

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.029>

· 综述 ·

骨肉瘤中环状 RNA 的研究进展

何鹏, 周幸 综述 许斌 审校

(中国人民解放军东部战区总医院骨科, 南京 210008)

[摘要] 环状RNA(circular RNAs, circRNAs)是一种特殊的内源性的闭合环状结构的调控RNA, 可作为miRNA的“分子海绵”、基因转录和表达调控因子等形式发挥作用, 从而调控疾病的发生和发展。近几年研究发现: circRNAs在骨肉瘤细胞与正常细胞中的表达出现差异, 部分表达差异的circRNAs参与骨肉瘤的发生发展及转移耐药过程。CircRNAs有望作为骨肉瘤早期诊断、预后评估的生物标志物, 也有望作为抗肿瘤治疗的靶标, 具有潜在的临床诊断治疗价值。

[关键词] 骨肉瘤; 环状RNA; 肿瘤标志物; 药物抵抗

Recent research on circular RNAs in osteosarcoma

HE Peng, ZHOU Xing, XU Bin

(Department of Orthopedics, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210008, China)

Abstract Circular RNA is a special kind of endogenous closed and circular structure of RNA. Circular RNA, as the unique regulator of RNA that might regulate the miRNA serving as the miRNA “sponge” molecules and the gene transcription and expression factors, plays a vital role in the occurrence and development of diseases. In recent years, a huge number of literatures confirmed that circRNAs were differentially expressed in osteosarcoma (OS) and normal tissue, some of which were involved in the pathological process of OS by regulating the cells proliferation, invasion, metastasis, apoptosis and drug resistance. More and more evidences revealed that circRNAs might be used as the potential novel biomarker for diagnosis, prognosis prediction and treatment target of osteosarcoma.

Keywords osteosarcoma; circRNAs; tumor biomarkers; chemoresistance

环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)是一种环形结构的特殊非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)。Sanger等^[1]于1976年研究类病毒RNA时首次在电子显微镜下发现了circRNA。近年来的研究发现circRNAs在肝癌^[2]、肺癌^[3]、前

列腺癌^[4]、乳腺癌^[5]等多种肿瘤的发生发展中具有重要的调控作用, 为肿瘤诊断提供新的生物标志物及肿瘤的治疗提供新的靶点。骨肉瘤(osteosarcoma)是原发于骨髓腔的高度恶性实体肿瘤, 起源于间叶组织, 好发于10~20岁青少年,

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-08

通信作者 (Corresponding author): 许斌, Email: xubin@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81802693); 南京军区医疗卫生科技基金 (15DX019)。This work was supported by the Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation (81802693) and Medical Health Science and Technology Project of Nanjing Military Area Command (15DX019), China.

恶性程度高, 易于复发和肺部转移, 预后差。随着新辅助化疗的出现及开展, 骨肉瘤患者的生存率可提高至60%, 甚至70%^[6-7]。多项研究^[8-11]证实circRNAs在骨肉瘤细胞调控骨肉瘤的发生、恶变、侵袭、耐药等进程中发挥重要的生物学功能, 其有望成为诊断骨肉瘤生物标志物, 评估骨肉瘤预后的生物标志以及骨肉瘤治疗的靶点。

