

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.001

· 院士论坛 ·

RNA结合蛋白与肿瘤生物治疗：新机遇与新策略

朱哈, 刘娟, 曹雪涛(海军军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)



曹雪涛 博士、教授、博士生导师, 中国工程院院士、德国科学院院士、美国国家医学科学院院士、美国人文与科学院院士、法国医学科学院院士、英国医学科学院院士、国际欧亚科学院院士。现任中国国家卫生健康委员会副主任、海军军医大学医学免疫学国家重点实验室主任、中国医学科学院免疫治疗中心主任、政协第十三届全国教科卫体委员会副主任。曾任中国医学科学院院长、北京协和医学院院长、全球慢性疾病防控联盟主席、亚洲大洋洲免疫学会联盟主席、中国科协生命科学联合体主席、中国免疫学会理事长。目前兼任亚洲大洋洲免疫学会联盟秘书长、中国生物医学工程学会理事长。主要从事免疫识别与免疫调节的基础研究、肿瘤等重大疾病的免疫治疗转化应用研究和医学科学发展战略研究等, 发现了数种新型免疫分子和细胞亚群, 揭示了固有免疫识别与应答调控新机制, 提出了免疫炎症消退新观点, 鉴定了预测肿瘤转移与患者预后的标志物分子, 建立了肿瘤免疫治疗新途径并开展DC疫苗治疗晚期肿瘤患者的III期临床试验。以通信作者身份发表SCI收录论文250余篇, 他引10 000多次。以第一完成人获国家自然科学二等奖1项(2003年)、上海市自然科学一等奖3项、中国高校十大科技进展6项, 曾获何梁何利科学与技术进步奖、教育部长江学者成就奖、中国青年科学家奖、中国工程院光华工程科技奖、中国科学院陈嘉庚科学奖、Nature杰出导师终身成就奖、全国首届创新争先奖等。获得国家发明专利30余项, 国家II类新药证书2个。任*Cell*、*Immunity*、*eLife*、*Cell Res*等杂志编委, 任*Cell Mol Immunol*共同主编、*Cancer Immunol Res*副主编、《中华医学杂志》主编、《中国肿瘤生物治疗杂志》主编。



刘娟 博士, 教授。2007年本科毕业于北京大学医学部临床医学专业, 同年师从海军军医大学免疫学研究所曹雪涛院士攻读免疫学专业研究生, 分别于2010年、2012年获得免疫学硕士、博士学位。主要研究方向为固有免疫调控及自身免疫性疾病相关分子机制。以第一作者、共同第一作者或共同通信作者在*Nat Immunol*、*Immunity*、*PNAS*、*Nat Commun*、*Cell Res*、*J Autoimmun*、*Natl Sci Rev*和*Cell Mol Immunol*等SCI杂志发表科研论文和综述13篇。承担国家自然科学基金优秀青年科学基金, 入选教育部青年长江学者、中国科协“青年人才托举工程”项目和上海市“晨光计划”。



朱哈 博士, 副教授。2014年本科毕业于浙江大学医学院预防医学专业, 2019年博士毕业于海军军医大学免疫学专业, 导师曹雪涛院士。主要研究方向为肿瘤免疫逃逸与肿瘤治疗抵抗过程中关键分子及细胞亚群的发现和鉴定研究。以第一作者、共同第一作者在*Signal Transduct Target Ther*、*Pharmacol Res*、*Cell Mol Immunol*等SCI杂志发表论文6篇, 其中最高影响因子38.104分。以第一发明人授权国家发明专利1项, 参编本科生教材2本。承担国家自然科学基金青年项目1项, 入选上海市青年科技英才扬帆计划项目。

[摘要] RNA结合蛋白(RBP)由于其独特的生物学功能, 目前已经成为肿瘤生物治疗相关靶点筛选的宠儿, 很可能为肿瘤生物治疗带来新的机遇。RBP能调控肿瘤细胞及肿瘤微环境免疫细胞和间质细胞的DNA-RNA-蛋白质相互作用网络, 进而广泛影响肿瘤发生发展、抗肿瘤免疫应答及肿瘤免疫逃逸过程, 目前RBP相关肿瘤生物治疗的研发, 主要聚焦在治疗性疫苗、免疫细胞治疗、表观调控治疗等方面, 部分研发成果已处于临床试验阶段。随着新理论、新技术的发展以及研究模式的创新, 靶向RBP的治疗逐渐摆脱了既往靶向难、疗效欠佳的困局, 迎来了新的机遇, 通过改良精准靶向和优化组合用药等新策略, 为肿瘤生物治疗注入了新的活力, 对精准个性化医疗的发展具有重要意义。

[关键词] RNA结合蛋白; 肿瘤生物治疗; 肿瘤免疫治疗; 肿瘤; 精准医疗; 转录后修饰

[中图分类号] R730.54; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)01-0001-09

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 32200743; No. 32070903); 上海市扬帆计划资助项目(No. 21YF1458000)

[作者简介] 朱哈(1991—), E-mail: 3090100454@zju.edu.cn

[通信作者] 曹雪涛, E-mail: caoxt@immunol.org

RNA-binding protein and tumor biotherapy: new opportunities and strategies

ZHU Ha, LIU Juan, CAO Xuetao (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] RNA-binding protein (RBP), due to its unique biological functions, has become one of the favorite screening targets for tumor biotherapy, which is likely to bring new opportunities for tumor biotherapy. RBP can regulate the DNA-RNA-protein interaction network in tumor cells, tumor microenvironment immune cells and interstitial cells, and thus widely affecting tumor occurrence and development, anti-tumor immune response and tumor immune evasion. Nowadays, the research of RBP-related tumor biotherapy mainly focuses on therapeutic vaccines, immune cell therapy and epigenetic modulation therapy *etc.*, and some of the research advances have been applied into the clinical trial. With the development of new theories and technologies and the innovation of research models, RBP-targeted therapy has been gradually getting rid of the dilemma of difficult target and poor efficacy, and ushering in new opportunities. New strategies such as improving precise targeting and optimizing drug combinations have injected new vitality into tumor biotherapy, which is of great significance to the development of personalized medicine.

