

Циркулярные РНК при раке шейки матки: какие перспективы?

Беглярзаде Сема Арзуман кызы — аспирант, кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии

С.А. Беглярзаде, Р.И. Тамразов*

Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень

Тамразов Расим Ильхам оглы — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии, orcid.org/0000-0002-6831-6971

* **Контакты:** Беглярзаде Сема Арзуман кызы, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) остается актуальной глобальной проблемой здравоохранения, создавая значительное бремя для здоровья женщин во всем мире. Учитывая высокую заболеваемость и высокий уровень смертности, РШМ требует продолжения исследовательских усилий, чтобы разгадать лежащие в его основе молекулярные механизмы и определить новые стратегии диагностики и лечения. Недавние достижения в области некодирующих РНК открыли новые возможности для исследований, и среди них появились циркулярные РНК (циркРНК) как молекулы, играющие многогранную роль в клеточных процессах. Исследование циркРНК выявило их уникальную структуру, характеризующуюся ковалентным образованием замкнутой петли, что отличает их от их линейных аналогов. Эти циркРНК участвуют в регулировании различных аспектов клеточной физиологии, уделяя особое внимание росту и развитию клеток. Интересно, что циркРНК обладают контекстно-зависимыми функциями, действуя как в качестве промоторов, так и в качестве ингибиторов онкогенных процессов, в зависимости от сложной клеточной среды, в которой они действуют. Недавние исследования выявили aberrантные паттерны экспрессии циркРНК в контексте РШМ, что предполагает их ключевую роль в развитии заболевания. Различные профили экспрессии циркРНК, связанные с РШМ, открывают многообещающие возможности для раннего выявления, точной оценки прогноза и персонализированных стратегий лечения. В этом всестороннем обзоре мы приступаем к углубленному исследованию РШМ-ассоциированных циркРНК, выясняя их конкретные функции и проливая свет на сложные молекулярные механизмы, управляющие возникновением и прогрессированием РШМ. Растущее количество данных убедительно свидетельствует о том, что циркРНК могут служить неоценимыми биомаркерами для раннего выявления РШМ и многообещающими терапевтическими мишенями для вмешательства. Углубляясь в сложное взаимодействие между циркРНК и РШМ, мы прокладываем путь к инновационным и индивидуальным подходам в борьбе с этим серьезным заболеванием, в итоге стремясь уменьшить его влияние на здоровье женщин во всем мире и улучшить результаты лечения пациентов. По мере того как мы продолжаем разгадывать тайны циркРНК в контексте РШМ, перспективы прорыва в диагностике и лечении становятся все более многообещающими.

Ключевые слова: циркулярная РНК, циркРНК, рак шейки матки, биомаркеры, физиологические функции, биогенез, вирус папилломы человека, РНК-связывающий белок

Для цитирования: Беглярзаде С.А., Тамразов Р.И. Циркулярные РНК при раке шейки матки: какие перспективы? Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):320–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-320-329>

Circular RNAs in Cervical Cancer: What are the Prospects?

Sema A. Begliarzade*, Rasim I. Tamrazov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

* **Correspondence to:** Sema A. Begliarzade, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Sema A. Begliarzade — Post-graduate Student, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy

Rasim I. Tamrazov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, orcid.org/0000-0002-6831-6971

Abstract

Cervical cancer remains a pressing global health problem, creating a significant health burden for women worldwide. High incidence and mortality rates necessitate further research to unravel its underlying molecular mechanisms and identify new diagnostic and treatment strategies. Recent advances in non-coding RNAs have opened up new avenues for research, including circular RNAs (circRNAs) as molecules that play a multifaceted role in cellular processes. Research into circRNAs revealed their unique structure, characterized by the covalent formation of a closed loop, thereby distinguishing them from their linear counterparts. These circRNAs are involved in regulating various aspects of cell physiology with a particular focus on cell growth and development. Interestingly, circRNAs have context-dependent functions, acting both as promoters and inhibitors of oncogenic processes, depending on the complex cellular environment in which they operate. Recent studies have identified aberrant expression patterns of circRNAs in the context of cervical cancer, implying their key role in the disease development. The different expression profiles of circRNAs associated with cervical cancer offer promising opportunities for early detection, accurate prognosis assessment, and personalized treatment strategies. The presented comprehensive review offers an in-depth study of cervical cancer-associated circRNAs, their specific functions and complex molecular mechanisms driving the onset and progression of cervical cancer. Increasing evidence suggests that circRNAs can serve as invaluable biomarkers for early detection of cervical cancer and promising therapeutic targets for intervention. Delving into the complex interaction between circRNAs and cervical cancer paves the way for innovative and personalized approaches to combat this serious disease, aiming at reducing its impact on women's health worldwide and improve patient outcomes. Unraveling the mysteries of circRNAs in the context of cervical cancer makes the prospects for a breakthrough in its diagnosis and treatment more promising.

Keywords: circular RNA, circRNA, cervical cancer, biomarkers, physiological functions, biogenesis, human papillomavirus, RNA-binding protein

For citation: Begliarzade S.A., Tamrazov R.I. Circular RNAs in cervical cancer: what are the prospects? *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):320–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-320-329>

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения, накладывая существенное бремя на здоровье женщин во всем мире [1]. Несмотря на значительные успехи в профилактике и раннем выявлении с помощью таких методов, как скрининг РШМ и доступность вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ), РШМ остается актуальной проблемой. Он занимает четвертое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака, а также является четвертой по значимости причиной смертности от рака среди женщин. К сожалению, существуют значительные географические различия в показателях заболеваемости и смертности, связанных с РШМ, причем тяжелее всего обстановка в развивающихся странах. В таких странах, как Иран и Индия, РШМ вызывает тревогу. Хотя достижения медицины привели к появлению различных вариантов лечения РШМ, включая радикальную трахелэктомию, диссекцию тазовых лимфатических узлов, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию и таргетную терапию, улучшение показателей выживаемости остается постоянной проблемой [2, 3].

Сложность РШМ, его склонность к рецидивам, метастазированию и резистентность к традиционным методам лечения подчеркивают острую необходимость в инновационных подходах в области диагностики, лечения и ведения [4]. Некодирующие РНК (нкРНК), когда-то считавшиеся «мусорной ДНК», стали важными регуляторами клеточных процессов, влияя на жизненно важные функции, такие как пролиферация, дифференцировка и экспрессия генов [5]. Среди обширного ландшафта нкРНК мы находим микроРНК (миРНК), малые ядрышковые РНК (мяРНК), длинные некодирующие РНК (длнРНК) и циркулярные РНК (циркРНК), причем циркРНК занимают центральное место в качестве важных игроков на арене нкРНК [6–8]. Что отличает циркРНК, так это их уникальная кольцевая структура, сформированная в результате увлекательного процесса, известного как «обратный сплайсинг». ЦиркРНК проявляют регуляцию развития, тканеспецифическую экспрессию и специфичность к типу клеток, что делает их привлекательными кандидатами для углубленных исследований заболеваний [9].

