

文章编号: 1001-6325(2023)05-0827-06

短篇综述

环状 RNA 核受体相互作用 蛋白 1 对肿瘤发生发展的调控机制研究进展

高欣, 于永波, 王海存, 姜兴明*, 王志东

哈尔滨医科大学附属第二医院 普通外科, 黑龙江 哈尔滨 150086

摘要: 环状 RNA (circRNA) 是一类广泛表达于真核细胞的单链共价闭合性非编码 RNA 分子。近来研究发现 circRNA 参与调控细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程, 是肿瘤发生发展的关键调节因子。环状 RNA 核受体相互作用蛋白 1 (circ_N RIP1) 作为一种环状 RNA, 在诸多人类肿瘤中呈现异常表达并能够调控肿瘤增殖和侵袭迁移等恶性生物学行为。阐明 circ_N RIP1 在肿瘤发生发展中的调控机制, 能够为肿瘤诊断和治疗指明新的方向。

关键词: 环状 RNA; 环状 RNA 核受体相互作用蛋白 1 (circ_N RIP1); 肿瘤发生发展; 调控机制

中图分类号: R730 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.05.0827

Research progress on regulatory mechanisms of circular RNA nuclear receptor interacting protein 1 in tumor occurrence and development

GAO Xin, YU Yongbo, WANG Haicun, JIANG Xingming*, WANG Zhidong

Department of General Surgery, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Abstract: Circular RNA (circRNA) is a class of single-stranded covalently closed non-coding RNA molecules widely expressed in eukaryotic cells. Recent studies have found that circRNA has been involved in modulating biological processes such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis so it is the key regulator of tumor occurrence and development. Circular RNA nuclear receptor interacting protein 1 (circ_N RIP1), as a circular RNA, is abnormally expressed in various human cancers and potentially regulates malignant biological behaviors such as tumor proliferation, invasion and migration. Elucidating the regulatory mechanisms of circ_N RIP1 in tumor occurrence and development may provide a new strategy for tumor diagnosis and treatment.

Key words: circular RNA; circular RNA nuclear receptor interacting protein 1 (circ_N RIP1); tumor occurrence and development; regulatory mechanism

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是由反式剪切或套索驱动作用使前体 RNA 的 3' 端与 5' 端共价结合形成的环状 RNA 分子, 具有结构稳定、高度保守以及特异性表达等特点, 是肿瘤发生发展的重要

调节因子^[1-5]。环状 RNA 核受体相互作用蛋白 1 (circular RNA nuclear receptor interacting protein 1, circ_N RIP1) 是由亲本基因 *NRIP1* 的外显子选择性剪切形成, 定位于 21 号染色体长臂 1 区 1 带 2 亚带

收稿日期: 2022-03-22 修回日期: 2022-06-29

基金项目: 黑龙江省博士后科学基金 (LBH-Q21023); 黑龙江省自然科学基金 (LH2020H058); 湖北陈孝平科技发展基金 (CXPJJH12000002-2020015)

* 通信作者 (corresponding author): xmjiang@hrbmu.edu.cn

(21q11.2)。Circ_NRIP1 参与调控多种恶性肿瘤的发生发展,在肿瘤诊断、治疗和患者预后评估等方面具有广泛的应用前景。

1 Circ_NRIP1 与妇科肿瘤

1.1 卵巢癌

Circ_NRIP1 在卵巢癌肿瘤组织和细胞内均呈显著上调表达。外源性下调肿瘤细胞内 circ_NRIP1 表达后细胞增殖和侵袭迁移能力减低,同时细胞周期蛋白 cyclin D1 和基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2) 表达受到明显抑制。此外,紫杉醇耐药的卵巢癌细胞(SKOV3)中 circ_NRIP1 表达较正常肿瘤细胞明显增高;分别将转染 siRNA-circ_NRIP1 和 siRNA-NC(negative control)的 SKOV3 细胞注射到裸鼠皮下后发现实验组移植瘤生长速度变慢并且对紫杉醇的敏感性明显增加^[6]。上述研究表明 circ_NRIP1 有望成为卵巢癌的治疗靶点,辅助化疗来改善患者预后。

