



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.014
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):273-283.

· 文献综述 ·

环状RNA与m6A修饰调控恶性肿瘤作用研究进展

王寅格^{1,2}, 李丹秀², 张文尧³, 杨桃⁴, 靳海峰²

(1. 河北工程大学临床医学院, 河北邯郸 056009; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院 消化内科, 河北石家庄 050081; 3. 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院/国家消化系统疾病临床医学研究中心和消化系统肿瘤整合防治全国重点实验室, 陕西西安 710032; 4. 贵州中医药大学第一附属医院 肛肠科, 贵州贵阳 550001)

摘要

N6-甲基腺嘌呤 (m6A) 是真核生物 RNA 中最常见的表观遗传修饰, 由甲基转移酶、去甲基化酶和阅读蛋白共同调控实现生物体内动态平衡及甲基化的可逆变化, 影响 RNA 的剪接、加工、定位、转运、翻译和降解等过程, 从而调控肿瘤的进展。环状 RNA (circRNA) 作为一种新型多功能非编码 RNA, 具有结构稳定、进化保守、高度丰富、组织特异性等特征, 同时它可通过充当 microRNA (miRNA) 分子海绵、结合蛋白质、翻译蛋白和调控基因转录和剪接等方式参与调节多种生理病理活动, 有望为肿瘤早期诊断和治疗提供新的分子标志物及潜在药物靶点。大量研究表明, m6A 与 circRNA 可分别调控癌基因表达, 且两者之间存在相互调节作用, m6A 修饰可调节 circRNA 生物发生、核输出、降解、翻译和先天免疫, circRNA 也可通过 miRNA 分子海绵或结合 m6A 修饰酶等机制调控 m6A 修饰, 共同参与肿瘤细胞的增殖、迁移侵袭、干性、耐药性和免疫微环境等过程, 这将有助于发现更多肿瘤研究的调节机制和治疗靶点。然而, 鉴于 m6A 修饰和 circRNA 生物学的复杂性, 许多研究仍有待阐明, 如 m6A 检测技术尚不精确、m6A 修饰的 circRNA 数据库仍为空缺、circRNA 高效生产方法的开发和递送系统优化仍处于初级阶段等。因此, m6A 修饰和 circRNA 相互作用网络尚需更深入研究。本文综述了 circRNA 的特征、形成机制及生物学功能, 并综合阐述了 m6A 甲基化修饰基本概念和研究现状, 总结分析 m6A 修饰和 circRNA 间的相互作用, 及其对恶性肿瘤发生发展的影响, 对两者临床应用价值和前景进行讨论, 以期对肿瘤早期诊断、精准诊疗、预后判断与药物研发提供新思路。

关键词

RNA, 环状; 甲基化; N6-甲基腺嘌呤; 肿瘤; 综述

中图分类号: R730.2

Research progress of circular RNAs and N6-methyladenosine modifications in the regulation of malignant tumors

WANG Yin'ge^{1,2}, LI Danxiu², ZHANG Wenyao³, YANG Tao⁴, JIN Haifeng²

(1. School of Clinical Medicine, Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056009, China; 2. Department of Gastroenterology, 980th Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Shijiazhuang 050081, China; 3. Xijing Hospital of Gastroenterology/State Key

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260936); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设基金资助项目 (zyyzdk-2023188); 贵州中医药大学国家与省级科技创新人才团队培育基金资助项目 (贵中医 TD 合字[2022]005); 贵州中医药大学第一附属医院博士启动基金资助项目[GZYZYFY-BS-2022 (02)]; 河北省自然科学基金资助项目 (H2023505002)。

收稿日期: 2024-01-09; **修订日期:** 2024-02-18。

作者简介: 王寅格, 河北工程大学临床医学院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤早诊早治方面的研究。

通信作者: 靳海峰, Email: jinhfjin@163.com; 杨桃, Email: yangtao901212@163.com

Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers and National Clinical Research Center for Digestive Diseases, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 4. Department of Anorectal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China)

Abstract

N6-methyladenosine (m6A) is the most common epigenetic modification in eukaryotic RNAs, which is dynamically balanced and reversibly changed in organisms through the coordinated regulation of methyltransferases, demethylases, and reader proteins. It affects the splicing, processing, localization, transportation, translation, and degradation of RNAs, thereby regulating the progression of tumors. Circular RNAs (circRNAs), as the novel multifunctional non-coding RNAs, possess characteristics like structural stability, evolutionary conservation, high abundance, and tissue specificity. Additionally, they participate in regulating various physiological and pathological activities by serving as a sponge of microRNAs (miRNAs), binding proteins, translating proteins, and modulating gene transcription and splicing, and are expected to provide new molecular markers and potential drug targets for the early diagnosis and treatment of tumors. Numerous studies have indicated that m6A and circRNAs can independently regulate oncogene expressions, and there is mutual regulatory interaction between them. M6A modification can regulate circRNA biogenesis, nuclear export, degradation, translation, and innate immunity. Similarly, circRNAs can regulate m6A modification through mechanisms such as acting as a miRNA sponge or binding m6A modification enzymes. Both participate in processes such as proliferation, migration, invasion, stemness, drug resistance, and the immune microenvironment of tumor cells, which will help discover more regulatory mechanisms and therapeutic targets for tumor research. However, given the complexity of m6A modification and circRNA biology, many aspects of research still need to be clarified. For example, m6A detection technology is not yet accurate, the database of m6A-modified circRNAs is still lacking, and efficient production methods and delivery system optimization for circRNAs are still in the early stages of development. Therefore, further in-depth research is needed on the interaction network between m6A modification and circRNAs. This article reviews the characteristics, formation mechanisms, and biological functions of circRNAs, along with an in-depth discussion on the basic concepts and current research status of m6A methylation modification, and also summarizes and analyzes the interaction between m6A modification and circRNAs and their impact on the occurrence and development of malignant tumors, as well as discusses their clinical application value and prospects, aiming to offer new perspectives for early tumor diagnosis, precision treatment, prognosis assessment, and drug development.