1 CircRNAs 的分类及特征

CircRNAs是一类由3'和5'端相连形成具有共价的闭合环状结构的RNA, 主要分布于细胞真核细胞中, 绝大多数是ncRNA。CircRNAs的长度也各不相同, 大约由几百个核苷酸构成, 根据序列形成和组合方式的不同, 目前主要有4类: 1)外显子circRNA (exonic circRNA, ecRNA), 此类circRNA最为常见, 主要位于细胞质中; 2)内含子circRNA (circular intronic RNA, ciRNA), 这类circRNA主要位于细胞核内; 3)外显子-内含子circRNA (exon-intron circRNA, EIciRNA), 内含子能够与环化的外显子接壤参与外显子环化, 最终产生外显子与内含子共存的circRNA; 4)其他类型, 如基因间 (intergenic)、编码区、5'或3'非翻译区等^[12-13]。尽管学者们已经发现多种类型circRNAs, 但其模型形成的机制目前尚不明确。目前认为其形成模式主要有5种: 1)外显子跳跃 (exon skipping) 或套索驱动环化 (lariat-driven circularization) 模型^[14-15]; 2)直接反向剪接 (direct backsplicing) 或内含子配对驱动环化 (intron-pairing-driven circularization) 模型^[14-15]; 3)内含子自身环化模型^[16]; 4)依赖于RBPs环化模型^[17]; 5)可变环化 (alternative circularization) 模型等^[18]。

随着研究的不断深入, circRNAs的一些特有特征也逐渐被人们所熟知^[13,16]: 1)高度稳定性。circRNAs具有特殊的共价闭合环状结构, 无5'端帽子和3'端多聚A尾, 不易受到RNA核酸外切酶或核糖核酸酶R的降解, 因而比线性RNA更稳定。2)表达量丰富。circRNAs在真核细胞中广泛表达, 学者们^[14]预测人体内至少存在约20 000种circRNAs, 其数量甚至超过相应线性RNA的10倍有余。3)高度物种保守性。除少数circRNAs外, 多数circRNAs在进化上保守具有高度保守序列。4)分布特异性。大部分circRNAs分布在细胞质内, 且这部分circRNAs结构上有miRNA应答元件 (miRNA response elements, MREs), 而内含子circRNAs则主要分布在细胞核内, 这可能与直接参与调节基因表达与转录有关; 另外不同的疾病中, 其

circRNAs的分布及表达均存在特异性分布表达。5)时空特异性。在不同的疾病或组织中或同一组织不同的发育时期, circRNAs的种类和表达量亦千差万别, 表达呈现组织特异性和发育阶段特性。

2 CircRNAs 的功能

CircRNAs的功能主要有5个方面。1) miRNA “分子海绵”作用: 研究^[19]发现circRNAs作为竞争性内源性的RNA, 与miRNA竞争性地结合mRNA上的结合位点, 从而介导miRNA的活性, 参与转录后的调控机制。如cirs-7是目前研究较为透彻的circRNA, 它具有超过60个miR-7的结合位点, 通过竞争性地结合miRNA, 抑制miR-7与靶基因小脑变性相关蛋白1的结合作用。2)直接调控亲本基因的表达: circEIF3J和circPAIP2属于内含子circRNAs, 主要存在于细胞核内, 含有一个U1小核核糖核蛋白颗粒 (U1 small nuclear ribonucleoprotein particle, U1snRNP) 结合位点, 可与U1snRNP结合形成复合物, 然后与位于亲本基因启动子的RNA聚合酶II (Pol II) 发生相互作用, 从而增强亲本基因转录^[20]。3)与RBPs结合: circRNAs可与多种RBPs结合形成大的蛋白质聚合物来耗竭RBPs, 如阿格蛋白 (argonaute, AGO)^[21]、盲肌蛋白 (muscle blind, MBL)、真核起始因子4A-III (EIF4A3), 从而降低RBPs与靶基因的结合而参与调控转录。4)直接翻译合成蛋白: circRNAs可以作为翻译的模板指导蛋白质的合成, Wang等^[22]在体外细胞实验中发现瞬时载入circRNA_GFP可直接转录翻译出完整功能的GFP蛋白。5)circRNAs的其他功能: 如调控细胞间信号通路^[23]、影响细胞分化^[24]、形成假基因^[25]等, 从而来影响和调控疾病的发生和发展过程。

