

· 基础研究 ·

基于微阵列数据分析的甲状腺癌 circRNA-miRNA 调控预测模型研究

冯勤超, 邹 贤, 王国瑞, 李秀龙, 朱国华*

江苏省原子医学研究所附属江原医院外科, 江苏 无锡 214063

[摘要] **目的:**通过微阵列分析寻找更多甲状腺癌中差异表达的环状RNA(circRNA)并探讨其作用机制。**方法:**使用R软件分析来自基因表达图谱(gene expression omnibus, GEO)数据库中下载的基因芯片数据集GSE93522得到差异表达的circRNA。使用miRDB、miRTarBase和TargetScan数据库预测相关微小RNA(miRNA)和信使RNA(mRNA),结合来自肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库的513个甲状腺癌组织样本和59个癌旁组织样本中差异表达的miRNA和mRNA,利用Cytoscape软件构建circRNA-miRNA-mRNA调控网络。通过基因本体论(gene ontology, GO)分析、京都基因与基因组百科全书数据库(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析以及生存曲线分析等,筛选其中重要的circRNA-miRNA-mRNA调控网络。进一步结合基因芯片数据集GSE40807、GSE3467和GSE33630以及TCGA库中数据及临床资料验证得到的调控网络。**结果:**构建的circRNA-miRNA-mRNA调控网络包括18个circRNA、8个miRNA和26个mRNA。GO分析显示,其中一些mRNA参与细胞代谢、迁移等,并参与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶复合物的组成。KEGG分析显示,一些mRNA与PI3K-AKT通路、MAPK通路和P53信号通路等相关。结合circRNA评分构建由21对circRNA-miRNA关系对和16对miRNA-mRNA关系对组成的重要circRNA-miRNA-mRNA调控网络,其中包括6个circRNA、8个miRNA和16个mRNA。根据TCGA数据库中表达验证及临床资料分析,得到hsa_circ_0001658-hsa-mir-183-AKAP12调控网络与甲状腺癌发生发展关系最为密切。**结论:**多条circRNA-miRNA-mRNA网络与甲状腺癌的发生发展有关,其中hsa_circ_0001658-hsa-mir-183-AKAP12调控网络最为重要,这可能有助于寻找更多的甲状腺癌诊断与预后标志物和治疗靶点。

[关键词] 环状RNA;甲状腺癌;微阵列分析**[中图分类号]** R736.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1140-09**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200811

A predictive model of circRNA-miRNA regulation in thyroid carcinoma based on integrated microarray analysis

FENG Qinchao, ZOU Xian, WANG Guorui, LI Xiulong, ZHU Guohua*

Department of Surgery, Jiangyuan Hospital Affiliated to Jiangsu Institute of Atomic Medicine, Wuxi 214063, China

[Abstract] **Objective:** To find more differentially expressed circRNAs in thyroid cancer and explore their mechanisms through microarray analysis. **Methods:** R software was used to obtain differential expressed circRNAs from the microarray datasets GSE93522. CircRNA-miRNA-mRNA regulatory networks were constructed by Cytoscape software according to the relevant miRNAs and mRNAs predicted by miRDB, miRTarBase and TargetScan, combining with differential expressed miRNAs and mRNAs from The Cancer Genome Atlas (TCGA). The important circRNA-miRNA-mRNA networks were obtained by using gene ontology (GO) analysis, Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analysis, survival curve analysis and so on. Furthermore, the vital regulatory networks were verified by GSE40807, GSE3467, GSE33630 and clinical data from TCGA. **Results:** The circRNA-miRNA-mRNA regulatory networks included 18 circRNAs, 8 miRNAs and 26 mRNAs. GO analysis showed that some of the mRNAs were involved in cell metabolism, migration, and other functions, as well as the composition of cyclin-dependent protein kinase complex. KEGG analysis showed that some mRNAs were correlated with the PI3K-AKT pathway, MAPK pathway, and P53 signaling pathway. Important circRNA-miRNA-mRNA regulatory networks were constructed according to the circRNA score and function analysis, which based on 6 circRNAs, 8

[基金项目] 无锡市科技发展资金(CSE31N1728)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhuguohua@jsinm.org

miRNAs and 16 mRNAs. Hsa_circ_0001658-hsa-mir-183-AKAP12 was considered to the vital regulatory network according to the expression verification and clinical data analysis from TCGA. **Conclusion:** Many circRNA-miRNA-mRNA networks are related to the development of thyroid cancer. Hsa_circ_0001658-hsa-mir-183-AKAP12 is considered to a vital regulatory network. These findings may be helpful to find more diagnostic or prognostic markers and therapeutic targets of thyroid cancer.

[Key words] circRNA; thyroid cancer; microarray analysis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(08): 1140-1148]

全国肿瘤登记中心数据显示,甲状腺癌发病率以20%的速度持续增长^[1],且主要由甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)发生率的增加所致^[2]。目前对于甲状腺肿瘤的诊断方法主要依据临床体征、甲状腺功能等实验室检查、B超等影像学检查和细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)等。其中B超及FNA是甲状腺肿瘤的主要诊断依据,但这两项检查的诊断率均与操作者技术及经验密切相关,对于一些肿块较小或位置特殊的甲状腺肿瘤,以及一些无阳性实验室指标的甲状腺肿瘤,这些检查均存在一定的局限性^[3]。

