

enigmatic RNAs

Circular RNAs (circRNAs)

are a widespread class of molecules

by Sebastian Memczak, Ulrike Ziebold and Nikolaus Rajewsky

Circular ribonucleic acids were long thought to be sporadic, exotic types of RNA whose function in higher organisms was unknown so far. However, high-throughput analyses have recently cast light on these circular RNAs (circRNAs). The studies show that circRNAs are a surprisingly large and widespread class of RNA molecules. Their frequency, tissue-specific expression and in particular their extraordinary stability make them attractive for basic and applied medical research. Analysis of the expression and biogenesis of circRNAs also holds the promise of new insights into the general control of splicing and RNA-RNA as well as RNA-protein interactions. The possible molecular and physiological functions of circRNAs in humans are still largely unexplored. In the future, circRNAs could play an important role in diagnosis and research into the cause of diseases. The research team around Nikolaus Rajewsky, is tackling this complex subject at the Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB), which is funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

The RNA universe is far from being fully explored, and similar to the many unknowns in the depths of space, the microcosm of human cells is likely to contain more varieties of RNA with new, unknown forms and functions just waiting to be discovered.

Scientists have recently described a large number of RNA molecules that are distinct from well-known RNAs such as messenger RNAs (mRNA) which are templates for protein production, or tRNAs, which are involved in protein biosynthesis. These distinct regulatory RNAs include short micro-RNAs (miRNAs) that control translation of proteins through partial base complementarity to mRNAs and as another example the so far poorly understood long non-coding RNAs (lncRNAs).

Circular RNAs step into the spotlight

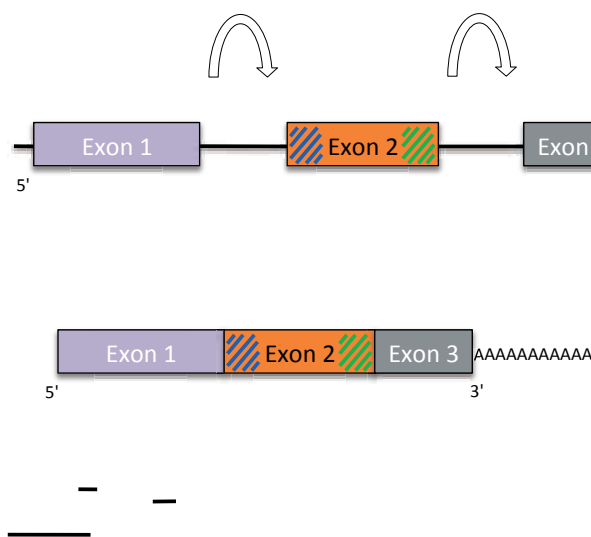
Last year, several laboratories published exciting reports that shed light on yet another class of non-canonical RNAs: the largely unknown circular RNAs. The studies uncovered that circRNAs are indeed a new large class of biomolecules, but also revealed possible functional mechanisms of these molecules. CircRNAs, unlike mRNAs or tRNAs, are not expressed as linear molecules with defined ends, but as circularised molecules, i.e. RNA rings (Danan *et al.*, 2012; Hansen *et al.*, 2013; 2011; Memczak *et al.*, 2013; Salzman *et al.*, 2012).

Systematic discovery and description of circRNAs has been made possible by new protocols in bioinformatic analysis of RNA sequencing data. These methods take advantage of the fact that circRNAs contain nucleotide sequences that are not present in other RNAs. RNA strands are synthesized from a DNA template by RNA polymerases. Generally RNA introns are removed from primary transcripts by the activity of a complex splicing machinery and the remaining sequences (exons) are joined together in consecutive order. In the case of circRNAs, specific parts of a RNA are back-spliced to themselves by largely unknown mechanisms. This “head-to-tail” splicing results in a covalently closed circular RNA. The circularised molecule contains a unique nucleotide sequence that is a fusion of an upstream sequence with a sequence that was transcribed from a distant downstream DNA region (see Fig. 1). It is these areas of fused RNA sequences that can be traced in sequencing data and that specifically indicate circRNAs (Danan *et al.*, 2012; Salzman *et al.*, 2012).

