*. The biogenesis of nascent circular RNAs. Cell Rep, 2016, **15**(3): 611-624

[32] Chen C Y, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs. Science, 1995, **268**(5209): 415-417

[33] Di Timoteo G, Dattilo D, Centrón-Broco A, *et al*. Modulation of circRNA metabolism by m(6)a modification. Cell Rep, 2020, **31**(6): 1 - 16

[34] Ngo L H, Bert A G, Dredge B K, *et al*. Nuclear export of circular RNA. Nature, 2024, **627**(8002): 212-220

[35] Zhang Y, Liu X, Shen T, *et al*. Small circular RNAs as vaccines for cancer immunotherapy. Nat Biomed Eng, 2025, **9**(2): 249-267

[36] 徐英焕 . 环状 RNA 中 IRES 元件的理性设计[D]. 大连:大连理工大学, 2024
Xu Y H. Rational Design of IRES Elements in Circular RNA[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2024

[37] Mokrejs M. IRESite: the database of experimentally verified IRES structures (www. iresite. org). Nucleic Acids Research, 2006, **34**(90001): D125 - D130

[38] Sonenberg N, Hinnebusch A G. Regulation of Translation Initiation in Eukaryotes: Mechanisms and Biological Targets. Cell, 2009, **136**(4): 731 - 745

[39] Godet A-C, David F, Hantelys F, *et al*. IRES Trans-Acting Factors, Key Actors of the Stress Response. International Journal of Molecular Sciences, 2019, **20**(4): 1 - 29

[40] Yang Y, Wang Z, Bindereif A. IRES-mediated cap-independent translation, a path leading to hidden proteome. Journal of Molecular Cell Biology, 2019, **11**(10): 911 - 919

[41] Zaccara S, Ries R J, Jaffrey S R. Reading, writing and erasing mRNA methylation. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019, **20**(10): 608 - 624

[42] Meyer Kate d, Patil Deepak p, Zhou J, *et al*. 5′ UTR m6A Promotes Cap-Independent Translation. Cell, 2015, **163**(4): 999 - 1010

[43] Zhou J, Wan J, Shu X E, *et al*. N6-Methyladenosine Guides mRNA Alternative Translation during Integrated Stress Response. Molecular Cell, 2018, **69**(4): 636 - 647

[44] Chen H, Liu D, Aditham A, *et al*. Chemical and topological design of multicapped mRNA and capped circular RNA to augment translation. Nature Biotechnology, 2024, **43**(7): 1128 - 1143

[45] Kristensen L S, Hansen T B, Venø M T, *et al*. Circular RNAs in cancer: opportunities and challenges in the field. Oncogene, 2017, **37**(5): 555 - 565

[46] Tang Y, Yuan F, Cao M, *et al*. CircRNA - mTOR Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression and Lenvatinib Resistance Through the PSIP1/c-Myc Axis. Advanced Science, 2025, **12**(20): 1 - 14

[47] Li J, Ma M, Yang X, *et al*. Circular HER2 RNA positive triple negative breast cancer is sensitive to Pertuzumab. Molecular Cancer, 2020, **19**(1): 1 - 18

[48] Liang W-C, Wong C-W, Liang P-P, *et al*. Translation of the circular RNA circβ -catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. Genome Biology, 2019, **20**(1): 1 - 12

[49] Li H, Lan T, Liu H, *et al*. IL - 6 - induced cGGNBP2 encodes a protein to promote cell growth and metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatology, 2021, **75**(6): 1402 - 1419

[50] Gu C, Zhou N, Wang Z, *et al*. circGprc5a Promoted Bladder Oncogenesis and Metastasis through Gprc5a-Targeting Peptide. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2018, **13**: 633 - 641

[51] 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. Molecular Cancer, 2019, **18**(1): 1 - 16

[52] Wang L, Zhou J, Zhang C, *et al*. A novel tumour suppressor protein

PIBB Online First PIBB Online First PIBB Online First

encoded by circMAPK14 inhibits progression and metastasis of colorectal cancer by competitively binding to MKK6. Clinical and Translational Medicine, 2021, **11**(10): 1 – 18