Key words

RNA, Circular; Methylation; N6-Methyladenosine; Neoplasms; Review

CLC number: R730.2

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 目前被归类为非编码 RNA, 其独特的共价闭合连续环结构, 有效地阻止 RNA 核酸外切酶降解, 该结构使 circRNA 集中分布在细胞质中。随着高通量 RNA 测序和 circRNA 计算工具的开发, circRNA 的结构、进化、功能、组织特异性特征被逐渐揭示^[1]。越来越多研究^[2]证实, circRNA 在恶性肿瘤发生发展中发挥重要调节作用。

N6-甲基腺嘌呤 (N6-methyladenosine, m6A)

是真核生物 mRNA 中最丰富的内部转录修饰, 通过 m6A 甲基转移酶“写入器 (writers)”、m6A 去甲基化酶“擦除器 (erasers)”和 m6A 阅读蛋白“阅读器 (readers)”三者之间动态相互作用, 维持细胞内 m6A 稳态。m6A 修饰失调可影响 circRNA 转录后过程, 包括生物合成、核输出、降解、翻译和先天免疫反应等。而 circRNA 也可反向调节 m6A 修饰, 共同调控靶分子表达, 影响肿瘤进展。本文总结分析 m6A 修饰和 circRNA 间的相互作用, 及其

对恶性肿瘤发生发展的影响, 以期为肿瘤精准诊疗与药物研发提供新思路。

1 CircRNA概述

CircRNA 是一类不含 5'端帽结构和 3'poly (A) 尾, 由共价键相连的环状单链 RNA^[2]。根据来源不同可分为四类: 外显子 circRNA (ecircRNA)、内含子 circRNA (ciRNA)、外显子-内含子 circRNA (eiciRNA) 和 tRNA 内含子 circRNA (tricRNA)^[3]。不同于线性 RNA 的标准剪接模式, circRNA 是通过反向剪接方式形成。circRNA 环化机制主要有三种: 套索驱动环化、RNA 结合蛋白相关的环化和内含子配对环化^[4]。目前已知 circRNA 的生物学功能主要有以下四种: (1) 充当 microRNA (miRNA) 分

子海绵^[5]; (2) 与 RNA 结合蛋白互作^[6]; (3) 翻译表达多肽或蛋白^[7]; (4) 调控基因转录和剪接^[8]。上述特殊结构与多重生物学功能使 circRNA 在肿瘤诊断、治疗和预后中的作用备受关注。

2 m6A 甲基化修饰机制

m6A 修饰指 RNA 腺苷酸 (A) 第 6 个氮 (N) 原子甲基化。m6A 修饰酶主要分为三类: 催化 m6A 甲基化的“写入器”、优先结合 m6A 的“阅读器”, 以及逆转 m6A 甲基化的“擦除器”(图 1)。近期, He 等^[9]鉴定发现一类新型甲基化酶—外显子拼接复合体 (exon junction complexes, EJC), EJCs 作为 m6A “抑制器”调控 mRNA m6A 区域选择性, 从而决定 m6A 整体表观基因组分布特异性。

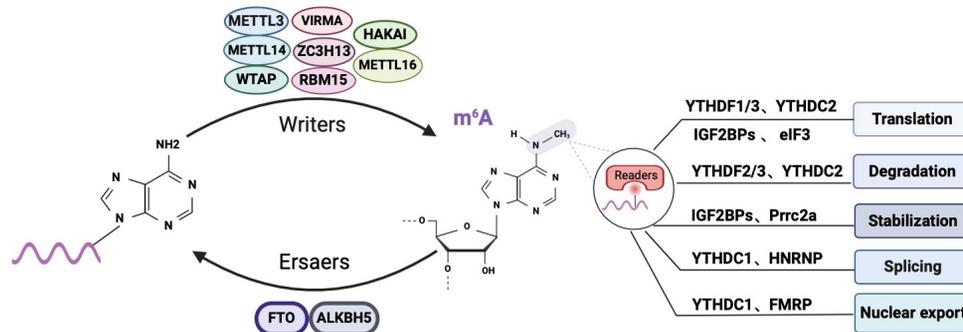


图1 m6A 甲基化修饰的动态可逆过程

Figure 1 The dynamic and reversible process of m6A methylation modification

m6A 甲基转移酶功能主要通过甲基转移酶复合物 (methyltransferase complex, MTC) 实现, MTC 由甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase-like3, METTL3)、甲基转移酶样蛋白 14 (methyltransferase-like14, METTL14)、肿瘤 1 相关蛋白 (Wilms' tumor 1-associated protein, WTAP) 3 个核心成分, 以及病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白 (virus-like m6A methyltransferase-associated protein, VIRMA)、含锌指 CCCH 型 13 (zinc finger CCCH domain-containing protein, ZC3H13)、RNA 结合基序蛋白 15/15B (RNA-binding motif protein15, RBM15/15B) 和环指 E3 泛素连接酶 (RING-finger type E3 ubiquitin ligase, HAKAI) 4 个调节亚基组成。结构分析表明, METTL14 本身不具有甲基转移能力, 但能与 METTL3 以 1:1 的比例, 形成稳定异源二聚体与 RNA 结合^[10]。WTAP 能诱导 METTL3-METTL14 复合

物定位于核斑点上并促进催化活性^[11]。RBM15/15B 功能是与尿嘧啶富集区域结合, 促进 RNA 甲基化。VIRMA 作为支架蛋白, 绑定 MTC 并将其招募到特定 RNA 区域^[12]。METTL16 (methyltransferase-like16, METTL16) 是独立 m6A 甲基化酶, 主要调控 mRNA 稳定性和剪切过程^[13]。

脂肪肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和 alkB 同系物 5ALKBH5 (alkB homolog 5, ALKBH5) 是目前鉴定出的两种独立 m6A 去甲基化酶, 能够识别单链 DNA 和 RNA 分子中腺嘌呤和胞嘧啶。FTO 是第一个被发现的 m6A 去甲基化酶, 可调节细胞能量稳定并与肥胖有关^[14]。ALKBH5 是第二个被鉴定为影响 RNA 核输出和代谢的去甲基化酶, 与 FTO 不同的是其更具 m6A 特异性。

m6A 阅读蛋白, 能特异性识别 RNA m6A 修饰

位点信息以执行不同的生物功能。常见的阅读子包括 YT521-B 同源 (YT521-B homology, YTH) 结构域家族成员 (YTHDC1/2、YTHDF1/2/3)、胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 (insulin like growth factor 2 mRNA binding proteins, IGF2BPs)、核不均一核糖核蛋白 C (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, HNRNP) 家族蛋白 (HNRNPA2B1、HNRNPC、HNRNPG)、真核生物起始因子 3 (eukaryotic translation initiation factor 3, eIF3)、富含脯氨酸的卷曲螺旋 2A (proline rich coiled-coil 2A, Prrc2a) 和脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 等。阅读蛋白通过特异性结合 m6A 位点, 改变 RNA 二级结构影响蛋白与 RNA 互作。YTHDF1 可促进 RNA 翻译^[15], YTHDF2 则相反, 可调节 RNA 降解^[16], YTHDF3 与 YTHDF1 和 YTHDF2 合作介导 m6A-mRNA 降解^[17]。YTHDC1 有助于 RNA 剪接和输出。YTHDC2 是一种 RNA 解旋酶, 提高翻译效率, 降低 mRNA 丰度^[18]。IGF2BPs 可调节 mRNA 的稳定性和翻译^[19]。HNRNP 家族可调节 RNA 选择性剪接和结构变化, 其中, HNRNPA2B1 被认为是抗病毒免疫中的核 DNA 传感器^[20]。Prrc2a 通过 m6A 依赖性方式稳定 mRNA 表达^[21]。此外, FMRP 作为新型 m6A 的阅读子, 可促进细胞核输出^[22]。

