

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.005

· 专家论坛 ·

无义介导 mRNA 降解的肿瘤诊疗价值

刘佳伶, 韩雷, 于津浦(天津医科大学肿瘤医院肿瘤分子诊断中心, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)



于津浦 研究员、博士生导师, 天津市“津门医学英才”, 天津市高校“学科领军人才”, 任天津医科大学肿瘤医院肿瘤分子诊断中心主任、天津市肿瘤研究所副所长、中国抗癌协会肿瘤基因诊断专委会副主任委员、中国生物工程学会精准医学专委会副主任委员、中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专委会常委、中国抗癌协会肿瘤标志物专委会和家族遗传性肿瘤专委会常委。主要从事肿瘤微环境中免疫耐受机制, 新型肿瘤标志物的筛选和高通量基因测序的临床应用等研究。近年主持国家自然科学基金课题5项, 在 *Mol Cancer*、*Cancer Res*、*Hepatology*、*Molecular Ther* 等学术期刊发表 SCI 论文百余篇, 获国家发明专利5项, 获天津市科技进步奖5次, 中国抗癌协会科技奖2次。

[摘要] 无义介导的 mRNA 降解(NMD)作为一种质量控制机制, 可降解含有过早终止密码子(PTC)的异常 mRNA, 参与生长发育、调节免疫功能, 且与肿瘤微环境密切相关。NMD 对肿瘤有抑制或促进的双重作用: 一方面, NMD 通过下调促癌蛋白表达、抑制促癌信号通路和应激微环境等途径抑制肿瘤进展; 另一方面, NMD 通过抑制抑癌基因的表达、癌细胞凋亡和肿瘤新抗原的产生促进肿瘤进展。此外, NMD 并非降解所有携带 PTC 的 mRNA, PTC 出现的位置可能决定 NMD 触发或逃逸, 由于各基因的高频突变区域各不相同, 因此不同基因发生 PTC 突变后是否触发 NMD 则具有不同的倾向性。随着二代测序技术的成熟与普及, 基因突变筛查已成为临床诊疗常规手段, 这使得从多基因层面探究 NMD 的规律与意义成为可能。因此, 在进一步了解 NMD 的功能及其机制的基础上, 通过高通量测序与计算机算法评估 NMD 水平, 有望在临床工作中扬长避短地发挥 NMD 潜在的临床价值, 助力个性化临床诊治与精准医疗的发展。

[关键词] 无义介导 mRNA 降解(NMD); 过早终止密码子(PTC); 基因突变; 肿瘤抗原性; 免疫治疗

[中图分类号] R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 11-1085-07

Diagnostic and therapeutic value of nonsense-mediated mRNA decay in cancer

LIU Jialing, HAN Lei, YU Jinpu (Cancer Molecular Diagnostics Core, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy of Tianjin, Tianjin 300060, China)

[Abstract] Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) serves as a quality control mechanism, degrading aberrant mRNAs with premature termination codons (PTCs). It also plays a role in growth and development, immune regulation, and is closely associated with the tumor microenvironment. NMD has a dual role in cancer; on the one hand, it inhibits tumor progression through down-regulation of pro-oncogenic protein expression, inhibition of pro-oncogenic signaling pathways and stressful microenvironments, while on the other hand, it promotes tumor progression by inhibiting oncogene expression, cancer cell apoptosis and tumor neoantigen production. Notably, NMD does not degrade all PTC-containing mRNAs. The location of the PTC may determine whether NMD is triggered or evaded. Since different genes vary greatly in high-frequency mutation regions, the likelihood of triggering NMD after a PTC mutation differs across genes. With the maturation and widespread use of second-generation sequencing technology, gene mutation screening has become a routine clinical diagnostic tool, making it possible to explore the patterns and significance of NMD from a multi-gene perspective. By further understanding the functions and mechanisms of NMD and assessing the NMD levels through high-throughput sequencing and computational algorithms, its potential clinical value is expected to be revealed, contributing to the advancement of personalized treatment and precision medicine.

