



电子、语音版

·综述·

circRNAs在儿童中枢神经系统肿瘤的研究进展

赵英男¹, 李坤², 韩欣晟², 潘亚文^{2,3,4}

1. 西安市第九医院, 陕西 西安 710000
2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030
3. 兰大二院神经外科, 甘肃 兰州 730030
4. 甘肃省神经重点实验室, 甘肃 兰州 730030

摘要: 环状RNA(circRNAs)是一种在真核细胞中广泛表达的非编码RNA,是由一段基因中单个或多个外显子及少量内含子的3'端和5'端通过头到尾的反向剪接后环化形成,相对于线性RNA拥有较为稳定的性质。已有许多实验结果证实circRNAs参与神经、消化、内分泌、泌尿等多个系统恶性肿瘤的调控,且在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。近年来,以circRNAs为代表的一系列非编码RNA(ncRNAs)参与儿童中枢神经系统(CNS)恶性肿瘤调控的相关机制成为研究热点,并有望成为儿童CNS肿瘤靶向治疗的新靶点,为早期诊断和改善患儿预后提供新的思路。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 97-101]

关键词: 中枢神经系统; circRNAs; 肿瘤; 儿童

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.019

Research advances in circular RNAs in children with central nervous system tumors

ZHAO Ying-Nan¹, LI Kun², HAN Xing-Sheng², PAN Ya-Wen^{2,3,4}

1. The Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710000, China
2. The Second Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China
3. Department of Neurosurgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China
4. Key Lab of Neurology of Gansu Province, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: PAN Ya-Wen, Email: panyw2018@163.com

Abstract: Circular RNAs (circRNAs) are a type of non-coding RNAs that are widely expressed in eukaryotic cells. CircRNAs can be generated by circularization after back-splicing wherein the downstream 5' splice site is joined to the upstream 3' splice site of a single or multiple exons in a gene, and thus they are more stable than linear RNA. Many experimental results have confirmed that circRNAs are involved in the regulation of malignant tumors in various systems including the nervous, digestive, endocrine, and urinary systems and play an important role in the development and progression of these tumors. In recent years, a series of non-coding RNAs represented by circRNAs have become a hotspot in the research on their mechanisms in regulating central nervous system (CNS) malignancies in children, and they are expected to become new targets for the targeted therapy for CNS tumors in children and provide new ideas for early diagnosis and improvement in the prognosis of children. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 97-101]

Keywords: central nervous system; circular RNAs; tumor; children

一项最新统计数据显示,我国0~14岁儿童中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤发病率在儿童恶性肿瘤中占16.4%,仅次于白血病,且有逐年增加的趋势^[1],其临床症状多因肿瘤引起高颅压或肿瘤影响脑脊液循环导致继发性脑水肿所致,以呕吐、头痛、视乳头水肿等为典型症状,同时也可随肿瘤生长位置的差异出现

势^[1],其临床症状多因肿瘤引起高颅压或肿瘤影响脑脊液循环导致继发性脑水肿所致,以呕吐、头痛、视乳头水肿等为典型症状,同时也可随肿瘤生长位置的差异出现

收稿日期:2022-01-05;修回日期:2022-10-18

通信作者:潘亚文,Email: panyw2018@163.com。

癫痫、行路不稳、精神异常等症状,严重影响患儿的健康与生活质量。当前,临床对于儿童CNS肿瘤的治疗大多采取以手术切除为主,辅以术后放化疗的综合治疗方案。随着相应技术的发展,患儿的术后生存时间逐渐延长,但是由于儿童尚未发育完全,大剂量射线和长期化疗严重影响患儿生长发育,传统治疗手段所带来的中远期并发症问题也因此出现^[2]。近年来,以circRNAs,miRNAs等多种ncRNAs为代表的许多分子靶点被筛选出来并验证了他们对肿瘤的调控作用,这使得分子靶向治疗方案成为改善儿童CNS肿瘤预后的新方向。本文简要介绍circRNAs并对近年来circRNAs参与调控儿童CNS肿瘤机制的相关研究进展做一综述。