3 m6A 修饰与 circRNA 的相互调控作用

3.1 m6A 修饰介导 circRNA 生物发生

m6A 与 circRNA 生成和高级结构的关系此前一直鲜有报道。近期报道 circZNF609 的生成效率由特定 m6A 控制, 并且需要 METTL3 和 YTHDC1 来指导反向剪接^[23]。Tang 等^[24]在雄性生殖细胞中发现了 m6A 修饰参与一些具有编码功能的 circRNA 的生成过程, 并且揭示这些 circRNA 能稳定和持久地产生蛋白。circDDIT4 环形侧翼序列中存在多个 m6A 修饰位点, MTC 介导 circDDIT4 生物生成可促进前列腺癌细胞凋亡, 而 FTO 通过去甲基化降低 circDDIT4 水平^[25]。

3.2 m6A 修饰促进 circRNA 核输出

circRNA 核输出过程受果蝇 Hel25E 的 DDX 解旋酶及其哺乳动物同源物 DDX39A (URH49) 和 DDX39B (UAP56) 调节, URH49 和 UAP56 分别调

节短 (<400 nt) 和长 (>1 200 nt) circRNA 定位^[26]。研究表明, 含有内含子的 circRNA 常被隔离在细胞核中, 细胞稳态失调可驱动其核输出, 参与肿瘤转移。Chen 等^[27]首次阐明 circNSUN2 核输出由 YTHDC1 以 m6A 依赖的方式介导, 使 circNSUN2 在细胞质表达增加, 并通过形成 circNSUN2/IGF2BP2/HMGA2 RNA 三元复合物, 增强 HMGA2 mRNA 稳定性, 导致结直肠癌肝转移。METTL14 参与 circFUT8 的 m6A 修饰, YTHDC1 识别并促进 circFUT8 转移到细胞质^[28]。m6A 修饰促进 circRNA 出核, 是 circRNA 修饰研究的重要进展, 其具体调控机制及潜在生物学功能还有待挖掘。

3.3 m6A 修饰诱导 circRNA 降解

circRNA 因其闭合环状结构, 不易被水解, 比亲本线性 RNA 更加稳定。目前只鉴定出少数 circRNA 降解途径, 例如 miR-671 以 argonaute 2 (Ago2) 依赖方式诱导 ciRS-7 降解^[29]。RNA 结合蛋白 UPF1 和 G3BP1 也可与 circRNA 高度结构化碱基对区域结合, 直接降解 circRNA^[30]。

m6A 修饰是介导 circRNA 降解的重要途径之一, circRNA 使用 m6A 作为标记物来募集 YTHDF2 和 HRSP12 蛋白, HRSP12 直接与 circRNA 上 GGUUC 模式结合, 并充当桥梁将 YTHDF2 和核酸内切酶 RNase P/MRP 结合, 从而使 RNase P/MRP 启动 circRNA 降解^[31]。乙型肝炎蛋白 x (HBx) 促进 RBM15 表达增加 circRNA cFAM210A 的 m6A 水平, 通过 YTHDF2-HRSP12-RNase P/MRP 途径诱导 cFAM210A 降解^[32]。Wang 等^[33]发现, 在肺腺癌中 YTHDF2 加速 circASK1 降解, 抑制细胞凋亡, 进一步促进吉非替尼耐药。circ3823 通过 circ3823/miR-30c-5p/TCF7 轴促进结直肠癌进展, 其中 YTHDF3 和 ALKBH5 可共同调控 circ3823 降解速率^[34]。

3.4 m6A 修饰驱动 circRNA 翻译

circRNA 由于缺乏 5' 帽子结构一直被认为无翻译功能, 随着研究深入发现 circRNA 不仅能够与核糖体结合, 并且含有 AUG 起始密码子序列和开放阅读框序列的基本编码翻译元件^[35], 揭示其具有编码多肽或蛋白质潜力。circRNA 翻译模式主要包括核糖体介入位点 IRES 介导的翻译、m6A 修饰后翻译、滚环扩增翻译和由 UTR 激活元件诱导的翻译^[36]。Yang 等^[37]在 m6A 基序处构建突变体, m6A 驱动的翻译在热休克或 METTL3/14 过表达应激条件

下被激活,该过程需要eIF4G2和YTHDF3辅助,可被FTO抑制,证实了m6A修饰可以驱动circRNA翻译。Li等^[38]报道,circARHGAP35由HNRNPL介导生成,翻译1289aa蛋白,功能与ARHGAP35相反,具有促癌作用。Zhao等^[39]发现,circE7是人乳头状瘤病毒产生的一种编码癌蛋白的circRNA,与宫颈癌细胞增殖密切相关,而m6A修饰是circE7蛋白质编码能力必要基序。

3.5 m6A修饰的circRNA影响先天免疫

circRNA是诱导抗原特异性T细胞激活、抗体产生和体内抗肿瘤免疫强效佐剂,直接触发维甲酸诱导基因I(retinoic acid induced gene I, RIG-I)信号,促进免疫激活。m6A-circRNA可招募YTHDF2与RIG-I形成复合物,导致circRNA降解和先天免疫反应抑制^[40-41]。Li等^[42]证实circNDUFB2通过形成TRIM25/circNDUFB2/IGF2BPs三元复合物促进IGF2BPs泛素化降解,激活RIG-I-线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)信号级联,将免疫细胞募集到肿瘤微环境中,最终破坏IGF2BPs稳定性和激活免疫反应抑制非小细胞肺癌进展,该研究初步明确了circRNA激活抗肿瘤免疫的机制。免疫检查点阻断疗法(ICBs)阻断PD-1及其配体PD-L1显示出对晚期非小细胞肺癌治疗的巨大益处。然而,大量患者对ICBs反应不佳,对PD-1治疗产生耐药性。Liu等^[43]报道METTL3介导circIGF2BP3的m6A修饰,以依赖于YTHDC1方式促进其环化,circIGF2BP3减少PD-L1泛素化和蛋白酶体降解,加速肿瘤免疫逃逸,揭示了circIGF2BP3在晚期肺癌抗PD-L1治疗调控新机制。

3.6 circRNA异常表达影响m6A修饰

m6A修饰可调控circRNA状态和生物学功能,而circRNA异常表达也参与调控m6A修饰,继而影响多种肿瘤进展,该过程主要通过circRNA-miRNA轴实现。例如,METTL3被miR-34c-3p抑制,circMETTL3作为miR-34c-3p的吸附海绵,上调miR-34c-3p靶基因METTL3表达抑制乳腺癌细胞增殖和转移^[44]。另一项研究^[45]发现,circBACH2通过海绵吸附hsa-miR-944,影响MAPK信号通路刺激HNRNPC表达,促进乳腺癌细胞增殖。Chi等^[46]证实,circMAP2K4与hsa-miR-139-5p结合促进YTHDF1表达,加速肝细胞癌进展。Mo等^[47]报道,hsa_circ_0072309与miR-607相互作用上调FTO表达,促进非小细胞肺癌发生。上述研究揭示了circRNA-

miRNA-m6A交互调控网络,拓宽了肿瘤中其他非编码RNA研究思路。另外,circRNA也可通过结合m6A修饰酶,调控m6A修饰过程。Huang等^[48]发现circSTAG1可结合ALKBH5阻止其入核,影响RNA的m6A修饰。circGPR137B在肝细胞癌中显著下调,通过miR-4739调控FTO表达,而FTO又反向影响circGPR137B的m6A修饰,形成正反馈通路,抑制癌细胞生长,并且circGPR137B的下调或miR-4739的上调与患者的预后不良有关^[49]。这种通过circRNA海绵和m6A修饰之间功能耦合执行的正反馈机制为表观遗传学研究提供了一种新模型。