3 CircRNAs 与骨肉瘤

3.1 CircRNAs 在骨肉瘤中的表达谱

无论是骨肉瘤的细胞水平, 还是在离体肿瘤标本中, circRNAs均存在特异性及差异性的表达。Chen等^[10]将骨肉瘤细胞系 (MG63, Saos-2及U2OS) 组与正常成骨细胞 (hFOB) 对比研究, 发现110种circRNAs出现了差异性表达, 其中在OS中有8种circRNAs表达上调, 102种circRNAs表达出现了下调。Liu等^[26]将骨肉瘤细胞系 (MG63, HOS, 143B, U2OS/U2OS-M300, ZOS/ZOSM) 与正常成骨细胞 (hFOB) 对比研究, 发现252种circRNAs出现了差异性表达, 其中在OS中有71种circRNAs

表达上调, 181种circRNAs表达出现了下调, 且表达上调(circ_102049, circ_103309, circ_103801, circ_101113, circ_102485, circ_100241)和下调(circ_104692, circ_104892, circ_102678, circ_103110, circ_100258, circ_104980)的circRNAs得到qPCR结果的进一步确认, 作者还构建了两种circRNAs的circRNAs-miRNAs-mRNAs网络。在骨肉瘤患者组织标本中circRNAs的标本也存在差异性表达, Zhang等^[27]将30例骨肉瘤患者肿瘤标本及瘤旁正常组织对比进行对比, 发现circRNA_UBAP2均存在差异性表达。另外Kun-Peng等^[11]还将骨肉瘤耐药细胞株、正常骨肉瘤细胞株(MG63R vs MG63, U2OSR vs U2OS, KHOSR vs KHOS)进行对比, 发现与非耐药细胞株组比较, 3种耐药骨肉瘤细胞株中80种circRNAs出现了差异性表达, 其中在在耐药组中有57种circRNAs表达上调, 23种circRNAs表达出现了下调。近年来骨肉瘤中的circRNAs表达谱详见表1。这些研究结果提示: circRNAs在骨肉瘤的发生、发展、恶变及耐药中可能发挥重要的生物学作用, 并且有潜力成为诊断和治疗骨肉瘤的生物标志物。

3.2 CircRNAs 参与骨肉瘤的发生及发展

研究^[8-9]发现并证实了circRNAs在骨肉瘤的发

生发展及迁移恶变中发挥着重要作用。Jin等^[8]研究发现circ-0016347在骨肉瘤细胞系和组织中均呈现高表达, 转染circ-0016347 siRNAs发现敲除circ-0016347基因后骨肉瘤细胞的增殖率及侵袭性均较对照组明显下降, 同时构建过表达circ-0016347的载体, 将转染Saso-2细胞注射入小鼠体内, 发现过表达circ-0016347载体后肿瘤的体积和转移灶的数量均明显高于对照组。因而提示circ-0016347在骨肉瘤的增殖、迁移及转移中发挥重要的作用。Liu等^[9]发现并证实了circ-NT5C2在OS细胞及肿瘤标本中均出现明显过量表达, 敲除circ-0016347基因的骨肉瘤生长的迁移能力明显下降, 通过生物信息分析法circ-NT5C2与miR-448的具有相同的结合位点并通过QT-PCR进一步得到验证, 因而作者认为circ-NT5C2作为miR-448的分子海绵, 从而参与骨肉瘤的发病过程。Li等^[28]发现circ-GLI2可能是一种骨肉瘤的致癌基因, 试验结果发现circ-GLI2在骨肉瘤细胞及组织中均呈现明显的高表达, 作者也通过RNA干扰试验进一步的验证了circ-GLI2对骨肉瘤细胞的增殖及迁移具有明显促进作用, 生物信息分析及QT-PCR进一步验证发现, circ-GLI2作为miR-125b-5p的分子海绵, 从而参与骨肉瘤的发生发展及迁移转移的过程。