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No. 82173198; No. 81872143)

[作者简介] 刘佳伶(1998—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤发生发展机制对临床诊疗价值的研究。E-mail: liujialing6@tmu.edu.cn

[通信作者] 于津浦, E-mail: jyu@tmu.edu.cn

[Key words] nonsense-mediated mRNA decay (NMD); premature termination codon (PTC); gene mutation; tumor antigenicity; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(11): 1085-1091. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.005]

在机体中 mRNA 降解无时无刻不在发生, 常见方式如下: 无义介导的 mRNA 降解 (nonsense mediated mRNA decay, NMD), 作用对象为合成异常的 mRNA; No-go 降解 (no-go decay, NGD), 该途径可识别并降解在翻译过程中诱导核糖体停滞的特殊序列; Non-stop 降解 (non-stop decay, NSD), 该途径主要降解异常的多聚腺苷酸化转录物。其中 NMD 途径最具代表性, 它的作用机制受到广泛研究, 现较为清楚^[1]。NMD 作用一方面是监控异常 mRNA 以免产生潜在危害性蛋白质; 另一方面是调节正常 mRNA 表达特定功能性蛋白的丰度。该途径首次在酿酒酵母中被发现, 它既是一种翻译依赖性的质量控制机制, 同时也参与诸多生长发育、调控免疫功能等过程, 在生命体中具有不可或缺的作用^[2-3]。NMD 对肿瘤具有双重作用, 它可以降解肿瘤中编码突变蛋白的异常 mRNA, 但也因此造成了肿瘤特异性新抗原的减少、特定通路激活促进肿瘤恶性行为等后果^[4-5]。因此, 基于现有研究成果, 了解 NMD 的功能与机制、NMD 对肿瘤的作用、NMD 的检测技术, 有助于在实际应用中扬长避短地发挥 NMD 潜在的临床价值。

1 NMD 通路

1.1 NMD 功能

三分之一的遗传性疾病和癌症是由无义突变或移码突变导致的^[6], 它们与剪接突变可能会造成早终止密码子 (premature termination codon, PTC) 而导致翻译提前终止, 进而产生可致病的异常截短蛋白^[4], 如: 无义突变或移码突变导致地中海贫血; 剪接突变致内含子保留, 间接性促使肿瘤发生发展^[6-7]。幸运的是, 机体中存在对应的监控机制——NMD, 其在维护转录组完整性与预防疾病上功不可没。NMD 在进化过程中高度保守, 主要负责在翻译过程中靶向降解含 PTC 的 mRNA^[8]。NMD 也参与生物正常的生理过程。敲除表达 NMD 因子的 *Rent1* 基因会导致 NMD 障碍, 将诱发胚胎死亡。分化中的表皮角质细胞、人神经祖细胞的 NMD 因子表达量更低, 说明分化过程需要 NMD 的下调。半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶降解 NMD 因子, 促使细胞凋亡^[9]。总之, NMD 是一种生物体内复杂且重要的机制。

1.2 NMD 作用机制

NMD 机制涉及诸多因子, 主要为上移码蛋白 (up-frameshift protein, UPF) 和生殖器形成抑制蛋白 (suppressor of morphogenesis in genitalia,

SMG)^[7-9]。其中, 关键因子 UPF1 具有 RNA 解旋酶和 ATP 酶的活性^[10]。UPF2、UPF3B 可使 UPF1 的空间封闭结构逐渐松弛^[11]。蛋白激酶 SMG1 促使 UPF1 磷酸化, 其活性受到 SMG8 和 SMG9 的调节^[12]。RNA 解旋酶 DEAH 盒多肽 34 (RNA helicase DEAH box polypeptide 34, DHX34) 起辅助作用。SMG5、SMG7 构成 SMG5-7 异源二聚体, 与去帽酶、去烯化酶相互作用, 诱发核酸外切反应。SMG6 则发挥核酸内切酶作用。外显子连接复合物 (exon junction complex, EJC) 主要由 eIF4A3、RBM8A、MAGOH 等构成, 结合于外显子连接上游 20~24 nt 处^[6]。在正常翻译过程中核糖体可清除 mRNA 上的 EJC, 若翻译提前终止致核糖体下游的 EJC 未被清除, 则 EJC 依赖性 NMD 将启动^[3]。

1.3 NMD 的判断标准

现已报道多种评估 NMD 的实验技术。有研究^[13]设计了 GFP 绿色荧光蛋白检测方法, 并通过敲低 NMD 因子 UPF1 和 SMG6 抑制 NMD 验证了系统的可用性, 以便大规模筛选 NMD 抑制剂及 NMD 缺陷突变细胞。单质粒、双质粒 NMD 测定系统则通过读取萤光素酶活性计算 NMD 效率^[14-15]。也有研究者开发了 Firework 体内扩增荧光检测技术^[16], 旨在应用于遗传学方向的 NMD 途径缺陷筛查, 以发现更多 NMD 关键因子。另外, 近期研究^[17]报道了一项单分子成像技术, 它可同时检测 mRNA 降解量和翻译量, 从而有助于联合转录组与蛋白组开发治疗性 mRNA 药物。