综上所述,m6A和circRNA作为调控致癌或抑癌基因的关键因子,两者相互关联,互相调节。circRNA既能被m6A修饰,也可以通过miRNA分子海绵或结合m6A修饰酶等机制调控m6A修饰。但目前研究表明circRNA不能直接影响m6A的修改,circRNA-miRNA-m6A相互作用形成的信号反馈环值得进一步研究(图2)。

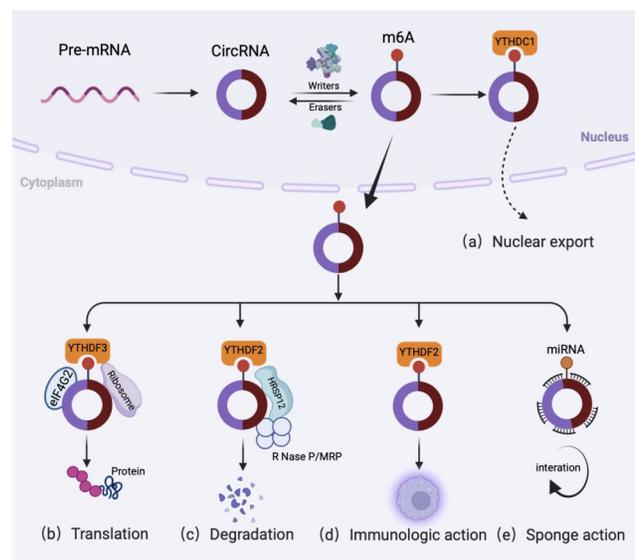


图2 肿瘤中circRNA与m6A修饰的相互作用示意图
Figure 2 Illustration of the interaction between circRNAs and m6A modification in tumors

4 circRNA与m6A修饰相互作用调控恶性肿瘤生物学行为

circRNA-m6A交互网络,几乎参与调控肿瘤相关恶性生物学行为所有过程,包括肿瘤增殖、迁移侵袭、转移、干性、耐药性和免疫微环境等,在癌症临床诊断和治疗中起重要作用(表1-2)。

表 1 m6A 修饰的 circRNA 在癌症中的作用

Table 1 The role of m6A-modified circRNAs in cancer

肿瘤类型	m6A 修饰	m6A 在 circRNA 中的作用	生物学功能	参考文献
下咽鳞状细胞癌	METTL3	促进 circCUX1 的 m6A 修饰, 稳定其表达	放疗抵抗	[59]
宫颈癌	ALKBH5	增加 RNA 稳定性提高 circCCDC134 表达	转移	[55]
结直肠癌	YTHDC1	促进 circNSUN2 核输出	转移	[27]
结直肠癌	YTHDF1	增强 circALG1 与 miR-342-5p 的结合能力	迁移和侵袭	[53]
肝癌	IGF2BP1	增加 RNA 稳定性提高 circMDK 的表达	增殖、迁移和侵袭	[54]
肝癌	m6A	增加 RNA 稳定性提高 circRNA-SORE 表达	索拉非尼耐药	[60]
肝癌	IGF2BP1	促进 m6A 修饰的 circMAP3K4 翻译	顺铂耐药性	[61]
非小细胞肺癌	YTHDC1	促进 m6A 修饰 circIGF2BP3 的生物发生	免疫微环境	[43]
非小细胞肺癌	YTHDF2	增加 m6A 修饰的 circASK1 降解	吉非替尼耐药	[33]
肾癌	YTHDC1	促进 circMET 核输出	增殖	[52]
骨肉瘤	METTL3	促进 circRNF220 的 m6A 修饰, 增强其表达	增殖	[51]
胰腺导管腺癌	METTL3	介导 circMYO1C 环化	免疫微环境	[66]

表 2 circRNA 在癌症中对 m6A 修饰影响

Table 2 The impact of circRNAs on m6A modification in cancer

肿瘤类型	circRNA 调控	circRNA 在 m6A 中的作用	生物学功能	参考文献
胶质瘤	circ_0072083	海绵吸附 miR-1252-5P 促进 ALKBH5 表达	替莫唑胺耐药	[63]
胶质瘤	circNEIL3	抑制泛素/蛋白酶体介导的 IGF2BP3 降解	免疫微环境	[69]
乳腺癌	circBACH2	海绵吸附 has-miR-944 调节 HNRNPC 表达	增殖	[45]
肝癌	circRHBDD1	招募 YTHDF1	抗 PD-1 治疗耐药	[64]
肝癌	rteisE2F	与 IGF2BP2/YTHDF2 相互作用	癌细胞干性	[59]
非小细胞肺癌	hsa_circ_0072309	靶向 miR-607, 上调 FTO 的表达	迁移和侵袭	[47]
非小细胞肺癌	circNDUFB2	促进 IGF2BPs 泛素化降解	免疫微环境	[42]
膀胱癌	circPTPRA	与 IGF2BP1 相互作用	转移	[56]
膀胱癌	circ0008399	与 WTAP 的结合促进 MTC 的形成	顺铂耐药	[62]
前列腺癌	circPDE5A	阻断 WTAP 活性, 降低 m6A 整体水平	转移	[57]
前列腺癌	circARHGAP29	与 IGF2BP2 相互作用	多西他赛抗性	[65]

4.1 增殖、迁移和侵袭

肿瘤的增殖、迁移和侵袭是肿瘤发生重要驱动力。Chen 等^[50]报道 METTL3 过表达诱导的 circ1662 通过加速 YAP1 核输出促进结直肠癌细胞迁移和侵袭。另一项研究^[51]发现, METTL3 介导的 circRNF220 充当 miR-330-5p 海绵来上调生存表达, 以促进骨肉瘤进展。Yang 等^[52]报道, circMET 通过 m6A 依赖式方式出核, 促进易位型肾癌增殖, circMET 不仅通过充当 miRNA “吸附剂” 调控 SMAD3 表达, 还可直接与 mRNA 结合调控 CDKN2A mRNA 稳定性。YTHDF1 通过增加 ALG1 pre-mRNA 的 m6A 修饰水平, 促进 circALG1 竞争性内源性 RNA 作用, 增强结直肠癌细胞侵袭性, circALG1 成为结直肠癌潜在治疗靶点和预后标志^[53]。Du 等^[54]报道, circMDK 能招募 IGF2BP1, 提高转录水平稳