表1 环状RNAs在骨肉瘤中的表达谱

Table 1 Expressions of circRNAs in osteosarcoma

文献	骨肉瘤中环状RNAs表达含量	
	上调	下调
Jin等 ^[8]	circ_0016347	
Liu等 ^[9]	circ-NT5C2	
Chen等 ^[10]	circ_0032462, circ_0028173, circ_0005909	
Kun-Peng等 ^[11]	circ_0004674, circ_0080975, circ_0081001, circ_0000419, circ_0006873, circ_0002060, circ_0006101, circ_0004254, circ_0005721	circ_0068458, circ_0017728, circ_0057518, circ_0006318, circ_0005046, circ_0002654, circ_0002314, circ_0000192, circ_0060927
Liu等 ^[26]	circ_102049, circ_103309, circ_103801, circ_101113, circ_102485, circ_100241	circ_104692, circ_104892, circ_102678, circ_103110, circ_100258, circ_104980
Zhang等 ^[27]	circ_UBAP2	
Li等 ^[28]	circ_GLI2	
Xiao-long等 ^[29]	circ_HIPK3	
Kun-peng等 ^[30]	circ_PVT1	
Deng等 ^[31]	circ_0009910	
Huang等 ^[32]	circ_NASP	
Zhou等 ^[33]	circ_0008717	
Song等 ^[34]	circ_0001564	

3.3 CircRNAs 作为骨肉瘤的诊断及预后标志物

在临床上肿瘤的分期分级(Enneking Stage)常常作为骨肉瘤预后的重要指标, 目前研究发现circRNAs有望成为新型的肿瘤标志物取代肿瘤的分期分级。Zhang等^[27]发现circRNA_UBAP2在OS细胞及组织中过量表达, 其表达水平与骨肉瘤的分化程度、临床分期、生存预后有明显相关性, 通过Spearman秩相关检验证实circRNA_UBAP2的表达水平与骨肉瘤分级显著正相关($r=0.429$, $P<0.001$), 提示circRNA_UBAP2的表达量越高, 骨肉瘤的分化程度约越差。进一步行Kaplan-Meier生存分析发现: circRNA_UBAP2表达量与患者生存时间成负相关($n=92$, $P<0.01$), 提示circRNA_UBAP2的表达越高, 患者的生存时间越短, 反之越长。学者^[29]发现circ_HIPK3可能作为一种新型的骨肉瘤的诊断分级的标志物。Xiao-Long等^[29]将骨肉瘤与正常的瘤旁组织进行对比, 发现circ_001569, circ-Cdr1as, circHIPK3和circ-Foxo3四种均出现显著下调, 分别将4种circRNAs与患者肿瘤分期有无肺癌转移、生存时间进行分析及秩和检验, 发现circHIPK3与Enneking分期($P=0.042$)及肺癌有无转移($P=0.036$)及患者的生存时间具有明显相关性, 结果提示骨肉瘤患者circHIPK3的表达越低, 患者的生存时间越短, 预后越差。另外作者测得50例骨肉瘤患者及20例正常的志愿者的血浆中circHIPK3值并绘制ROC曲线(ROC曲线下面积为0.783, 敏感性和特异性分别为0.56和0.84), 故而血浆中circHIPK3水平可用于筛查骨肉瘤^[29]。综上所述, 多项研究及证据提示circRNAs的表达水平可用来作为诊断骨肉瘤及判断肿瘤分期和评估预后的标志物。

3.4 CircRNA 参与骨肉瘤耐药机制

化疗方案的不断进步在一定程度上提高了骨肉瘤的疗效, 新辅助化疗(阿霉素、顺铂、氨甲蝶呤或异环磷酰胺)的出现使得骨肉瘤患者5年生存率提高至60%~70%。随着生存期的延长, 部分骨肉瘤患者对常规化疗药物产生耐药, 往往造成肿瘤的复发或转移, 严重影响患者的生活质量及生存时间。到目前为止, 人类已充分认识到circRNA在抑癌或致癌过程中具有重要作用, 然而对circRNA参与骨肉瘤耐药调控机制却知之甚少。Kun-Peng等^[30]新发现的circRNA_PVT1可预测骨肉瘤患者对化疗药物的是否会耐药作用, 研究者对80例术前采用2周期新辅助化疗(MTX, DXR, DDP, IFO)后的骨肉瘤患者肿瘤标本及瘤旁正常