Until recently these RNA stretches were simply overlooked in sequence analysis, or neglected because they cannot be directly “mapped” onto the genome. However, the research team around Nikolaus Rajewsky made use of them. Using a bioinformatic protocol on large transcriptome datasets, the fused sequences can be detected and serve as specific indicators for

A

Linear splicing



B

Circular splicing

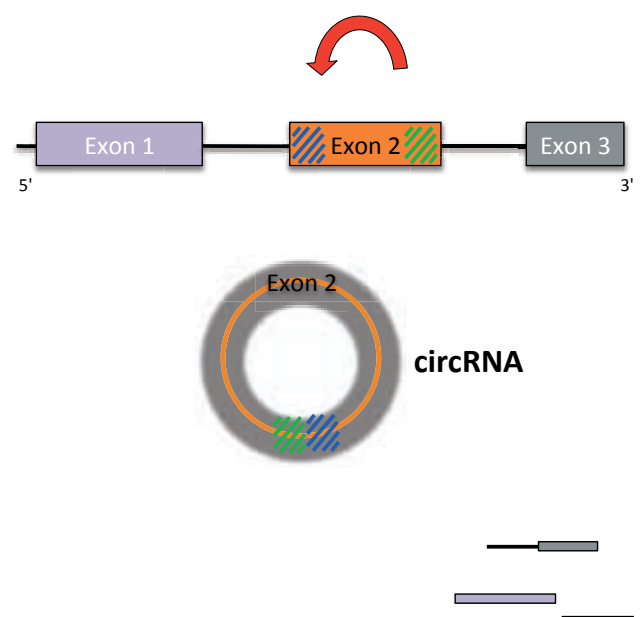


Figure 1:

- A)** In a complex splicing reaction, the exons of a primary RNA transcript are linked consecutively and the intervening introns are degraded. The resulting product is a linear molecule that serves, for example, as a template for protein synthesis.
- B)** In some cases, exons are back-spliced: the end of one or more exons (shaded in blue) is linked to the start of an exon (shaded in green). The resulting RNA is circular and has a characteristic sequence (green-blue) that does not occur in linear RNAs and can be detected in sequencing data. The remaining RNA fragments are (most probably) degraded. The function of circular RNAs in humans is still largely unknown. (Source: S. Memczak).

circRNAs. A number of molecular biology methods are then combined and applied to selectively distinguish between circRNA and linear RNA. These methods are very important to characterize circRNAs, since the linear and circular forms of RNA coexist in a cell. Both bioinformatics and biochemical methods are now available for characterising individual circRNAs in more detail and elucidating their function.

Two pioneering studies on the characterization of circular RNAs were published simultaneously in 2013 in *Nature*: Hansen *et al.* by the laboratory of Jørgen Kjems at Aarhus University in Denmark, and Memczak *et al.* by the research team around Nikolaus Rajewsky of the Berlin Institute for Medical Systems Biology in collaboration with colleagues from the Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in Berlin-Buch (Hansen *et al.*, 2013; Memczak *et al.*, 2013). The interdisciplinary Berlin study was conducted, amongst others, by the wet lab team Francesca Torti and Sebastian Memczak along with bioinformaticians Antigoni Elefsinioti and Marvin Jens. In both articles the researchers characterised individual circRNAs that can function as antagonists to small, regulatory miRNAs. The circular RNAs examined can bind many copies of certain miRNAs, thereby

reducing their free concentrations. This novel circRNA function was investigated in a zebrafish model in collaboration with the research team of Ferdinand le Noble at the MDC.

circRNAs are still largely unexplored biomolecules

In addition to analysing individual circular RNAs, the Rajewsky laboratory used computational analyses to describe thousands of these molecules in different organisms: in human and mouse cells and in different development stages of the worm *C. elegans* (Memczak *et al.*, 2013). The researchers found that many circRNAs are differentially expressed in various cell types and several stages of animal development. This specific expression makes circRNAs interesting. In order to better describe and catalogue this new class of RNA molecules, scientists in Rajewsky's laboratory developed a freely accessible database (www.circbase.org, manuscript under revision). The database contains information on circular RNAs themselves as well as computational tools for detecting circRNAs. Many years' experience have shown that such databases are essential for making the variety and depth of genome-wide datasets widely comprehensible, accessible and eventually usable. The "circbase" provides a platform that biomedical research groups can use for disease-relevant questions.