[Key words] RNA-binding protein (RBP); tumor biotherapy; tumor immunotherapy; tumor; precision medicine; post-transcriptional modification

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(1): 1-9. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.001]

生物治疗靶点的选择是影响肿瘤生物治疗效果的关键因素,因此,寻找可靶向的且对肿瘤及肿瘤微环境细胞具有关键调控作用的靶标是肿瘤生物治疗的希望所在。RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)是细胞生命活动的重要参与者,通过连接DNA、RNA和蛋白质,形成复杂的生命活动调控网络。RBP主要通过转录后调控影响RNA的生成、代谢和功能,同时也能对DNA转录、蛋白质功能等产生重要影响,进而广泛参与调控细胞生存、死亡、功能、分化等过程^[1]。RBP在不同种属间具有高度保守性,提示其在调节细胞稳态和功能中的重要作用^[2]。RBP在肿瘤细胞及肿瘤微环境细胞中表达与功能异常对肿瘤的发生发展、肿瘤药物抵抗、肿瘤免疫逃逸等过程产生重要影响^[3]。随着组学技术、高通量筛选技术、可视化技术、生物信息学分析等技术的发展,对RBP在调控肿瘤细胞与肿瘤微环境细胞功能、肿瘤细胞和肿瘤微环境细胞的关联作用中的认识逐渐深刻和全面,而分子靶向技术、运载体系等的革新也使RBP脱离了难以被靶向的分子的行列^[4]。得益于研究模式的革新,RBP对肿瘤功能及肿瘤治疗的调控机制成为领域的热点,也使肿瘤生物治疗迎来了新的机遇与挑战。

1 RBP是一类影响肿瘤进展和预后的关键分子

1.1 RBP独特的作用特点决定了其对肿瘤的多层次调控

RBP是能结合RNA的蛋白质分子的总称,但其作用并不局限于与RNA结合。在肿瘤中,RBP具有以下特点:(1)作用对象广泛,RBP可以与RNA、DNA、蛋白质等单个或多个对象结合,且同一种RBP可以结合多种

不同的RNA、DNA或蛋白质,作用对象可位于细胞内或细胞外^[5-6];(2)识别方式复杂,RBP可通过依赖或者不依赖经典的RNA结合结构域的方式与RNA结合,且RBP与RNA的结合可以不依赖RNA的特殊基序或者结构^[6-8],RBP的部分结构域还具有结合DNA或蛋白质的能力^[9-10];(3)易以组装体形式存在,RBP和与之相互作用的RNA、DNA或蛋白质能形成超级结构或者颗粒体,且RBP相关的组装体常以瞬时、动态的方式出现,其组成受肿瘤应激环境调节又反向调控肿瘤进展^[11];(4)调节机制多层次,RBP可以在RNA层面调节mRNA或非编码RNA的转录后修饰,影响RNA的成熟、翻译、稳定、定位和修饰等,也可在DNA层面调节DNA的转录、修饰及损伤修复且能作为感受器感知外来DNA,亦可在蛋白质层面调节蛋白质的翻译、翻译后修饰、定位及功能活性^[6, 12-15];(5)组织分布高差异性,RBP的表达和活力在癌与癌旁组织之间存在明显差异,且在肿瘤细胞与肿瘤微环境免疫细胞、间质细胞之间也存在差异,部分RBP表现出明显的组织分布的特异性^[1, 4, 16]。因此,肿瘤中RBP通过广泛参与调节基因转录、转录后和翻译、翻译后水平的重要环节,形成复杂的动态的信号调控网络,对肿瘤多种标志性特征及肿瘤免疫微环境产生重要影响,被认为是肿瘤生物治疗的潜在靶标。

1.2 RBP驱动肿瘤发生

囊括所有主要癌症类型的肿瘤基因组测序结果证实,RBP是重要的癌症驱动因素^[1]。正常细胞中,RBP充当RNA代谢和蛋白质组“平衡”的守门人,关键RBP的功能异常会导致RNA加工失败或者RNA以低保真的方式进行加工,造成相关功能表型丧失,进而驱

动癌症发生^[1]。肿瘤中RBP的功能异常主要体现在RBP表达水平异常以及RBP活力改变, DNA序列突变、染色质易位、DNA拷贝数变化等基因组改变影响着RBP的表达水平或者正确翻译。生殖细胞中约有1%的编码RBP的基因发生突变, 导致遗传性肿瘤的发生, 例如生殖细胞中Dicer1基因的突变能诱导良性或恶性的儿科肿瘤发生, 包括脾动脉瘤、囊性肾炎、多结节性甲状腺肿和Sertoli-Leydig细胞瘤^[6]。此外, 编码RNA剪接因子的基因突变被认为是造成所有种类髓系肿瘤以及部分淋巴增生性肿瘤等血液系肿瘤的最常见遗传异常之一, 也是目前研究最深入的肿瘤驱动RBP类型^[17-18]。在11种不同实体瘤中, 接近15%的编码RBP的基因发生了突变, 进而影响了蛋白序列的翻译^[19]。挖掘更多肿瘤发生驱动相关RBP并深入探究其作用机制, 对破解肿瘤细胞和分子机制及寻找肿瘤生物治疗新策略具有重要意义。

1.3 RBP影响肿瘤细胞的标志特征

RBP参与调节肿瘤的十四大标志性特征, 影响肿瘤细胞的增殖、转移、分化、衰老和死亡等, 进而影响肿瘤的进展和预后^[20]。近年来, RBP调控肿瘤细胞功能的研究呈现出由浅入深、由细胞质到细胞核、由信号调控下游到信号调控上游的趋势。

最初的研究集中在RBP对肿瘤细胞功能相关的下游重要靶基因或者下游重要信号通路的调控作用, 例如RBP HuR能够在多种肿瘤细胞中增强促生存的靶mRNA的稳定或翻译^[6], RBP IGF2BP3能上调RAS信号通路相关基因的转录水平促进白血病细胞的增殖^[21]。技术的革新带来理论的更新, RBP如何调控肿瘤细胞的代谢能量转换、表观遗传改变, 以及更上游的细胞核内功能复合物与基因组稳定成为近年来的研究热点。

RBP能影响肿瘤细胞的代谢能量转换。RBP能够调节代谢途径中重要代谢酶的表达与活性, 如RBP Lin28能上调PDH激酶1(PDK1)促进肝癌细胞的无氧糖酵解, 促进肝癌进展^[22-23]; 此外, RBP能调节自噬等重要的能量重利用途径, 如RBP EIF4A3能够通过调节剪接作用抑制关键自噬转录因子TFEB诱导的自噬, 发挥促癌作用^[24]。