1.2 宫颈癌

40 例宫颈癌肿瘤组织及癌旁组织的定量检测结果及与临床病理学数据分析结果表明宫颈癌中 circ_NRIP1 表达明显上调且其表达水平与肿瘤大小、淋巴结侵袭及 FIGO(international federation of gynecology and obstetrics)分期密切相关。体外实验中外源性敲低 circ_NRIP1 能够明显降低 EdU 阳性肿瘤细胞比率及划痕恢复面积,而过表达 circ_NRIP1 则能够显著增强肿瘤细胞增殖及侵袭迁移能力^[7]。

2 Circ_NRIP1 与消化系统肿瘤

2.1 结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肿瘤组织和细胞内 circ_NRIP1 表达显著上调并且其表达水平与淋巴结侵袭、远处转移及肿瘤 TNM 分期密切相关。同时,利用 Kaplan-Meier 法分析 circ_NRIP1 表达水平与 CRC 患者总生存率的关联发现低表达 circ_NRIP1 组患者的总生存率更高。此外相比健康对照组 CRC 患者血清中 circ_NRIP1 明显上调;ROC(receiver operating characteristic curve)分析结果显示 circ_NRIP1 表达检测对 CRC 的诊断灵敏度为 80.91%,特异度为 82.86%(AUC = 0.88)。功能实

验分析结果表明下调 circ_NRIP1 能够抑制 CRC 肿瘤细胞增殖侵袭能力,停滞细胞周期于 G0/G1 期并诱导细胞凋亡发生^[8]。

2.2 胃癌

对 20 例胃癌患者进行临床特征分析和肿瘤组织定量检测结果发现胃癌组织中 circ_NRIP1 表达异常上调并且高表达 circ_NRIP1 组患者整体生存期和无进展生存期更差。临床病理学数据分析结果表明肿瘤大小、淋巴侵袭与 circ_NRIP1 异常表达密切相关^[9]。ROC 结果指出 circ_NRIP1 的诊断效能优于癌胚抗原和 CA19-9(AUC = 0.831, $P < 0.001$)^[10]。外源性沉默 circ_NRIP1 后肿瘤细胞增殖及侵袭迁移能力明显减低而对 5-FU 的敏感性增加^[11];同时糖酵解标志蛋白 HK2(hexokinase 2)、PKM2(pyruvate kinase M2)表达下调,表明肿瘤细胞能量代谢受到抑制。此外, circ_NRIP1 低水平表达还能够通过下调 N-cadherin 来抑制细胞 EMT(epithelial-mesenchymal transition)进程^[12]。

2.3 食管癌

Circ_NRIP1 在食管癌肿瘤组织中呈异常高表达并发挥促癌作用,且其表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移密切相关而与年龄、性别、肿瘤定位无关;统计学分析结果显示 circ_NRIP1 定量检测可以作为患者预后评估的独立危险因素。细胞学实验结果表明 circ_NRIP1 的低水平表达能够抑制肿瘤细胞增殖与侵袭迁移能力、诱导细胞凋亡发生并减缓裸鼠皮下移植瘤的生长速度^[13]。

3 Circ_NRIP1 与其他肿瘤

3.1 非小细胞肺癌

肺癌是危害人类健康常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均位居首位,因而寻找肺癌早期诊断生物标志物和治疗靶点显得尤为重要^[14]。定量检测 12 组非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)肿瘤组织与对应癌旁正常组织发现:肿瘤组织中 circ_NRIP1 呈异常高表达;患者术前血清内 circ_NRIP1 表达明显高于健康者,术后患者血清内 circ_NRIP1 呈显著下降趋势。ROC 分析结果指出血清内 circ_NRIP1 含量检测可用于 NSCLC 的临床诊断并且其敏感性及特异性高于癌胚抗原^[15]。此外, circ_NRIP1 在 NSCLC 肿瘤细胞内同样呈高表

达;下调 circ_N RIP1 后细胞活力及侵袭迁移能力受到显著抑制^[16]。

3.2 鼻咽癌

研究发现鼻咽癌肿瘤组织内 circ_N RIP1 呈异常高表达,并且肿瘤患者血清内 circ_N RIP1 表达高于健康者,顺铂耐药患者血清内 circ_N RIP1 表达呈明显上升趋势;对顺铂耐药肿瘤细胞(HK-1)进行定量检测发现 HK-1 中 circ_N RIP1 呈显著上调表达;向顺铂培养的 HK-1 中转染特异性 siRNA 下调 circ_N RIP1 后细胞增殖能力明显减低^[17]。上述研究结果提示 circ_N RIP1 参与诱导鼻咽癌对顺铂耐药并可以作为评估鼻咽癌患者预后的生物标志物。