В последние годы было открыто участие циркРНК в различных заболеваниях, включая рак. Их роль выходит за рамки действия в качестве губок микроРНК и включает влияние на транспорт РНК-связывающих белков (RBP) внутри клеток и модуляцию экспрессии родительских генов [10]. Однако точные механизмы, с помощью которых циркРНК управляют своей ролью в РШМ, и полный спектр терапевтического потенциала, которым они обладают, все еще являются предметом активных исследований.

В этом всестороннем обзоре мы приступаем к тщательному исследованию растущей области применения циркРНК при РШМ, а также рассмотрим их роль в онкогенезе, сложными взаимодействиями с микроРНК, влиянием на экспрессию генов, модуляцией транспорта

RBP и их привлекательным потенциалом в качестве терапевтических мишеней [11]. Обобщая новые данные и предлагая новые идеи о том, как циркРНК формируют ландшафт РШМ, мы стремимся внести свой вклад в более глубокое понимание этого многогранного заболевания и расширить перспективы улучшения диагностики, более точного прогноза и инновационных стратегий лечения. Наша миссия состоит не только в том, чтобы выяснить роль циркРНК при РШМ, но и в том, чтобы осветить путь к революционным терапевтическим вмешательствам, которые потенциально могут облегчить бремя этого разрушительного заболевания для здоровья женщин во всем мире. Перспективы использования циркРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней дают надежду в борьбе с РШМ. Продолжение изучения их многогранной роли является ключом к прорыву в управлении РШМ, потенциально революционизируя наш подход к этой глобальной проблеме здравоохранения и, в итоге, улучшая жизнь бесчисленного количества женщин.

БИОГЕНЕЗ циркРНК

Увлекательный мир циркРНК выходит за рамки их уникальной замкнутой кольцевой структуры. Эти загадочные молекулы, определяемые своими ковалентно связанными 3'- и 5'-концами, демонстрируют замечательную устойчивость, которая отличает их от других видов РНК [12]. ЦиркРНК, возникшие в основном в результате сплайсинга пре-мРНК, обязаны своей исключительной стабильностью кольцевой конфигурации, что делает их невосприимчивыми к деградации РНКазой [13, 14]. Разнообразные по происхождению, циркРНК можно четко разделить на три основных типа:

— экзонные циркРНК (эцРНК): эти молекулы возникают в результате обратного сплайсинга с участием экзонных последовательностей;

— интронные циркулярные РНК (ицРНК): в результате циркуляризации интронных последовательностей ицРНК усложняют ландшафт циркРНК;

— экзон-интронные циркРНК (эицРНК): интересный подтип, который возникает в результате циркуляризации экзона с сохранением интронных сегментов [15].

В сложной клеточной среде циркРНК демонстрируют четкое субклеточное распределение. ИцРНК и эицРНК с их отличительной ядерной локализацией контрастируют с эцРНК, которые преимущественно обитают в цитоплазме [16]. Чтобы объяснить формирование петель циркРНК, существуют три преобладающие модели: циркуляризация, управляемая лариатом, управляемая спариванием интронов и циркуляризация, управляемая РНК-связывающим белком (RBP). Эти модели охватывают два фундаментальных механизма: прямой обратный сплайсинг и пропуск экзона [12]. В модели циркуляризации, управляемой лариатом, где пропуск экзона занимает центральное место, сайт сплайсинга, расположенный на 30 нуклеотидов выше экзона, сливается с сайтом, находящимся на 50 нуклеотидов ниже. Этот сложный процесс завершается пропуском

экзонов и созданием лариата РНК, который инкапсулирует несколько экзонов и интронов. Последующее удаление интронов дает эцРНК [13]. Кроме того, экзоны могут вступать в циркуляризацию, сохраняя при этом интроны, приводя к образованию эицРНК [17]. С другой стороны, модели циркуляризации, управляемые спариванием интронов и RVP, подкрепленные прямым обратным сплайсингом, зависят от обратных комплементарных последовательностей, включая повторы A₁₀, стратегически расположенных в верхних и нижних интронах. Эти последовательности способствуют сближению донорных и акцепторных сайтов сплайсинга, что приводит к образованию петли. Трансдействующие РНК-связывающие белки-активаторы дополнительно усиливают этот процесс за счет связывания с фланкирующими интронами [18–20].

Углубляясь в сложную область биогенеза РНК с кольцевыми интронами, мы обнаруживаем консервативные мотивы на обоих концах, в частности 7-нуклеотидный GU-богатый элемент вблизи 5'-сайта сплайсинга и 11-нуклеотидный C-богатый элемент вблизи сайта точки ветвления. Эти элементы объединяются, не давая интронам образовывать разветвленные структуры и вместо этого способствуя возникновению стабильной кольцевой структуры. Затем 3'-конец интрона стратегически перемещается в точку ветвления, создавая упругую кольцевую конфигурацию [21].

ЦиркРНК, характеризующиеся их широким присутствием в различных типах клеток человека, приносят с собой интригу паттернов экспрессии, специфичных для типов клеток. Клетки с ограниченной способностью к пролиферации, такие как кардиомиоциты, часто демонстрируют более высокие уровни экспрессии циркуРНК. Это контрастирует с более быстро пролиферирующими типами клеток, например обнаруженными в печени [18]. Заметное обилие циркуРНК в определенных тканях во многом обусловлено их накоплением, что является прямым следствием их исключительной стабильности. Эти молекулы, отличающиеся отсутствием свободных концов, обладают повышенной стабильностью и замечательной устойчивостью к деградации под действием РНКазы R по сравнению с их линейными аналогами РНК [22].

Привлекательность циркуРНК выходит за рамки их внутренних качеств. Они обещают служить новыми биомаркерами для широкого спектра заболеваний. От эссенциальной гипертензии до воспалительных заболеваний кишечника и множества типов рака циркуРНК становятся потенциальными кандидатами для диагностики, прогноза и даже терапевтического вмешательства [23–25]. Например, при гепатоцеллюлярной карциноме hsa_circ_0001649 превосходит признанный биомаркер альфа-фетопротейн с точки зрения чувствительности и специфичности [26]. Аналогичным образом hsa_circ_025016 выступает в качестве потенциального биомаркера плазмы для прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий [27]. По мере того как мы углубляемся в растущую область циркуРНК, их многогранная роль и потенциальное

применение продолжают раскрываться, обещая множество возможностей для прогресса в биомедицинских исследованиях и клинической практике.