基于二代测序技术从基因序列中挖掘有效的生物标志物以指导临床诊疗方案的制定, 是如今生物信息学与临床医学研究的热点领域。除了肿瘤突变负荷 (TMB)、微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 等临床公认的成熟肿瘤免疫治疗标志物外, 许多研究已提示 NMD 也具有成为这类标志物的潜力。事实上, NMD 是否被触发与 PTC 所在 mRNA 位置显著相关, 由此发现了 NMD 触发规则。当前, 普遍认为当 PTC 出现在最后一个外显子、倒数第二个外显子且距离最后一个外显子连接处 (exon-exon junction, EEJ) 50~55 nt 以内, 或距离 mRNA 核心编码起始处 150 nt 以内, NMD 效率将大幅下降, 可视为 NMD 逃逸; 除此以外的区域将触发 NMD 并大量降解异常 mRNA。这些规则可解释超 70% 涉及 NMD 的现象。此外, 某些长链非编码 RNA 也可被 NMD 选择性降解^[18]。高效评估 NMD 的策略可以是: 基于高通量基因测序结果, 批量判定 PTC 位置从而预测 NMD 状态。目前, 已有一些先行案例。HU 等^[19]基于 NMD 触发规则构

建了一个NMD预测算法,并在转录组层面完成了验证。LINDEBOOM等^[20]在此基础上通过决策树、随机森林等机器学习算法开发了NMDetective工具。然而,上述算法主要考虑了NMD靶PTC突变,对NMD因子的表达或突变造成的影响考虑较少。而且患者个体中突变众多,对所有NMD靶突变进行逐一检测并将所有受NMD干扰的基因真实表达情况通过实验验证的难度很高,所以,目前大量NMD的功能分析多限于特定基因。

2 NMD对肿瘤的内在影响

2.1 NMD对肿瘤的抑制作用

NMD抑制促癌蛋白表达、促癌信号通路和应激微环境等途径阻止肿瘤进展;另一方面又可抑制抑癌基因的表达、癌细胞凋亡和肿瘤新抗原的产生促进肿瘤进展(图1)。

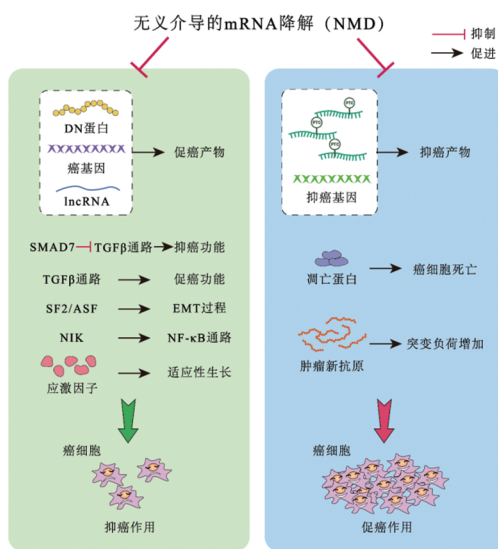


图1 NMD对肿瘤的双重作用

2.1.1 NMD下调促癌蛋白

作为一种质量监控机制,NMD常可降解癌基因或携带PTC突变的mRNA,防止其编码的具有促癌作用的蛋白产生^[8]。这些异常蛋白具有显性负效应(dominant negative effect, DNE),例如:TP53突变表达的DNE蛋白不仅自身功能异常,同时还可干扰野生型蛋白的正常表达,最终促进肿瘤恶性生物学过程,甚至导致更差的临床结局^[21-22]。此外,与癌症进展高度相关的MALAT1、SNHG6 ncRNA也受到NMD的调控^[8]。还有研究^[20]发现,NOTCH3、NPM1、NEU1等多种基因的致病性PTC突变更倾向富集于NMD逃逸区,这表明规避NMD有利于疾病进展与表型加重。因此,以上证据提示NMD监视并降解异常转录物,在阻止疾病发