1 circRNAs简介

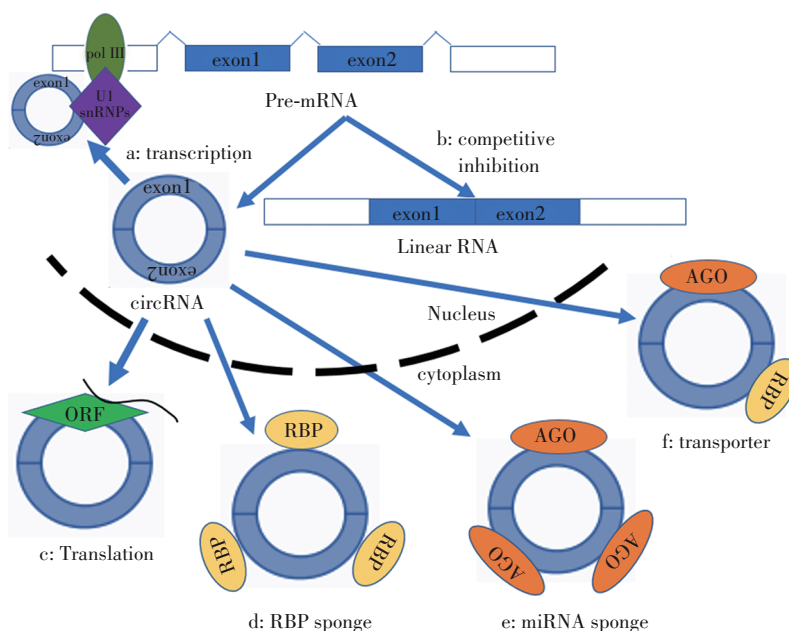
人类基因组中转录后并不具有编码功能RNA称ncRNAs。根据其长度与特点分为相互作用RNA(piRNAs),小核RNA(snRNAs),小核仁RNA(snoRNAs),微小RNA(miRNAs),基因间RNA(lincRNAs),天然反义转录本(NAT),增强子RNA(eRNAs),长非编码RNA(lncRNAs)和具有环状结构的circRNAs等^[3]。以往被认为是转录副产物的ncRNAs在近年来的研究中被证实以多种多样的方式参与细胞功能的调节,circRNAs作为ncRNAs的一员因其在多种肿瘤中差异表达而受到广泛关注,已有许多circRNAs被证明在恶性肿瘤中起到重要调控作用。

1991年Nigro等^[4]报道了一种由外显子剪切形成的新型RNA-circRNAs。Salzman等^[5]首次利用RNA-Seq技术对胎儿肺成纤维细胞系、白血病细胞系等15种正常与癌症细胞进行测序,发现了大约80个circRNAs。随后,circRNAs开始进入了人们的视野,研究表明circRNAs在真核生物中广泛表达,而且具有丰富性、稳定性、保守性和非随机性的特点,99%以上带注释的circRNAs需要剪切带有典型的3'端和5'端剪接位点的外显子,多数circRNAs包含2、3个外显子,之后再将剪切片段的3'端与5'端拼接环化形成,由于这一特殊的环状结构,circRNAs较于线性RNA来说具有较高的稳定性,受RNase酶的影响较小。对比哺乳动物的大脑组织中circRNAs和其线性亚型,可以观察到circRNAs的富集,证实了circRNAs在体内仍具有稳定的特点;同时对比人额叶皮质、甲状腺、肝脏和肌肉组织中circRNAs的表达量,发现脑组织中circRNAs总体表达更高;也有研究显示,相比于其他由胚胎干细胞分化出来的前体细胞,前神经元细胞中circRNAs的种类更加丰富且总体表达量更高,这些研究表明circRNAs在脑组织有较高的表达水平^[6]。