ФУНКЦИИ циркуРНК

Сложный мир кольцевых РНК (циркРНК) постоянно раскрывается, открывая множество функций, которые имеют далеко идущие последствия в области молекулярной биологии. Эти универсальные молекулы с их многогранной ролью представляют собой интригующую картину регуляторных механизмов, открывающую захватывающие возможности для дальнейших исследований. Одна из наиболее выдающихся ролей, которые играют циркуРНК, — это губка для микроРНК, механизм, который привлек значительное внимание, особенно в контексте рака. CDR1as/ciRS-7, хорошо изученная циркуРНК, зарекомендовала себя как мощная губка микроРНК, эффективно сдерживающая рост опухолей при различных типах рака, включая рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников и рак шейки матки [28–31]. Аналогичным образом circHIPK3, еще одна циркуРНК, подвергшаяся тщательному изучению, оказывается важным игроком в антионкогенных процессах. Секвестрируя miРНК-558, circHIPK3 тормозит злокачественные характеристики клеток рака мочевого пузыря, что приводит к уменьшению миграции, инвазивности и ангиогенеза [32]. Более того, способность circHIPK3 препятствовать пролиферации, миграции и инвазивности клеток остеосаркомы в условиях *in vitro* подчеркивает его многофункциональную природу [33]. Кроме того, circHIPK3 участвует в стимулировании пролиферации и прогрессирования клеток рака желчного пузыря и легких, возможно, за счет его взаимодействия с miРНК-124 [34, 35].

Другой интересный аспект функции циркуРНК связан с их взаимодействием с РНК-связывающими белками. Результаты этих взаимодействий сильно зависят от контекста и от специфического партнерства между белками и циркуРНК, что в итоге приводит к разнообразным регуляторным эффектам. Например, circFoxo3 образует комплекс с p21 и циклин-зависимой киназой 2, известный как комплекс circFoxo3-Cdk2-p21, который эффективно останавливает переход от фазы G1 к фазе S клеточного цикла [36]. Помимо этого, было показано, что circFoxo3 связывает p53 и мышинный гомолог на двойной минуте 2, провоцируя убиквитинирование и последующую деградацию, чему способствует p53 [37]. Примечательно, что circMbl взаимодействует с маннозсвязывающим лектином (MBL), и новые данные свидетельствуют о том, что уровни MBL могут влиять на биосинтез circMbl посредством механизма обратной связи. Более того, повышенные уровни белка MBL могут влиять на трансляцию пре-мРНК MBL в circMbl, тогда как circMbl, в свою очередь, влияет на доступность MBL [38].

Несколько других циркуРНК были идентифицированы по их способности взаимодействовать с множеством белков, играя тем самым многогранную роль в различных клеточных процессах [39]. Хотя

большинство циркуРНК, участвующих в регуляции экспрессии генов посредством губки миРНК, преимущественно находятся в цитоплазме, недавние исследования выявили подмножество ядерных циркуРНК, которые осуществляют контроль на уровне транскрипции. *CircEIF3J* и *circPAIP2*, обнаруженные в ядре, облегчают экспрессию родительских генов путем взаимодействия с РНК-полимеразой II, малой ядерной РНК U1 и несколькими промоторными областями [40]. Кроме того, циркуРНК, были признаны положительными регуляторами транскрипции РНК-полимеразы-II, активно способствуя экспрессии родительских генов [21]. Другие ядерные циркуРНК, включая *ci-ankrd52* и *ci-sirt7*, взаимодействуют с РНК-полимеразой II, тем самым модулируя скорость транскрипции родительских генов путем накопления в активных сайтах транскрипции [21]. Кроме того, циркуРНК *FECR1* связывается с промоторной областью и рекрутирует ДНК-деметилазу TET1, тем самым регулируя экспрессию гена *FLI1* и индуцируя деметилирование ДНК [41]. Эти разнообразные циркуРНК имеют различное происхождение, охватывая интронные, экзонные и экзон-интронные конфигурации. Интересно, что, несмотря на то что их относят к некодирующим РНК, все больше данных подчеркивает участие циркуРНК в трансляции белков. В отличие от своих аналогов из линейных РНК, у циркуРНК обычно отсутствуют структуры 7-метилгуанозина и поли (А)-хвосты; особенности, которые обычно делают их невосприимчивыми к распознаванию рибосом и последующей трансляции в белки. Однако открытие внутренних сайтов входа в рибосомы раскрыло трансляционный потенциал циркуРНК [42]. Примечательно, что *circ-ZNF609*, известный своей ролью в регуляции пролиферации миобластов, имеет открытую рамку считывания, подающуюся кэп-независимой трансляции белка [43]. Аналогичным образом *circ-FBXW7*, обильно экспрессирующийся в нормальном человеческом мозге, кодирует новый белок, который управляет пролиферацией и циклическим циклом раковых клеток [44]. Более того, *circ-SHPRH* кодирует *SHPRH-146aa*, ключевой регулятор пролиферации и туморогенности раковых клеток *in vitro* [45]. Стоит отметить, что было подтверждено, что только ограниченное количество циркуРНК подвергается трансляции в белки, что требует дальнейшего изучения в этой интригующей области. По мере того как наше понимание циркуРНК углубляется, их многогранные функции продолжают открывать новые измерения в сложном ландшафте клеточной биологии. Эти замечательные молекулы обладают огромным потенциалом, последствия которого варьируются от фундаментальных исследований до разработки клинических применений, особенно в контексте рака и не только. Сложное взаимодействие циркуРНК в клеточных процессах представляет собой захватывающую и развивающуюся область исследований, полную возможностей для открытий и инноваций.

ЦиркРНК и РШМ

РШМ, острая глобальная проблема здравоохранения, занимает четвертое место по распространенности рака среди женщин и представляет значительную угрозу для жизни [46]. Множественные хорошо известные факторы риска, включая курение, ВИЧ-инфекцию, трансплантацию органов, семейный анамнез РШМ и постоянное использование пероральных контрацептивов, способствуют предрасположенности женщин к РШМ [47]. Однако как с эпидемиологической, так и с молекулярной точки зрения именно персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) становится основным возбудителем РШМ. Среди более чем 100 известных типов ВПЧ выделяются те, которые относятся к группе высокого риска из-за их онкогенного потенциала [48]. Примечательно, что ВПЧ 16-го типа ответственен примерно за 55–60% случаев РШМ, при этом ВПЧ 18-го типа занимает второе место по канцерогенности в этом контексте [49]. В сложной сети развития РШМ наблюдается сверхэкспрессия нескольких молекул, включая фосфатидилинозитол-3-киназу, EGFR, β -катенин, ERK и антиапоптотические факторы, такие как Bcl-2. Каждый из этих элементов представляет собой потенциальную мишень для терапевтических вмешательств [50].