3.3 甲状腺癌

甲状腺癌肿瘤组织和细胞内 circ_N RIP1 呈显著上调表达并且其表达水平与肿瘤 TNM 分期(I/II 期对比 III/IV 期)密切相关。下调 circ_N RIP1 能够在体外抑制甲状腺癌细胞(TPC-1)的增殖和侵袭迁移能力,阻滞细胞周期于 G₀/G₁ 期并促进其发生凋亡;此外,低表达 circ_N RIP1 组裸鼠皮下移植瘤 Ki-67 指数明显减低,移植瘤生长速度受到显著抑制^[18]。提示 circ_N RIP1 可作为甲状腺癌的潜在治疗靶点。

3.4 骨肉瘤

基因芯片检测发现 circ_N RIP1 在骨肉瘤肿瘤组织内呈异常高表达,统计学分析结果表明 circ_N RIP1 异常表达与肿瘤 TNM 分期密切相关并且高表达 circ_N RIP1 组患者无进展生存期和整体生存期更差。外源性沉默 circ_N RIP1 能够显著抑制骨肉瘤细胞的增殖及侵袭转移能力并诱导细胞凋亡发生^[19]。此外, circ_N RIP1 能够借由外泌体的传递功能作用于微环境中的其他肿瘤细胞增强其恶性表型^[20]。

3.5 乳腺癌

乳腺癌肿瘤组织中 circ_N RIP1 呈异常高表达,多因素 Cox 回归分析结果显示其表达检测可作为患者预后评估的独立危险因素。此外,转染 pcDNA3.1 构建的过表达载体上调 circ_N RIP1 能够增强肿瘤细胞增殖及侵袭迁移能力并促进裸鼠体内移植瘤生长^[21]。上述研究表明, circ_N RIP1 可以促进乳腺癌的发生发展,针对其作用机制的研究有望

为乳腺癌治疗提供新思路。

4 Circ_N RIP1 的调控机制

EMT(epithelial-mesenchymal transition)是上皮细胞转化为间充质细胞的高度动态过程,能够赋予上皮细胞干细胞样特性、改变其细胞形态并增强侵袭能力,是肿瘤发生发展中的重要环节^[22]。研究表明 circ_N RIP1 能够通过靶向吸附 miR-653 来上调 ZEB2(zinc finger E-box binding homeobox 2)表达从而加快乳腺癌肿瘤细胞 EMT 进程发挥促癌作用^[21];另有报道敲减胃癌肿瘤细胞内 circ_N RIP1 可使 EMT 相关的关键蛋白表达失调,提示 circ_N RIP1 促进胃癌侵袭及转移可能与上皮间质化的调控密切相关^[23]。病理性血管生成成为肿瘤组织提供营养和转移途径对其增殖和转移至关重要。研究证实乳腺癌组织内高水平表达的 circ_N RIP1 能够海绵吸附 miR-1253 从而提高内源性一氧化氮合酶抑制剂 DDAH1(dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1)表达促进肿瘤组织血管生成,进而增强乳腺癌的恶性生物学行为^[24]。Warburg 效应是肿瘤的重要代谢特征,胃癌组织中异常表达的 circ_N RIP1 能够充当 miR-186-5p 的 ceRNA(competitive endogenous RNA)来上调 MYH9 表达增强细胞糖酵解从而促进胃癌的发生发展^[12]。PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)和 mTOR(mechanistic target of rapamycin kinase)是一类与细胞增殖紧密相关的蛋白激酶,其通路中的关键调控因子在多数肿瘤细胞中均发生明显突变导致细胞活动调控失调,进而诱导细胞癌变^[25]。研究证实 circ_N RIP1 可以借助分子海绵机制吸附 miR-532-3p、miR-149-5p、miR-595 激活 PI3K/AKT/mTOR 通路分别促进骨肉瘤、胃癌及食管癌的发展^[20,23,26]。JAK/STAT 信号通路是近年发现的接受细胞因子刺激的传导通路,参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等重要生物学过程,主要由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK(Janus kinase)和转录因子 STAT(signal transducer and activator of transcription)组成^[27]。甲状腺肿瘤细胞内异常表达的 circ_N RIP1 能够靶向吸附 miR-195-5p 来上调 JAK2 和 STAT1 进而激活 JAK/STAT 通路发挥促癌作用^[18]。除了上述通路, circ_N RIP1 还可通过 ceRNA 机制靶向调控 miR-629-3p 和 miR-195-5p 提