RBP是参与肿瘤细胞表观遗传调控的重要分子。例如, RBP能与非编码RNA相互作用共同发挥表观遗传调控作用。剪接因子NUDT21表达下调, 进而抑制环状RNA(circRNA)介导的竞争性内源性RNA(ceRNA)通路, 抑制转移相关基因表达, 抑制肝癌转移^[25]。

RBP还能影响肿瘤细胞的基因组稳定性。部分RBP如核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)U的活性异常能促进肿

瘤细胞异常有丝分裂, 造成染色体结构异常^[26]; 此外, 核内的RBP还能与非编码RNA形成核内功能复合物, 共同调控肿瘤基因组的稳定以及肿瘤细胞生命活动重要信号的传递, 如笔者课题组发现RBP ZCCHC4能抑制DNA损伤反应过程中lncRNA AL133467.2和 γ H2AX之间的相互作用, 抑制凋亡信号转导, 促进肝癌化疗抵抗^[14]。

因此, 揭示更多RBP调控肿瘤标志特征的复杂机制, 能为肿瘤治疗干预提供重要线索。

1.4 RBP影响肿瘤细胞与肿瘤微环境细胞的相互作用

肿瘤细胞中的RBP不仅能直接调节肿瘤细胞的特性, 还能通过影响肿瘤细胞与肿瘤微环境细胞的相互作用, 影响肿瘤微环境细胞尤其是免疫细胞的分布与功能, 进而参与肿瘤免疫微环境重塑。

RBP可以通过调节肿瘤细胞分泌的细胞因子、趋化因子等影响肿瘤微环境免疫细胞的招募和活性, 如人乳腺癌细胞MCF7细胞中HuR能增强趋化因子CCL5 mRNA的稳定性, 促进CCL5分泌和肿瘤微环境中巨噬细胞的招募^[27]; 多种肿瘤中高表达RBP FMRP (fragile X mental retardation protein)能促进IL-33的分泌, 促进肿瘤微环境中的T细胞向Treg细胞转化^[28]。

RBP还能通过影响细胞外囊泡的成分和分泌, 影响肿瘤细胞与肿瘤微环境免疫细胞之间的相互作用。例如, 肿瘤中高表达FMRP能够促进外泌体的分泌, 该外泌体能够诱导肿瘤微环境巨噬细胞向M2型巨噬细胞转化^[28]; 部分RBP如AGO2蛋白能存在于胞外囊泡中, 在细胞之间发生传递^[29]。

此外, RBP可以通过影响受体-配体反应, 调节肿瘤细胞与肿瘤微环境细胞之间的交流, 如m⁶A去甲基转移酶ALKBH5 (alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase alkB homolog 5)能够结合PD-L1 mRNA的3'UTR区, 抑制肿瘤细胞PD-L1的降解, 促进T细胞耗竭, 增强肿瘤患者对抗PD-1/PD-L1治疗的敏感性^[30]。

RBP亦能通过影响肿瘤细胞的免疫原性, 调节细胞之间的相互作用, 如敲低RNA编辑蛋白ADAR1 (adenosine deaminase acting on RNA 1)能促进干扰素诱导基因的表达, 增加黑色素瘤细胞的免疫原性和免疫反应性, 促进肿瘤微环境T细胞的浸润和对肿瘤细胞的杀伤^[31]。

因此, RBP能够调节肿瘤细胞本身的免疫原性和免疫反应性, 以及肿瘤微环境免疫细胞的分布与活性, 深入揭示其机制对临床肿瘤免疫治疗方案的优化具有重要意义。

1.5 RBP影响肿瘤微环境细胞的功能

肿瘤微环境细胞中的RBP能够调节肿瘤微环境

细胞的活性和功能,对肿瘤的进展和预后产生影响。

RBP能影响肿瘤微环境免疫细胞的功能。例如,RBP可以影响参与抗肿瘤固有免疫应答的免疫细胞的功能,缺乏一种m⁶A甲基转移酶——甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like 3,METTL3)的巨噬细胞的抗肿瘤能力显著降低^[32];多种RBP共同调节NK细胞上活化型受体NKG2D与配体MICB的相互作用,促进NK细胞的抗肿瘤免疫应答^[33-34]。此外,RBP还影响参与抗肿瘤适应性免疫应答的免疫细胞的功能。m⁶A甲基化识别蛋白YTHDF1(YTH domain-containing family protein 1)是抑制DC交叉提呈肿瘤抗原能力的重要RBP,YTHDF1能与m⁶A标记的溶酶体组织蛋白酶的转录本结合,促进溶酶体组织蛋白酶的翻译,进而抑制DC的交叉提呈,抑制抗肿瘤免疫应答^[35];剪接因子PTBP1能够显著抑制肿瘤浸润T淋巴细胞中包含长散布核元件1(long interspersed nuclear element 1,LINE1)的转录本的积累,进而抑制肿瘤浸润T淋巴细胞的耗竭,促进抗肿瘤免疫应答^[36]。

除免疫细胞外,RBP也能通过调节肿瘤微环境中基质细胞的功能,进而影响肿瘤的进展。例如,肿瘤相关成纤维细胞中的RBP IGF2BP2能与lncRNA SNHG5结合增强ZNF281 mRNA的稳定性,促进CCL2、CCL5的释放及内皮细胞p38信号的激活,促进血管生成及乳腺癌转移^[37]。

因此,深入探究RBP在肿瘤微环境细胞中的表达、分布及其功能,对于优化靶向RBP的联合抗肿瘤治疗方案、评估其不良反应等具有重要的临床参考价值。

2 肿瘤相关重要RBP的筛选和发现

2.1 理论突破优化RBP的筛选和发现

基于RBP对肿瘤生命活动调控的重要作用,充分认识RBP的结构和作用机制特点,完善RBP相关理论,建立健全肿瘤相关RBP库,对筛选肿瘤功能相关关键RBP大有裨益。早期估计编码RBP的基因约占人类所有蛋白编码基因的7.5%,但RBP识别技术和理论的进展使这一数字稳步增长^[38]。

首先,RNA相关理论的完善增进了对RBP的认识。最初,RBP的发现依赖于对多聚腺苷酸化(poly A)介导RNA的相互作用蛋白的鉴定,如今对非编码RNA、核糖体RNA、前体mRNA等不同结构与功能特点的RNA的深入研究,驱动了可以筛选与所有或者部分RNA种类相互作用的RBP的技术的发展;与RBP相互作用的RNA特殊基序、特殊二级结构等的发现,可筛选针对这些特殊序列和结构的相互作用RBP;RNA化学修饰位点、修饰类型及其功能的探究亦拓宽了RBP的筛选