目前关于circRNAs的功能研究最多的方向就是作为miRNAs的分子海绵调控miRNAs发挥其功能(图1)。miRNAs是一种小的、长约21个核苷酸的ncRNAs,常通过调控mRNAs的转录和翻译影响细胞的生物学行为^[7]。研

究表明某些circRNAs具有高度的保守性、能够与相应的miRNAs的结合位点结合,如circ-CDR1as含有63个miRNA-7结合位点^[8]。circRNAs通过这种特异性结合miRNAs的方式,调控下游mRNAs从而影响细胞的生物学功能,如CIRC_001569沉默miRNA-145促进大肠癌细胞增殖和侵袭^[9];Circ-CDYL作为miRNA-892a和miRNA-328-3p分子海绵促进肝癌的发生^[10];circ-BANP介导miRNA-503/LARP1信号引起肺癌发生^[11]。除了参与癌症细胞的调节外,circRNAs/miRNAs/mRNAs轴的失调还会导致其他疾病,如自闭症患者脑组织中发现了circ-ARID1A等几十个失调的circRNAs^[12];hsa_circRNA_012448/hsa-miRNA-29b-2-5p/GSK3 β 轴的失调介导了糖尿病肾病的发生^[13]。但是也有研究表明,这种分子海绵功能只存在于部分circRNAs,这说明circRNAs还有其他的调节路径,近期的一些研究报道证实了circRNAs拥有一些其他的生物学功能(图1)。例如,在人内皮细胞中,蛋白编码基因中间外显子环化形成circRNAs的过程可以影响同源线性mRNAs的剪接,从而调控基因的表达^[14]。Li等^[15]研究表明,U1小核糖核蛋白(U1 snRNPs)可以和保留内含子的circRNAs(EIcirc RNAs)通过RNA-RNA相互作用形成一种能与聚合酶III(PolIII)结合并影响polIII与亲本基因启动子结合的复合物,这种复合物通常促进亲本基因的转录。还有Xia团队^[16]研究表明circ-AKT3拥有独立的核糖体结合位点与开放阅读框,可以独立翻译蛋白AKT3-174aa,该蛋白可与AKT3蛋白竞争结合p-PDK1以阻碍胶质母细胞瘤的增殖;Chen团队^[17]在一项关于肝癌干细胞的实验中发现circ-MALAT1可以分别通过独立的核糖体结合位点和互补碱基与核糖体及相应的mRNAs结合生成特殊的三聚体结构,从而起到特殊的刹车作用以阻止相应mRNAs的翻译。

当前关于circRNAs功能的相关研究已取得一定的成果,尤其是circRNAs充当分子海绵的机制以及被很多研究证实。也有研究表明circRNAs具有翻译蛋白功能、直接影响转录过程的能力,circRNAs还可以结合除miRNAs外其他细胞因子发挥相应作用,但现有证据仍然不能全面的解释其作用机制。总而言之,目前关于circRNAs在不同组织,不同疾病中具体通过何种方式,发挥何种作用仍然有待进一步探索。由于circRNAs与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关,未来随着更多的circRNAs被筛选出来并对其功能更加深入的研究,我们可以更加精确地鉴别在不同肿瘤细胞中特异性表达的不同circRNAs并明确这些circRNAs具体以何种方式发挥作用,这样我们就可以通过病理检测筛选出具有特异性的circRNAs组,针对性地干预其作用通路的上下游因子抑制肿瘤的活性或者直接以circRNAs为靶点进行靶向治疗,从而制定更加个性化的临床治疗方案。



a: circRNA 形成的复合物影响亲本基因的转录; b: circRNA 竞争性抑制同源线性 RNA; c: circRNA 直接翻译合成蛋白; d: circRNA 与 RNA 结合蛋白结合发挥特定作用; e: circRNA 通过 AGO 蛋白介导作为 miRNA 的分子海绵产生作用; f: circRNA 参与细胞内物质转运。Exon: 外显子; pol III: RNA 聚合酶 III; U1 snRNPs: U1 小核糖核蛋白; ORF: 开放阅读框 (open reading frame); RBP: RNA 结合蛋白 (RNA binding protein); AGO: 功能结构域蛋白家族 (argonaute proteins)