生发展中起到积极作用。

2.1.2 NMD抑癌通路

NMD的抑癌作用还可体现于抑制多条促癌通路上。转化生长因子- β (TGF- β)通路参与生长发育、免疫监控、组织修复等功能的信号传导,一定程度上遏制了肿瘤的生长^[23-24]。另外,基于肿瘤异质性,TGF- β 通路在诱导上皮-间充质转化(EMT)、肿瘤增殖与转移等方面也可发挥重要作用^[23]。激活NMD可保护TGF- β 通路的抑癌功能免受影响。例如:NMD核心因子UPF1高表达的肝癌患者预后更好。其具体机制为UPF1高表达可显著激活NMD,从而拮抗TGF- β 通路抑制剂SMAD7以阻止癌细胞生长^[25];另一方面,NMD可减弱TGF- β 通路对肿瘤恶性行为的促进作用,结果是抑制EMT进程,但其机制尚不明确,仍需考虑不同肿瘤的异质性进行针对性研究^[8]。同时,NMD可通过降解EMT因子SF2/ASF转录物以遏制EMT进程,从而减弱上皮肿瘤迁移和侵袭能力^[26]。此外,一项针对炎性肌纤维母细胞瘤的研究^[27]表明,NMD抑制了NF- κ B信号通路激活剂NIK的表达,降低了肌纤维细胞的增殖和炎性细胞的浸润。

2.1.3 NMD抑制应激微环境

肿瘤细胞对营养物质的消耗量较高,在肿瘤微环境中常出现缺氧、活性氧水平增高、氨基酸剥夺或其他细胞外因素干扰等情况而造成内质网应激,相关反应因子ATF3、ATF4、CHOP等蛋白表达量升高,便于肿瘤细胞应对微环境中的不利因素^[9]。NMD可通过下调应激反应蛋白而在一定程度上控制应激反应,降低肿瘤细胞适应能力而致死^[8]。

2.2 NMD对肿瘤的促进作用

2.2.1 NMD靶向抑癌基因

肿瘤进化过程中存在优势选择,以便获得更强的适应性生长能力,这促使NMD靶PTC突变倾向富集于抑癌基因,相反,富集于癌基因的错义突变往往不携带PTC^[1,20]。因此,在NMD降解作用下抑癌基因表达显著下调,常表现为DNA修复、染色体重塑与修饰、RNA结合及剪接等功能受损。一项泛癌研究^[19]发现,绝大多数肿瘤类型中抑癌基因TP53、NF1都受到了NMD的影响。还有研究^[20]表明,TP53、PTEN、BRCA2、APC等17种基因胚系突变倾向于触发NMD致病。就NMD靶突变特征而言,总体上触发NMD主要通过下调抑癌基因表达,从而加重临床表征,产生对癌症患者不利的后果^[3,20]。

2.2.2 NMD抑制细胞凋亡

NMD可降解编码凋亡蛋白的mRNA,抑制凋亡信号的传导,从而减少癌细胞死亡。当应激反应过强、超出NMD调控范围时,细胞凋亡将被启动。其具体表现

为促使翻译起始因子磷酸化,影响翻译过程,翻译依赖性NMD途径将无法发挥降解功能^[4]。此益处在于原被NMD靶向的凋亡蛋白得以表达,从而促进肿瘤细胞程序性死亡过程。该现象已在多柔比星联合NMD抑制剂处理乳腺癌、宫颈癌等细胞学实验中得到证实,在化疗药诱导凋亡过程中同时联合使用NMD抑制剂以降低NMD效率,癌细胞杀伤效果更佳^[9]。

2.2.3 NMD降低新抗原积累

NMD导致内源性肿瘤新抗原减产,患者肿瘤突变负荷(TMB)降低,不利于免疫细胞识别和杀伤肿瘤细胞^[28-29]。新抗原是一种只存在于癌细胞内的非同义突变翻译产物,相比肿瘤相关抗原,它具有强抗原性且不易引起个体耐受^[30],因此新抗原负荷量对于免疫疗法具有重大意义。而NMD降解编码新抗原mRNA,将有利于肿瘤的免疫逃逸。有研究^[31-32]发现,抗原性较强的结肠癌中常富集携带PTC的移码突变,其中发生NMD逃逸的移码突变可产生强抗原性的新抗原。甚至部分NMD逃逸的患者即使伴随TMB低也能从免疫检查点抑制剂治疗中获益。因此,理论上联合NMD状态作为突变负荷评价指标将有助于筛选更多免疫疗法适宜人群^[20,33]。