渠道^[38-41]。

再者,RBP作用机制理论的揭示促进了RBP的发掘。从RBP需拥有经典的RNA结合结构域到内在结构无序的蛋白质和许多代谢酶等“非经典”的RBP被发现,从RBP存在于细胞的经典结构如细胞核、细胞质、细胞膜等部位到发现RBP存在于独特的动态变化的功能复合物或无膜相分离液滴中,从RBP存在于胞内到RBP可以分泌于胞外,这些认知的改变进一步丰富了RBP的筛选策略^[8, 42-45]。

根据RBP与RNA相互作用的生物化学知识,结合肿瘤生物学及肿瘤免疫相关理论,优化肿瘤功能相关关键RBP的筛选策略,对发现肿瘤治疗新型靶点具有指导意义。

2.2 技术革新助力RBP筛选和发现

飞速发展的组学技术、高通量功能筛选技术、可视化技术以及生物信息分析技术等为高效、准确地筛选肿瘤功能相关关键RBP提供了保障。

首先,基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学等领域新技术的发展,尤其是单细胞水平组学技术的进展,推动了肿瘤学相关研究从片面到全面、从全景式到精细化的改变,推动RBP在肿瘤多个功能层面的研究^[46]。

再者,RBP相关文库如RBP siRNA文库、RBP CRISPR-Cas9文库等与高内涵成像与筛选分析联合,极大地缩短了RBP功能筛选的时间,降低了筛选成本,提高了筛选的严密性^[47-48]。

另外,改良优化的以RBP为中心或者以RNA为中心的鉴定RBP-RNA相互作用的体内及体外实验技术与生物信息学模拟RNA、蛋白二级结构并预测相互作用的分析方法相结合,有助于实现无偏向的RBP筛选并深入解析RBP在肿瘤中发挥作用的具体机制^[49-50]。

最后,RNA scope、CODEX空间蛋白组学研究平台、质谱流式组织成像等多重组织成像技术,有利于研究RBP在肿瘤及微环境组织原位的时空改变,发现对肿瘤调控具有时相性和空间性特征的RBP^[51-54]。

总之,技术的革新是破解RBP参与调控肿瘤功能的复杂相互作用网络的有力武器,也是提高肿瘤功能相关关键RBP筛选的广度和精度的重要保障。

3 RBP相关靶向技术的突破性发展

近年来,靶向RBP的技术取得了突破性的进展,实现了RBP从难以被靶向的重要蛋白转变为肿瘤生物治疗中富有潜力的重要靶标的跨越。早期靶向RBP的技术主要受制于RBP的独特结构和功能特征,如RBP常缺乏酶活性口袋、RBP的RNA结合结构域之间具有高度结构相似性、RBP中存在大量无序区域

等^[55]。随着相关技术的发展以及对RBP作用机制理论认识的深入,目前以小分子化合物、反义脱氧寡核苷酸(antisense oligonucleotide,ASO)、小干扰RNA(siRNA)、CRISPR-Cas9技术为代表的靶向RBP技术已步入临床前和临床应用的探索^[56]。

3.1 小分子化合物

小分子化合物包括利用生物化学或生物工程方法人工合成的化合物及从植物中提取的天然小分子化合物。小分子化合物可以作用于RBP与核酸或蛋白相互作用的互作层面,从而影响底物结合活性;也可以作用于RBP发挥结合作用的基序进而影响其功能,如结合RBP发挥剪接作用的功能位点而干预或者恢复RBP的剪接作用;还可以通过激活其他信号通路如自噬等降低异常RBP如TDP-43的毒性累积^[57-58]。目前已证实,真核翻译起始因子4E(eukaryotic translation initiation factor 4E,eIF4E)、HuR、MSI、LIN28等RBP的多种小分子化合物在不同类型肿瘤中发挥重要调控作用^[4]。得益于小分子化合物结构和功能的多样性及其作用的高效性,筛选或者合成更多功能性小分子化合物将是肿瘤生物治疗的有效助力。

3.2 ASO与siRNA

ASO与siRNA都是针对核酸层面实现对RBP功能进行干预的靶向策略。ASO是与mRNA或DNA特异性结合的人工合成的DNA分子,siRNA是能在mRNA水平抑制相应基因表达的双链RNA。ASO治疗可以通过靶向DNA的不同区域提高或者抑制RBP相关基因的表达水平,也可以与核酸的重复序列结合,改变核酸二级结构抑制RBP与核酸的相互作用,还可以通过引入重复扩增序列诱导核酸的大量生成进而解除RBP对核酸功能的抑制作用,对ASO进行修饰可以进一步调整ASO的作用效能。与ASO相比,siRNA的作用机制比较简单,主要通过抑制RBP的表达或者降解与RBP相互作用的mRNA等,实现对RBP功能的调控^[55, 57]。目前,在肿瘤治疗中研究较多的可被ASO与siRNA干预的RBP包括eIF4E、HuR、MSI和TERT等^[4, 59]。ASO与siRNA具有人工易合成性、低毒性和高特异性,在靶向RBP的肿瘤生物治疗中具有极佳的开发潜力。

3.3 CRISPR-Cas9技术

CRISPR-Cas9技术是在基因编辑层面实现对RBP功能进行干预的靶向策略。CRISPR-Cas9技术可以通过基因编辑的方式消除基因中的重复扩增序列,促进恢复RBP的定位、减少RBP累积引起的细胞毒性、纠正RBP的异常剪接,在重复扩增序列引起的疾病中发挥治疗作用;还可以对CRISPR-Cas9体系进行改良修饰,如联合融合蛋白或者引入特定碱基等方

式促进RBP的表达、促进DNA损伤修复^[57, 60]。临床前研究表明,CRISPR-Cas9技术能通过对肿瘤细胞、微环境间质细胞进行基因编辑的方式,抑制致癌病毒诱导癌症发生、抑制肿瘤进展、提高肿瘤免疫治疗反应性^[61]。基于CRISPR-Cas9技术强大的基因编辑和修复能力,运用CRISPR-Cas9靶向RBP治疗肿瘤成为具有治疗前景的创新方法。