环状RNA(circRNA)是一种内源性非编码RNA,在不同物种中广泛表达,是一类具有组织及发育阶段特异性的RNA。最近有研究报道,hsa_circ_0058124与PTC患者的恶性特征及不良预后有关,通过调节miRNA-218-5p及其靶基因表达,促进PTC细胞增殖、迁移及侵袭^[4]。同时有研究发现,在PTC组织中存在大量表达异常的circRNA,其中hsa_circ_0060060表达上调,抑制miR-144-3p,从而通过自噬作用增加甲状腺癌细胞的顺铂耐药性,因此hsa_circ_0060060可作为治疗甲状腺癌中顺铂耐药的靶点^[5]。另有多篇研究报道,hsa_circ_0039411、circ_0025033、circ_0067934、hsa_circ_0004458、hsa_circ_0008274等均与甲状腺恶性肿瘤细胞的增殖、迁移等密切相关^[6-10]。这些结果表明, circRNA可能作为甲状腺恶性肿瘤的一种新的潜在生物标志物,并与其发生发展有关。

circRNA分子富含微小RNA(microRNA, miRNA)结合位点,在细胞中起到miRNA海绵(miRNA sponge)的作用,通过调节miRNA介导的信使RNA(mRNA)表达,参与多种肿瘤的发生发展^[5-7]。因此,本研究对甲状腺癌中circRNA-miRNA-mRNA调控网络进行更全面的分析,进一步了解甲状腺癌发生发展的分子机制,从而寻找更多的甲状腺癌生物学诊断标志物以及预后监测标志物。

1 资料和方法

1.1 资料

本研究使用的circRNA表达数据来源于美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的基因表达图谱数据库(gene expression omnibus, GEO) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>)中下载的基因芯片数据集GSE93522(6个PTC肿瘤样本、6个配对的正常组织样本,6个甲状腺良性病变样本)。使用其中6个PTC肿瘤样本和6个配对的正常组织样本进行分析。使用基因芯片数据集GSE40807(40对甲状腺髓样癌组织和匹配的正常组织)进行hsa-mir-183表达验证,GSE3467(9对甲状腺乳头状癌组织和匹配的正常组织)和GSE33630(49例甲状腺乳头状癌组织和45例正常组织)进行AKAP12表达验证。肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中甲状腺疾病分型包括腺癌和上皮细胞肿瘤,下载其中513个甲状腺癌组织和59个正常甲状腺组织数据进行miRNA和mRNA表达差异及临床资料分析。

1.2 方法

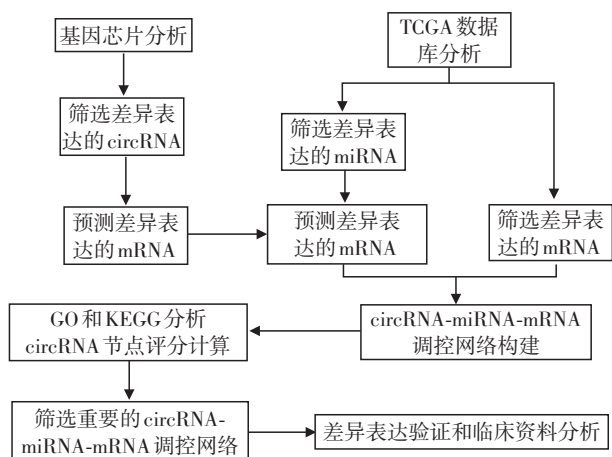
本研究流程图见图1。

1.2.1 circRNA、miRNA和mRNA的差异表达分析

通过背景校正和标准化处理对基因芯片数据集的原始数据进行预处理。使用LimmaR包分析并筛选数据集中差异表达的circRNA。使用EdgeR包分析并筛选差异表达的miRNA和mRNA。使用表达倍数(fold change, FC)比较差异表达大小。circRNA筛选标准为 $|\log FC| > 1.5$ 和 $P < 0.05$ 。miRNA和mRNA筛选标准为 $|\log FC| > 1$, $P < 0.05$ 。

1.2.2 circRNA-miRNA-mRNA调控网络的构建

根据基因芯片数据集中circRNA差异表达分析结果,使用circRNA预测网站(<https://circinteractome.nia.nih.gov/>)预测circRNA与miRNA之间的调控关系。分别使用miRDB、miRTarBase和TargetScan三大在线预测工具预测miRNA和mRNA之间的调



首先,分析基因芯片数据集并筛选得到差异表达的 circRNA;然后,通过在线预测网站预测与这些 circRNA 相关的 miRNA,再与 TCGA 数据库中分析得到的差异表达 miRNA 取交集后通过预测软件预测得到差异表达的 mRNA,与 TCGA 数据库中分析得到的差异表达 mRNA 结合构建 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络;接着,根据 GO 和 KEGG 分析结果和 circRNA 节点评分计算筛选重要的 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络;最后,对得到的关键 circRNA、miRNA 和 mRNA 再次进行差异表达验证和临床资料分析。

图1 数据分析流程图

Figure 1 Flow-chart of data analysis

控关系。根据 TCGA 数据库中 miRNA 和 mRNA 差异表达水平,选取有意义的 circRNA、miRNA 和 mRNA,利用 Cytoscape3.6.1 软件并使用 cytohubba 插件中 MCC-TOP30 算法进行 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络的构建。

1.2.3 功能富集分析

采用 R 软件以及 clusterProfiler^[11]对差异表达 mRNA 进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析、京都基因与基因组百科全书数据库(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,筛选条件为 $P < 0.05$ 。

1.2.4 生存分析

本研究最终纳入 TCGA 数据库中 455 个患者临床信息(剔除随访时间低于 30 d)进行分析。通过 survivalR 包进行生存曲线分析。

1.3 统计学方法

所有统计分析均使用 GraphPad Prism 软件 5.0 版进行。组间比较采用 t 检验和卡方检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺癌中 circRNA、miRNA 和 mRNA 的差异表达

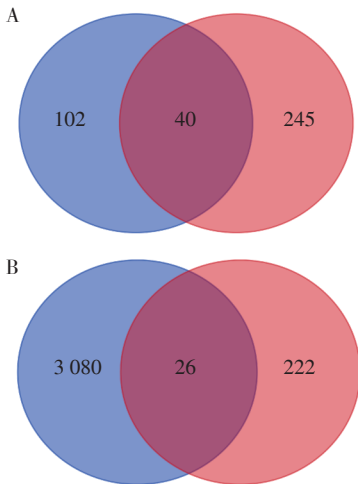
对数据集 GSE93522 中 6 个 PTC 肿瘤样本和 6

个配对的正常组织样本进行分析得到 2 870 个 circRNA,根据条件 $|\log FC| > 1.5$ 和 $P < 0.05$ 进行筛选后得到 67 个癌组织中差异表达的 circRNA。对 TCGA 数据库中下载的 513 个甲状腺肿瘤样本和 59 个正常组织样本进行分析,以 $|\log FC| > 1$ 和 $P < 0.05$ 为条件筛选得到在甲状腺肿瘤中差异表达的 142 个 miRNA 和 3 106 个 mRNA。