Figure 2: The circRNA team (left to right)

Janna Krüger (postdoc with Ferdinand le Noble), and from the laboratory of Nikolaus Rajewsky: Francesca Torti (PhD student, wet laboratory), Antigoni Elefsinioti (former postdoc, bioinformatics), Sebastian Memczak (PhD student, wet laboratory), Marvin Jens (postdoc, bioinformatics) (Photo: Maimona Id.).

The large number of circRNAs that has been detected until now as well as their biochemical heterogeneity indicate that binding of miRNAs is just one of many possible functions. One prominent characteristic differentiates circRNAs from all other known RNA molecules – their longevity. Since many RNA degradation mechanisms attack the molecule ends, the circular RNAs evade this degradation and are therefore significantly more stable than related molecules. This observation indicates that circRNAs could be used for intracellular transport or serve as a reservoir for RNAs or proteins. These potential functions are part of the ongoing research in the laboratory of Nikolaus Rajewsky.

The Aarhus and Berlin publications triggered numerous international commentaries and review articles (Hentze and Preiss, 2013; Kosik, 2013; Taulli *et al.*, 2013; Toit, 2013; Wilusz and Sharp, 2013).

Recently, other laboratories have also described thousands of circRNAs in various cells and collected data that suggest that the transcription of DNA can be regulated by certain intronic circRNAs (Jeck *et al.*, 2013; Salzman *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013).

However, the research of circRNAs is still in its very early stages. As yet, it is unclear whether, or how many, circRNAs have functions on their own. It is also conceivable that the production of “normal” linear molecules is regulated by circRNA biogenesis. The unusual stability of circRNAs also suggests that in the future they could possibly be used as biomarkers in medical diagnostics or even as therapeutic agents (Bak *et al.*, 2013).

References:

Bak, R.O., Hollensen, A.K., and Mikkelsen, J.G. (2013). Managing MicroRNAs with Vector-Encoded Decoy-Type Inhibitors. *Molecular Therapy* 21, 1478–1485.

Danan, M., Schwartz, S., Edelheit, S., and Sorek, R. (2012). Transcriptome-wide discovery of circular RNAs in Archaea. *Nucleic Acids Res.* 40, 3131–3142.

Hansen, T.B., Jensen, T.I., Clausen, B.H., Bramsen, J.B., Finsen, B., Damgaard, C.K., and Kjems, J. (2013). Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 495, 384–388.

Hansen, T.B., Wiklund, E.D., Bramsen, J.B., Villadsen, S.B., Statham, A.L., Clark, S.J., and Kjems, J.O.R. (2011). miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *Embo J.* 30, 4414–4422.

Hentze, M.W., and Preiss, T. (2013). Circular RNAs: splicing's enigma variations. *Embo J.* 32, 923–925.

Jeck, W.R., Sorrentino, J.A., Wang, K., Slevin, M.K., Burd, C.E., Liu, J., Marzluff, W.F., and Sharpless, N.E. (2013). Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *Rna* 19, 141–157.

Kosik, K.S. (2013). Circles reshape the RNA world. *Nature* 1–2.

Memczak, S., Jens, M., Elefsinioti, A., Torti, F., Krueger, J., Rybak, A., Maier, L., Mackowiak, S.D., Gregersen, L.H., Munschauer, M., *et al.* (2013). Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 495, 333–338.

Salzman, J., Chen, R.E., Olsen, M.N., Wang, P.L., and Brown, P.O. (2013). Cell-Type Specific Features of Circular RNA Expression. *PLoS Genetics* 9, e1003777.

Salzman, J., Gawad, C., Wang, P.L., Lacayo, N., and Brown, P.O. (2012). Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS ONE* 7, e30733.

Taulli, R., Loretelli, C., and Pandolfi, P.P. (2013). From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: a tale of cross-talk and competition. *Nature Structural & Molecular Biology* 20, 541–543.

Toit, Du, A. (2013). RESEARCH HIGHLIGHTS. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 195–195.

Wilusz, J.E., and Sharp, P.A. (2013). A Circuitous Route to Non-coding RNA. *Science* 340, 440–441.

Zhang, Y., Zhang, X.-O., Chen, T., Xiang, J.-F., Yin, Q.-F., Xing, Y.-H., Zhu, S., Yang, L., and Chen, L.-L. (2013). Circular Intronic Long Noncoding RNAs. *Molcel* 1–15.