4 基于RBP的肿瘤个体化诊疗

4.1 靶向RBP的肿瘤治疗

RBP可以作为肿瘤治疗的靶点,通过靶向药物治疗的方式参与肿瘤患者的救治。

目前临床试验研究最深入的是靶向eIF4E的肿瘤治疗策略,已发现靶向eIF4E的第二代ASO ISIS 183750和化疗药物伊立替康联合使用显著稳定了难治性结直肠癌患者的疾病进展,且不良反应少,具有良好的临床应用前景^[62];mRNA m⁷G帽的竞争性抑制剂利巴韦林能抑制eIF4E的核定位与表达水平,稳定M4/M5型急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的病情,部分患者甚至能实现部分或完全缓解^[63];对于具有诱导化疗史或者存在复发的、难治性的AML患者,需要采用利巴韦林和阿糖胞苷联合治疗的方案,单一药物的治疗无法达到良好的效果^[64]。

除了eIF4E外,靶向eIF4A^[58]、m⁶A去甲基化酶FTO^[65]、剪接体蛋白^[66]、 α 雌激素受体^[67]等的小分子化合物已经在临床前研究中展现出显著的抗肿瘤潜力,具有良好的临床研究前景。

因此,基于RBP在调控肿瘤进展和预后中的重要作用及机制,积极探索靶向RBP的肿瘤治疗方案,对优化肿瘤治疗策略具有重要意义。

4.2 基于RBP的肿瘤免疫治疗

基于RBP在肿瘤免疫逃逸及抗肿瘤免疫应答中的关键调控作用,以RBP为靶点的治疗方式在肿瘤免疫治疗中展现出蓬勃的生命力。

靶向RBP的治疗可以提高肿瘤免疫检查点阻断疗法的治疗效果,如小分子抑制剂Co6976和乐伐替尼联合应用可以阻断锌指蛋白ZFP64诱导的免疫抑制性肿瘤微环境形成,可以与抗PD-1药物联合运用提高肝细胞癌对抗PD-1治疗的敏感性^[68]。

靶向RBP的治疗还可以提高CAR-T细胞等基于T细胞的肿瘤免疫治疗效果,如RBP NUDT21可以通过抑制CD19 mRNA的稳定性而限制其表达,靶向NUDT21可以提高CAR-T细胞治疗和双特异性T细胞治疗对B细胞急性淋巴细胞白血病的疗效^[69];特异性靶向端粒酶hTERT肽段的T细胞过继免疫疗法能特异性杀伤白血病细胞,且不损害正常细胞,为白血病患者尤

其是缺乏合适移植供者的患者带来希望^[70]。

RBP还可以被制成肿瘤疫苗激发抗肿瘤免疫应答,如研究最深入的人端粒酶逆转录酶(hTERT)蛋白可以被制成肿瘤的单肽疫苗、多肽疫苗或DNA疫苗,在非小细胞肺癌、前列腺癌、肾癌、黑色素瘤和胰腺癌患者中激活抗肿瘤免疫应答,稳定或缓解病情,显著提高患者的无进展生存时间及总生存时间^[71-75]。

肿瘤免疫治疗是肿瘤治疗领域的颠覆性变革,发掘更多能应用于肿瘤免疫治疗的RBP靶标有助于推动肿瘤免疫治疗的进步,具有极佳的临床应用前景。

4.3 基于RBP的肿瘤个体化诊疗的前景

鉴于RBP对肿瘤标志性特征及肿瘤免疫微环境产生的重要影响,多项临床试验尝试基于RBP的肿瘤诊治和预后判断。

RBP可辅助肿瘤的鉴别诊断,例如罕见的婴儿脑肿瘤——多层菊形团的胚胎性肿瘤(具有高度组织异质性),常借助RBP LIN28A组织染色高度阳性这一独特的分子特征进行鉴别诊断^[76]。

RBP还可以辅助预判肿瘤的治疗效果,如细胞质HuR高表达的胰腺癌患者可以受益于基于5-FU的辅助治疗,而细胞质HuR低表达的患者却不能达到预期效果^[77];hnRNPQ低表达的转移性胆囊癌患者对吉西他滨化疗的敏感性更低^[78]。

此外,临床上可以根据RBP的表达调整肿瘤治疗的方案,如依据肿瘤组织中RRM1和ERCC1的蛋白表达水平的差异对非小细胞肺癌患者采取不同的联合化疗方案,以提高肿瘤治疗效果^[79]。

随着临床研究的深入,更多可作为肿瘤预后和治疗效果标志的RBP将被发现,这不仅有利于肿瘤诊疗方案的制定,还能促进肿瘤治疗的个体化和精准化,提高肿瘤治疗效果。

5 RBP相关肿瘤生物治疗面临的挑战

5.1 肿瘤调控机制的复杂性

RBP调控肿瘤发生、发展及治疗抵抗的机制的复杂性源于以下两个方面:一是肿瘤本身的异质性以及肿瘤患者的个体差异,二是RBP成员复杂和调控机制多样。只有深入解析RBP在不同肿瘤中的作用机制,才能最大限度地避开易引起严重不良反应的候选靶标,努力实现精准靶向位点,或靶向蛋白或RNA分子整体,实现不同病理情境下的精准化个体治疗,提高治疗效果,降低不良反应。目前,关于RBP的肿瘤调控作用和功能仍有许多重要的问题需要解决,如:

(1)如何解析RBP及其功能复合体的结合及功能

的结构基础?

(2)以RBP为核心的DNA-RNA-蛋白质功能复合体在不同亚细胞器间如何运输及发挥功能?

(3)RBP-RNA相互作用在肿瘤发生发展的不同阶段如何发生动态作用?

(4)RBP在肿瘤微环境免疫细胞和肿瘤细胞相互作用的过程中发挥何种作用?

(5)RBP在肿瘤微环境代谢重塑过程中发挥何种作用?

(6)RBP对炎癌转化过程产生何种作用?

(7)如何基于RNA-蛋白质相互作用结构基础的解析开发靶向性肿瘤治疗策略?

(8)如何寻找个体或瘤种特异性RBP或者以此开发肿瘤精准治疗策略?

5.2 RBP相关药物递送的安全性和有效性

高效的药物递送系统是决定RBP相关肿瘤生物治疗效果的关键因素之一。良好的药物递送系统需具备以下三个特点:一是可以维持RBP相关药物的稳定性尤其是核酸类与小分子类药物的稳定性;二是能准确、高效地抵达目标位置,避开无关组织或细胞结构,同时减少药物损失;三是具有高度的生物安全性,不引起不可耐受不良反应。要建立良好的药物递送系统,必须实现生物医学与其他学科如药学、化学、材料学等学科的交叉,培养交叉型学科人才。目前,关于RBP相关药物的递送系统仍有以下关键问题需要解决:

(1)如何降低靶向RBP药物的脱靶毒性?