2.2 PTC 中 circRNA-miRNA-mRNA 的调控网络

将 67 个癌组织中差异表达的 circRNA 通过预测网站(<https://circinteractome.nia.nih.gov/>)预测得到 285 个 circRNA-miRNA 关系对,根据 TCGA 数据库中差异表达的 142 个 miRNA 筛选得到 40 个有意义的 miRNA(图 2A)。将这 40 个 miRNA 分别通过 miRDB、miRTarBase 和 TargetScan 三个数据库预测后综合分析得到 248 个 miRNA-mRNA 关系对,再根据 TCGA 数据库中差异表达的 3 106 个 mRNA 筛选得到 26 个有意义的 mRNA(图 2B)。将这 26 个 mRNA 及其对应的 8 个 miRNA 关系对,与这 8 个 miRNA 及其对应的 18 个 circRNA 关系对,构建得到 circRNA-miRNA-mRNA 的调控网络(图 3)。

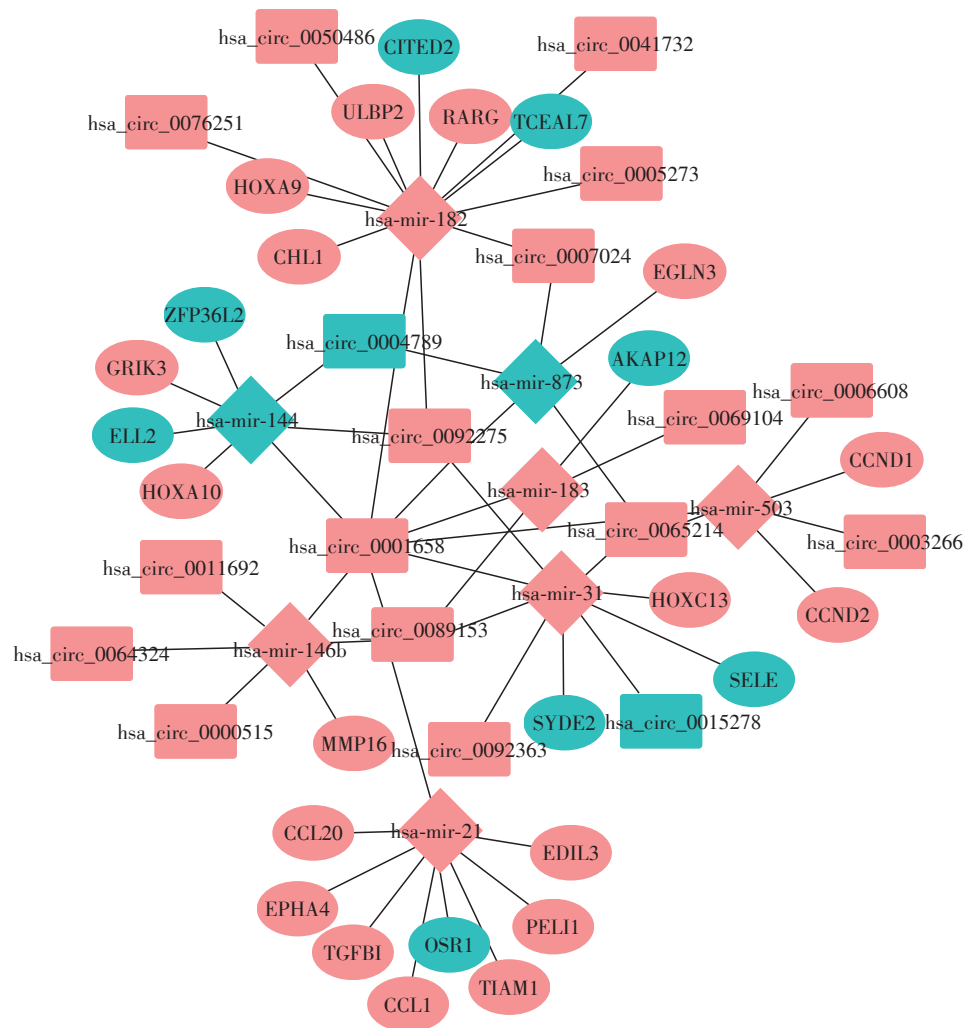
利用 DIANA-miRPath^[12]探索这 8 个 miRNA 可能参与的信号通路,结果显示其中 5 个 miRNA 与细胞周期、P53 及 AMPK 等信号通路相关,其中 hsa-mir-183 与甲状腺癌密切相关(图 4)。接着,对 448 个有差异表达的 mRNA 进行功能分析。GO 分析显示 343 个富集的 GO 项在生物过程(biological process, BP)具有统计学意义,16 个富集的 GO 项在细胞组分



A:285个预测得到的miRNA和TCGA数据库中142个差异表达的miRNA交集;B:248个预测得到的mRNA和TCGA数据库中3 106个差异表达的mRNA交集。