图 1 circRNA 的功能

2 circRNAs 与儿童常见中枢神经系统肿瘤

最近一项关于儿童 CNS 肿瘤的流行病学研究表明星形细胞肿瘤 (16.4%)、髓母细胞瘤 (9.3%)、生殖细胞瘤 (7.0%)、室管膜瘤 (6.3%) 是儿童中发病率最高的 CNS 肿瘤^[18]。现有治疗主要是通过最大安全范围的手术切除及术后放、化疗的综合治疗方案,这种传统方案存在复发率高,并发症多,患儿无法耐受,功能影响大等问题。而近年来研究表明 circRNAs 在不同种类儿童 CNS 恶性肿瘤中的表达谱具有差异性并对于神经系统恶性肿瘤的治疗有较大潜力,接下来将介绍 circRNAs 在这几种神经系统恶性肿瘤中的最新研究进展。

2.1 星形细胞瘤

星形细胞瘤 (Astrocytoma) 是儿童常见的胶质瘤类型,目前治疗以手术放化疗联合治疗为主,但易复发,且复发后有转变为胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 的可能。有研究发现,在胶质瘤中, circRNAs 异常表达并且影响肿瘤的生物学特性, Zhu 等^[19]选取 13 例正常脑组织和 68 例不同级别的胶质瘤标本进行了 circRNAs 检测,结果显示在肿瘤细胞中 circ-BRAF 表达量明显降低,且与级别相关,表达量越低其患者预后越差。Wang 等^[20]研究发现 circ-MMP9 在 GBM 中特异性高表达,且 circ-MMP9 通过发挥分子海绵作用下调 miRNA-124, miRNA-124 的下调使下游分子 CDK4 和 AURKA 高表达,促进了 GBM 细胞的增殖功能。Lou 等^[21]发现胶质瘤中呈低表达的 circ-

CDR1as 拥有结合 p53 并破坏 p53/MDM2 复合物,防止 p53 泛素化和降解从而抑制肿瘤发生的能力。Meng 等^[22]发现胶质瘤中存在 circ-SCAF11/miRNA-421/SP1/VEGFA 轴,可通过促进肿瘤的血管生成促进肿瘤的发生。Liu 等^[23]发现, circ-CDC45 通过靶向 miRNA-485-5p 正向调节集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor 1, CSF-1) 的表达,高表达的 CSF-1 促进了肿瘤的增殖、侵袭和迁移以及肿瘤生长。Wei 等^[24]的研究表明 circ-ASAP1 可以通过竞争性抑制 miRNA-502-5p 激活 NRAS/MEK1/ERK1-2 通路,不但可以促进胶质瘤细胞的增殖而且还能提高肿瘤细胞对替莫唑胺的化疗敏感性。Gao 等^[25]发现了一种可以编码分泌性 E-钙黏蛋白变体 (CE-Cad) 的 circ-E-Cad,该 circRNA 通过开放阅读框编码 CE-Cad 激活 EGFR 信号通路,从而促进胶质瘤干细胞致瘤性。

2.2 髓母细胞瘤

髓母细胞瘤 (Medulloblastoma, MB) 是儿童中枢神经系统肿瘤之中发病率及死亡率特别高的恶性肿瘤之一。目前对 MB 的治疗主要以手术切除加放疗化疗的综合治疗为主,虽然 MB 对于放化疗较敏感,但是过度的放化疗对于处于发育期的儿童常常会造成严重的继发性损害。由于肿瘤细胞易脱落的特性,极易沿脑脊液循环通路播散到脊髓,同时, MB 的恶性程度较高,术后易复发,使得传统治疗方法的疗效与预后仍然较差,所以进一步研究 MB 的发生发展的分子机制并寻找新的治疗靶点对 MB 的