3 NMD的临床应用价值

3.1 激活NMD

NMD对多种癌症表现出抑制作用,进而利于患者获得更好预后。NMD的核心因子UPF1在胃癌中显著下调,低表达UPF1患者预后更差;若过表达UPF1以促进NMD,可拮抗癌基因MALAT1表达,抑制胃癌恶性进展,这可能成为治疗胃癌的新靶点^[34]。在肝癌中,NMD高水平患者的分期分型、总生存期更优,复发率亦更低^[25];NMD可通过降解耐药相关蛋白ABCC2 mRNA,抑制EMT进程并减弱肿瘤细胞干性,从而提升肝细胞肝癌对化疗药物索拉非尼的敏感性^[35]。另外,NMD高效的肺腺癌患者具有更好的组织学分型、TNM分期及更佳的生存预后^[36]。通过上调UPF1表达以抑制卵巢癌中的分化拮抗非编码RNA(differentiation antagonizing non-protein coding RNA, DANCR)、胶质瘤中的浆细胞瘤变体异位基因1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)的表达,亦存在改善患者预后的可能^[37-38]。因此,通过激活NMD以加强其抑癌作用可作为一种个性化治疗新策略。当前,关于NMD激活剂及其临床的应用鲜有报道。目前,仅有一种药物被证实具有NMD激活作用——曲尼司特,该药物通常用于治疗支气管哮喘、过敏性鼻炎。研究者发现,曲尼司特增加了NMD活性,C9orf72二肽重复序列的神经毒性减轻,对

治疗肌萎缩侧索硬化症有潜在价值^[39]。另外,上调AKT信号通路的多种蛋白可增加UPF1解旋酶活性而激活NMD^[40]。NMD激活疗法应用于肿瘤的可能性仍需进一步证实。另外,NMD激活剂的研发也是重要一环。

3.2 拮抗NMD

一项泛癌研究^[41]显示,伴随NMD途径中的核心因子显著扩增,增强的NMD下调了TMB与新抗原的表达,免疫系统接受的刺激减弱,肿瘤细胞溶解活性随之下降,这可能导致免疫治疗疗效降低,患者总生存期更短。肾透明细胞癌中的NMD抑制因子UPF3A表达降低,肿瘤侵袭性增强,患者预后更差^[42]。另外,MSI结直肠癌富集了大量含PTC的突变,UPF1/2、SMG1/6/7的表达水平升高从而激活NMD,促进肿瘤细胞生长^[43],进而可能导致患者总生存期、无复发生存期缩短,并诱导奥沙利铂耐药^[44]。就拮抗NMD的促癌作用方向,主要有以下两种策略:使用NMD抑制剂或新抗原疫苗。

关于NMD的抑制剂已有较多报道。研究^[43]发现,氨来咕诺具有抑制NMD、促进PTC通读的作用^[45],可使MSI大肠癌细胞的增殖能力明显下降。治疗心脏疾病的地高辛、哇巴因,用于抗肿瘤的渥曼青霉素、雷帕霉素、地西他滨、5-氮杂胞苷等药物均可抑制NMD,不过后者的抗肿瘤作用是否是由抑制NMD实现的还需验证,具体作用机制尚不清楚^[8]。另外,还有一些新型化学分子可通过干扰翻译过程中NMD作用的关键因子从而抑制NMD降解功能^[21]。例如,NMD抑制剂可阻断UPF1与SMG5或SMG7的相互作用,并有助于P53恢复表达;pateamine A、合成的反义寡核苷酸可干扰EJC结合^[46];姜黄素通过增加富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子转录物来对抗NMD^[3,8-9]。此外,CARRARD等^[15]开发了一个新型NMD抑制剂筛选系统,以便开发由无义突变导致的疾病的新疗法。因此,当NMD主要体现为对癌症的促进作用时,可考虑使用NMD抑制疗法以期改善患者预后。但需要注意的是,NMD作为一种监控机制,对诸多生物学过程具有重要意义,若过度抑制NMD,可能会导致肿瘤中异常蛋白的积累,加快疾病进程。

新抗原疫苗也是当前增强免疫疗法的热点之一。NMD降解编码新抗原的异常mRNA,导致患者免疫原性下降,因此筛选NMD逃逸突变对于制备新抗原疫苗较为关键^[28-29,47]。由于不同肿瘤中富集PTC基因存在差异,不同基因触发NMD的倾向也有不同,不同肿瘤的患者个体所产生的新抗原亦具有特异性,因此需具体肿瘤、患者个体及基因突变具体分析。虽然已有技术支持对特定基因突变的NMD情况进行实验