В настоящее время множество исследований посвящено роли циркулярных РНК и их потенциальным механизмам при РШМ. Эти исследования показали, что циркуРНК играют разнообразную роль в прогрессировании опухолей шейки матки, при этом губка миРНК становится особенно важным механизмом. В этом всеобъемлющем обзоре мы представляем углубленное исследование некоторых из этих исследований, проведенных на сегодняшний день, проливающих свет на сложные механизмы, посредством которых циркуРНК способствуют развитию рака шейки матки. В недавнем исследовании тканевой РШМ ученые использовали микроматричный анализ для тщательного изучения экспрессии циркуРНК. Их результаты выявили 45 дифференциально экспрессируемых циркуРНК, причем *has_circ-0018289* оказалась наиболее заметно активизируемой. Это исследование представило убедительные доказательства того, что истощение *has_circ-0018289* приводит к ингибированию пролиферации, инвазии и миграции опухолевых клеток. Более того, было обнаружено, что *has_circ-0018289* действует как губка микроРНК, напрямую взаимодействуя с микроРНК-497 [51].

Другие ученые приступили к исследованию механизма действия другой циркуРНК, *circSMARCA5* (также известной как *has_circ_0001445*), в контексте прогрессирования РШМ [52]. Их тщательное исследование показало, что экспрессия *circSMARCA5* подавляется в клетках РШМ, а ее увеличение приводит к подавлению пролиферации, инвазии, миграции опухолевых клеток и индукции остановки клеточного цикла. Более того, было выяснено, что *circSMARCA5* участвует в сложном взаимодействии с миРНК-620, что приводит к снижению экспрессии миРНК-620. Это новаторское

исследование предполагает, что circSMARCA5 может служить многообещающим терапевтическим центром при РШМ, регулируя экспрессию микроРНК-620. Еще одна циркулярная РНК, которая занимает центральное место в прогрессировании РШМ, — has_circ_0023404. Выяснилось, что эта циркулярная РНК заметно сверхэкспрессируется в клетках РШМ по сравнению с нормальными клетками. Повышение регуляции has_circ_0023404 было тесно связано с плохим прогнозом у пациентов с РШМ. Интересно, что подавление has_circ_0023404 оказало глубокое влияние, заметно подавляя пролиферацию, препятствуя развитию клеточного цикла, а также препятствуя миграции и сокращая метастазирование клеток РШМ. Ключ к его влиянию лежит в его роли губки микроРНК-136, приводящей к повышенной экспрессии TFSP2 и последующей активации сигнального пути YAP, которая в итоге приводит к стимуляции развития РШМ [53].

Относительно недавнее исследование было посвящено моделям экспрессии и механизмам действия has_circ_0000263 при РШМ. Тщательное исследование выявило тот факт, что has_circ_0000263 демонстрирует активацию при РШМ и служит губкой микроРНК-150-5p. Было обнаружено, что has_circ_0000263 оказывает влияние на экспрессию гена p53. Соответственно, нокадаун has_circ_0000263 привел к резкому ингибированию роста и миграции клеток [54]. CircRNA-000284 — еще один участник запутанного процесса прогрессирования РШМ. Эта циркулярная РНК оказалась мощным супрессором клеточной пролиферации, инвазии и индуктором остановки клеточного цикла в фазе G0/G1. Образ действия circRNA-000284 зависит от ее способности действовать как губка микроРНК-506, что играет ключевую роль в сложном механизме, с помощью которого она напрямую воздействует на Snail-2, тем самым останавливая прогрессирование рака.

Перспективы подавления circRNA-000284 в качестве терапевтической стратегии в лечении РШМ являются многообещающими [55]. Lu и соавт. предприняли попытку выяснить роль circRNA8924 в контексте РШМ [56]. Их исчерпывающее исследование принесло свои плоды, выявив сверхэкспрессию circRNA8924 в опухолях шейки матки по сравнению с нормальными тканями. Примечательно, что была обнаружена корреляция между уровнями экспрессии circRNA8924 и размером опухоли и инвазией. Было обнаружено, что circRNA8924 оказывает значительное влияние, способствуя пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток шейки матки. Это исследование открывает новые перспективы, в которых circRNA8924 потенциально может служить как диагностическим биомаркером, так и интересной терапевтической мишенью в области РШМ.

Биоинформатический анализ, мощный инструмент в современном научном арсенале, указал путь к has_circRNA_101996, которая играет решающую роль в развитии РШМ. Эта циркулярная РНК представляет собой объект, сверхэкспрессируемый в клетках РШМ, и имеет положительную связь с важнейшими клиническими

параметрами, такими как стадия рака, размер опухоли и метастазирование в лимфатические узлы. Примечательно, что has_circRNA_101996 заняла свое место в центре внимания как губка микроРНК-8075, которая, в свою очередь, нацелена на TPX2 в опухолях шейки матки. Данное исследование показывает, что circRNA_101996 управляет подавлением микроРНК-8075 и TPX2, что приводит к процессу, который в итоге способствует развитию РШМ [57].

Circ-ATP8A2, еще одна циркулярная РНК, оказывается в центре внимания, демонстрируя усиление активности в клетках РШМ. Недавние исследования раскрыли роль circ-ATP8A2 как губки для микроРНК-433. В качестве губки микроРНК-433 она действует путем ингибирования посттранскрипционной экспрессии EGFR, тем самым создавая основу для неуклонного прогрессирования РШМ [58]. А еще есть circ_0067934, циркулярная РНК, которая лишь недавно была обнаружена. Эта циркулярная РНК заявила о своем присутствии, присоединившись к поздним стадиям РШМ, метастамам в лимфатические узлы с плохим прогнозом для пациентов с РШМ. Примечательно, что подавление circ_0067934 оказалось мощным инструментом, приводящим к ингибированию пролиферации, инвазии и эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в раковых клетках. Эта недавно открытая циркулярная РНК, идентифицированная как губка микроРНК-545, выступает в роли привратника, подавляющего развитие РШМ. Таким образом, подавление circ_0067934 становится заманчивой перспективой, которая потенциально может принести терапевтические преимущества при лечении РШМ [59].