高 p38、ERK1 (extracellular regulated protein kinase 1) 和 MAPK3 (mitogen-activated protein kinase 3) 表达从而促进 Ras/Raf 通路的激活来加快细胞周期进程,增强宫颈癌和甲状腺癌的恶性生物学行为^[7,18]。化学药物治疗是目前治疗伴有转移的中晚期肿瘤的重要手段,肿瘤的耐药特性是影响疗效的主要因素。5-FU 是一种抑制 DNA 合成的广谱抗肿瘤药物。对结肠癌与胃癌耐药性的研究发现:相比 5-FU 敏感肿瘤细胞, circ_N RIP1 在耐药细胞中表达水平更高,机制研究表明过表达的 circ_N RIP1 通过调控 miR-138-5p/HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha) 轴和靶向吸附 miR-532-3p 分别诱导胃癌和结肠癌对 5-FU 产生耐药^[11,28]。紫杉醇通过抑制细胞有丝分裂发挥抗肿瘤作用,在紫杉醇耐药的卵巢癌组织和细胞中 circ_N RIP1 表达水平显著上调,并通过靶向吸附 miR-211-5p 来调控 HOXC8 (homeobox C8) 从而促进肿瘤增殖和侵袭转移并抑制细胞凋亡,拮抗紫杉醇对卵巢癌的抑制作用^[6]。顺铂是常用的铂类化疗药物,能与 DNA 交叉链接干扰其复制和转录。研究证实 circ_N RIP1 在顺铂耐药的鼻咽癌细胞中表达水平

升高并通过海绵吸附 miR-515-5p 来上调 IL-25 (interleukin 25) 表达来促进鼻咽癌顺铂耐药的发生^[18]。CeRNA 是 circRNA 常见的作用机制,借助碱基互补配对竞争性结合 miRNA 抑制其负性调节作用从而影响下游分子的表达^[29]。除上述提及的 miRNA 外, circ_N RIP1 还可靶向调控 miR-339-5p/CDC25A (cell division cycle 25A)、miR-199a/FOXC2 (forkhead box C2) 和 miR-182/ROCK1 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1) 轴分别促进食管癌、骨肉瘤和胃癌的发展^[13,19,30]。越来越多的证据表明,一些具备适宜长度的开放阅读框并包含起始密码子 AUG 的 circRNA 能够与核糖体发生相互作用,提示部分 circRNA 具备一定蛋白质编码潜力^[31]。Circ_ZNF609 能够以剪接依赖性和帽非依赖性方式翻译成蛋白质,然而目前尚无关于 circ_N RIP1 翻译功能的报道,其能否通过编码蛋白质来调控肿瘤发生发展还有待进一步探索^[32](表 1)。

5 问题与展望

近年来环状 RNA 因其独特的结构和生物学功

表 1 环状 RNA 核受体相互作用蛋白 1 (circ_N RIP1) 在癌中的功能特点

Table 1 Functional characterization of circular RNA nuclear receptor interacting protein 1 (circ_N RIP1) in cancers

cancer type	expression	biological functions	targeted gene	refs
OC (ovarian cancer)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow CR \uparrow	miR-211-5p/HOXC8, cyclin D1, MMP2, MMP9	6
CC (cervical cancer)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow	miR-629-3p, ERK1	7
CRC (colorectal cancer)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow A \uparrow CR \uparrow	miR-532-3p	8,28
GC (gastric carcinoma)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow G \uparrow CR \uparrow	miR-149-5p/AKT1, miR-186-5p/MYH9, miR-138-5p, miR-182/ROCK1	9-12,23,30
ESCC (esophageal squamous cell carcinoma)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow A \uparrow	miR-595/AKT1	13,26
NSCLC (non-small cell lung cancer)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow	-	15-16
NPC (nasopharyngeal carcinoma)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow CR \uparrow	miR-515-5p/IL-25	17
PTC (papillary thyroid carcinoma)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow A \uparrow CR \uparrow	miR-195-5p, JAK2, STAT1, p38	18
OS (osteosarcoma)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow	miR-199a/FOXC2, miR-532-3p/AKT3	19-20
BC (breast cancer)	up	P \uparrow M \uparrow I \uparrow AG \uparrow CR \uparrow	miR-1253/DDAH1, miR-653/ZEB2	21,24