组织进行对比发现circRNA_PVT1在OS组织标本中明显过量表达, 并在体外细胞实验中将三组耐药骨肉瘤细胞株及非耐药骨肉瘤细胞株(MG63R vs MG63, U2OSR vs U2OS, KHOSR vs KHOS)及正常成骨细胞(hFOB)进行比较, 分析对比发现3种耐药骨肉瘤细胞株的circRNA_PVT1含量亦明显高于非耐药骨肉瘤细胞株。将特异性靶向circRNA_PVT1基因的siRNA转染入耐药性细胞株中(MG63R, U2OSR), 耐药组骨肉瘤细胞株对化疗药物(DDP, DXR)的IC50值及耐药组细胞活力明显降低, 提示circRNA_PVT1能明显减弱骨肉瘤细胞的耐药性能。因而circRNA_PVT1可用于分析OS患者对各种化疗药物的耐药性及敏感性, 这对未来不同的术前化疗有着重要意义。ABCB1是ABC转运蛋白超家族成员之一, 在人类多种肿瘤细胞(如卵巢癌、乳腺癌等)细胞中均过度表达, 参与多种组织来源的肿瘤多药耐药的形成^[35-36]。研究^[30]发现circRNA_PVT1能通过下调ABCB1基因的表达来削弱多药耐药骨肉瘤细胞的耐药性能, 从而参与肿瘤耐药性的调控。

3.5 CircRNAs 与骨肉瘤的靶向治疗

MiRNA的“海绵”技术是一种新型的RNA治疗方法, 能实现对miRNA的长效抑制, 从而起到靶向治疗的目的。近些年来, circRNAs的miRNA“分子海绵”功能使得其在这一技术上的应用备受期待也使得可能作为治疗骨肉瘤的新的方向。

MiR-143一直作为肿瘤的抑制基因, 在一些癌症中其表达明显减少, 如乳腺癌^[37]、直肠癌^[38]、胃癌^[39]、卵巢癌^[40]。研究者在骨肉瘤中发现了miR-143也出现明显下降, 并通过抑制B淋巴细胞瘤-2因子(Bcl-2)的表达来降低骨肉瘤细胞活力, 从而诱导骨肉瘤细胞株的凋亡^[41-42]。Zhang等^[42]分别骨肉瘤细胞与正常成骨细胞及将30例骨肉瘤患者肿瘤标本及瘤旁正常组织对比进行对比, 发现circRNA_UBAP2其能作为miR-143的分子海绵, 抑制了miR-143的表达, 研究进一步验证了其通过促进了凋亡细胞凋亡相关基因Bcl-2的表达, 抑制了肿瘤细胞的凋亡。后续的验证试验也证实, 在敲除circRNA_UBAP2后能明显抑制OS细胞的生长, 提示其可作为新的靶点用于骨肉瘤的治疗。细胞黏附因子1(cell adhesion molecules 1, CADM1)作为一种新的抑癌基因, 广泛参与细胞间黏附及信号转导, 常常在恶性肿瘤中呈现低表达^[43-45]。Chen等^[10]发现circRNA_101391, circRNA_101139, circRNA_100413出现异常表

达, 并通过生物信息分析预测这3种circRNAs可能作为has-miR-338-3p及has-miR-142-5p的分子海绵, 促进CADM1基因的表达, 从而可起到抑制骨肉瘤的生长。Deng等^[31]分别30例骨肉瘤患者肿瘤标本及瘤旁正常组织对比进行对比, 发现Hsa_circ_009910在OS细胞及组织中均出现明显过量表达, 并通过了RT-qPCR得到进一步确认, 后续发现Hsa_circ_009910能作为miR-449a的分子海绵刺激激活IL-6R的表达, 并通过调节JAK1/STAT3信号通路来调节骨肉瘤细胞的凋亡和坏。上述研究表明: circRNAs有望成为骨肉瘤的基因治疗的潜在靶点。