治疗至关重要,而 circRNAs 在 MB 与正常小脑内的差异表达使其具有作为新靶点的潜力,Lv 等^[26]选取 4 对正常小脑和 MB 样本进行基因测序,发现 33 个 MB 组织中具有差异表达的 circRNAs,随后对其 8 种差异 circRNAs(circ-SKA3、circ-DTL、circ-CRTAM、circ-MAP3K5、circ-RIMS1-1、circ-RIMS1-2、circ-FLT3-1 和 circ-FLT3-2)进一步验证其对 MB 的影响,随后发现 circ-SKA3 和 circ-DTL 的上调可以促进 MB 恶性程度提高。Wang 等^[27]对 circ-SKA3 进行进一步研究,通过双荧光素酶报告实验确定其下游 miRNA-383-5p,发现受 circ-SKA3 影响后者在肿瘤细胞中表达降低,通过沉默 circ-SKA3 恢复 miRNA-383-5p 的表达后,其下游 FOXM1 蛋白的水平也受到影响,肿瘤的增殖、迁移和侵袭均被抑制且凋亡增强。同时,有另一项关于 circ-SKA3 的研究表明,MB 中 circ-SKA3 可以诱导下游 miRNA-326 与分化抑制因子 3(inhibitor of differentiation 3, ID3)结合,上调 ID3 表达从而促进肿瘤的生成^[28]。circRNAs 除了具有调控肿瘤的功能外,同时也有作为标记物对 MB 分子亚型进行鉴别的潜力。研究发现在 WNT 激活型中 circ-EYA1、circ-RMST、circ-NDST3 特异性高表达, circ-ISPDL 在 SHH 激活型中高表达, circ-EXOC6B 在 Group4 型中高表达,但 Group3 型中未发现特异性表达的 circ-RNA^[29]。

2.3 室管膜瘤

室管膜瘤(Ependymoma, EPN)起源于颅内室管膜细胞,常规治疗方案下缺乏特异性而且肿瘤易复发,而 circRNAs 在 EPN 中的异常表达为其提供了新的可能性,Ahmadov 等^[30]选取 10 例 EPN 标本进行检测,发现 circRNAs 普遍下调,以成人胶质瘤中的抑癌因子 circ-SMARCA5 和 circ-FBXW7 下调最为明显,且 circRNAs 的表达量与预后密切相关。目前为止 EPN 相关的 ncRNAs 机制研究主要集中在 miRNAs,如 Liu 等^[31]发现 miRNA-15a 和 miRNA-24-1 上调并调控下游 CYP11B1、SIK1、MLANA、MAP3K4、RUNX1T1 和 SFRP5 这 7 个基因的表达及肿瘤抑制相关的 MAPK 和 WNT 信号通路从而调节 EPN 的发生发展。Cipero 等^[32]检测了 9 个 EPN 样本的 miRNA 的表达,观察到 miRNA-135a-3p、miRNA-137、miRNA-17-5p、miRNA-181d 和 let-7d-5p 上调。这些 miRNAs 的异常上调也暗示与其相对的 circRNAs 下调,这从侧面印证了 Ahmadov 等^[30]的结论,但是目前我们只能从 EPN 中 circRNAs 的异常表达和其下游 miRNAs 的异常表达中推测 circRNAs 参与调节 EPN 的发生发展,关于 circRNAs 在 EPN 中具体调节机制仍有待进一步研究。

2.4 颅内生殖细胞肿瘤

相较于其他儿童 CNS 恶性肿瘤,颅内生殖细胞肿瘤(intracranial germ cell tumor, IGCT)较为罕见,虽然目前并没有 IGCT 的 circRNAs 相关研究,但一些相关下游 miR-