图2 miRNA 和 mRNA 交集

Figure 2 Intersection of miRNA and mRNA



以矩形、菱形和椭圆形分别代表circRNA、miRNA 和 mRNA;红色表示高表达,蓝色表示低表达。

图3 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络

Figure 3 The regulatory network of circRNA-miRNA-mRNA

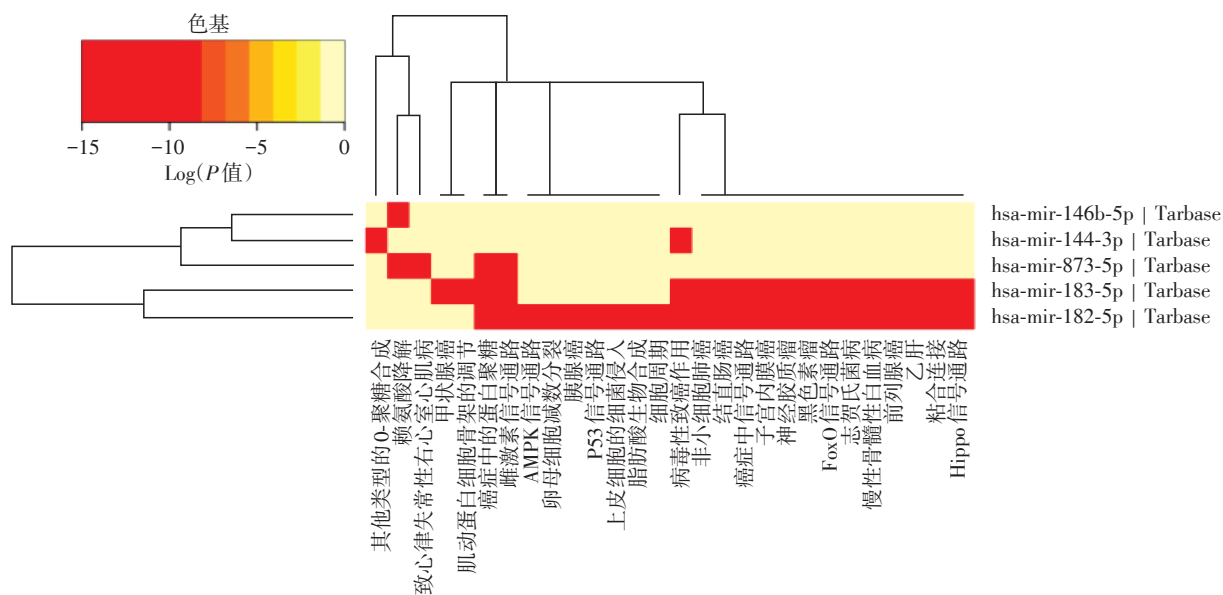


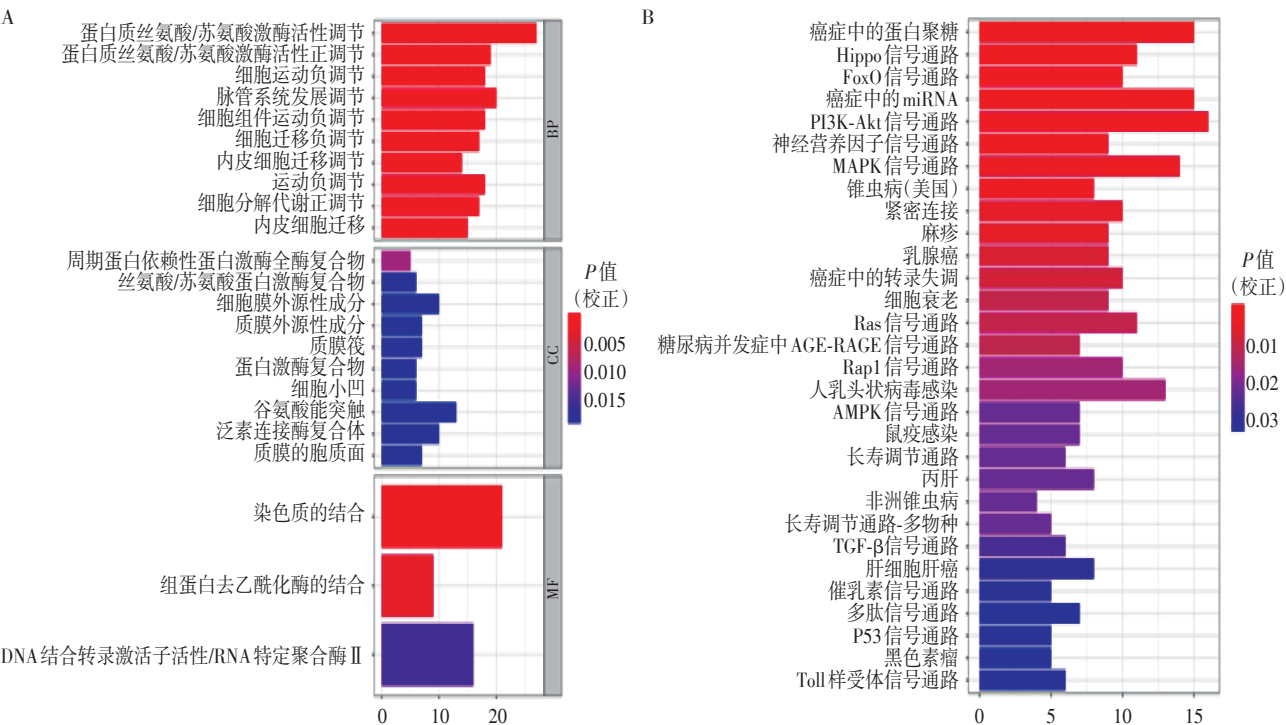
图4 利用DIANA-miRPath得到与5个miRNA相关信号通路热图

Figure 4 Heatmap for the significant signaling pathways that five miRNAs mediated according to the DIANA-miRPath

(cellular component, CC)具有统计学意义,3个富集的GO项在分子功能(molecular function, MF)具有统计学意义。前10个富集BP项和CC项,前3个富集MF项见图5A。其中一些mRNA参与细胞代谢、迁移等,并参与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶复合物等组成。KEGG分析显示,与差异mRNA相关的前30