Contact:

Sebastian Memczak

Systems Biology of Gene Regulatory Elements Research Group
Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB)
sebastian.memczak@mdc-berlin.de

Ulrike Ziebold

Systems Biology of Gene Regulatory Elements Research Group
Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB)
uziebold@mdc-berlin.de

Nikolaus Rajewsky

Head of Systems Biology of Gene Regulatory Elements Research Group
Scientific Director of the Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB)
rajewsky@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/rajewsky

<http://circbase.org>

rätselfhafte RNAs

Ringförmige RNAs (circRNAs)

sind eine weitverbreitete Molekülklasse

von Sebastian Memczak, Ulrike Ziebold und Nikolaus Rajewsky

Ringförmige Ribonukleinsäuren galten lange Zeit als vereinzelt auftretende RNA-Exoten, deren Funktion in höheren Organismen bisher unbekannt war. Erst kürzlich wurden jedoch durch Hochdurchsatz-Analysen diese zirkulären RNAs (circRNAs) neu beleuchtet. Diese Arbeiten zeigen, dass circRNAs eine überraschend große und weitverbreitete Klasse von RNA Molekülen darstellen. Ihre Häufigkeit, gewebespezifische Expression und insbesondere ihre außerordentliche Stabilität machen sie in Zukunft sowohl für die Grundlagenforschung, als auch für die angewandte medizinische Forschung attraktiv. Die Analyse der Expression und Entstehung von circRNAs verspricht dabei neue Einblicke in die allgemeine Kontrolle von Spleißreaktionen, sowie der Interaktion von RNAs untereinander und mit Proteinen. Die möglichen molekularen und physiologischen Funktionen von circRNAs im Menschen sind noch weitgehend unerforscht. In Zukunft könnten circRNAs eine wichtige Rolle in der Diagnose und Ursachenforschung von Krankheiten spielen. Aufgrund der Bedeutung dieses Themas stellt sich die Arbeitsgruppe um Nikolaus Rajewsky mit Hilfe des vom BMBF finanzierten Berliner Instituts für medizinische Systembiologie (BIMSB) diesem komplexen Thema.

Das RNA-Universum ist längst nicht zu Ende erforscht, und ebenso wie noch viel Unbekanntes in den Tiefen des Weltalls ruht, ist es auch sicher, dass noch mehr RNA-Varianten in neuen unbekannten Formen und Funktionen im Mikrokosmos menschlicher Zellen existieren und darauf warten, entdeckt zu werden.

In jüngerer Vergangenheit wurde eine Vielzahl von RNA Molekülen beschrieben, die im Gegensatz zu lange bekannten Klassikern wie der Boten-RNA (mRNA) oder der an der Proteinbiosynthese beteiligten tRNA gen-regulatorische Aufgaben in

der Zelle übernehmen. Zu diesen gehören unter anderem kurze mikro-RNAs (miRNAs), die durch partielle Basenkomplementarität an mRNAs binden und dadurch deren Übersetzung in Proteine steuern, sowie die bisher wenig verstandenen, langen nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs).

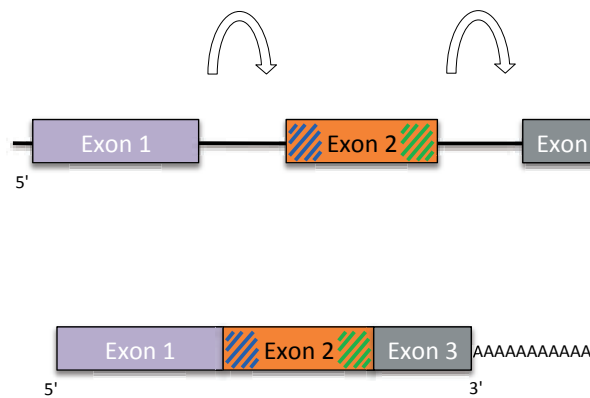
Zirkuläre RNAs rücken in den Fokus

Im letzten Jahr haben spannende Ergebnisse und Publikationen verschiedener Labore dazu beigetragen, die bisher weitgehend unbekannten zirkulären RNAs (circRNAs) nicht nur als neue Klasse von Biomolekülen zu identifizieren, sondern auch mögliche Funktionsmechanismen dieser Moleküle aufzudecken. CircRNAs sind im Gegensatz zu mRNAs oder tRNAs nicht etwa lineare Moleküle mit klar definierten Enden, sondern zirkularisierte Ribonukleinsäuremoleküle, also RNA-Ringe (Danan *et al.*, 2012; Hansen *et al.*, 2013; 2011; Memczak *et al.*, 2013; Salzman *et al.*, 2012).