P. proliferation; M. migration; I. invasion; A. apoptosis; CR. chemoresistance; G. glycolysis AG. angiogenesis; HOXC8. homeobox C8; EMT. epithelial-mesenchymal transition; MMP2. matrix metalloproteinase 2; MMP9. matrix metalloproteinase 9; ERK1. extracellular regulated protein kinase 1; AKT1. AKT serine/threonine kinase 1; MYH9. myosin heavy chain 9; IL-25. interleukin 25; JAK2. Janus kinase 2; STAT1. signal transducer and activator of transcription 1; FOXC2. forkhead box C2; AKT3. AKT serine/threonine kinase 3; DDAH1. dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1; ZEB2. zinc finger E-box binding homeobox 2; -. not available.

能受到广泛关注。现有研究表明 circ_N RIP1 在诸多恶性肿瘤中表达异常并通过多种途径促进肿瘤的发生发展。然而,目前关于肿瘤中 circ_N RIP1 作用机制的研究主要集中于调控靶基因表达,其在肿

瘤发生发展中的其他生物学功能及机制仍有待进一步探索。相信随着研究的不断深入,基于 circ_N RIP1 的肿瘤诊断和治疗策略将更有效地服务于临床实践。

参考文献:

- [1] Liu CX, Guo SK, Nan F, *et al.* RNA circles with minimized immunogenicity as potent PKR inhibitors[J]. *Mol Cell*, 2022, 82: 420-434.
- [2] Rossi F, Beltran M, Damizia M, *et al.* Circular RNA ZNF609/CKAP5 mRNA interaction regulates microtubule dynamics and tumorigenicity [J]. *Mol Cell*, 2022, 82: 75-89.
- [3] 刘青, 张蕾, 张利元, 等. Circ0038467 靶向 miR-182 调控肺炎链球菌 (Sp) 诱导的人肺泡上皮细胞系 HPAEpiC 损伤 [J]. *基础医学与临床*, 2021, 41: 1277-1284.
- [4] Li YP, Wang F, Teng P, *et al.* Accurate identification of circRNA landscape and complexity reveals their pivotal roles in human oligodendroglia differentiation[J]. *Genome Biol*, 2022, 23: 48. doi:10.1186/s13059-022-02621-1.
- [5] 关沧海, 刘浪, 史武江, 等. LncRNA SNHG20 通过 miR-520f-3p 调控胆管癌细胞增殖和侵袭[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13: 389-394.
- [6] Li M, Cai JN, Han XR, *et al.* Downregulation of circ-NRIP1 suppresses the paclitaxel resistance of ovarian cancer via regulating the miR-211-5p/HOXC8 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9159-9171.
- [7] Li XH, Ma NY, Zhang Y, *et al.* Circular RNA circNRIP1 promotes migration and invasion in cervical cancer by sponging miR-629-3p and regulating the PTP4A1/ERK1/2 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 399. doi:10.1038/s41419-020-2607-9.
- [8] Pan B, Qin J, Liu XX, *et al.* Identification of serum exosomal has-circ-0004771 as a novel diagnostic biomarker of colorectal cancer[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1096. doi: 10.3389/sgene.2019.01096.
- [9] Xu YH, Kong S, Qin XY. *et al.* Comprehensive assessment of plasma circ_0004771 as a novel diagnostic and dynamic monitoring biomarker in gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10063-10074.
- [10] 陈婧, 张荣, 王浩斌, 等. 血清 circNRIP1 表达在胃癌诊疗中的临床意义[J]. *胃肠病学*, 2021, 26: 39-42.
- [11] Xu GS, Li ML, Wu J, *et al.* Circular RNA circNRIP1 sponges microRNA-138-5p to maintain hypoxia-induced resistance to 5-Fluorouracil through HIF-1 α -dependent glucose metabolism in gastric carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2789-2802.
- [12] Liu YH, Jiang YY, Xu LD, *et al.* Circ-NRIP1 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-186-5p/MYH9 axis in gastric cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5945-5956.
- [13] Huang EM, Fu JH, Yu QY, *et al.* CircRNA has_circ_0004771 promotes esophageal squamous cell cancer progression via miR-339-5p/CDC25A axis[J]. *Epigenomics*, 2020, 12: 587-603.
- [14] 王灵霞, 严玉兰, 袁海涛, 等. CircRNA_23113 抑制肺腺癌细胞的增殖和迁移[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42: 82-88.
- [15] Ambrosi S, Visser A, Antunes-Ferreira M, *et al.* The analysis of platelet-derived circRNA repertoire as potential diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13: 4644. doi: 10.3390/cancers13184644.
- [16] 杨露, 丁剑桥, 陈金鑫, 等. 环状 RNA circ_0004771 对肺腺癌细胞 A549 的增殖、迁移与侵袭的影响[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2022, 27: 42-47.
- [17] Lin JW, 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[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 323-330.
- [18] Li C, Zhu LJ, Fu LJ, *et al.* CircRNA NRIP1 promotes papillary thyroid carcinoma progression by sponging miR-195-5p and modulating the P38 MAPK and JAK/STAT pathways[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16: 93. doi:10.1186/s13000-021-01153-9.