项通路包括PI3K-AKT通路、MAPK通路和P53信号通路等(图5B)。

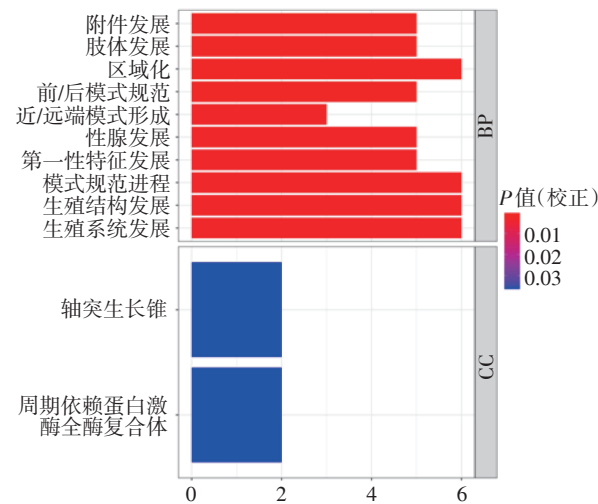
对circRNA-miRNA-mRNA调控网络中26个mRNA进行GO分析,39个富集的GO项在BP具有统计学意义,2个富集的GO项在CC具有统计学意义。前10个富集BP项和前2个CC项见图6。



A:通过GO分析得到的排名前10的富集BP项和CC项,前3的富集MF项;B:通过KEGG分析得到的排名前30的重要信号通路。

图5 所有差异表达mRNA的功能分析

Figure 5 Functional analysis of all differentially expressed mRNAs



通过GO分析得到的排名前10的富集BP项和前2的富集CC项。

图6 26个差异表达mRNA的功能分析

Figure 6 Functional analysis of 26 differentially expressed mRNAs

2.3 circRNA的子网分析

中枢节点在生物网络中起着关键作用,根据Cytoscape中cytohubba插件进行的MCC-TOP30算法计算结果显示,在构建的调控网络中有6个circRNA评分相对较高(表1),包括hsa_circ_0001658、hsa_circ_0065214、hsa_circ_0092275、hsa_circ_0089153、hsa_circ_0007024和hsa_circ_0004789。结果提示这6个circRNA可能在PTC的发生发展中起重要作用,其调控网络见图7,由21对circRNA-miRNA关系对和16对miRNA-mRNA关系对构成,包括6个circRNA、8个miRNA和16个mRNA。

接着,在TCGA数据库中对449例患者的临床数据分别进行26个mRNA的生存分析,结果显示,癌组织标本中AKAP12低表达(图8A)、CCND2高表达(图8B)、HOXC13低表达(图8C)的患者预后较好。根据上一步得到的circRNA的子调控网络发

表 1 根据 Cytoscape 中 cytohubba 插件计算得到的 circRNA 评分

Table 1 The node score of circRNA calculated by cytohubba plugin based on Cytoscape

名称	介数	紧密度	评分
hsa_circ_0001658	1 745.533 33	29.500 00	8
hsa_circ_0065214	71.833 33	19.166 67	3
hsa_circ_0092275	179.900 00	21.416 67	3
hsa_circ_0089153	71.000 00	18.916 67	3
hsa_circ_0007024	32.566 67	18.500 00	2
hsa_circ_0004789	15.166 67	17.000 00	2

现, AKAP12 为 hsa - mir - 183 靶基因, 于是推测 hsa_circ_0001658-hsa-mir-183-AKAP12 这条调控网

络可能与甲状腺癌的发生与发展密切相关。
2.4 hsa_circ_0001658-hsa-mir-183-AKAP12 表达验证与临床资料分析

根据 6 个 circRNA 在 GEO 芯片数据集中表达情况火山图, hsa_circ_0001658 在甲状腺癌组织中高表达(图 9A)。根据 TCGA 数据库中 513 个甲状腺肿瘤样本和 59 个正常组织样本中的 hsa-mir-183 和 AKAP12 表达量进行分析, 结果显示 hsa-mir-183 在肿瘤组织中高表达(图 9B), AKAP12 在肿瘤组织中低表达(图 9C)。将其中 449 例资料完整的患者临床数据进行分析, 以 AKAPT12 在 449 个样本中表达量中位数为分界值, 分为低表达组和高表达组, 结果见表 2, AKAP12 与甲状腺肿瘤病理分级密切相关($P=$

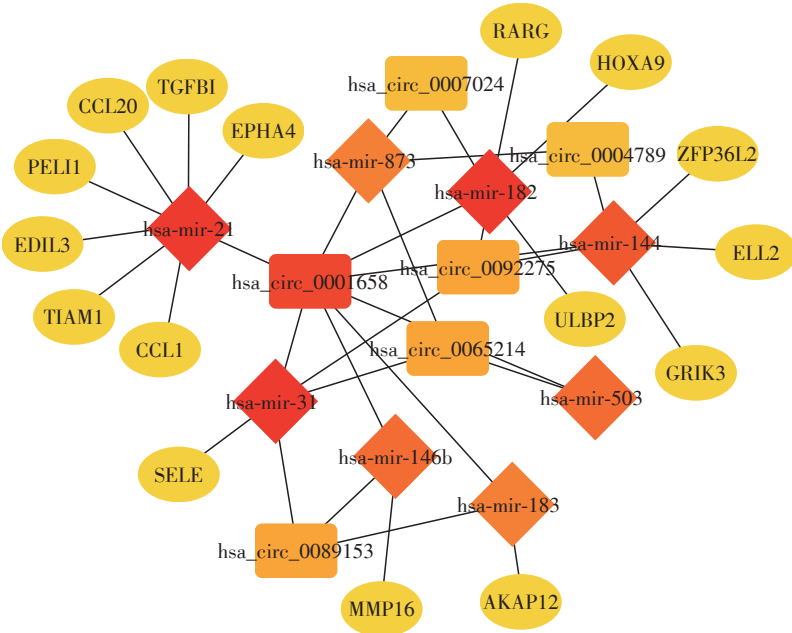
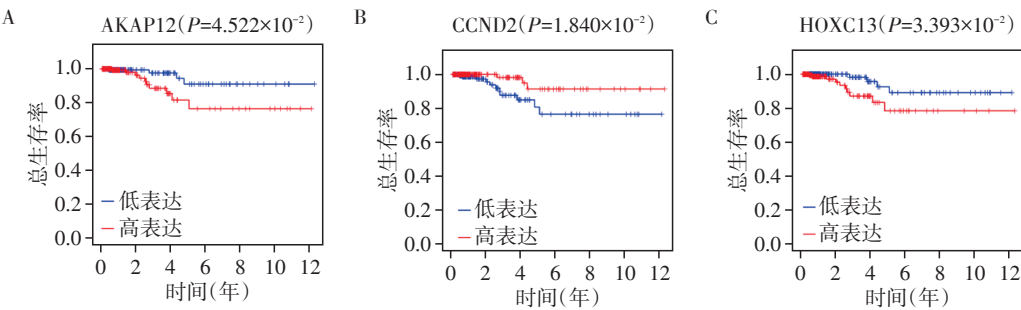