Die Entdeckung und systematische Beschreibung von circRNAs ist durch neue Protokolle in der bioinformatischen Analyse von RNA-Sequenzierdaten möglich geworden. Dabei macht man sich zunutze, dass circRNAs Nukleotidsequenzen enthalten, die in anderen RNAs nicht vorkommen. Allgemein wird bei der Transkription ein RNA-Strang von einer DNA-Matrize durch RNA-Polymerasen synthetisiert. Durch eine komplexe Spleißreaktion werden normalerweise RNA-Introns aus diesem primären Transkript ausgeschnitten und die verbleibenden Abschnitte, Exons, aufeinanderfolgend zusammengefügt. Im Falle der circRNAs werden wahrscheinlich spezifische Abschnitte der RNA durch bisher noch weitgehend unbekannte Mechanismen mit sich selbst rück-gespleißt und dadurch zu einer kovalent geschlossenen circRNA verbunden. Das so zirkularisierte Molekül weist einen Bereich auf, der aus der Fusion eines Sequenzabschnitts mit einer ursprünglich in der DNA nachgelagerten („downstream“) gelegenen Sequenz besteht (siehe Abb. 1). Diese fusionierten Bereiche sind es, die in Sequenzierdaten aufgespürt werden können und spezifisch circRNAs anzeigen (Danan *et al.*, 2012; Salzman *et al.*, 2012).

A

lineares Spleißen



B

zirkuläres Spleißen

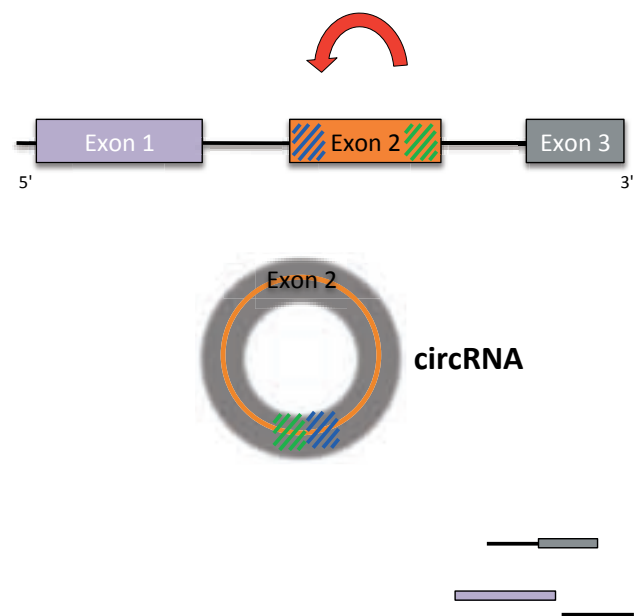


Abbildung 1:

- A)** In einer komplexen Spleißreaktion werden die Exons eines primären RNA-Transkripts nacheinander miteinander verbunden, die dazwischen liegenden Introns werden degradiert. Das entstehende Produkt ist ein lineares Molekül, das z. B. als Vorlage für die Synthese von Proteinen dient.
- B)** In einigen Fällen kommt es zum Rückspleißen von Exons: das Ende eines oder mehrerer Exons (blau schraffiert) wird mit dem Beginn eines Exons (grün schraffiert) verbunden. Die dadurch entstehende RNA ist ringförmig und weist eine charakteristische Sequenz auf (grün-blau) die in linearen RNAs nicht vorkommt und in Sequenzierdaten nachgewiesen werden kann. Die verbleibenden RNA Fragmente werden (höchstwahrscheinlich) abgebaut. Die Funktion zirkulärer RNAs im Menschen ist noch weitgehend unbekannt (Quelle: S. Memczak).

Bis dato wurden diese Abschnitte in Sequenzanalysen einfach übersehen oder verworfen, da sie nicht direkt auf das Genom „gemappt“ werden können. Die Gruppe um Nikolaus Rajewsky hingegen machte sie sich zunutze. Die fusionierten Sequenzabschnitte können mit Hilfe eines bioinformatischen Protokolls als spezifische Indikatoren für circRNAs in großen Transkriptomdatensätzen detektiert werden. Anschließend werden eine Reihe molekularbiologischer Methoden kombiniert und gezielt eingesetzt, um zwischen circRNA und linearer RNA unterscheiden zu können. Diese sind sehr wichtig für die Charakterisierung von circRNAs, da in vielen Fällen sowohl die lineare, als auch die zirkuläre Form der RNA in der Zelle koexistieren. Sowohl die bioinformatischen als auch die molekularbiologischen Methoden stehen jetzt zur Verfügung, um einzelne circRNAs näher zu charakterisieren und ihre Funktion aufzuklären.