В отчете Мао и др. circEIF4G2 значительно активируется в клетках РШМ [60]. Ее отсутствие приводит к подавлению различных злокачественных свойств, проявляемых клетками РШМ. Открывая еще один уровень сложности, circEIF4G2 представляет собой губку микроРНК-218, в которой микроРНК-218 способна воздействовать на экспрессию HOXA1. Этот процесс позиционирует circEIF4G2 как циркулярную РНК, управляющую прогрессированием РШМ через ось микроРНК-218/HOXA1.

Таким образом, эти результаты подчеркивают ключевую роль, которую играют циркулярные РНК в сложной ситуации развития РШМ. Эти циркулярные РНК с их многогранными механизмами не только дают представление о молекулярных тонкостях заболевания, но также служат многообещающими кандидатами для диагностики и потенциального терапевтического вмешательства в поисках эффективной борьбы с РШМ. Эта растущая область исследований обещает раскрыть дополнительные уровни сложности молекулярных механизмов, лежащих в основе РШМ, давая надежду на улучшение результатов и повышение качества жизни людей, борющихся с этим грозным заболеванием.

ОБСУЖДЕНИЕ, МНЕНИЕ АВТОРОВ

Потенциальная синергия между микроРНК и циркулярными РНК представляет собой многообещающее направление в области эпигенетики. Крайне важно

подчеркнуть необходимость дополнительных экспериментов не только в контексте РШМ, но и в отношении различных типов рака. Эти эксперименты необходимы для выяснения различных и совместных ролей, которые играют эти два типа некодирующих РНК. Результаты таких исследований могут внести существенный вклад в предстоящие исследования. В настоящее время растет энтузиазм по поводу продвижения технологий наноносителей, предназначенных для совместной доставки как малых молекул, так и генов для борьбы с раком. Генная терапия, включающая малые интерферирующие РНК (миРНК) и микроРНК, стала инновационной стратегией, способной улучшить существующие методы лечения рака [61].

Недавние исследования предоставили убедительные доказательства эффективности совместной доставки миРНК, нацеленной на ген IL17RB, вместе с химиотерапевтическим агентом доксорубицином (DOX) с использованием наночастиц в контексте лечения рака молочной железы. Этот подход демонстрирует заметное снижение относительных уровней экспрессии генов NF- κ B и Vcl-2, что сопровождается индукцией апоптоза и ингибированием миграции в клетках рака молочной железы [62]. Более того, в области РШМ наночастицы, наполненные золото-урсоловой кислотой, были исследованы как потенциальные терапевтические средства, использующие способность урсоловой кислоты модулировать клеточные процессы и повышенное поглощение наночастиц [63]. Эти исследования убедительно свидетельствуют о том, что системы совместной доставки, опосредованные наночастицами, имеют огромные перспективы в лечении РШМ, распространяясь на широкий спектр терапевтических молекул, включая циркРНК [64]. Это направление исследований заслуживает серьезного внимания.

Недавнее появление технологий редактирования генома открыло новую эру, когда последовательностью человеческого генома можно будет точно манипулировать в терапевтических целях. Эта преобразующая способность включает в себя коррекцию мутаций, вызывающих заболевания, целенаправленное добавление терапевтических генов в определенные геномные локусы и избирательное удаление вредных генов или геномных последовательностей. Примечательно, что технология CRISPR/Cas9 продемонстрировала замечательный потенциал в исправлении или деактивации мутаций на животных моделях, страдающих моногенными заболеваниями человека [65].

В области терапии РШМ генная терапия изучалась и применялась. В частности, такие гены, как лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL), и/или эндостатин, были эффективно доставлены с использованием наночастиц для лечения РШМ [66]. Этот подход демонстрирует значительный потенциал в качестве идеального кандидата для терапии доставки генов рака *in vivo*. Учитывая центральную роль, которую циркРНК играют в онкогенезе РШМ, можно предположить, что генная терапия, нацеленная на определенные геномные локусы, связанные с циркРНК,

может стать инновационным терапевтическим подходом к РШМ. Однако крайне важно признать, что эта гипотеза основана на существующих исследованиях и подчеркивает необходимость дальнейших исследований для углубления в эту зарождающуюся область.

Недавние исследования привлекли внимание к экзосомам — небольшим внеклеточным пузырькам размером от 30 до 100 нм. Экзосомы характеризуются липидным бислоем и четко выраженной сферической морфологией и играют ключевую роль в транспорте межклеточного материала и коммуникации между проксимальными и удаленными клетками [67]. Интересно, что исследования выявили обилие экзосом в образцах цервикально-влагалищного лаважа, полученных от женщин, страдающих РШМ [68]. Более того, более глубокие исследования экзосом выявили их обогащение длнРНК, происходящими из клеток РШМ. Это обогащение подчеркивается заметной экспрессией длнРНК, таких как HOTAIR, MALAT1 и MEG3, в экзосомах, полученных из образцов цервикально-влагалищного лаважа при РШМ [69]. Кроме того, специфическое обогащение миРНК-221–3р было отмечено в экзосомах, секретируемых клетками плоскоклеточного РШМ. В этом контексте было показано, что миРНК-221–3р облегчает миграцию и образование трубочек лимфатических эндотелиальных клеток человека, тем самым способствуя лимфангиогенезу и метастазированию в лимфатические узлы [70]. Что касается циркРНК, то их особенно много в экзосомах, и часто они превосходят по количеству свои клеточные аналоги. Это предполагает активный клеточный механизм упаковки циркРНК в экзосомы, подчеркивая их роль в межклеточной коммуникации [71].

Было обнаружено, что опосредованная экзосомами доставка циркРНК играет важную роль в облегчении межклеточной коммуникации в различных контекстах рака [72]. Например, циркРНК, присутствующие в экзосомах плазмы, продемонстрировали уникальные паттерны экспрессии при раке желудка, активно участвуя в потемнении белой жировой ткани путем активации PRDM16 и подавления миРНК-133 [73]. Следовательно, можно предположить, что внеклеточные циркРНК, транспортируемые через экзосомы при РШМ, обладают потенциалом модулировать специфические функции в клетках-реципиентах, влияя на родственные миРНК, тем самым организуя регуляцию прогрессирования РШМ.