图 7 hsa_circ_0001658, hsa_circ_0065214, hsa_circ_0092275, hsa_circ_0089153, hsa_circ_0007024 和 hsa_circ_0004789 的调控子网

Figure 7 The subnetwork of hsa_circ_0001658, hsa_circ_0065214, hsa_circ_0092275, hsa_circ_0089153, hsa_circ_0007024, and hsa_circ_0004789



A: AKAP12 低表达; B: CCND2 高表达; C: HOXC13 低表达。

图 8 449 例患者的生存分析

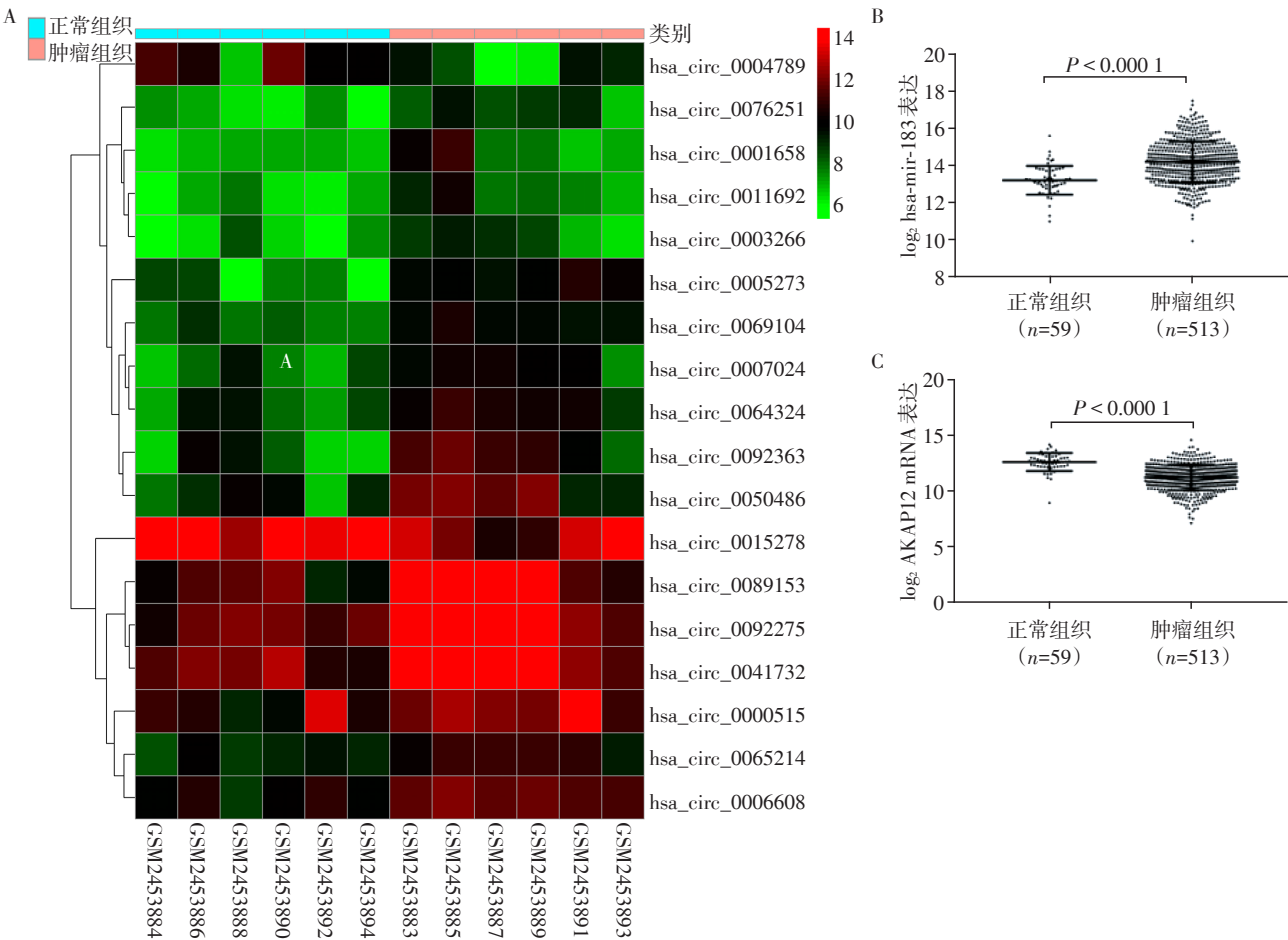
Figure 8 Prognosis of 449 patients

0.028)。

2.5 hsa-mir-183和AKAP12在GEO数据集中验证

在GEO数据库下载的基因芯片数据集GSE40807(40对甲状腺髓样癌组织和匹配的正常组

织)中进行hsa-mir-183表达验证,结果表明hsa-mir-183在癌组织中高表达(图10A)。在GSE3467(9对甲状腺乳头状癌组织和匹配的正常组织)和GSE33630(49例PTC组织和45例正常组织)中分别



