

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.001

· 专家论坛 ·

基于可变剪接的肿瘤生物治疗现状与挑战

崔萌萌, 刘书逊, 于益芝(海军军医大学 免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)



刘书逊 博士、副教授、硕士生导师, 现任海军军医大学免疫与炎症全国重点实验室课题组长。从事医学免疫学教学和科研二十余年, 主要研究方向为免疫细胞的分化与发育和肿瘤的细胞免疫治疗。先后主持国家自然科学基金重大研究计划集成项目及面上项目、科技部“863”项目子课题、国家应急攻关项目子课题等十余项重要科研项目。以第一作者/共同第一作者及通信作者身份在 *Immunity*、*Signal Transduct Target Ther*、*Blood*、*Cell Mol Immunol*、*Nat Commun*、*Proc Nat Acad Sci*、*Emerg Microbes Infect* 等国际知名学术期刊上发表SCI论文十余篇。作为团队的主要骨干成员, 2次获得中华医学科技奖一等奖, 助力团队摘得全国创新争先奖牌团体奖。拥有国家发明专利授权7项, 参与编写专著3部, 参译专著1部, 主笔撰写《流式细胞术检测新型冠状病毒抗原特异性T细胞的方法和操作规程专家共识》。



于益芝 教授、博士生导师, 现任海军军医大学免疫学教研室主任、免疫与炎症全国重点实验室副主任。兼任中国免疫学会科普及教育工作委员会主任委员、《中国肿瘤生物治疗杂志》副主编、国务院学位委员会基础医学学科评议组成员。从事医学免疫学教学和科研工作30余年, 作为骨干成员获得中国学位与研究生教育学会研究生教育成果奖特等奖。聚焦于人体免疫学应用基础及肿瘤的免疫治疗研究。近年来在国内外发表学术论文多篇, 获国家自然科学基金二等奖1项(第三完成人)、上海市科技进步奖一等奖1项、上海市自然科学奖一等奖3项, 军队科技进步一等奖1项、军队科技进步三等奖1项。作为负责人承担过国家自然科学基金面上项目、国家重点基础研究发展计划、国家卫生健康委重大专项课题等多项科研项目。作为副主编参编人民卫生出版社出版的研究生教材《医学免疫学》(第1、2版)和本科生教材《医学免疫学》(第7、8版), 被评为上海市科技启明星、上海市曙光学者以及上海市领军人才。

[摘要] 可变剪接是转录后水平的基因表达调控机制, 也是导致真核生物转录组和蛋白质组多样性的重要途径。然而, 可变剪接的异常是驱动肿瘤进展的重要推手。在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞、免疫细胞及肿瘤中其他类型细胞中mRNA的异常剪接, 不仅参与塑造肿瘤细胞的恶性生物学行为和免疫逃逸, 还促进支持肿瘤进展的免疫抑制性微环境的形成。靶向肿瘤相关剪接体组分、剪接调控因子、可变剪接产生的蛋白异构体和mRNA变异体, 以及异常可变剪接产生的肿瘤新抗原已成为肿瘤治疗的新策略, 已有基于可变剪接的肿瘤生物治疗项目进入到I期临床研究阶段。基于可变剪接的肿瘤治疗面临安全性、长读测序和算法优化、核酸类药物递送等许多尚待解决的科学和技术问题, 这些挑战的解决将为精准筛选肿瘤相关靶点和高免疫原性新抗原, 突破传统疗法耐药瓶颈, 增强免疫检查点阻断和CAR-T细胞等疗效提供新策略, 开辟新领域。

[关键词] 可变剪接; 肿瘤治疗; 剪接体; 剪接调控因子; 肿瘤新抗原

[中图分类号] Q752; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)04-0347-09

Current situation and challenges of tumor biotherapy based on alternative splicing

CUI Mengmeng, LIU Shuxun, YU Yizhi (National Key Laboratory of Immunology and Inflammation, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Alternative splicing, a post-transcriptional regulatory mechanism of gene expression, contributes to the diversity of the transcriptome and proteome in eukaryotes. However, aberrant alternative splicing serves as a significant driver of tumor progression, where abnormal splicing in tumor cells, immune cells, and other cell types within the tumor microenvironment collectively results in