Однако необходимо отметить, что подобных экспериментов в этой области мало, что требует дальнейших исследовательских усилий для углубления нашего понимания этой многообещающей области. Таким образом, сложное взаимодействие между миРНК, циркРНК и различными молекулярными механизмами открывает огромные перспективы в области исследований рака, особенно в контексте РШМ. Крайне важно провести дополнительные эксперименты, охватывающие РШМ и различные другие типы рака, чтобы раскрыть точную роль этих некодирующих РНК. Кроме того, тщательного изучения требуют использование наночастиц

для совместной доставки терапевтических агентов и потенциал генной терапии, особенно воздействие на локусы генов, связанные с циркРНК. Также роль экзосом в транспорте циркРНК и их влияние на межклеточную коммуникацию при РШМ требуют дальнейшего изучения. Эти разнообразные направления исследований могут улучшить наше понимание биологии рака и проложить путь к инновационным терапевтическим стратегиям, которые обещают будущее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РШМ продолжает представлять значительную и постоянную угрозу здоровью женщин из-за высокого уровня заболеваемости. Это подчеркивает острую необходимость активизации исследовательских усилий и сосредоточения внимания на этой актуальной проблеме. Интересно, что циркРНК оказались многообещающими молекулами в контексте РШМ. Они обладают особым потенциалом в качестве биомаркеров, способных значительно повысить точность диагностики и прогностических оценок. Например, сверхэкспрессия специфической циркРНК *hsa_circ_0023404* связана со сверхактивацией пути YAP, который играет решающую роль в иницировании и прогрессировании РШМ [53]. Тем не менее это открытие поднимает вопросы, заставляющие задуматься: подвергаются ли циркРНК сложной регуляции с помощью множественных миРНК, тем самым оказывая многогранное влияние на экспрессию последующих генов? Как взаимодействие и перекрестные помехи влияют на экспрессию циркРНК во время развития РШМ? Будущие исследования призваны пролить свет на тонкости этих процессов.

Крайне важно подчеркнуть, что, хотя расшифровка механистической роли циркРНК имеет решающее значение, эквивалентный акцент должен быть сделан на выяснении их клинического значения в контексте РШМ. Благодаря постоянному развитию технологий секвенирования нового поколения и микрочипов наше понимание загадочной роли, которую играют циркРНК при РШМ, а также при различных других заболеваниях, постепенно расширяется. В клинической практике специалисты постепенно приближаются к более глубокому пониманию того, как стратегически манипулировать циркРНК для терапевтических вмешательств против целого ряда заболеваний. Следовательно, постоянный и бдительный мониторинг событий в этой области является обязательным, поскольку он обещает не только расширить наши научные знания, но и повысить нашу способность эффективно контролировать и лечить РШМ.

ЦиркРНК, которые когда-то упускались из виду и недооценивались, теперь по праву заняли свою позицию выдающегося и заслуживающего внимания семейства некодирующих РНК. Появление передовых методов секвенирования и сложных инструментов биоинформатики выявило обширный репертуар циркРНК в клетках человека, охватывающий различные патологические состояния, причем особый интерес представляет рак. РШМ как распространенное злокачественное

заболевание среди женщин не ускользнул от пристального внимания исследований циркРНК. Эти исследовательские усилия выявили существенные различия в профилях экспрессии циркРНК между клетками РШМ и их нормальными аналогами, что убедительно свидетельствует о том, что эти циркРНК играют ключевую биологическую роль в этом неопластическом заболевании.

Одним из преобладающих механизмов, посредством которых циркРНК оказывают свое влияние на РШМ, является процесс губки микроРНК. Множественные микроРНК вовлечены в прогрессирование РШМ, а циркРНК сложным образом модулируют это прогрессирование, взаимодействуя и регулируя активность этих микроРНК. Крайне важно признать, что, хотя циркРНК демонстрируют огромные перспективы в диагностике и лечении РШМ, точные механизмы, управляющие их действием, остаются не полностью понятными.

В заключение можно сказать, что циркРНК представляют собой захватывающий и многообещающий рубеж в диагностике и лечении РШМ, открывая новые пути и возможности для значительного улучшения результатов лечения пациентов. Их многогранная роль в лечении РШМ, как механистическая, так и клиническая, подчеркивает важность продолжения исследований в этой динамичной области.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Pimple S.A., Mishra G.A. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva Ginecol.* 2019;71(4):313–20. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1
- 2 Perkins R.B., Wentzensen N., Guido R.S., Schiffman M. Cervical cancer screening: a review. *JAMA.* 2023;330(6):547–58. DOI: 10.1001/jama.2023.13174
- 3 Aballéa S., Beck E., Cheng X., Demarteau N., Li X., Ma F., et al. Risk factors for cervical cancer in women in China: A meta-model. *Womens Health (Lond).* 2020;16:1745506520940875. DOI: 10.1177/1745506520940875
- 4 Kumar L., Harish P., Malik P.S., Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(2):120–8. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2018.01.016
- 5 Kumar L., Upadhyay A., Jayaraj A.S. Chemotherapy and immune check point inhibitors in the management of cervical cancer. *Curr Probl Cancer.* 2022 Dec;46(6):100900. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2022.100900.
- 6 Buskwofie A., David-West G., Clare C.A. A review of cervical cancer: incidence and disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020;12(2):229–32. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002
- 7 Toden S., Zumwalt T.J., Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1875(1):188491. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188491
- 8 Gareev I., Gileva Y., Dzidzaria A., Beylerli O., Pavlov V., Agaverdiev M., et al. Long non-coding RNAs in oncology. *Noncoding RNA Res.* 2021;6(3):139–45. DOI: 10.1016/j.ncrna.2021.08.001
- 9 Li B., Li Y., Hu L., Liu Y., Zhou Q., Wang M., et al. Role of circular RNAs in the pathogenesis of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(4):572–83. DOI: 10.1007/s12265-019-09912-2