[53] Jiang T, Xia Y, Lv J, *et al*. A novel protein encoded by circMAPK1 inhibits progression of gastric cancer by suppressing activation of MAPK signaling. Molecular Cancer, 2021, **20**(1): 1 – 18

[54] Zhao J, Lee E E, Kim J, *et al*. Transforming activity of an oncoprotein-encoding circular RNA from human papillomavirus. Nature Communications, 2019, **10**(1): 1 – 12

[55] 李义杰, 袁峰, 林志仁, *et al*. 基于生物信息学构建结肠癌内源性RNA网络. 中南大学学报(医学版), 2022, **47**(04): 416 – 430
Li Y J, Yuan F, Lin Z R, *et al*. Construction of endogenous RNA network in colorectal cancer based on bioinformatics. Journal of Central South University (Medical Edition), 2022, **47**(4): 416-430

[56] Fang R, Yuan W, Mao C, *et al*. Human circular RNA hsa_circ_0000231 clinical diagnostic effectiveness as a new tumor marker in gastric cancer. Cancer Reports, 2024, **7**(5): 1 – 10

[57] Yao J-T, Zhao S-H, Liu Q-P, *et al*. Over-expression of CircRNA_100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value. Pathology - Research and Practice, 2017, **213**(5): 453 – 456

[58] 黄天治, 史新昌, 周勇 . 环状RNA研究进展及应用前景 . 中国生物制品学杂志, 2025, **38**(04): 473 – 480+489.
Huang T Z, Shi X C, Zhou Y. Progress and Application Prospects of Circular RNA Research. Chinese Journal of Biological Products, 2025, **38**(04): 473-480

[59] Song R, Ma S, Xu J, *et al*. A novel polypeptide encoded by the circular RNA ZKSCAN1 suppresses HCC via degradation of mTOR. Molecular Cancer, 2023, **22**(1): 1 – 20

[60] Pan Z, Cai J, Lin J, *et al*. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. Molecular Cancer, 2020, **19**(1): 1 – 15

[61] 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): 1 – 17

[62] 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): 1 – 13

[63] Huang B, Ren J, Ma Q, *et al*. A novel peptide PDHK1-241aa encoded by circPDHK1 promotes ccRCC progression via interacting with PPP1CA to inhibit AKT dephosphorylation and activate the AKT-mTOR signaling pathway. Mol Cancer, 2024, **23**(1): 1 – 27

[64] Geng X, Wang J, Zhang C, *et al*. Circular RNA circCOL6A3_030 is involved in the metastasis of gastric cancer by encoding polypeptide. Bioengineered, 2021, **12**(1): 8202 – 8216

[65] Zhang Y, Liu Z, Zhong Z, *et al*. A tumor suppressor protein encoded by circKEAP1 inhibits osteosarcoma cell stemness and metastasis by promoting vimentin proteasome degradation and activating anti-tumor immunity. J Exp Clin Cancer Res, 2024, **43**(1): 1 – 20

[66] Liu H, Fang D, Zhang C, *et al*. Circular MTHFD2L RNA-encoded CM-248aa inhibits gastric cancer progression by targeting the SET-PP2A interaction. Mol Ther, 2023, **31**(6): 1739 – 1755

[67] Gao J, Pan H, Li J, *et al*. A peptide encoded by the circular form of the SHPRH gene induces apoptosis in neuroblastoma cells. PeerJ, 2024, **12**: 1 – 16

[68] Zhong S, Xu H, Wang D, *et al*. circNFIB decreases synthesis of arachidonic acid and inhibits breast tumor growth and metastasis. Eur J Pharmacol, 2024, **963**: 1 – 12

[69] Song R, Guo P, Ren X, *et al*. A novel polypeptide CAPG-171aa encoded by circCAPG plays a critical role in triple-negative breast cancer. Molecular Cancer, 2023, **22**(1): 1 – 20

[70] Xiong L, Liu H S, Zhou C, *et al*. A novel protein encoded by circINSIG1 reprograms cholesterol metabolism by promoting the ubiquitin-dependent degradation of INSIG1 in colorectal cancer. Mol Cancer, 2023, **22**(1): 1 – 16

[71] Lyu Y, Tan B, Li L, *et al*. A novel protein encoded by circUBE4B promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma by augmenting MAPK/ERK signaling. Cell Death & Disease, 2023, **14**(6): 1 – 14