Zwei wegweisende Arbeiten zur Charakterisierung von zirkulären RNAs wurden 2013 zeitgleich in Nature publiziert: Hansen *et al.* aus dem Labor von Jorgen Kjems an der Aarhus University in Dänemark und Memczak *et al.* von der Arbeitsgruppe um Nikolaus Rajewsky, Berlin Institute for Medical Systems Biology mit Kollegen vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch (Hansen *et al.*, 2013; Memczak *et al.*, 2013). Die interdisziplinäre Berliner Studie wurde dabei u. a. von dem

Nasslabor-Team Francesca Torti und Sebastian Memczak, sowie den Bioinformatikern Antigoni Elefsinioti und Marvin Jens erarbeitet. In beiden Artikeln wurden einzelne circRNAs charakterisiert, die als Antagonisten der kleinen, regulatorischen miRNAs fungieren können. Die untersuchten zirkulären RNAs können viele Kopien bestimmter miRNAs binden und dadurch deren freie Konzentration verringern. Diese neuartige circRNA Funktion wurde in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Ferdinand le Noble am MDC im Zebrafisch-Modell untersucht.

circRNAs sind noch weitgehend unerforschte Biomoleküle

Neben der Analyse einzelner zirkulärer RNAs wurden im Rajewsky-Labor mit Hilfe der Bioinformatik tausende dieser Moleküle in unterschiedlichen Organismen beschrieben: in menschlichen und Mauszellen sowie in verschiedenen Entwicklungsstadien des Wurms *C. elegans* (Memczak *et al.*, 2013). Dabei zeigte sich, dass viele circRNAs differentiell in verschiedenen menschlichen Zellen oder Entwicklungsstadien im Tier zu finden sind. Diese spezifische Expression macht circRNAs interessant. Um diese neue Klasse der RNA-Moleküle besser beschreiben und katalogisieren zu können, wurde im Rajewsky-Labor eine frei zugängliche Datenbank (www.circbase.org) entwickelt (in Revision). Neben Informationen zu den zirkulären RNAs



Abbildung 2: Das circRNA-Team (von links nach rechts)

Janna Krüger (Postdoc bei Ferdinand le Noble) und aus dem Labor von Nikolaus Rajewsky: Francesca Torti (Doktorandin, Nasslabor), Antigoni Elefsinioti (ehem. Postdoc, Bioinformatik), Sebastian Memczak (Doktorand, Nasslabor), Marvin Jens (Postdoc, Bioinformatik) (Foto: Maimona Id.).

selbst, finden sich dort Computerprogramme für die Detektion von circRNAs. Langjährige Erfahrungen haben gezeigt, dass solche Datenbanken unerlässlich sind, um die Vielzahl und Tiefe von genomweiten Datensätzen für ein großes Publikum verständlich, zugänglich und letztlich nutzbar zu machen. Die „circbase“ bietet dafür eine Plattform, die von biomedizinischen Forschungsgruppen für krankheitsrelevante Fragestellungen genutzt werden kann.

Die große Zahl bisher detektierter circRNAs und ihre biochemische Heterogenität deuten darauf hin, dass das Binden von miRNAs nur eine von vielen möglichen Funktionen ist. Eine herausragende Eigenschaft unterscheidet circRNAs von allen anderen bekannten RNA Molekülen: ihre Langlebigkeit. Da viele RNA-Abbaumechanismen an den Moleküleenden angreifen, sind ringförmige RNAs wesentlich länger stabil als verwandte Moleküle. Diese Beobachtung deutet daraufhin, dass circRNAs auch dem intrazellulären Transport oder als Reservoir für RNAs oder Proteine dienen könnten. Diese potentiellen Funktionen werden derzeit intensiv im Labor von Nikolaus Rajewsky bearbeitet.