A:GEO 芯片数据集中 circRNA 表达火山图;B:TCGA 数据库样本的 hsa-mir-183 表达;C:TCGA 数据库样本的 AKAP12 表达。

图9 hsa_circ_0001658,hsa-mir-183 和 AKAP12 的表达
Figure 9 Expression of hsa_circ_0001658,hsa-mir-183 and AKAP12

表 2 AKAP12 在甲状腺癌患者中表达高低的临床病理相关性分析

Table 2 Clinicopathological relevance analysis of AKAP12 expression in thyroid cancer patients [n(%)]				
	例数	AKAP12 低表达	AKAP12 高表达	P 值
年龄(岁)				0.744
≤50	256	126(56.2)	130(57.8)	
>50	193	98(43.8)	95(42.2)	
性别				0.512
女	320	156(69.6)	164(72.9)	
男	129	68(30.4)	61(27.1)	
病理分级				0.028
I + II	315	146(65.2)	169(75.1)	
III + IV	134	78(34.8)	56(24.9)	

进行 AKAP12 表达验证,结果均表明在癌组织中低表达(图10B、C)。

3 讨 论

虽然近年来对甲状腺癌的诊断与治疗发展迅速,但对于一些肿块较小或位置特殊的甲状腺肿瘤,诊断率与预后标志物仍有待进一步改善。在过去很长一段时间内,由于缺少5'帽和3'多聚腺苷酸尾,circRNA 在传统的多聚腺苷酸化转录组研究中被长期忽略。而近几十年来,随着高通量测序、生物化学和计算机生物学方法的发展,大量 circRNA 在各种组织和细胞中被发现,越来越多的研究揭示了 circRNA 在多种恶性肿瘤的发生发展中起着重要

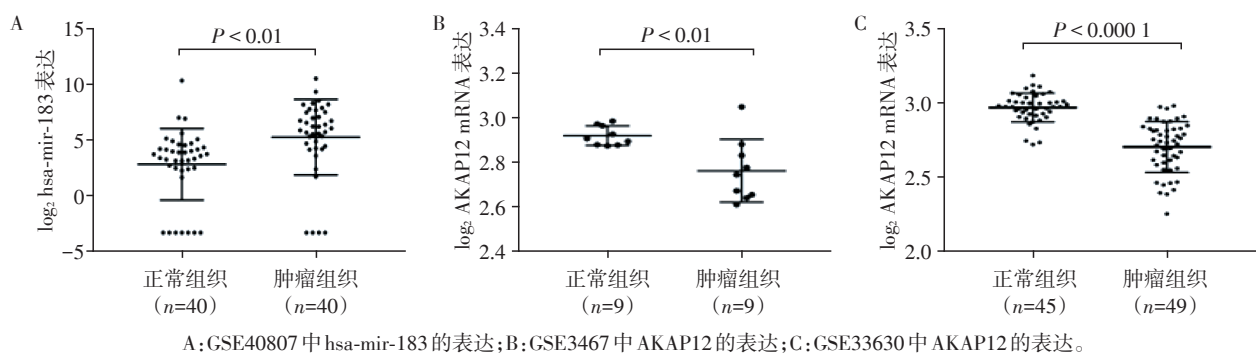


图10 基因芯片数据集中 hsa-mir-183 和 AKAP12 的表达情况
Figure 10 Expression of hsa-mir-183 and AKAP12 in microarray datasets

作用^[13-14]。

本研究首先通过 GEO 数据库中下载的数据集 GSE93522 进行分析,得到 67 个癌组织中差异表达的 circRNA,接着通过预测网站,结合 TCGA 数据库中得到的甲状腺癌中差异表达的 142 个 miRNA 和 3 106 个 mRNA,系统地分析并构建了 circRNA、miRNA 和 mRNA 在甲状腺癌中的调控网络,再通过 GO 和 KEGG 富集功能分析揭示了 miRNA 和 mRNA 在甲状腺癌发生发展中的潜在作用。结果显示,其中一些 mRNA 参与细胞代谢、迁移等功能,参与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶复合物等组成,并与 PI3K-AKT 通路、MAPK 通路和 P53 信号通路等相关,而这些通路均在以往的研究中被证实与甲状腺癌的发生发展机制密切相关^[15-16]。

基于 GO 和 KEGG 富集功能分析结果以及 circRNA 的节点评分,我们构建了包含 6 个 circRNA、8 个 miRNA 和 16 个 mRNA 的 circRNA-miRNA-mRNA 功能调控网络,以期更好地了解甲状腺癌的发病机制。在调控网络中的 6 个 circRNA 包括 hsa_circ_0001658、 hsa_circ_0065214、 hsa_circ_0092275、 hsa_circ_0089153、 hsa_circ_0007024 和 hsa_circ_0004789。其中以 hsa_circ_0001658 评分最高且为最大的节点,并在癌组织中高表达。同时,根据 DIANA-miRPath 探索调控网络中 miRNA 可能参与的信号通路,得到 hsa-mir-183 与甲状腺癌密切相关。此外,分别对 16 个 mRNA 在 TCGA 数据库中的 449 例患者进行生存预后分析,结果显示其中 AKAP12、CCND2、HOXC13 的表达差异对患者生存存在意义。于是,根据构建的调控网络图推测,hsa_circ_0001658 通过吸附 hsa-mir-183 作用于 AKAP12,从而调节甲状腺癌的发生与发展。