[72] Peng Y, Xu Y, Zhang X, *et al*. A novel protein AXIN1-295aa encoded by circAXIN1 activates the Wnt/beta-catenin signaling pathway to promote gastric cancer progression. Mol Cancer, 2021, **20**(1): 1 – 19

[73] Zhang Y, Jiang J, Zhang J, *et al*. CircDIDO1 inhibits gastric cancer progression by encoding a novel DIDO1-529aa protein and regulating PRDX2 protein stability. Mol Cancer, 2021, **20**(1): 1 – 17

[74] Song J, Zheng J, Liu X, *et al*. A novel protein encoded by ZCRB1-induced circHEATR5B suppresses aerobic glycolysis of GBM through phosphorylation of JMJD5. J Exp Clin Cancer Res, 2022, **41**(1): 1 – 20

[75] Biswas S, Bhagat G K, Guha D, *et al*. Molecular characterization of the unusual peptide CORO1C-47aa encoded by the circular RNA and docking simulations with its binding partner. Gene, 2023, **877**: 1 – 7

[76] Zhang H, Tao T, Ji J, *et al*. CircPVT1 Promotes Lung Metastasis and Tumor Progression in Renal Cell Carcinoma by Encoding the cP104aa Peptide and Targeting EIF4A3. Adv Sci (Weinh), 2025, **1** – 16

[77] Zeng K, Peng J, Xing Y, *et al*. A positive feedback circuit driven by m(6)A-modified circular RNA facilitates colorectal cancer liver metastasis. Mol Cancer, 2023, **22**(1): 1 – 16

[78] Wang S, Wang Y, Li Q, *et al*. The novel beta-TrCP protein isoform hidden in circular RNA confers trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. Redox Biol, 2023, **67**: 1 – 13

[79] Li Y, Chen B, Zhao J, *et al*. HNRNPL Circularizes ARHGAP35 to Produce an Oncogenic Protein. Adv Sci (Weinh), 2021, **8**(13): 1 – 17

[80] Gao X, Xia X, Li F, *et al*. Circular RNA-encoded oncogenic E-cadherin variant promotes glioblastoma tumorigenicity through activation of EGFR-STAT3 signalling. Nat Cell Biol, 2021, **23**(3): 278 – 291

PIBB Online First

[81] Zhong J, Wu X, Gao Y, *et al*. Circular RNA encoded MET variant promotes glioblastoma tumorigenesis. Nat Commun, 2023, **14**(1): 1 - 17

[82] Liang Z X, Liu H S, Xiong L, *et al*. A novel NF-kappaB regulator encoded by circPLCE1 inhibits colorectal carcinoma progression by promoting RPS3 ubiquitin-dependent degradation. Mol Cancer, 2021, **20**(1): 1 - 15

[83] Hu F, Peng Y, Chang S, *et al*. Vimentin binds to a novel tumor suppressor protein, GSPT1-238aa, encoded by circGSPT1 with a selective encoding priority to halt autophagy in gastric carcinoma. Cancer Lett, 2022, **545**: 1 - 14