4 结语

随着高通量、RNA测序、芯片技术等快速发展, 越来越多的研究证实circRNAs在骨肉瘤的发生、发展、转移、耐药中发挥重要的调控作用。然而目前对circRNA在骨肉瘤体内外作用机制的研究较少。虽然已经有研究证实某些circRNA与骨肉瘤的发生发展密切相关, 但将circRNA作为骨肉瘤诊断及治疗的特异性标志物, 运用在临床上仍然需要进一步探索。笔者坚信, 随着研究的不断深入, circRNAs不仅可作为骨肉瘤早期诊断的生物标志物, 也可作为评估疗效和预后的敏感指标, 同时也可能为探明骨肉瘤的发病机制及耐药机制提供新的方向, 为骨肉瘤的治疗提供新的潜在治疗靶点。

参考文献

- Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73(11): 3852-3856.
- Shi L, Yan P, Liang Y, et al. Circular RNA expression is suppressed by androgen receptor (AR)-regulated adenosine deaminase that acts on RNA (ADAR1) in human hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death & Disease, 2017, 8(11): e3171.
- Li Y, Hu J, Li L, et al. Upregulated circular RNA circ_0016760 indicates unfavorable prognosis in NSCLC and promotes cell progression through miR-1287/GAGE1 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 2089-2094.
- Greene JP, Blackshields G, Casey O, et al. circular RNA: A novel regulatory non-coding RNA expressed in prostate cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl_6): vi526-vi544.
- Wang X, Fang L. Advances in circular RNAs and their roles in breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 206.
- Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, et al. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(27): 3029-3035.
- Lin YH, Jewell BE, Gingold J, et al. Osteosarcoma: Molecular pathogenesis and iPSC modeling[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(8): 737-755.
- Jin H, Jin X, Zhang H, et al. Circular RNA hsa-circ-0016347 promotes proliferation, invasion and metastasis of osteosarcoma cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 25571-25581.
- Liu X, Zhong Y, Li J, et al. Circular RNA circ-NT5C2 acts as an oncogene in osteosarcoma proliferation and metastasis through targeting miR-448[J]. Oncotarget, 2017, 8(70): 114829-114838.
- Chen G, Wang Q, Yang Q, et al. Circular RNAs hsa_circ_0032462, hsa_circ_0028173, hsa_circ_0005909 are predicted to promote CADM1 expression by functioning as miRNAs sponge in human osteosarcoma[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e202896.
- Kun-Peng Z, Xiao-Long M, Lei Z, et al. Screening circular RNA related to chemotherapeutic resistance in osteosarcoma by RNA sequencing[J]. Epigenomics, 2018, 10(10): 1327-1346.
- Chen L, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. RNA Biology, 2015, 12(4): 381-388.
- He J, Xie Q, Xu H, et al. Circular RNAs and cancer[J]. Cancer Letters, 2017, 396: 138-144.
- Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats.[J]. RNA 2013, 19(2): 141-157.
- Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(5): 453-461.
- Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2013, 51(6): 792-806.
- Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. Cell, 2015, 160(6): 1125-1134.
- Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization[J]. Cell, 2014, 159(1): 134-147.
- Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73(18): S609-S612.
- Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. Nat Struct Mol Biol, 2015, 22(3): 256-264.
- Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA[J]. EMBO J, 2011, 30(21): 4414-4422.
- Wang Y, Wang Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs[J]. RNA, 2015, 21(2): 172-179.