- [19] Meng YB, Hao DJ, Huang YF, *et al.* Circular RNA circ-NRIP1 plays oncogenic roles in the progression of osteosarcoma[J]. *Mamm Genome*, 2021, 32: 448-456.
- [20] Shi ZW, Wang KF, Xing YF, *et al.* CircNRIP1 encapsulated by bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles aggravates osteosarcoma by modulating the miR-532-3p/AKT3/PI3K/AKT axis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 658139. doi:10.3389/fonc.2021.658139.
- [21] Xie R, Tang J, Zhu XM, *et al.* Silencing of has_circ_0004771 inhibits proliferation and induces apoptosis in breast cancer through activation of miR-653 by targeting ZEB2 signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR20181919.
- [22] Ye X, Tam WL, Shibue T, *et al.* Distinct EMT programs control normal mammary stem cells and tumour-initiating cells[J]. *Nature*, 2015, 525: 256-260.
- [23] Zhang X, Wang S, Wang HX, *et al.* Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18: 20. doi:10.1186/s12943-018-0935-5.
- [24] Ding XB, Zheng JJ, Cao MX. Circ_0004771 accelerates cell carcinogenic phenotypes via suppressing miR-1253-mediated DDAH1 inhibition in breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1-11.
- [25] Huang TT, Brill E, Nair JR, *et al.* Targeting the PI3K/mTOR pathway augments CHK1 inhibitor-induced replication stress and antitumor activity in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80: 5380-5392.
- [26] Zhou S, Guo Z, Zhou C, *et al.* Circ_NRIP1 is oncogenic in malignant development of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) via miR-595/SEMA4D axis and PI3K/AKT pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 250. doi:10.1186/s12935-021-01907-x.
- [27] Zhang YG, Lu R, Wu S, *et al.* Vitamin D receptor protects against dysbiosis and tumorigenesis via the JAK/STAT pathway in intestine [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10: 729-746.
- [28] Liu FF, Li RJ, Zhang R, *et al.* Knockdown of circNRIP1 sensitizes colorectal cancer to 5-FU via sponging miR-532-3p[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46: 218. doi: 10.3892/07.2021.8169.
- [29] Taulli R, Loretelli C, Pandolfi PP. From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: a tale of cross-talk and competition[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20: 541-543.
- [30] Liang L, Li L. Down-regulation of circNRIP1 promotes the apoptosis and inhibits the migration and invasion of gastric cancer cells by miR-182/ROCK1 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 6279-6288.
- [31] Lei M, Zheng G, Ning Q, *et al.* Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19: 30. doi:10.1186/s12943-020-1135-7.
- [32] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, *et al.* Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis[J]. *Mol Cell*, 2017, 66: 22-37.