AKAP12 编码的蛋白是属于激酶锚定蛋白家族(AKAPs)中的一员,其与蛋白激酶 A、C 和磷酸酶结

合,是信号转导的支架蛋白,也是一种细胞生长相关蛋白^[17]。在既往研究中发现,其与结肠癌、胃癌、乳腺癌及肝癌等多种肿瘤发生发展机制密切相关^[18],并参与肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭等功能^[19-21]。为了进一步验证 hsa_circ_0001658-hsa-mir-183-AKAP12 调控网络在甲状腺癌中的作用机制,使用 GraphPad Prism 软件对 TCGA 数据库中的 513 个肿瘤样本和 59 个正常组织样本进行 hsa-mir-183 和 AKAP12 表达量分析,结果显示 hsa-mir-183 在肿瘤组织中高表达,AKAP12 在肿瘤组织中低表达,而对其中 449 例资料完整的患者进行临床数据分析显示,AKAP12 与甲状腺癌病理分级密切相关。进而,通过基因芯片数据集 GSE40807、GSE3467 和 GSE33630 再一次验证了 hsa-mir-183 在甲状腺癌中高表达,AKAP12 在甲状腺癌中低表达,增加了结果的可信性。因此,推测 hsa_circ_0001658 通过吸附 hsa-mir-183 下调 AKAP12,从而在甲状腺癌发生发展机制中起着重要作用。

在未来的研究中,将收集甲状腺癌标本验证 hsa_circ_0001658 是否通过吸附 hsa-mir-183 发挥其机制,通过蛋白水平的表达、细胞功能试验等验证 AKAP12 在甲状腺癌发生发展中的功能,并分析其与临床特征的关系,如年龄、性别、TNM 分期、预后等,同时筛选其他具有临床诊断和预后预测价值的 circRNA 并探讨其功能。

本研究主要使用 GEO 及 TCGA 数据库中关于甲状腺癌的数据进行 circRNA、miRNA 和 mRNA 的分析,并构建 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络。通过验证发现调控网络中 hsa_circ_0001658 可能通过吸附 hsa-mir-183 下调 AKAP12 参与甲状腺癌发生发展机制,这为机制研究提供了新的视角,并可能为甲状腺癌提供潜在的治疗靶点。而进一步研究需要通过体内外实验验证这条调控网络,同时筛选调控

网络中其他具有临床诊断和预后预测价值的 circRNA 并探讨其功能。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019,13(1):1-15
- [2] HAUGEN B R. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed?[J]. Cancer,2017,123(3):372-381
- [3] 张余春,王 昆,马向华. 甲状腺结节术前基因诊断的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(10):1472-1476
- [4] YAO Y, CHEN X, YANG H, et al. Hsa_circ_0058124 promotes papillary thyroid cancer tumorigenesis and invasiveness through the NOTCH3/GATAD2A axis[J]. J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):318
- [5] LIU F, ZHANG J, QIN L, et al. Circular RNA EIF6 (Hsa_circ_0060060) sponges miR-144-3p to promote the cisplatin-resistance of human thyroid carcinoma cells by autophagy regulation[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(12):3806-3820
- [6] YANG Y, DING L, LI Y, et al. Hsa_circ_0039411 promotes tumorigenesis and progression of papillary thyroid cancer by miR-1179/ABCA9 and miR-1205/MTA1 signaling pathways[J]. J Cell Physiol,2020,235(2):1321-1329
- [7] PAN Y, XU T, LIU Y, et al. Upregulated circular RNA circ_0025033 promotes papillary thyroid cancer cell proliferation and invasion via sponging miR-1231 and miR-1304[J]. Biochem Biophys Res Commun,2019,510(2):334-348
- [8] WANG H, YAN X, ZHANG H, et al. CircRNA circ_0067934 overexpression correlates with poor prognosis and promotes thyroid carcinoma progression[J]. Med Sci Monit,2019,25:1342-1349
- [9] JIN X, WANG Z, PANG W, et al. Upregulated hsa_circ_0004458 contributes to progression of papillary thyroid carcinoma by inhibition of mir-885-5p and activation of RAC1[J]. Med Sci Monit,2018,24:5488-5500
- [10] ZHOU G K, ZHANG G Y, YUAN Z N, et al. Hsa_circ_0008274 promotes cell proliferation and invasion involving AMPK/mTOR signaling pathway in papillary thyroid carcinoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(24):8772-8780
- [11] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS,2012,16(5):284-287
- [12] VLACHOS I S, ZAGGANAS K, PARASKEVOPOULOU M D, et al. DIANA-miRPath v3.0: deciphering microRNA function with experimental support [J]. Nucleic Acids Res,2015,43(W1):W460-W466
- [13] HU W, BI Z Y, CHEN Z L, et al. Emerging landscape of circular RNAs in lung cancer[J]. Cancer Lett,2018,427:18-27
- [14] LI P, YANG X, YUAN W, et al. CircRNA-Cdr1as exerts anti-oncogenic functions in bladder cancer by sponging microRNA-135a[J]. Cell Physiol Biochem,2018,46(4):1606-1616
- [15] LI X, LI Q, JIN X, et al. Long non-coding RNA H19 knockdown inhibits the cell viability and promotes apoptosis of thyroid cancer cells through regulating the PI3K/AKT pathway[J]. Exp Ther Med,2019,18(3):1863-1869
- [16] WANG N, LI Y, WEI J, et al. TBX1 functions as a tumor suppressor in thyroid cancer through inhibiting the activities of the PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways[J]. Thyroid,2019,29(3):378-394
- [17] WALKER - GRAY R, KLUSSMANN E. The role of AKAP12 in coordination of VEGF-induced endothelial cell motility [J]. Acta Physiol (Oxf), 2020, 228(1):e13359
- [18] WU X, WU T, LI K, et al. The mechanism and influence of AKAP12 in different cancers[J]. Biomed Environ Sci, 2018,31(12):927-932
- [19] BENZ P M, DING Y, STINGL H, et al. AKAP12 deficiency impairs VEGF-induced endothelial cell migration and sprouting[J]. Acta Physiol(Oxf),2020,228(1):e13325
- [20] SOH R Y Z, LIM J P, SAMY R P, et al. A-kinase anchor protein 12(AKAP12)inhibits cell migration in breast cancer[J]. Exp Mol Pathol,2018,105(3):364-370
- [21] HE P, LI K, LI S B, et al. Upregulation of AKAP12 with HDAC3 depletion suppresses the progression and migration of colorectal cancer[J]. Int J Oncol,2018,52(4):1305-1316

[收稿日期] 2019-11-20