验证^[13-17], 然而单基因突变对肿瘤的影响可能有限, 评价患者个体的 NMD 效率需要考虑到多种基因突变的相互影响。当前, 已有一些公开算法可大批量预测 NMD 状态^[19-20], NMD 逃逸突变数量也与免疫治疗获益显著相关^[33], 然而基于算法开发 NMD 相关的新抗原疫苗却鲜有报道。另外, 肿瘤存在多种免疫逃逸途径, 肿瘤微环境会影响新抗原与免疫细胞发挥作用, 仅施予新抗原疫苗对肿瘤完全清除并不现实, 可能需考虑 NMD 抑制剂或新抗原疫苗与化疗、放疗、免疫疗法联合应用, 以提升肿瘤杀伤作用, 同时避免药物耐受^[48-50]。

4 结 语

NMD 不仅作为一种质量控制机制监视着细胞中是否存在异常转录物, 以确保翻译产物具有功能且对个体安全, 还参与了个体生长发育诸多过程, 调控免疫反应强度, 抑制过度的应激反应, 避免个体出现自身免疫疾病。NMD 对肿瘤具有双重作用, 可通过不同途径促进或抑制肿瘤的发生发展, 对于特定肿瘤中的倾向性突变仍需针对性分析。了解 NMD 的机制与作用, 研发 NMD 检测技术, 将有助于在实际应用中发挥 NMD 潜在的临床价值。或许在未来可借助大数据算法对患者个体进行 NMD 分级, 以便筛选出更多的免疫治疗适用患者, 进一步提高免疫疗法的临床应用价值, 助力个性化临床诊治与精准医疗的发展。

[参 考 文 献]

- [1] MONAGHAN L, LONGMAN D S, CÁCERES J F. Translation-coupled mRNA quality control mechanisms[J/OL]. *EMBO J*, 2023, 42(19): e114378[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37605642/>. DOI: 10.15252/embj.2023114378.
- [2] PETRIĆ HOWE M, PATANI R. Nonsense-mediated mRNA decay in neuronal physiology and neurodegeneration[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(10): 879-892. DOI: 10.1016/j.tins.2023.07.001.
- [3] SUN L L, MAILLIOT J, SCHAFFITZEL C. Nonsense-mediated mRNA decay factor functions in human health and disease[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 722[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10045457/>. DOI: 10.3390/biomedicines11030722.
- [4] LEJEUNE F. Nonsense-mediated mRNA decay, a finely regulated mechanism[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 141[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8773229/>. DOI: 10.3390/biomedicines10010141.
- [5] NASIF S, COLOMBO M, ULDRY A C, *et al.* Inhibition of nonsense-mediated mRNA decay reduces the tumorigenicity of human fibrosarcoma cells[J/OL]. *NAR Cancer*, 2023, 5(3): zcad048[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10480688/>. DOI: 10.1093/narcan/zcad048.
- [6] DE LA PEÑA J B, CHASE R, KUNDER N, *et al.* Inhibition of nonsense-mediated decay induces nociceptive sensitization through activation of the integrated stress response[J]. *J Neurosci*, 2023, 43(16): 2921-2933. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1604-22.2023.
- [7] BENSLIMANE N, LORET C, CHAZELAS P, *et al.* Readthrough activators and nonsense-mediated mRNA decay inhibitor molecules: real potential in many genetic diseases harboring premature termination codons[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(3): 314[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10975577/>. DOI: 10.3390/ph17030314.
- [8] TAN K, STUPACK D G, WILKINSON M F. Nonsense-mediated RNA decay: an emerging modulator of malignancy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(8): 437-451. DOI: 10.1038/s41568-022-00481-2.
- [9] KUROSAKI T, POPP M W, MAQUAT L E. Quality and quantity control of gene expression by nonsense-mediated mRNA decay[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(7): 406-420. DOI: 10.1038/s41580-019-0126-2.
- [10] CHAPMAN J H, CRAIG J M, WANG C D, *et al.* UPF1 mutants with intact ATPase but deficient helicase activities promote efficient nonsense-mediated mRNA decay[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(20): 11876-11894. DOI: 10.1093/nar/gkac1026.
- [11] BUFTON J C, POWERS K T, SZETO J A, *et al.* Structures of nonsense-mediated mRNA decay factors UPF3B and UPF3A in complex with UPF2 reveal molecular basis for competitive binding and for neurodevelopmental disorder-causing mutation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(10): 5934-5947. DOI: 10.1093/nar/gkac421.
- [12] GILBERT A, SAVEANU C. Unusual SMG suspects recruit degradation enzymes in nonsense-mediated mRNA decay[J/OL]. *Bioessays*, 2022, 44(5): e2100296[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35266563/>. DOI: 10.1002/bies.202100296.
- [13] PAILLUSSON A, HIRSCHI N, VALLAN C, *et al.* A GFP-based reporter system to monitor nonsense-mediated mRNA decay[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(6): e54[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1072805/>. DOI: 10.1093/nar/gni052.
- [14] GONZALEZ-HILARION S, BEGHYN T, JIA J S, *et al.* Rescue of nonsense mutations by amlexanox in human cells[J/OL]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 58[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3562214/>. DOI: 10.1186/1750-1172-7-58.
- [15] CARRARD J, RATAJCZAK F, ELSENS J, *et al.* Identifying potent nonsense-mediated mRNA decay inhibitors with a novel screening system[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2801[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10604367/>. DOI: 10.3390/biomedicines11102801.
- [16] ALEXANDROV A, SHU M D, STEITZ J A. Fluorescence amplification method for forward genetic discovery of factors in human mRNA degradation[J]. *Mol Cell*, 2017, 65(1): 191-201. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.11.032.
- [17] DAVE P, ROTH G, GRIESBACH E, *et al.* Single-molecule imaging reveals translation-dependent destabilization of mRNAs[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(4): 589-606. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.01.013.
- [18] SINGH A K. Rules and impacts of nonsense-mediated mRNA decay in the degradation of long noncoding RNAs[J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2024, 15(3): e1853[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38741356/>. DOI: 10.1002/wrna.1853.
- [19] HU Z Y, YAU C, AHMED A A. A pan-cancer genome-wide analysis reveals tumour dependencies by induction of nonsense-mediated