定性, circMDK 通过海绵吸附 miR-346 和 miR-874-3p 共同靶向 ATG16L1, 促进肝癌进展。该研究团队还设计了有效下调 circMDK 的 siRNA, 并运用聚(β-氨基酯)(PAEs) 阳离子纳米粒子, 制备有效递送该 siRNA 的 PAE-siRNA 复合物, 有望成为一种有前景的肝癌纳米治疗药物。

4.2 转移

在肿瘤转移过程中 m6A RNA 甲基化修饰发挥双刃剑作用, 其功能不同可能与不同的靶基因或信号通路有关。例如, ALKBH5 介导的 m6A 修饰 circCCDC134 通过增强 HIF1A 转录促进宫颈癌转移^[55]。然而, 外显子 circPTPRA 作为肿瘤抑制因子, 阻断内源性 IGF2BP1 对 m6A 修饰的 RNA 识别, 抑制膀胱癌转移^[56]。同样, Ding 等^[57]发现, circPDE5A 以 WTAP 依赖方式降低 EIF3C mRNA m6A

水平和 mRNA 翻译效率, WTAP/EIF3C/MAPK 途径削弱了前列腺癌细胞转移能力。

4.3 肿瘤细胞干性

m6A 修饰和 circRNA 在肿瘤干细胞自我更新中的作用已有部分研究, 例如 ALKBH5 介导某些转录本的 3'UTR m6A 甲基化, 促进缺氧诱导的 HIF 依赖的乳腺癌干细胞表型。近期发现了一种 circRNA, 称为 rtcisE2F, 在肝脏肿瘤起始细胞 (TIC) 自我更新中发挥重要作用^[58], rtcisE2F 能够和 E2F6/E2F3 mRNA 及 IGF2BP2 相互作用, 促进 E2F6/E2F3 mRNA 与 IGF2BP2 结合, 抑制其与 YTHDF2 结合, 通过切换不同 m6A 阅读器与 mRNA 结合, 促进 mRNA 稳定性, 该研究首次发现 rtcisE2F-IGF2BP2/YTHDF2-E2F6/E2F3-Wnt/ β -catenin 通路驱动肝脏 TIC 自我更新以及肝癌发生和转移, 并揭示了 circRNA 在“m6A mRNA-m6A 阅读器”结合过程中关键作用, 提供了消除肝癌干细胞潜在策略。

4.4 耐药

耐药是癌症治疗主要障碍之一。METTL3 在稳定 circCUX1 表达方面发挥关键作用, circCUX1 通过与 caspase1 相互作用进一步抑制 caspase 1 表达, 抑制炎症因子 (IL-1 和 IL-18) 释放, 增强下咽鳞状细胞癌放疗耐受性^[59]。在肝癌细胞系中, m6A 可稳定 circRNA-SORE 表达, 通过充当 miR-103a-2-5p 和 miR-660-3p 海绵, 竞争性激活 Wnt/ β -catenin 途径来诱导索拉非尼耐药^[60]。在 m6A 修饰驱动下, circMAP3K4 编码 circMAP3K4-455aa, 保护肝癌细胞免受顺铂影响, 靶向 circMAP3K4-455aa 可能对肝癌化疗耐药患者提供一种新的治疗策略, 预测不良预后^[61]。

与此同时, circRNA 可反向调控 m6A 修饰参与肿瘤耐药。circ0008399 与 WTAP 以 m6A 依赖方式增加靶基因 TNFAIP3 mRNA 稳定性促进其表达, 抑制凋亡, 降低膀胱癌对顺铂敏感性^[62]。肿瘤能量代谢及氧化还原重编程作为耐药形成重要内环境机理, 在 circRNA-m6A 的发生发展及其耐药形成中扮演着重要角色。Ding 等^[63]研究阐述, 外泌体 circ_0072083 可通过 Warburg 效应下调 ALKBH5 介导的去甲基化, 调控 miR-1252-5p/NANOG 轴, 增加胶质瘤中替莫唑胺抗性。circRHBDD1 通过招募 YTHDF1 加速 PIK3R1 翻译, 增强与糖酵解高度相关的 PI3K/Akt 信号转导, 最终影响肝癌抗 PD-1 治疗疗效^[64]。

在前列腺癌中, EIF4A3 驱动的 circARHGAP29 能够提高多西他索耐药前列腺癌的 LDHA mRNA 水平。机制上, circARHGAP29 通过与 IGF2BP2 相互作用, 促进 LDHA 介导的糖酵解, 稳定 LDHA 的表达, 揭示了 circARHGAP29 在多西他赛相关化疗耐药中的关键作用^[65]。如上所述, 针对肿瘤化疗和放疗耐药性, m6A RNA 甲基化修饰与糖代谢有一定联系, 但在其他代谢途径 (如脂肪酸、氨基酸代谢) 中研究较少, 这可能是未来新的研究方向。

4.5 免疫微环境

circRNA 与 m6A 互作参与调节肿瘤免疫反应, 部分是通过调节 PD-1/PD-L1 通路完成。例如, circMYO1C 在胰腺导管腺癌中高表达, circMYO1C 环化由 METTL3 介导, circMYO1C 瞄准 PD-L1 mRNA 的 m6A 位点, 与 IGF2BP2 合作增强其稳定性, 从而加速肿瘤免疫逃逸^[66]。Wang 等^[67]报道卵巢癌中 circNFIX 的 m6A 修饰升高, 其表达与 m6A 修饰呈正相关, 并取决于 IGF2BPs 识别。此外, circNFIX 作为 miR-647 竞争性内源性 RNA 来上调 IL-6R 表达, 激活 JAK/STAT3 信号和 PD-L1 介导的免疫逃逸。香烟提取物 (CSE) 诱导的 M2 巨噬细胞外囊泡 (EVs) 中的 circEML4, 被运输到非小细胞肺癌细胞, 减少 ALKBH5 在细胞核中的分布, 导致 m6A 修饰增加, 从而导致 SOCS2 的激活。简而言之, 吸烟者的 circEML4 上升, 将会加速非小细胞肺癌的恶化, 另外, 研究^[68]还证明了 circEML4 下调, 逆转了非小细胞肺癌细胞因 EVs 增强的致癌性和转移性, 也就是说戒烟后, 非小细胞肺癌细胞有望减缓恶化与转移, 该研究揭示了肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 衍生的 EVs 中 circEML4 在促进非小细胞肺癌进展的生物学意义, 为非小细胞肺癌 (尤其有吸烟史的患者) 提供了一种诊断性生物标志物。胶质瘤是最常见的恶性原发性脑肿瘤, 具有高免疫抑制的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 预后较差。Pan 等^[69]发现 circNEIL3 通过阻止 HECTD4 介导的泛素化稳定 IGF2BP3 蛋白, circNEIL3 过表达的神经胶质瘤细胞驱动巨噬细胞浸润到 TME 中, circNEIL3 被 hnRNPA2B1 包装成外泌体并传递给 TAM, 使它们能够通过稳定 IGF2BP3 获得免疫抑制性, 进而促进胶质瘤进展。