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 91942304)

[作者简介] 崔萌萌(1999—), 女, 硕士生, 主要从事可变剪接调控单核来源细胞分化和功能可塑性的研究

[通信作者] 刘书逊; 于益芝(扫码获取作者联系方式)



malignant behaviors of cancer cells, immune evasion, and the immunosuppressive milieu that supports tumor advancement. Targeting tumor-associated spliceosomes, splicing regulatory factors, splicing isoforms and variants, as well as tumor neoantigens generated by aberrant alternative splicing, has emerged as a novel strategy in cancer biotherapy. Some alternative splicing-based antitumor biotherapy programs have progressed to phase I clinical trials. Alternative splicing-based tumor therapy still faces scientific and technological challenges such as safety, optimization of long-read sequencing and bioinformatics algorithm, and nucleic acid drug delivery. Addressing these challenges will provide new tumor therapy strategies and open up new frontiers for precisely screening tumor-related targets and highly immunogenic neoantigens, overcoming drug resistance in traditional therapies, and enhancing the efficacy of immune checkpoint blockade, CAR-T cell therapy, and other treatments.

[Key words] alternative splicing; tumor therapy; spliceosome; splicing regulatory factor; tumor neoantigen

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(4): 347-355. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.001]

可变剪接(alternative splicing)是真核生物中广泛存在的一种基因表达调控机制。95%的人类基因经转录产生的mRNA都存在可变剪接,产生至少两种以上的mRNA变异体,其中既有编码活性的mRNA,也存在大量的非编码RNA(ncRNA),极大地丰富了转录组和蛋白质组的多样性。可变剪接所产生的蛋白异构体和非编码mRNA变异体与细胞分化、功能、生存、死亡和代谢等多种生物过程密切相关^[1]。可变剪接异常是肿瘤的重要特征。肿瘤细胞中mRNA的异常可变剪接不仅直接导致肿瘤的恶性行为,还与其他细胞中mRNA的异常可变剪接共同构筑肿瘤的免疫逃逸和适合肿瘤进展的微环境^[2]。本文从肿瘤中mRNA的异常可变剪接机制、靶向可变剪接的肿瘤治疗策略和临床研究进展,深入阐述基于可变剪接的抗肿瘤治疗的现状、面临的挑战以及相应的对策。

1 可变剪接是驱动肿瘤恶性进展与免疫逃逸的关键机制

1.1 可变剪接的机制

可变剪接是由包括顺式作用元件、剪接体和反式调控因子共同参与、协作,受到精密调控的过程。顺式作用元件是初始mRNA(pre-mRNA)中的特征核苷酸序列,包括外显子/内含子连接处的5'和3'剪接位点、3'位点相邻的上游多嘧啶干和分支点序列、外显子和内含子中的剪切增强子和沉默子。剪接体是一个由5个小核核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoprotein, snRNP)组成的巨型核糖核蛋白复合物,它们分别为U1、U2、U4/U6和U5;剪接体的组成成员和结构在剪接过程中是一个动态变化的过程。反式调控因子是结合到顺式作用元件,调控选择性剪接的分子,目前主要有两类:异质性核糖核蛋白(heterogenous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)和富含丝氨酸/精氨酸(serine/arginine-rich, SR)的RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)^[3]。可变剪接类型包括:外显子跳跃、互斥外显子、选择性5'剪接位点、选择性3'剪接位点、内含子

保留、选择性第一外显子和选择性最后外显子^[4]。

异常的可变剪接在多种肿瘤中广泛存在。肿瘤细胞、免疫细胞和机体的其他细胞中的可变剪接中顺式作用元件的突变,反式调控因子的表达异常,在肿瘤细胞恶性生物学行为(生存、增殖、侵袭和转移及耐药性)的形成,肿瘤的免疫逃逸,肿瘤组织的免疫细胞浸润,塑造免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)和适合肿瘤的代谢生态环境等方面均发挥了重要的调控作用,最终影响肿瘤的发生发展^[5]。