- decay[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15943[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490262/>. DOI: 10.1038/ncomms15943.
- [20] LINDEBOOM R G H, VERMEULEN M, LEHNER B, *et al.* The impact of nonsense-mediated mRNA decay on genetic disease, gene editing and cancer immunotherapy[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(11): 1645-1651. DOI: 10.1038/s41588-019-0517-5.
- [21] LI Y, WU M, ZHANG L L, *et al.* Nonsense-mediated mRNA decay inhibition synergizes with MDM2 inhibition to suppress TP53 wild-type cancer cells in p53 isoform-dependent manner[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 402[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9525646/>. DOI: 10.1038/s41420-022-01190-3.
- [22] WANG H L, GUO M, WEI H D, *et al.* Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 92[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9977964/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01347-1.
- [23] LEE J H, MASSAGUÉ J. TGF- β in developmental and fibrogenic EMTs[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 136-145. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.09.004.
- [24] PENG D D, FU M Y, WANG M N, *et al.* Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9033932/>. DOI: 10.1186/s12943-022-01569-x.
- [25] CHANG L, LI C C, GUO T, *et al.* The human RNA surveillance factor UPF1 regulates tumorigenesis by targeting Smad7 in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 8 [2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4711019/>. DOI: 10.1186/s13046-016-0286-2.
- [26] VALACCA C, BONOMI S, BURATTI E, *et al.* Sam68 regulates EMT through alternative splicing-activated nonsense-mediated mRNA decay of the SF₂/ASF proto-oncogene[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(1): 87-99. DOI: 10.1083/jcb.201001073.
- [27] LU J W, PLANK T D, SU F, *et al.* The nonsense-mediated RNA decay pathway is disrupted in inflammatory myofibroblastic tumors [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8): 3058-3062. DOI: 10.1172/JCI86508.
- [28] XIE N, SHEN G B, GAO W, *et al.* Neoantigens: promising targets for cancer therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 9[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9816309/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01270-x.
- [29] LANG F, SCHRÖRS B, LÖWER M, *et al.* Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 261-282. DOI: 10.1038/s41573-021-00387-y.
- [30] DANILOVA L, ANAGNOSTOU V, CAUSHI J X, *et al.* The mutation-associated neoantigen functional expansion of specific T cells (MANAFEST) assay: a sensitive platform for monitoring antitumor immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(8): 888-899. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0129.
- [31] TURAJLIC S, LITCHFIELD K, XU H, *et al.* Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1009-1021. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30516-8.
- [32] KLOOR M, VON KNEBEL DOEBERITZ M. The immune biology of microsatellite-unstable cancer[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(3): 121-133. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.02.004.
- [33] LITCHFIELD K, READING J L, LIM E L, *et al.* Escape from nonsense-mediated decay associates with anti-tumor immunogenicity [J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3800[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393139/>. DOI: 10.1038/s41467-020-17526-5.
- [34] LI L, GENG Y Y, FENG R, *et al.* The human RNA surveillance factor UPF1 modulates gastric cancer progression by targeting long non-coding RNA MALAT1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2194-2206. DOI: 10.1159/000479994.
- [35] ZHANG H, YOU Y N, ZHU Z L. The human RNA surveillance factor Up-frameshift 1 inhibits hepatic cancer progression by targeting MRP2/ABCC2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 365-372. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.090.
- [36] CAO L, QI L S, ZHANG L, *et al.* Human nonsense-mediated RNA decay regulates EMT by targeting the TGF- β signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 246-259. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.06.021.
- [37] PEI C L, FEI K L, YUAN X Y, *et al.* LncRNA DANCR aggravates the progression of ovarian cancer by downregulating UPF1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 10657-10663. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19763.
- [38] LYU Z H, WANG Z Y, LI Z Y. LncRNA PVT1 aggravates the progression of glioma *via* downregulating UPF1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20): 8956-8963. DOI: 10.26355/eurrev_201910_19294.
- [39] XU W, BAO P, JIANG X, *et al.* Reactivation of nonsense-mediated mRNA decay protects against C9orf72 dipeptide-repeat neurotoxicity [J]. *Brain : a journal of neurology*, 2019, 142(5): 1349-64. DOI: 10.1093/brain/awz070.
- [40] CHO H, ABSHIRE E T, POPP M W, *et al.* AKT constitutes a signal-promoted alternative exon-junction complex that regulates nonsense-mediated mRNA decay[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(15): 2779-2796. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.05.013.
- [41] ZHAO B Y, PRITCHARD J R. Evolution of the nonsense-mediated decay pathway is associated with decreased cytolytic immune infiltration[J/OL]. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15(10): e1007467 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658270/>. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007467.
- [42] GOTOH M, ICHIKAWA H, ARAI E, *et al.* Comprehensive exploration of novel chimeric transcripts in clear cell renal cell carcinomas using whole transcriptome analysis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(12): 1018-1032. DOI: 10.1002/gcc.22211.
- [43] BOKHARI A, JONCHERE V, LAGRANGE A, *et al.* Targeting nonsense-mediated mRNA decay in colorectal cancers with microsatellite instability[J/OL]. *Oncogenesis*, 2018, 7(9): 70[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143633/>. DOI: 10.1038/s41389-018-0079-x.
- [44] ZHU C C, ZHANG L, ZHAO S L, *et al.* UPF1 promotes chemoresistance to oxaliplatin through regulation of TOP2A activity and maintenance of stemness in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 519[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