5 临床应用与展望

近年来,关于m6A修饰与circRNA在恶性肿瘤中相互作用相关报道不断出现,m6A-circRNA互作调控网络的深入研究,有望制定个性化治疗手段。circRNA作为下一代RNA疗法的核心,不仅用作生物传感器,也用作治疗例如替代治疗性蛋白质和多肽。circRNA可以解决线性RNA的局限性,比如增加表达持续时间、稳定性以及减少免疫原性,展现了circRNA作为一种新“程序化药物”高度稳定性和特异差异表达模式下的巨大潜力。在人工智能(AI)赋能加速mRNA疫苗和药物研发的潮流下,Zhang等^[70]通过AI工具来优化mRNA疫苗序列,帮助创造更有效、更稳定mRNA,该研究开发的线性设计工具—LinearDesign,可优化编码所有治疗性蛋白的mRNA,包括单克隆抗体和抗癌药物。此外,circRNA疫苗为未来抗肿瘤免疫治疗和逆转治疗耐药性提供了新方向。例如,circRNA疫苗(VFLIP-X)使用脂肪质纳米颗粒(LNP)递送系统,通过肌肉注射circRNA进行免疫,在小鼠体内能够针对Sars-CoV2各种突变体产生强大中和抗体反应^[71]。由此可见,circRNA的应用潜力之大,为医药领域开拓全新的思路。随着m6A检测技术如甲基化RNA免疫沉淀测序(MeRIP-seq)、甲基化iCLIP(miCLIP)、基于m6A标记的测序(m6A-label-seq)和多样性阵列技术测序(DART-seq)等研发,陆续有m6A RNA甲基化修饰小分子抑制剂被报道。研究^[72]发现了一种新型FTO抑制剂并对其进行合理设计和优化,其中FTO-43显示出与临床化疗药物5-氟尿嘧啶相当的效力。另外,STM2457被鉴定为具有活性的METTL3小分子抑制剂,能够有效抑制急性髓系白血病发展,对正常造血干细胞是无毒无害,首次证明RNA甲基转移酶的抑制剂对体内癌症的活性和治疗效果的影响^[73]。研究^[74]发现,m6A-circRNA互作与患者总体生存率密切相关。METTL14在胃癌组织样本中下调,其低表达提示胃癌患者预后不良,m6A-circRNA表观转录组微阵列和Me-RIP将circORC5识别为METTL14的下游靶标。METTL14通过调节circORC5/miR-30c-2-3p轴来抑制胃癌的生长和侵袭,并可能为胃癌提供潜在的治疗靶点。Liang等^[75]通过微阵列和生物信息学分析揭示了m6A修饰的circRNA的亲本基因与结直肠癌进展相关,并确定

了TPM1等九个潜在的预后基因,这些基因表达水平同样与结直肠癌预后呈正相关。

迄今为止,开发基于m6A-circRNA肿瘤治疗策略仍具有挑战性,主要表现在:(1)circRNA的纯度、递送载体、免疫原性、药代动力学和在体内的生物分布有待进一步验证;(2)许多m6A测序新技术仍停留在实验阶段,检测稳定性及实验难易程度较差,公认的RNA m6A修饰水平检测和应用亟需确定;(3)circRNA-m6A对肿瘤细胞的影响错综复杂,大多研究聚焦于病理生理基础研究,两者在癌症治疗的交叉调控结果尚未进行临床转化。综上所述,目前迫切需要研发高效Vehicle递送m6A RNA甲基化抑制剂,如外泌体、LNP、金属纳米材料、高分子材料等。此外,寻求利用药物化学方法识别具有高活性和高选择性的特定蛋白小分子调节剂将帮助科研人员进一步探索m6A RNA甲基化相关生物学过程机制的有用工具。最后,加强基础研究与临床研究间整合,信息互通,成果共享,为临床转化和应用助力。未来,伴随研究技术的不断补充和优化,必将加速肿瘤中circRNA与m6A修饰之间相互作用网络详细作用机制的探明,有助于更好地提出抗癌新策略,服务临床实际治疗。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:王寅格负责选题,写作和收集文献;李丹秀、张文尧负责文章修改;杨桃、靳海峰负责审阅和指导。