- 10 Li Y., Gao X., Yang C., Yan H., Li C. CircRNA hsa_circ_0018289 exerts an oncogenic role in cervical cancer progression through miR-1294/ICMT axis. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24348. DOI: 10.1002/jcla.24348
- 11 Ma H.B., Yao Y.N., Yu J.J., Chen X.X., Li H.F. Extensive profiling of circular RNAs and the potential regulatory role of circRNA-000284 in cell proliferation and invasion of cervical cancer via sponging miR-506. *Am J Transl Res.* 2018;10(2):592–604. PMID: 29511454
- 12 Zhou W.Y., Cai Z.R., Liu J., Wang D.S., Ju H.Q., Xu R.H. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer.* 2020;19(1):172. DOI: 10.1186/s12943-020-01286-3
- 13 Liang D., Wilusz J.E. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production. *Genes Dev.* 2014;28(20):2233–47. DOI: 10.1101/gad.251926.114
- 14 Chen C.K., Cheng R., Demeter J., Chen J., Weingarten-Gabbay S., Jiang L., et al. Structured elements drive extensive circular RNA translation. *Mol Cell.* 2021;81(20):4300–18.e13. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.07.042
- 15 Misir S., Wu N., Yang B.B. Specific expression and functions of circular RNAs. *Cell Death Differ.* 2022;29(3):481–91. DOI: 10.1038/s41418-022-00948-7
- 16 Kristensen L.S., Andersen M.S., Stagsted L.V.W., Ebbesen K.K., Hansen T.B., Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019;20(11):675–91. DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7
- 17 Kristensen L.S., Jakobsen T., Hager H., Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(3):188–206. DOI: 10.1038/s41571-021-00585-y
- 18 Li F., Yang Q., He A.T., Yang B.B. Circular RNAs in cancer: Limitations in functional studies and diagnostic potential. *Semin Cancer Biol.* 2021;75:49–61. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.002
- 19 Beilerli A., Gareev I., Beylerli O., Yang G., Pavlov V., Aliev G., et al. Circular RNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;83:242–52. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.026
- 20 Zang J., Lu D., Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: An important part of circRNA maintenance and function. *J Neurosci Res.* 2020;98(1):87–97. DOI: 10.1002/jnr.24356
- 21 Qu S., Yang X., Li X., Wang J., Gao Y., Shang R., et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett.* 2015;365(2):141–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.003
- 22 Rogalska M.E., Vivori C., Valcárcel J. Regulation of pre-mRNA splicing: roles in physiology and disease, and therapeutic prospects. *Nat Rev Genet.* 2023;24(4):251–69. DOI: 10.1038/s41576-022-00556-8
- 23 Zheng S., Gu T., Bao X., Sun J., Zhao J., Zhang T., et al. Circular RNA hsa_circ_0014243 may serve as a diagnostic biomarker for essential hypertension. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1728–36. DOI: 10.3892/etm.2018.7107
- 24 Ye Y.L., Yin J., Hu T., Zhang L.P., Wu L.Y., Pang Z. Increased circulating circular RNA_103516 is a novel biomarker for inflammatory bowel disease in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2019;25(41):6273–88. DOI: 10.3748/wjg.v25.i41.6273
- 25 Lei M., Zheng G., Ning Q., Zheng J., Dong D. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer.* 2020;19(1):30. DOI: 10.1186/s12943-020-1135-7
- 26 Chen L., Shan G. CircRNA in cancer: Fundamental mechanism and clinical potential. *Cancer Lett.* 2021;505:49–57. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.02.004
- 27 Fasolo F., Di Gregoli K., Maegdefessel L., Johnson J.L. Non-coding RNAs in cardiovascular cell biology and atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2019;115(12):1732–56. DOI: 10.1093/cvr/cvz203
- 28 Beilerli A., Begliarzade S., Sufianov A., Ilyasova T., Liang Y., Beylerli O. Circulating circS-7 as a potential non-invasive biomarker for epithelial ovarian cancer: An investigative study. *Noncoding RNA Res.* 2022;7(3):197–204. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.07.004
- 29 Hao Z., Yang J., Wang C., Li Y., Zhang Y., Dong X., et al. MicroRNA-7 inhibits metastasis and invasion through targeting focal adhesion kinase in cervical cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):480–7. PMID: 25785020
- 30 Zhou X., Chen J., Tang W. The molecular mechanism of HOTAIR in tumorigenesis, metastasis, and drug resistance. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014;46(12):1011–5. DOI: 10.1093/abbs/gmu104
- 31 Suto T., Yokobori T., Yajima R., Morita H., Fujii T., Yamaguchi S., et al. MicroRNA-7 expression in colorectal cancer is associated with poor prognosis and regulates cetuximab sensitivity via EGFR regulation. *Carcinogenesis.* 2015;36(3):338–45. DOI: 10.1093/carcin/bgu242
- 32 Li Y., Zheng F., Xiao X., Xie F., Tao D., Huang C., et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells. *EMBO Rep.* 2022;23(11):e56102. DOI: 10.15252/embr.202256102
- 33 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 Cancer.* 2018;9(10):1856–62. DOI: 10.7150/jca.24619
- 34 Chen X., Mao R., Su W., Yang X., Geng Q., Guo C., et al. Circular RNA circHIPK3 modulates autophagy via MIR124-3p-STAT3-PRKAA/AMPKa signaling in STK11 mutant lung cancer. *Autophagy.* 2020;16(4):659–71. DOI: 10.1080/15548627.2019.1634945
- 35 Wen J., Liao J., Liang J., Chen X.P., Zhang B., Chu L. Circular RNA HIPK3: A Key Circular RNA in a Variety of Human Cancers. *Front Oncol.* 2020;10:773. DOI: 10.3389/fonc.2020.00773
- 36 Shen Z., Zhou L., Zhang C., Xu J. Reduction of circular RNA Foxo3 promotes prostate cancer progression and chemoresistance to docetaxel. *Cancer Lett.* 2020;468:88–101. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.006
- 37 Yang T., Li Y., Zhao F., Zhou L., Jia R. Circular RNA Foxo3: a promising cancer-associated biomarker. *Front Genet.* 2021;12:652995. DOI: 10.3389/fgene.2021.652995
- 38 Yu T., Wang Y., Fan Y., Fang N., Wang T., Xu T., et al. CircRNAs in cancer metabolism: a review. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):90. DOI: 10.1186/s13045-019-0776-8
- 39 Wang J., Zhu S., Meng N., He Y., Lu R., Yan G.R. ncRNA-Encoded peptides or proteins and cancer. *Mol Ther.* 2019;27(10):1718–25. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.09.001
- 40 Bose R., Ain R. Regulation of transcription by circular RNAs. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1087:81–94. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1_7
- 41 Li L., Li W., Chen N., Zhao H., Xu G., Zhao Y., et al. FLI1 exonic circular RNAs as a novel oncogenic driver to promote tumor metastasis in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(4):1302–17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1447
- 42 Wilson J.E., Pestova T.V., Hellen C.U., Sarnow P. Initiation of protein synthesis from the A site of the ribosome. *Cell.* 2000;102(4):511–20. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00055-6
- 43 Greco S., Cardinali B., Falcone G., Martelli F. Circular RNAs in muscle function and disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3454. DOI: 10.3390/ijms19113454
- 44 Zhang M., Huang N., Yang X., Luo J., Yan S., Xiao F., et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene.* 2018;37(13):1805–14. DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9
- 45 Begum S., Yiu A., Stebbing J., Castellano L. Novel tumour suppressive protein encoded by circular RNA, circ-SHPRH, in glioblastomas. *Oncogene.* 2018;37(30):4055–57. DOI: 10.1038/s41388-018-0230-3
- 46 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 47 Arbyn M., Ronco G., Anttila A., Meijer C.J., Poljak M., Ogilvie G., et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F88–99. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095
- 48 Ergüney K., Misirlioglu M., Firat P., Tuncer Z.S., Tuncer S., Yildiz I., et al. Detection and typing of human papilloma virus by polymerase chain reaction and hybridization assay in cervical samples with cytological abnormalities. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(2):273–82.
- 49 Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., Etzioni R., Flowers C.R., et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321–46. DOI: 10.3322/caac.21628
- 50 Bhattacharjee R., Das S.S., Biswal S.S., Nath A., Das D., Basu A., et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103675. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675
- 51 Li Z., Ruan Y., Zhang H., Shen Y., Li T., Xiao B. Tumor-suppressive circular RNAs: Mechanisms underlying their suppression of tumor occurrence and use as therapeutic targets. *Cancer Sci.* 2019;110(12):3630–8. DOI: 10.1111/cas.14211
- 52 Xue C., Wei J., Li M., Chen S., Zheng L., Zhan Y., et al. The emerging roles and clinical potential of circSMARCA5 in cancer. *Cells.* 2022;11(19):3074. DOI: 10.3390/cells11193074
- 53 Zhang J., Zhao X., Zhang J., Zheng X., Li F. Circular RNA hsa_circ_0023404 exerts an oncogenic role in cervical cancer through regulating miR-136/TFCP2/YAP pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(2):428–33. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.006
- 54 Yang W., Xie T. Hsa_circ_CSPPI/MiR-361-5p/ITGB1 regulates proliferation and migration of cervical cancer (CC) by modulating