Den Publikationen aus Aarhus und Berlin folgten zahlreiche internationale Kommentare und Review-Artikel (Hentze and Preiss, 2013; Kosik, 2013; Taulli *et al.*, 2013; Toit, 2013; Wilusz and Sharp, 2013).

Zudem wurden von weiteren Laboren zwischenzeitlich tausende weitere circRNAs in verschiedenen menschlichen Zelllinien beschrieben und Daten gewonnen, die eine Regulation der Transkription durch bestimmte intronische circRNAs nahelegen (Jeck *et al.*, 2013; Salzman *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013).

Das Forschungsfeld zu circRNAs steht jedoch noch ganz am Anfang. Noch ist es unklar, ob oder wie viele circRNAs überhaupt eigene Funktionen haben. Es ist auch denkbar, dass durch die circRNA-Biogenese die Produktion von „normalen“ linearen Molekülen reguliert wird. Die ungewöhnliche Stabilität von circRNAs eröffnet außerdem die Möglichkeit, dass diese zukünftig als Biomarker in der medizinischen Diagnostik oder sogar als Therapeutikum eingesetzt werden könnten (Bak *et al.*, 2013).

Referenzen:

Bak, R.O., Hollensen, A.K., and Mikkelsen, J.G. (2013). Managing MicroRNAs with Vector-Encoded Decoy-Type Inhibitors. *Molecular Therapy* 21, 1478–1485.

Danan, M., Schwartz, S., Edelheit, S., and Sorek, R. (2012). Transcriptome-wide discovery of circular RNAs in Archaea. *Nucleic Acids Res.* 40, 3131–3142.

Hansen, T.B., Jensen, T.I., Clausen, B.H., Bramsen, J.B., Finsen, B., Damgaard, C.K., and Kjems, J. (2013). Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 495, 384–388.

Hansen, T.B., Wiklund, E.D., Bramsen, J.B., Villadsen, S.B., Statham, A.L., Clark, S.J., and Kjems, J.O.R. (2011). miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *Embo J.* 30, 4414–4422.

Hentze, M.W., and Preiss, T. (2013). Circular RNAs: splicing's enigma variations. *Embo J.* 32, 923–925.

Jeck, W.R., Sorrentino, J.A., Wang, K., Slevin, M.K., Burd, C.E., Liu, J., Marzluff, W.F., and Sharpless, N.E. (2013). Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *Rna* 19, 141–157.

Kosik, K.S. (2013). Circles reshape the RNA world. *Nature* 1–2.

Memczak, S., Jens, M., Elefsinioti, A., Torti, F., Krueger, J., Rybak, A., Maier, L., Mackowiak, S.D., Gregersen, L.H., Munschauer, M., *et al.* (2013). Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 495, 333–338.

Salzman, J., Chen, R.E., Olsen, M.N., Wang, P.L., and Brown, P.O. (2013). Cell-Type Specific Features of Circular RNA Expression. *PLoS Genetics* 9, e1003777.

Salzman, J., Gawad, C., Wang, P.L., Lacayo, N., and Brown, P.O. (2012). Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS ONE* 7, e30733.

Taulli, R., Loretelli, C., and Pandolfi, P.P. (2013). From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: a tale of cross-talk and competition. *Nature Structural & Molecular Biology* 20, 541–543.

Toit, Du, A. (2013). RESEARCH HIGHLIGHTS. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 195–195.

Wilusz, J.E., and Sharp, P.A. (2013). A Circuitous Route to Noncoding RNA. *Science* 340, 440–441.

Zhang, Y., Zhang, X.-O., Chen, T., Xiang, J.-F., Yin, Q.-F., Xing, Y.-H., Zhu, S., Yang, L., and Chen, L.-L. (2013). Circular Intronic Long Noncoding RNAs. *Molcel* 1–15.

Kontakt:

Sebastian Memczak

AG „Systems Biology of Gene Regulatory Elements“
Berlin Institute for Medical Systems Biology
(BIMSB)
sebastian.memczak@mdc-berlin.de

Ulrike Ziebold

AG „Systems Biology of Gene Regulatory Elements“
Berlin Institute for Medical Systems Biology
(BIMSB)
uziebold@mdc-berlin.de

Nikolaus Rajewsky

Leiter der AG „Systems Biology of Gene Regulatory Elements“
Wissenschaftlicher Direktor des
Berlin Institute for Medical Systems Biology
(BIMSB)
sebastian.memczak@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/rajewsky

<http://circbase.org>