参考文献

- [1] Zhao Z, Yang W, Kong R, et al. circEIF31 facilitates the recruitment of SMAD3 to early endosomes to promote TGF- β signalling pathway-mediated activation of MMPs in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):152. doi:10.1186/s12943-023-01847-2.
- [2] 叶道文,沈万波,查勇.环状RNA对肝细胞癌的血管生成、免疫细胞和能量代谢调控的研究进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(7):1079-1086. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.013.
Ye DW, Shen WB, Zha Y. Research progress on circular RNAs in the regulation of angiogenesis, immune cells, and energy metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(7):1079-1086. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.013.
- [3] 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. doi:10.1038/nsmb.2959.
- [4] Lin H, Wang Y, Wang PH, et al. Mutual regulation between N6-methyladenosine (m6A) modification and circular RNAs in cancer: impacts on therapeutic resistance[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):148. doi:10.1186/s12943-022-01620-x.
- [5] 郝芬林, 李涛, 姚宏, 等. 环状RNA在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(1):107–115. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012.
- Hao FL, Li T, Yao H, et al. Association of circRNAs with the occurrence and development of hepatocellular carcinoma: recent progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(1):107–115. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012.
- [6] Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6):2846–2858. doi:10.1093/nar/gkw027.
- [7] 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(1):22–37. doi:10.1016/j.molcel.2017.02.017.
- [8] Pisignano G, Michael DC, Visal TH, et al. Going circular: history, present, and future of circRNAs in cancer[J]. *Oncogene*, 2023, 42(38):2783–2800. doi:10.1038/s41388-023-02780-w.
- [9] He PC, Wei J, Dou X, et al. Exon architecture controls mRNA m6A suppression and gene expression[J]. *Science*, 2023, 379(6633):677–682. doi:10.1126/science.abj9090.
- [10] Wang X, Feng J, Xue Y, et al. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex[J]. *Nature*, 2016, 534(7608):575–578. doi:10.1038/nature18298.
- [11] Li Y, He X, Lu X, et al. METTL3 acetylation impedes cancer metastasis via fine-tuning its nuclear and cytosolic functions[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6350. doi:10.1038/s41467-022-34209-5.
- [12] Yue Y, Liu J, Cui X, et al. VIRMA mediates preferential m6A mRNA methylation in 3' UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation[J]. *Cell Discov*, 2018, 4(1):10. doi:10.1038/s41421-018-0019-0.
- [13] Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, et al. Human METTL16 is a N6-methyladenosine (m6A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(11):2004–2014. doi:10.15252/embr.201744940.
- [14] Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12):885–887. doi:10.1038/nchembio.687.
- [15] Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, et al. N(6)-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6):1388–1399. doi:10.1016/j.cell.2015.05.014.
- [16] Li Z, Qian P, Shao W, et al. Suppression of m6A reader Ythdf2 promotes hematopoietic stem cell expansion[J]. *Cell Res*, 2018, 28(9):904–917. doi:10.1038/s41422-018-0072-0.
- [17] Shi H, Wang X, Lu Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N6-methyladenosine-modified RNA[J]. *Cell Res*, 2017, 27(3):315–328. doi:10.1038/cr.2017.15.
- [18] Uddin MB, Wang Z, Yang C. The m6A RNA methylation regulates oncogenic signaling pathways driving cell malignant transformation and carcinogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):61. doi:10.1186/s12943-021-01356-0.
- [19] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3):285–295. doi:10.1038/s41556-018-0045-z.
- [20] Wang L, Wen M, Cao X. Nuclear hnRNP A2B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses[J]. *Science*, 2019, 365(6454):eaav0758. doi:10.1126/science.aav0758.
- [21] Wu R, Li A, Sun B, et al. A novel m6A reader Prrc2a controls oligodendroglial specification and myelination[J]. *Cell Res*, 2019, 29(1):23–41. doi:10.1038/s41422-018-0113-8.
- [22] Edens BM, Vissers C, Su J, et al. FMRP modulates neural differentiation through m6A-dependent mRNA nuclear export[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(4):845–854. doi:10.1016/j.celrep.2019.06.072.
- [23] Di Timoteo G, Dattilo D, Centrón-Broco A, et al. Modulation of circRNA metabolism by m6A modification[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(6):107641. doi:10.1016/j.celrep.2020.107641.
- [24] Tang C, Xie Y, Yu T, et al. m6A-dependent biogenesis of circular RNAs in male germ cells[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3):211–228. doi:10.1038/s41422-020-0279-8.
- [25] Kong Z, Lu Y, Yang Y, et al. m6A-mediated biogenesis of circDDIT4 inhibits prostate cancer progression by sequestering ELAVL1/HuR[J]. *Mol Cancer Res*, 2023, 21(12):1342–1355. doi:10.1158/1541-7786.MCR-22-0271.
- [26] Huang C, Liang DM, Tatomer DC, et al. A length-dependent evolutionarily conserved pathway controls nuclear export of circular RNAs[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(9/10):639–644. doi:10.1101/gad.314856.118.
- [27] Chen RX, Chen X, Xia LP, et al. N6-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4695. doi:10.1038/s41467-019-12651-2.
- [28] Wang LY, Yi XY, Xiao XH, et al. Exosomal miR-628-5p from M1 polarized macrophages hinders m6A modification of circFUT8 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1):106. doi:10.1186/s11658-022-00406-9.
- [29] 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. doi:10.1038/emboj.2011.359.
- [30] Guo Y, Wei X, Peng Y. Structure-mediated degradation of circRNAs[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(7):501–503. doi:10.1016/j.tcb.2020.04.001.

- [31] Park OH, Ha H, Lee YJ, et al. Endoribonucleolytic cleavage of m6A-containing RNAs by RNase P/MRP complex[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(3):494–507. doi:10.1016/j.molcel.2019.02.034.
- [32] Yu J, Li W, Hou GJ, et al. Circular RNA cFAM210A, degradable by HBx, inhibits HCC tumorigenesis by suppressing YBX1 transactivation[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11): 2390–2401. doi:10.1038/s12276-023-01108-8.
- [33] Wang T, Liu Z, She Y, et al. A novel protein encoded by circASK1 ameliorates gefitinib resistance in lung adenocarcinoma by competitively activating ASK1-dependent apoptosis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520:321–331. doi:10.1016/j.canlet.2021.08.007.
- [34] Guo Y, Guo Y, Chen C, et al. Circ3823 contributes to growth, metastasis and angiogenesis of colorectal cancer: involvement of miR-30c-5p/TCF7 axis[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 93. doi:10.1186/s12943-021-01372-0.
- [35] 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[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):47. doi:10.1186/s12943-019-1010-6.
- [36] Liu Y, Li Z, Zhang M, et al. Rolling-translated EGFR variants sustain EGFR signaling and promote glioblastoma tumorigenicity[J]. *Neuro-oncology*, 2021, 23(5): 743–756. doi:10.1093/neuonc/noaa279.
- [37] Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N6-methyladenosine[J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626–641. doi:10.1038/cr.2017.31.
- [38] Li Y, Chen B, Zhao J, et al. HNRNPL circularizes ARHGAP35 to produce an oncogenic protein[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(13): 2001701. doi:10.1002/advs.202001701.
- [39] Zhao J, Lee EE, Kim J, et al. Transforming activity of an oncoprotein-encoding circular RNA from human papillomavirus[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2300. doi:10.1038/s41467-019-10246-5.
- [40] Paramasivam A, Vijayashree Priyadharsini J. Novel insights into m6A modification in circular RNA and implications for immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(6): 668–669. doi:10.1038/s41423-020-0387-x.
- [41] Chen YG, Chen R, Ahmad S, et al. N6-methyladenosine modification controls circular RNA immunity[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(1):96–109. doi:10.1016/j.molcel.2019.07.016.
- [42] Li B, Zhu L, Lu C, et al. circNDUFB2 inhibits non-small cell lung cancer progression via destabilizing IGF2BPs and activating anti-tumor immunity[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):295. doi:10.1038/s41467-020-20527-z.
- [43] Liu Z, Wang T, She Y, et al. N6-methyladenosine-modified circIGF2BP3 inhibits CD8+ T-cell responses to facilitate tumor immune evasion by promoting the deubiquitination of PD-L1 in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):105. doi:10.1186/s12943-021-01398-4.
- [44] Ruan HG, Gu WC, Xia W, et al. METTL3 is suppressed by circular RNA circMETTL3/miR-34c-3p signaling and limits the tumor growth and metastasis in triple negative breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:778132. doi:10.3389/fonc.2021.778132.
- [45] Lv W, Tan Y, Xiong M, et al. Analysis and validation of m6A regulatory network: a novel circBACH2/has-miR-944/HNRNPC axis in breast cancer progression[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):527. doi:10.1186/s12967-021-03196-4.
- [46] Chi F, Cao Y, Chen Y. Analysis and validation of circRNA-miRNA network in regulating m6A RNA methylation modulators reveals CircMAP2K4/miR-139-5p/YTHDF1 axis involving the proliferation of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 560506. doi:10.3389/fonc.2021.560506.
- [47] Mo WL, Deng LJ, Cheng Y, et al. Circular RNA hsa_circ_0072309 promotes tumorigenesis and invasion by regulating the miR-607/FTO axis in non-small cell lung carcinoma[J]. *Aging*, 2021, 13(8): 11629–11645. doi:10.18632/aging.202856.
- [48] Huang RR, Zhang Y, Bai Y, et al. N6-methyladenosine modification of fatty acid amide hydrolase messenger RNA in circular RNA STAG1-regulated astrocyte dysfunction and depressive-like behaviors[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(5):392–404. doi:10.1016/j.biopsych.2020.02.018.
- [49] Liu L, Gu M, Ma J, et al. CircGPR137B/miR-4739/FTO feedback loop suppresses tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 149. doi:10.1186/s12943-022-01619-4.
- [50] Chen C, Yuan W, Zhou Q, et al. N6-methyladenosine-induced circ1662 promotes metastasis of colorectal cancer by accelerating YAP1 nuclear localization[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4298–4315. doi:10.7150/thno.51342.
- [51] Liu F, Li W, Jin Z, et al. METTL3-mediated m6A modification of circRNF220 modulates miR-330-5p/survivin axis to promote osteosarcoma progression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(19):17347–17360. doi:10.1007/s00432-023-05455-x.
- [52] Yang L, Chen Y, Liu N, et al. CircMET promotes tumor proliferation by enhancing CDKN2A mRNA decay and upregulating SMAD3[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):23. doi:10.1186/s12943-022-01497-w.
- [53] Lin C, Ma M, Zhang Y, et al. The N6-methyladenosine modification of circALG1 promotes the metastasis of colorectal cancer mediated by the miR-342-5p/PGF signalling pathway[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):80. doi:10.1186/s12943-022-01560-6.
- [54] Du A, Li S, Zhou Y, et al. M6A-mediated upregulation of circMDK promotes tumorigenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 109. doi:10.1186/s12943-022-01575-z.
- [55] Liang L, Zhu Y, Li J, et al. ALKBH5-mediated m6A modification of circCCDC134 facilitates cervical cancer metastasis by enhancing HIF1A transcription[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):261.