- the PI3K-Akt signaling pathway. *Reprod Sci.* 2020;27(1):132–44. DOI: 10.1007/s43032-019-00008-5
- 55 Tornesello M.L., Faraonio R., Buonaguro L., Annunziata C., Starita N., Cerasuolo A., et al. The role of microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in cervical cancer. *Front Oncol.* 2020;10:150. DOI: 10.3389/fonc.2020.00150
- 56 Li M., Ren C.X., Zhang J.M., Xin X.Y., Hua T., Wang H.B., et al. The effects of miR-195-5p/MMP14 on proliferation and invasion of cervical carcinoma cells through TNF signaling pathway based on bioinformatics analysis of microarray profiling. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(4):1398–413. DOI: 10.1159/000494602
- 57 Xu Y.J., Yu H., Liu G.X. Hsa_circ_0031288/hsa-miR-139-3p/Bcl-6 regulatory feedback circuit influences the invasion and migration of cervical cancer HeLa cells. *J Cell Biochem.* 2020;121(10):4251–60. DOI: 10.1002/jcb.29650
- 58 Ma H., Tian T., Liu X., Xia M., Chen C., Mai L., et al. Upregulated circ_0005576 facilitates cervical cancer progression via the miR-153/KIF20A axis. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109311. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109311
- 59 Al-Hawary S.I.S., Asghar W., Amin A., Mustafa Y.F., Hjazi A., Almulla A.F., et al. Circ_0067934 as a novel therapeutic target in cancer: From mechanistic to clinical perspectives. *Pathol Res Pract.* 2023;245:154469. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154469
- 60 Lin E., Liu S., Xiang W., Zhang H., Xie C. CircEIF4G2 Promotes Tumorigenesis and Progression of Osteosarcoma by Sponging miR-218. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8386936. DOI: 10.1155/2020/8386936
- 61 Gandhi N.S., Tekade R.K., Chougule M.B. Nanocarrier mediated delivery of siRNA/miRNA in combination with chemotherapeutic agents for cancer therapy: current progress and advances. *J Control Release.* 2014;194:238–56. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.09.001
- 62 Sadreddini S., Safaralizadeh R., Baradaran B., Aghebati-Maleki L., Hosseinpour-Feizi M.A., Shanehbandi D., et al. Chitosan nanoparticles as a dual drug/siRNA delivery system for treatment of colorectal cancer. *Immunol Lett.* 2017;181:79–86. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.11.013
- 63 Yang Y.C., Cai J., Yin J., Zhang J., Wang K.L., Zhang Z.T. Heparin-functionalized Pluronic nanoparticles to enhance the antitumor efficacy of sorafenib in gastric cancers. *Carbohydr Polym.* 2016;136:782–90. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.09.023
- 64 Luo C.L., Liu Y.Q., Wang P., Song C.H., Wang K.J., Dai L.P., et al. The effect of quercetin nanoparticle on cervical cancer progression by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation via JAK2 suppression. *Biomed Pharmacother.* 2016;82:595–605. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.029
- 65 Men K., Duan X., He Z., Yang Y., Yao S., Wei Y. CRISPR/Cas9-mediated correction of human genetic disease. *Sci China Life Sci.* 2017;60(5):447–57. DOI: 10.1007/s11427-017-9032-4
- 66 Gampa S.C., Garimella S.V., Pandrangi S. Nano-TRAIL: a promising path to cancer therapy. *Cancer Drug Resist.* 2023;6(1):78–102. DOI: 10.20517/cdr.2022.82
- 67 Sufianov A., Begliarzade S., Beilerli A., Liang Y., Ilyasova T., Beylerli O. Circular RNAs as biomarkers for lung cancer. *Noncoding RNA Res.* 2022;8(1):83–8. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.11.002
- 68 Yao S., Yin Y., Jin G., Li D., Li M., Hu Y., et al. Exosome-mediated delivery of miR-204-5p inhibits tumor growth and chemoresistance. *Cancer Med.* 2020;9(16):5989–98. DOI: 10.1002/cam4.3248
- 69 Begliarzade S., Beilerli A., Sufianov A., Tamrazov R., Kudriashov V., Ilyasova T., et al. Long non-coding RNAs as promising biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer. *Noncoding RNA Res.* 2023;8(2):233–9. DOI: 10.1016/j.ncrna.2023.02.006
- 70 Li Y., Gao X., Huang Y., Zhu X., Chen Y., Xue L., et al. Tumor micro-environment promotes lymphatic metastasis of cervical cancer: its mechanisms and clinical implications. *Front Oncol.* 2023;13:1114042. DOI: 10.3389/fonc.2023.1114042
- 71 Sufianov A., Begliarzade S., Kudriashov V., Beilerli A., Ilyasova T., Liang Y., et al. The role of circular RNAs in the pathophysiology of oral squamous cell carcinoma. *Noncoding RNA Res.* 2022;8(1):109–14. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.11.004
- 72 Preußner C., Hung L.H., Schneider T., Schreiner S., Hardt M., Moebus A., et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1424473. DOI: 10.1080/20013078.2018
- 73 Guo X., Gao C., Yang D.H., Li S. Exosomal circular RNAs: A chief culprit in cancer chemotherapy resistance. *Drug Resist Updat.* 2023;67:100937. DOI: 10.1016/j.drug.2023.100937