23. Wu Z, Shi W, Jiang C. Overexpressing circular RNA hsa_circ_0002052 impairs osteosarcoma progression via inhibiting Wnt/ β -catenin pathway by regulating miR-1205/APC2 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(4): 465-471.
24. Wei X, Li H, Yang J, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circLMO7 that regulates myoblasts differentiation and survival by sponging miR-378a-3p[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3153.
25. Liu J, Liu T, Wang X, et al. Circles reshaping the RNA world: from waste to treasure[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 58.
26. Liu W, Zhang J, Zou C, et al. Microarray expression profile and functional analysis of circular RNAs in osteosarcoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3): 969-985.
27. Zhang H, Wang G, Ding C, et al. Increased circular RNA UBAP2 acts as a sponge of miR-143 to promote osteosarcoma progression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61687-61697.
28. Li J, Song Y. Circular RNA GLI2 promotes osteosarcoma cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-125b-5p[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317709991.
29. Xiao-Long M, Kun-Peng Z, Chun-Lin Z. Circular RNA circ_HIPK3 is down-regulated and suppresses cell proliferation, migration and invasion in osteosarcoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(10): 1856-1862.
30. Kun-Peng Z, Xiao-Long M, Chun-Lin Z. Overexpressed circPVT1, a potential new circular RNA biomarker, contributes to doxorubicin and cisplatin resistance of osteosarcoma cells by regulating ABCB1[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(3): 321-330.
31. Deng N, Li L, Gao J, et al. Hsa_circ_0009910 promotes carcinogenesis by promoting the expression of miR-449a target IL6R in osteosarcoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 189-196.
32. Huang L, Chen M, Pan J, et al. Circular RNA circNASP modulates the malignant behaviors in osteosarcoma via miR-1253/FOXF1 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(2): 511-517.
33. Zhou X, Natino D, Qin Z, et al. Identification and functional characterization of circRNA-0008717 as an oncogene in osteosarcoma through sponging miR-203[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(32): 22288-22300.
34. Song YZ, Li JF. Circular RNA hsa_circ_0001564 regulates osteosarcoma proliferation and apoptosis by acting miRNA sponge[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3): 2369-2375.
35. Sui H, Fan ZZ, Li Q. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms of ABCB1/Pgp-mediated multiple drug resistance in human cancer cells[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(2): 426-435.
36. Sharif A, Kheirkhah D, Reza Sharif M, et al. ABCB1-C3435T polymorphism and breast cancer risk: a case-control study and a meta-analysis[J]. *J BUON*, 2016, 21(6): 1433-1441.
37. Xia C, Yang Y, Kong F, et al. MiR-143-3p inhibits the proliferation, cell migration and invasion of human breast cancer cells by modulating the expression of MAPK7[J]. *Biochimie*, 2018, 147: 98-104.
38. Huang F, Wen C, Zhuansun Y, et al. A novel long noncoding RNA OECC promotes colorectal cancer development and is negatively regulated by miR-143-3p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2949-2955.
39. Huang SJ, Zhu YF, Liu Z, et al. Study of miR-143 expression in stomach cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4367-4371.
40. Shi H, Shen H, Xu J, et al. MiR-143-3p suppresses the progression of ovarian cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 866-874.
41. Li WH, Wu HJ, Li YX, et al. MicroRNA-143 promotes apoptosis of osteosarcoma cells by caspase-3 activation via targeting Bcl-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 8-15.
42. Zhang H, Cai X, Wang Y, et al. microRNA-143, down-regulated in osteosarcoma, promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity by targeting Bcl-2[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(5): 1363-1369.
43. Sharma R, Sharma R, Khaket TP, et al. Breast cancer metastasis: Putative therapeutic role of vascular cell adhesion molecule-1[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(3): 199-208.
44. Kong DH, Kim YK, Kim MR, et al. Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1057.
45. Fisser MC, Rommer A, Steinleitner K, et al. Induction of the proapoptotic tumor suppressor gene Cell Adhesion Molecule 1 by chemotherapeutic agents is repressed in therapy resistant acute myeloid leukemia[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(12): 1815-1819.

本文引用：何鹏，周幸，许斌. 骨肉瘤中环状RNA的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 437-442. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.029

Cite this article as: HE Peng, ZHOU Xing, XU Bin. Recent research on circular RNAs in osteosarcoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 437-442. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.029