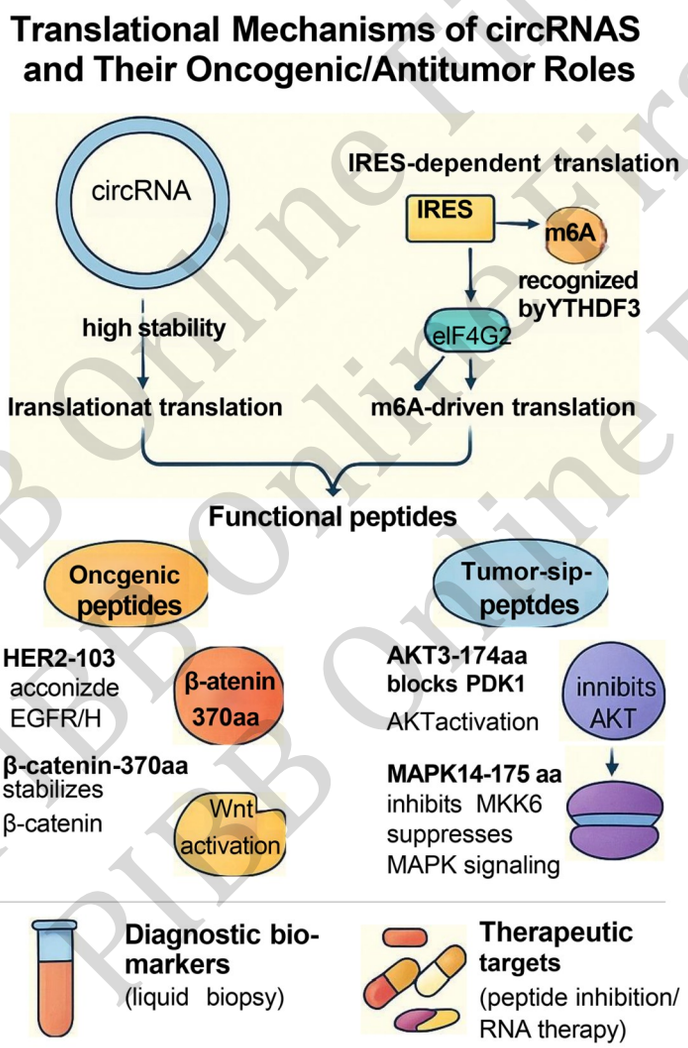
PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First

Translational Mechanisms of Circular RNAs and The Roles of Their Encoded Peptides in Tumor Initiation and Regulation*

XIANG Qiong, YANG Li-Chan, LI Zan, LING Yun**

(*Department of Breast Oncoplastic Surgery, Hunan Cancer Hospital, The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha* 410000, *China*)

Graphical abstract



Abstract　Circular RNAs (circRNAs) represent a distinct group of RNA molecules produced through back-splicing of precursor mRNAs. Their covalently closed structure, which lacks both a 5′ cap and a poly(A) tail, renders them highly resistant to exonucleolytic degradation and contributes to their remarkable intracellular stability. Although circRNAs were historically viewed as noncoding transcripts, accumulating evidence indicates that certain circRNAs can undergo translation under appropriate molecular contexts. Two major modes of noncanonical translation have been described so far: initiation mediated by internal ribosome entry sites (IRESs) and translation triggered by N6-methyladenosine (m6A) modification. These findings have broadened the

PIBB Online First

traditional definition of noncoding RNA biology and suggest that circRNAs may contribute previously unrecognized elements to the cellular proteome. Peptides generated from circRNAs have been increasingly implicated in cancer biology. Depending on their molecular functions, these peptides may enhance malignant phenotypes—such as uncontrolled proliferation, motility, invasion, epithelial-mesenchymal transition, metabolic alteration, or drug resistance—or, conversely, exhibit inhibitory effects on oncogenic pathways. Their dual and context-dependent functions highlight the complexity of circRNA-mediated regulation and suggest that these translation products participate in multiple layers of tumor initiation and progression. In this review, we synthesize current knowledge regarding the molecular mechanisms that enable circRNAs to be translated, with particular attention to IRES-driven initiation, m6A-dependent regulation, ribosome accessibility, and the structural determinants required for translation competence. We further summarize well-characterized circRNA-encoded peptides and discuss how they influence tumor-associated signaling networks. In addition, we examine the potential translational applications of these peptides, including their value as diagnostic indicators, prognostic markers, or therapeutic entry points. Their inherent sequence stability, relative expression specificity, and detectability in clinical specimens make circRNA-derived peptides promising candidates for future biomarker and therapeutic development. Overall, circRNA translation research is reshaping our understanding of RNA function and offers new perspectives for studying tumor biology. We propose that expanding investigations into circRNA-encoded peptides will not only improve the mechanistic resolution of cancer research but may also pave the way for innovative strategies in precision oncology, including RNA-based therapeutics and peptide-targeting interventions.

Key words　circular RNA, translation mechanism, tumor
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0463　　**CSTR**：32369.14.pibb.20250463

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82203448), the Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (2025JJ40072), the GuangDong Basic and Applied Basic Research Foundation (2023A1515010624), and the Guangzhou Basic and Applied Basic Research Foundation (2023A03J0413).
** Corresponding author.
Tel：86-731-89762251，E-mail：373438224@qq.com
Received：October 28，2025　Accepted：December 15，2025

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First