- articles/PMC8140095/. DOI: 10.1038/s41419-021-03798-2.
- [45] BENSLIMANE N, MIRESSI F, LORET C, *et al.* Amlexanox: readthrough induction and nonsense-mediated mrna decay inhibition in a charcot-marie-tooth model of hiPSCs-derived neuronal cells harboring a nonsense mutation in GDAP1 gene[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(7): 1034[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10385573/>. DOI: 10.3390/ph16071034.
- [46] KIM Y J, NOMAKUCHI T, PAPALEONIDOPOULOU F, *et al.* Gene-specific nonsense-mediated mRNA decay targeting for cystic fibrosis therapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2978[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9142507/>. DOI: 10.1038/s41467-022-30668-y.
- [47] LORENTZEN C L, HAANEN J B, MET Ö, *et al.* Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): e450-e458[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9512276/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00372-2.
- [48] LYBAERT L, LEFEVER S, FANT B, *et al.* Challenges in neoantigen-directed therapeutics[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(1): 15-40. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.10.013.
- [49] HE Q, GAO H, TAN D J, *et al.* mRNA cancer vaccines: Advances, trends and challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(7): 2969-2989. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.03.011.
- [50] BISWAS N, CHAKRABARTI S, PADUL V, *et al.* Designing neoantigen cancer vaccines, trials, and outcomes[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1105420[2024-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9947792/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1105420.
- [收稿日期] 2024-07-20 [修回日期] 2024-10-27
[本文编辑] 向正华