NAs 的研究暗示了 circRNAs 可能也参与了 IGCT 的调控,如 Wang 等^[33]制作了首个 IGCT 的 miRNAs 表达谱,并发现除 miRNA-142-5p 和 miRNA-146a 上调外其余大多数差异表达的 miRNAs 在 IGCT 中表达下调。Palmer 等^[34]对 48 个样本进行检测,发现 miRNA-371-373 和 miRNA-302 簇在恶性 IGCT 中普遍高表达,随后 Murray 等^[35]又进一步检测患者的血清和脑脊液中 miRNA-371-373 和 miRNA-302 簇的表达情况,结果与肿瘤组织检测结果一致。由于 IGCT 发病率较低,而且当前关于 IGCT 的研究仍然集中于传统手术方案及辅助放射治疗与化疗用药对预后的影响,分子机制层面的相关研究还处于起步阶段, circRNAs 是否参与 IGCT 的发生发展过程还需进一步的验证。

3 总结与展望

近 20 年来由于手术技术、医疗条件、生物科技的发展,神经系统肿瘤相关手术水平及术后放化疗疗效已经取得了很大的进步,但是由于这些肿瘤恶性程度高,复发率高,致死致残率高,依然是儿童生命健康的重大威胁。以星形细胞瘤为代表,当前研究已有很多证据表明 circRNAs 具有调节 CNS 肿瘤的功能,但是 circRNAs 参与 MB 以及其他 CNS 恶性肿瘤的具体机制研究刚刚起步,现有结果还不足以支持更进一步的研究,在以 circRNAs 作为儿童 CNS 治疗靶点的方向上仍有较大的研究空间和广阔的前景。随着生物技术的发展以及对 circRNAs 的功能更加深入的研究,儿童 CNS 肿瘤中广泛差异表达的 circRNAs 有望为个性化治疗提供新的方向,或作为非侵入性的生物标志物,用于早期诊断及评价患者的预后。

参 考 文 献

- [1] 唐慧,郭鸿,曹芳,等. 2005—2015 年中国 0~14 岁儿童恶性肿瘤流行特征研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 984-989.
- [2] POLLACK IF, JAKACKI RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(9): 495-506.
- [3] BARRETT SP, SALZMAN J. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions[J]. Development, 2016, 143(11): 1838-1847.
- [4] NIGRO JM, CHO KR, FEARON ER, et al. Scrambled exons[J]. Cell, 1991, 64(3): 607-613.
- [5] SALZMAN J, GAWAD C, WANG PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30733.
- [6] CHEN LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 475-490.
- [7] DUCHAINE TF, FABIAN MR. Mechanistic insights into MicroRNA-mediated gene silencing[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2019, 11(3): a032771.
- [8] BELTER A, POPENDA M, SAJEK M, et al. A new molecular