(2)如何利用新材料、新工艺优化RBP相关药物的递送载体?

(3)如何循序渐进地推动RBP相关递送药物的大规模临床试验的开展?

(4)如何建立合理的RBP相关药物递送系统的临床评价标准?

6 结 语

RBP不仅是转录后调控的主要承担者,对维持RNA从产生、成熟到衰退的正常周期发挥着重要作用,也在联络DNA、RNA、蛋白质相互作用中扮演重要角色。RBP功能异常会造成细胞基因组不稳定和功能缺陷,与肿瘤的发生发展密切相关。未来,深入研究RBP在不同肿瘤细胞及不同肿瘤免疫微环境中的表达和功能特点,将为揭示肿瘤奥秘提供新的思路,为肿瘤治疗带来新的策略。针对RNA-蛋白质相互作用的高通量研究将有助于更全面准确地理解肿瘤相关RNA-蛋白质相互作用谱及其功能,揭示肿瘤异质性和复杂性,并寻找潜在的RBP靶点用于肿瘤生物治

疗。利用多学科交叉,有序组织大规模、多癌种队列研究,系统评估其临床应用价值,将推动RBP相关研究的临床转化,推进肿瘤生物治疗和传统疗法及免疫疗法之间的联合运用。

[参考文献]

- [1] CHOI P S, THOMAS-TIKHONENKO A. RNA-binding proteins of COSMIC importance in cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(18): e151627[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34523614/>. DOI: 10.1172/JCI1151627.
- [2] GERSTBERGER S, HAFNER M, TUSCHL T. A census of human RNA-binding proteins[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(12): 829-845. DOI: 10.1038/nrg3813.
- [3] FABBRI L, CHAKRABORTY A, ROBERT C, *et al*. The plasticity of mRNA translation during cancer progression and therapy resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(9): 558-577. DOI: 10.1038/s41568-021-00380-y.
- [4] KANG D, LEE Y, LEE J S. RNA-binding proteins in cancer: functional and therapeutic perspectives[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2699[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32967226/>. DOI: 10.3390/cancers12092699.
- [5] LEIDAL A M, HUANG H H, MARSH T, *et al*. The LC3-conjugation machinery specifies the loading of RNA-binding proteins into extracellular vesicles[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 187-199. DOI: 10.1038/s41556-019-0450-y.
- [6] PEREIRA B, BILLAUD M, ALMEIDA R. RNA-binding proteins in cancer: old players and new actors[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(7): 506-528. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.05.003.
- [7] JANKOWSKY E, HARRIS M E. Specificity and nonspecificity in RNA-protein interactions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(9): 533-544. DOI: 10.1038/nrm4032.
- [8] WANG P, XU J F, WANG Y J, *et al*. An interferon-independent lncRNA promotes viral replication by modulating cellular metabolism[J]. *Science*, 2017, 358(6366): 1051-1055. DOI: 10.1126/science.aao0409.
- [9] BONCZEK O, WANG L X, GNANASUNDRAM S V, *et al*. DNA and RNA binding proteins: from motifs to roles in cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9329 [2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012592/>. DOI: 10.3390/ijms23169329.
- [10] CHEN D, WANG Y J, LU R X, *et al*. E3 ligase ZFP91 inhibits hepatocellular carcinoma metabolism reprogramming by regulating PKM splicing[J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8558-8572. DOI: 10.7150/thno.44873.
- [11] CALABRETTA S, RICHARD S. Emerging roles of disordered sequences in RNA-binding proteins[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(11): 662-672. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.08.012.
- [12] AN Y Y, DUAN H. The role of m⁶A RNA methylation in cancer metabolism[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 14[2022-11-30]. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-022-01500-4>. DOI: 10.1186/s12943-022-01500-4.
- [13] CASTELLO A, FISCHER B, EICHELBAUM K, *et al*. Insights into RNA biology from an atlas of mammalian mRNA-binding proteins[J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1393-1406. DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.031.
- [14] ZHU H, CHEN K, CHEN Y L, *et al*. RNA-binding protein ZCCHC4 promotes human cancer chemoresistance by disrupting DNA-damage-induced apoptosis[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 240[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35853866/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01033-8.
- [15] LIAN H, WEI J, ZANG R, *et al*. ZCCHC3 is a co-sensor of cGAS for dsDNA recognition in innate immune response[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3349 [2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135424/>. DOI: 10.1038/s41467-018-05559-w.
- [16] BATACLAN M, LEONI C, MONTICELLI S. RNA-binding proteins and RNA methylation in myeloid cells[J]. *Immunol Rev*, 2021, 304(1): 51-61. DOI: 10.1111/imr.13025.
- [17] CHEN S S, BENBARCHE S, ABDEL-WAHAB O. Splicing factor mutations in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2021, 138(8): 599-612. DOI: 10.1182/blood.2019004260.
- [18] MALCOVATI L, STEVENSON K, PAPAEMMANUIL E, *et al*. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS[J]. *Blood*, 2020, 136(2): 157-170. DOI: 10.1182/blood.2020004850.
- [19] SEBESTYÉN E, SINGH B, MIÑANA B, *et al*. Large-scale analysis of genome and transcriptome alterations in multiple tumors unveils novel cancer-relevant splicing networks[J]. *Genome Res*, 2016, 26(6): 732-744. DOI: 10.1101/gr.199935.115.
- [20] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [21] TRAN T M, PHILIPP J, BASSI J S, *et al*. The RNA-binding protein IGF2BP3 is critical for MLL-AF4-mediated leukemogenesis[J]. *Leukemia*, 2022, 36(1): 68-79. DOI: 10.1038/s41375-021-01346-7.
- [22] MA X Y, LI C C, SUN L C, *et al*. Lin28/let-7 axis regulates aerobic glycolysis and cancer progression via PDK1[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5212. DOI: 10.1038/ncomms6212.
- [23] NGUYEN L H, ZHU H. Lin28 and let-7 in cell metabolism and cancer [J]. *Transl Pediatr*, 2015, 4(1): 4-11. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.01.05.
- [24] SAKELLARIOU D, FRANKEL L B. EIF4A3: a gatekeeper of autophagy[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4504-4505. DOI: 10.1080/15548627.2021.1985881.
- [25] LI X J, DING J Y, WANG X Y, *et al*. NUDT21 regulates circRNA cyclization and ceRNA crosstalk in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2020, 39(4): 891-904. DOI: 10.1038/s41388-019-1030-0.
- [26] DOUGLAS P, YE R Q, MORRICE N, *et al*. Phosphorylation of SAF-A/hnRNP-U serine 59 by polo-like kinase 1 is required for mitosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(15): 2699-2713. DOI: 10.1128/MCB.01312-14.
- [27] BRAUß T F, WINSLOW S, LAMPE S, *et al*. The RNA-binding protein HuR inhibits expression of CCL5 and limits recruitment of macrophages into tumors[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(12): 2620-2629. DOI: 10.1002/mc.22706.
- [28] ZENG Q Q, SAGHAFINIA S, CHRYPLEWICZ A, *et al*. Aberrant hyperexpression of the RNA binding protein FMRP in tumors mediates immune evasion[J/OL]. *Science*, 2022, 378(6621): eabl7207[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36395212/>. DOI: 10.1126/science.abl7207.
- [29] MAKAROVA J, TURCHINOVICH A, SHKURNIKOV M, *et al*. Extracellular miRNAs and cell-cell communication: problems and prospects[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(8): 640-651. DOI:

- 10.1016/j.tibs.2021.01.007.
- [30] QIU X Y, YANG S, WANG S, *et al.* M⁶A demethylase ALKBH5 regulates PD-L1 expression and tumor immunoenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18): 4778-4793. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0468.
- [31] ISHIZUKA J J, MANGUSO R T, CHERUIYOT C K, *et al.* Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade[J]. *Nature*, 2019, 565(7737): 43-48. DOI: 10.1038/s41586-018-0768-9.
- [32] TONG J Y, WANG X F, LIU Y B, *et al.* Pooled CRISPR screening identifies m⁶A as a positive regulator of macrophage activation[J/OL]. *Sci Adv*, 2021, 7(18): eabd4742 [2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33910903/>. DOI: 10.1126/sciadv.abd4742.
- [33] NACHMANI D, GUTSCHNER T, RECHES A, *et al.* RNA-binding proteins regulate the expression of the immune activating ligand MICB[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4186[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924487/>. DOI: 10.1038/ncomms5186.
- [34] DE ANDRADE L F, TAY R E, PAN D, *et al.* Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity[J]. *Science*, 2018, 359(6383): 1537-1542. DOI: 10.1126/science.aao0505.
- [35] HAN D L, LIU J, CHEN C Y, *et al.* Anti-tumour immunity controlled through mRNA m⁶A methylation and YTHDF1 in dendritic cells[J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 270-274. DOI: 10.1038/s41586-019-0916-x.
- [36] MARASCA F, SINHA S, VADALÀ R, *et al.* LINE1 are spliced in non-canonical transcript variants to regulate T cell quiescence and exhaustion[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(2): 180-193. DOI: 10.1038/s41588-021-00989-7.
- [37] ZENG H, HOU Y X, ZHOU X Y, *et al.* Cancer-associated fibroblasts facilitate premetastatic niche formation through lncRNA SNHG5-mediated angiogenesis and vascular permeability in breast cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(17): 7351-7370. DOI: 10.7150/thno.74753.
- [38] ABILDGAARD M H, BRYNJÓLFSDÓTTIR S H, FRANKEL L B. The autophagy-RNA interplay: degradation and beyond[J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(10): 845-857. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.07.007.
- [39] GRUBER A J, ZAVOLAN M. Alternative cleavage and polyadenylation in health and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(10): 599-614. DOI: 10.1038/s41576-019-0145-z.
- [40] ZHAO Z C, MENG J X, SU R, *et al.* Epitranscriptomics in liver disease: basic concepts and therapeutic potential[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 664-679. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.009.
- [41] DUMAS L, HERVIOU P, DASSI E, *et al.* G-quadruplexes in RNA biology: recent advances and future directions[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(4): 270-283. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.11.001.
- [42] CASTELLO A, FISCHER B, FRESE C K, *et al.* Comprehensive identification of RNA-binding domains in human cells[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(4): 696-710. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.06.029.
- [43] WIEDNER H J, GIUDICE J. It's not just a phase: function and characteristics of RNA-binding proteins in phase separation[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(6): 465-473. DOI: 10.1038/s41594-021-00601-w.
- [44] MAHARANA S, WANG J, PAPAPOULOS D K, *et al.* RNA buffers the phase separation behavior of prion-like RNA binding proteins[J]. *Science*, 2018, 360(6391): 918-921. DOI: 10.1126/science.aar7366.
- [45] LEE H, LI C H, ZHANG Y, *et al.* Caveolin-1 selectively regulates microRNA sorting into microvesicles after noxious stimuli[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(9): 2202-2220. DOI: 10.1084/jem.20182313.
- [46] ZHOU Y, BIAN S H, ZHOU X, *et al.* Single-cell multiomics sequencing reveals prevalent genomic alterations in tumor stromal cells of human colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6): 818-828. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.09.015.
- [47] WHEELER E C, VU A Q, EINSTEIN J M, *et al.* Pooled CRISPR screens with imaging on microraft arrays reveals stress granule-regulatory factors[J]. *Nat Methods*, 2020, 17(6): 636-642. DOI: 10.1038/s41592-020-0826-8.
- [48] HALE C M, CHENG Q W, ORTUNO D, *et al.* Identification of modulators of autophagic flux in an image-based high content siRNA screen[J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 713-726. DOI: 10.1080/15548627.2016.1147669.
- [49] RAMANATHAN M, MAJZOUB K, RAO D S, *et al.* RNA-protein interaction detection in living cells[J]. *Nat Methods*, 2018, 15(3): 207-212. DOI: 10.1038/nmeth.4601.
- [50] MARCHESE D, DE GROOT N S, LORENZO GOTOR N, *et al.* Advances in the characterization of RNA-binding proteins[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2016, 7(6): 793-810. DOI: 10.1002/wrna.1378.
- [51] WANG F, FLANAGAN J, SU N, *et al.* RNAscope: a novel *in situ* RNA analysis platform for formalin-fixed, paraffin-embedded tissues[J]. *J Mol Diagn*, 2012, 14(1): 22-29. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.08.002.
- [52] GOLTSEV Y, SAMUSIK N, KENNEDY-DARLING J, *et al.* Deep profiling of mouse splenic architecture with CODEX multiplexed imaging[J]. *Cell*, 2018, 174(4): 968-981. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.010.
- [53] CHANG Q, ORNATSKY O I, SIDDIQUI I, *et al.* Imaging mass cytometry[J]. *Cytometry A*, 2017, 91(2): 160-169. DOI: 10.1002/cyto.a.23053.
- [54] QIN W, MYERS S A, CAREY D K, *et al.* Spatiotemporally-resolved mapping of RNA binding proteins via functional proximity labeling reveals a mitochondrial mRNA anchor promoting stress recovery[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4980[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34404792/>. DOI: 10.1038/s41467-021-25259-2.
- [55] GEBAUER F, SCHWARZL T, VALCÁRCEL J, *et al.* RNA-binding proteins in human genetic disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(3): 185-198. DOI: 10.1038/s41576-020-00302-y.
- [56] KELAINI S, CHAN C, CORNELIUS V A, *et al.* RNA-binding proteins hold key roles in function, dysfunction, and disease[J/OL]. *Biology*, 2021, 10(5): 366[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923168/>. DOI: 10.3390/biology10050366.
- [57] NUSSBACHER J K, TABET R, YEO G W, *et al.* Disruption of RNA metabolism in neurological diseases and emerging therapeutic interventions[J]. *Neuron*, 2019, 102(2): 294-320. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.014.
- [58] SHEN L, PELLETIER J. Selective targeting of the DEAD-box RNA helicase eukaryotic initiation factor (eIF) 4A by natural products[J]. *Nat Prod Rep*, 2020, 37(5): 609-616. DOI: 10.1039/C9NP00052F.
- [59] NINGARHARI M, CARUSO S, HIRSCH T Z, *et al.* Telomere