- doi:10.1186/s13046-022-02462-7.
- [56] Xie F, Huang C, Liu F, et al. CircPTPRA blocks the recognition of RNA N6-methyladenosine through interacting with IGF2BP1 to suppress bladder cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 68. doi:10.1186/s12943-021-01359-x.
- [57] Ding L, Wang R, Zheng Q, et al. circPDE5A regulates prostate cancer metastasis via controlling WTAP-dependent N6-methyladenosine methylation of EIF3C mRNA[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):187. doi:10.1186/s13046-022-02391-5.
- [58] Chen Z, Huang L, Wang K, et al. rctisE2F promotes the self-renewal and metastasis of liver tumor-initiating cells via N6-methyladenosine-dependent E2F3/E2F6 mRNA stability[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(9):1840-1854. doi:10.1007/s11427-021-2038-5.
- [59] Wu P, Fang X, Liu Y, et al. N6-methyladenosine modification of circCUX1 confers radioresistance of hypopharyngeal squamous cell carcinoma through caspase1 pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4):298. doi:10.1038/s41419-021-03558-2.
- [60] Xu J, Wan Z, Tang M, et al. N6-methyladenosine-modified CircRNA-SORE sustains sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by regulating β -catenin signaling[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):163. doi:10.1186/s12943-020-01281-8.
- [61] Duan JL, Chen W, Xie JJ, et al. A novel peptide encoded by N6-methyladenosine modified circMAP3K4 prevents apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 93. doi: 10.1186/s12943-022-01537-5.
- [62] Wei WJ, Sun JY, Zhang H, et al. Circ0008399 interaction with WTAP promotes assembly and activity of the m6A methyltransferase complex and promotes cisplatin resistance in bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(24): 6142-6156. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1518.
- [63] Ding CY, Yi XH, Chen XR, et al. Warburg effect-promoted exosomal circ_0072083 releasing up-regulates NANGO expression through multiple pathways and enhances temozolomide resistance in glioma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):164. doi:10.1186/s13046-021-01942-6.
- [64] Cai J, Chen ZQ, Zhang Y, et al. CircRHBDD1 augments metabolic rewiring and restricts immunotherapy efficacy via m6A modification in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24:755-771. doi:10.1016/j.omto.2022.02.021.
- [65] Jiang XK, Guo SQ, Wang S, et al. EIF4A3-induced circARHGAP29 promotes aerobic glycolysis in docetaxel-resistant prostate cancer through IGF2BP2/c-myc/LDHA signaling[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(5): 831-845. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2988.
- [66] Guan H, Tian K, Luo W, et al. m6A-modified circRNA MYO1C participates in the tumor immune surveillance of pancreatic ductal adenocarcinoma through m6A/PD-L1 manner[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2):120. doi:10.1038/s41419-023-05570-0.
- [67] Wang RY, Ye H, Yang BW, et al. m6A-modified circNFIX promotes ovarian cancer progression and immune escape via activating IL-6R/JAK1/STAT3 signaling by sponging miR-647[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110879. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110879.
- [68] Cheng C, Wang PW, Yang Y, et al. Smoking-induced M2-TAMs, via circEML4 in EVs, promote the progression of NSCLC through ALKBH5-regulated m6A modification of SOCS2 in NSCLC cells[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(22): e2300953. doi: 10.1002/adv.202300953.
- [69] Pan ZW, Zhao RR, Li BY, et al. EWSR1-induced circNEIL3 promotes glioma progression and exosome-mediated macrophage immunosuppressive polarization via stabilizing IGF2BP3[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):16. doi:10.1186/s12943-021-01485-6.
- [70] Zhang H, Zhang L, Lin A, et al. Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity[J]. *Nature*, 2023, 621(7978):396-403. doi:10.1038/s41586-023-06127-z.
- [71] Qu L, Yi ZY, Shen Y, et al. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1728-1744. doi:10.1016/j.cell.2022.03.044.
- [72] Huff S, Kummetha IR, Zhang LZ, et al. Rational design and optimization of m6A-RNA demethylase FTO inhibitors as anticancer agents[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(16):10920-10937. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c02075.
- [73] Yankova E, Blackaby W, Albertella M, et al. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 597-601. doi: 10.1038/s41586-021-03536-w.
- [74] Fan HN, Chen ZY, Chen XY, et al. METTL14-mediated m6A modification of circORC5 suppresses gastric cancer progression by regulating miR-30c-2-3p/AKT1S1 axis[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):51. doi:10.1186/s12943-022-01521-z.
- [75] Liang W, Deng L, Mo C, et al. Microarray and bioinformatic analysis reveal the parental genes of m6A modified circRNAs as novel prognostic signatures in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:939790. doi: 10.3389/fonc.2022.939790.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:王寅格,李丹秀,张文尧,等.环状RNA与m6A修饰调控恶性肿瘤作用研究进展[J].中国普通外科杂志,2024,33(2):273-283. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.014

Cite this article as: Wang YG, Li DX, Zhang WY, et al. Research progress of circular RNAs and N6-methyladenosine modifications in the regulation of malignant tumors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(2): 273-283. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.014