- mechanism of RNA circularization and the microRNA sponge formation[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 40(7): 3038-3045.
- [9] XIE HJ, REN XL, XIN SN, et al. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26680-26691.
- [10] WEI YP, CHEN X, LIANG C, et al. A noncoding regulatory RNAs network driven by circ-CDYL Acts specifically in the early stages hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 130-147.
- [11] HAN JQ, ZHAO GB, MA X, et al. CircRNA circ-BANP-mediated miR-503/LARP1 signaling contributes to lung cancer progression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2429-2435.
- [12] CHEN YJ, CHEN CY, MAI TL, et al. Genome-wide, integrative analysis of circular RNA dysregulation and the corresponding circular RNA-microRNA-mRNA regulatory axes in autism[J]. *Genome Res*, 2020, 30(3): 375-391.
- [13] SONG Y, GUO F, LIU YF, et al. Identification of circular RNAs and functional competing endogenous RNA networks in human proximal tubular epithelial cells treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in diabetic kidney disease [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3911-3929.
- [14] KELLY S, GREENMAN C, COOK PR, et al. Exon skipping is correlated with Exon circularization[J]. *J Mol Biol*, 2015, 427(15): 2414-2417.
- [15] LI ZY, 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.
- [16] XIA X, LI XX, LI FY, et al. A novel tumor suppressor protein encoded by circular AKT3 RNA inhibits glioblastoma tumorigenicity by competing with active phosphoinositide-dependent Kinase-1[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 131.
- [17] CHEN L, KONG RJ, WU C, et al. Circ-MALAT1 functions as both an mRNA translation brake and a microRNA sponge to promote self-renewal of hepatocellular cancer stem cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(9): 2000890.
- [18] 叶玉勤, 贺晓生, 杨永祥, 等. 小儿颅内肿瘤的临床与流行病学研究:西北地区单中心数据分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2018, 17(3): 198-202.
- [19] ZHU JL, YE JL, ZHANG L, et al. Differential expression of circular RNAs in glioblastoma multiforme and its correlation with prognosis[J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(2): 271-279.
- [20] WANG RJ, ZHANG S, CHEN XY, et al. EIF4A3-induced circular RNA MMP9 (circMMP9) acts as a sponge of miR-124 and promotes glioblastoma multiforme cell tumorigenesis[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 166.
- [21] LOU JC, HAO YC, LIN KF, et al. Circular RNA *CDRIas* disrupts the p53/MDM2 complex to inhibit Gliomagenesis[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 138.
- [22] MENG Q, LI S, LIU Y, et al. Circular RNA circSCAF11 accelerates the glioma tumorigenesis through the miR-421/SP1/VEGFA axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 669-677.
- [23] LIU RC, DAI WM, WU A, et al. CircCDC45 promotes the malignant progression of glioblastoma by modulating the miR-485-5p/CSF-1 axis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1090.
- [24] WEI YT, LU CF, ZHOU P, et al. EIF4A3-induced circular RNA ASAP1 promotes tumorigenesis and temozolomide resistance of glioblastoma via NRAS/MEK1/ERK1-2 signaling[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(4): 611-624.
- [25] GAO XY, XIA X, LI FY, et al. Circular RNA-encoded oncogenic E-cadherin variant promotes glioblastoma tumorigenicity through activation of EGFR-STAT3 signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(3): 278-291.
- [26] LV T, MIAO YF, JIN K, et al. Dysregulated circular RNAs in medulloblastoma regulate proliferation and growth of tumor cells via host genes[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6147-6157.
- [27] WANG XF, XU D, PEI X, et al. CircSKA3 modulates FOXM1 to facilitate cell proliferation, migration, and invasion while confine apoptosis in medulloblastoma via miR-383-5p[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13415-13426.
- [28] ZHAO XD, GUAN JW, LUO MJ. Circ-SKA3 upregulates ID3 expression by decoying miR-326 to accelerate the development of medulloblastoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 86: 87-96.
- [29] RICKERT D, BARTL J, PICARD D, et al. Circular RNA profiling distinguishes medulloblastoma groups and shows aberrant RMST overexpression in WNT medulloblastoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(6): 975-978.
- [30] AHMADOV U, BENDIKAS MM, EBBESEN KK, et al. Distinct circular RNA expression profiles in pediatric ependymomas[J]. *Brain Pathology*, 2021, 31(2): 387-392.
- [31] LIU FL, DONG H, MEI Z, et al. Investigation of miRNA and mRNA co-expression network in ependymoma[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 177.
- [32] CIPRO Š, BELHAJOVÁ M, ECKSCHLAGER T, et al. MicroRNA expression in pediatric intracranial ependymomas and their potential value for tumor grading[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1379-1383.
- [33] WANG HW, WU YH, HSIEH JY, et al. Pediatric primary central nervous system germ cell tumors of different prognosis groups show characteristic miRNome traits and chromosome copy number variations[J]. *BMC Genomics*, 2010, 11: 132.
- [34] PALMER RD, MURRAY MJ, SAINI HK, et al. Malignant germ cell tumors display common microRNA profiles resulting in global changes in expression of messenger RNA targets[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2911-2923.
- [35] MURRAY MJ, HALSALL DJ, HOOK CE, et al. Identification of microRNAs from the miR-371~373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors[J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 135(1): 119-125.

责任编辑:王荣兵