- length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1155-1166. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.052.
- [60] ZHAN T Z, RINDTORFF N, BETGE J, *et al.* CRISPR/Cas9 for cancer research and therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 55: 106-119. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.04.001.
- [61] CHEN M J, MAO A W, XU M, *et al.* CRISPR-Cas9 for cancer therapy: opportunities and challenges[J]. *Cancer Lett*, 2019, 447: 48-55. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.017.
- [62] DUFFY A G, MAKAROVA-RUSHER O V, ULAHANNAN S V, *et al.* Modulation of tumor eIF4E by antisense inhibition: a phase I/II translational clinical trial of *ISIS* 183750-an antisense oligonucleotide against eIF4E-in combination with irinotecan in solid tumors and irinotecan-refractory colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(7): 1648-1657. DOI: 10.1002/ijc.30199.
- [63] ASSOULINE S, CULJKOVIC B, COCOLAKIS E, *et al.* Molecular targeting of the oncogene eIF4E in acute myeloid leukemia (AML): a proof-of-principle clinical trial with ribavirin[J]. *Blood*, 2009, 114(2): 257-260. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205153.
- [64] ASSOULINE S, CULJKOVIC-KRALJACIC B, BERGERON J, *et al.* A phase I trial of ribavirin and low-dose cytarabine for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with elevated eIF4E[J/OL]. *Haematologica*, 2015, 100(1): e7-e9[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425688/>. DOI: 10.3324/haematol.2014.111245.
- [65] SU R, DONG L, LI Y C, *et al.* Targeting FTO suppresses cancer stem cell maintenance and immune evasion[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(1): 79-96. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.017.
- [66] BOWLING E A, WANG J H, GONG F D, *et al.* Spliceosome-targeted therapies trigger an antiviral immune response in triple-negative breast cancer[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 384-403. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.031.
- [67] XU Y C, HUANGYANG P W, WANG Y, *et al.* ER α is an RNA-binding protein sustaining tumor cell survival and drug resistance[J]. *Cell*, 2021, 184(20): 5215-5229. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.036.
- [68] WEI C Y, ZHU M X, ZHANG P F, *et al.* PKC α /ZFP64/CSF1 axis resets the tumor microenvironment and fuels anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1): 163-176. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.019.
- [69] WITKOWSKI M T, LEE S, WANG E, *et al.* NUDT21 limits CD19 levels through alternative mRNA polyadenylation in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(10): 1424-1432. DOI: 10.1038/s41590-022-01314-y.
- [70] MIYAZAKI Y, FUJIWARA H, ASAI H, *et al.* Development of a novel redirected T-cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(24): 4894-4901. DOI: 10.1182/blood-2012-11-465971.
- [71] BOLONAKI I, KOTSAKIS A, PAPANIMITRAKI E, *et al.* Vaccination of patients with advanced non-small-cell lung cancer with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase peptide[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2727-2734. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3465.
- [72] FILACI G, FENOGLIO D, NOLÈ F, *et al.* Telomerase-based GX301 cancer vaccine in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II trial[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(12): 3679-3692. DOI: 10.1007/s00262-021-03024-0.
- [73] AAMDAL E, INDERBERG E M, ELLINGSEN E B, *et al.* Combining a universal telomerase based cancer vaccine with ipilimumab in patients with metastatic melanoma - five-year follow up of a phase I/II a trial[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663865 [2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34046035/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663865.
- [74] VONDERHEIDE R H, KRAYNYAK K A, SHIELDS A F, *et al.* Phase I study of safety, tolerability and immunogenicity of the human telomerase (hTERT)-encoded DNA plasmids INO-1400 and INO-1401 with or without IL-12 DNA plasmid INO-9012 in adult patients with solid tumors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e003019[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230114/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003019.
- [75] BRUNSVIG P F, GUREN T K, NYAKAS M, *et al.* Long-term outcomes of a phase I study with UV1, a second generation telomerase based vaccine, in patients with advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 572172[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324397/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572172.
- [76] LAMBO S, VON HOFF K, KORSHUNOV A, *et al.* ETMR: a tumor entity in its infancy[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(3): 249-266. DOI: 10.1007/s00401-020-02182-2.
- [77] TATARIAN T, JIANG W, LEIBY B E, *et al.* Cytoplasmic HuR status predicts disease-free survival in resected pancreatic cancer: a post-hoc analysis from the international phase III ESPAC-3 clinical trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(2): 364-369. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002088.
- [78] XU S W, ZHAN M, JIANG C, *et al.* Genome-wide CRISPR screen identifies ELP5 as a determinant of gemcitabine sensitivity in gallbladder cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5492[2022-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792210/>. DOI: 10.1038/s41467-019-13420-x.
- [79] BEPLER G, WILLIAMS C, SCHELL M J, *et al.* Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2404-2412. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9783.

[收稿日期] 2022-11-30

[修回日期] 2022-12-30

[本文编辑] 黄静怡, 沈志超