1.2 肿瘤细胞中的异常可变剪接

许多肿瘤都存在全基因组范围的可变剪接异常,介导肿瘤恶性生物学行为、治疗的反应性和耐药性等^[6-8]。一些剪接调控因子的基因已被认定为癌基因或抑癌基因。例如,首次发现和研究最多的富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子1(serine/arginine-rich splicing factor 1, SRSF1),被确认为原癌基因,在多种人类肿瘤中均存在过表达现象,其高表达在体外能够诱导培养细胞的转化^[9]。之后,不断有研究^[10-13]发现, hnRNP及SR蛋白家族的其他成员如剪接因子3B亚基1(splicing factor 3b subunit 1, SF3B1)、U2小核RNA辅助因子(U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1, U2AF1)、SRSF2、RNA结合基序蛋白10(RNA binding motif protein 10, RBM10)等因突变或表达失调导致下游众多靶基因的可变剪接模式发生广泛的改变,最终导致肿瘤发生和进展。此外,除了上述参与和调控可变剪接的因子外,受异常可变剪接影响的下游基因(如CHEK2、TP53、PIK3R1、MDM2、KDM6A、NF1等)的mRNA变异体或蛋白异构体,也对细胞分化、生存、增殖、侵袭和耐药性等产生深刻影响,它们是直接介导肿瘤进展的关键分子^[14];另一方面,可变剪接异常增加了肿瘤细胞特有而在正常细胞中不表达或低表达的新蛋白和新表位,是肿瘤新抗原产生的机制,为精准靶向肿瘤的免疫治疗提供了肿瘤抗原的来源^[15]。

除了上述直接参与剪接过程的剪接调控因子,

其他如富含丝氨酸/精氨酸蛋白激酶 (serine/arginine protein kinase, SRPK)、CDC 样激酶、细胞周期依赖的蛋白激酶和精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyl transferase, PRMT) 等, 通过调控剪接体组成成员和 RBP 的修饰影响这些反式作用分子的细胞内定位, 与顺式作用元件的结合, 以及分子间相互作用, 从而间接地调控可变剪接^[16-18]。PRMT5 是 II 型精氨酸甲基转移酶, 与甲基化蛋白 50 结合形成的复合物有广泛的底物, 其中包括剪接体成员。PRMT5 在多种肿瘤中高表达, 通过催化底物上的精氨酸残基发生对称双甲基化修饰, 调控剪接调控因子的功能, 影响参与细胞恶性转化、增殖、侵袭、耐药性的关键基因的可变剪接, 推动肿瘤进展^[19-20]。

1.3 免疫细胞迁移、分化和功能中的异常可变剪接

除了肿瘤细胞中自身的异常可变剪接, 可变剪接的失调也通过对调控免疫细胞的迁移、分化和功能的关键基因的表达调控, 抑制机体的抗肿瘤免疫应答。例如, 聚嘧啶束结合蛋白 2 (polypyrimidine tract-binding protein 2, PTBP2) 是一种剪接调控分子, 在招募动员免疫细胞浸润到炎症和肿瘤组织中发挥调控作用。PTBP2 的表达降低促进干扰素调节因子 9 (interferon regulatory factor 9, IRF9) 发生第 7 外显子跳跃, 抑制组成型 IRF9 全长蛋白的产生, 进而抑制下游基因 CCL5 和 I 型 IFN- α/β 的表达, 影响单核细胞及其来源的 DC 和 M1 型巨噬细胞的浸润, 以及 CD8⁺ T 细胞的功能活化^[21-23]。此外, YAP1 基因通过可变剪接能够产生 YAP1-2a 和 YAP1-2g 两种异构体调控招募单核细胞的重要趋化因子 CCL2 的表达: YAP1-2g 激活 CCL2 的表达; 相反, YAP1-2a 与 SHP2 相互作用抑制 CCL2 的表达。可变剪接通过调控 YAP1-2a 和 YAP1-2g 的平衡, 控制招募单核细胞、单核来源髓样抑制细胞等趋化因子的产生, 调控这些免疫细胞在肿瘤中的浸润^[24-25]。

在调控免疫细胞分化方面, 可变剪接通过调控髓样抑制细胞、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 等的分化, 抑制效应 T 细胞功能。双皮质素样激酶 1 (doublecortin like kinase 1, DCLK1) 主要产生四种剪接变体, 其中 DCLK1 异构体 2 在胰腺导管腺癌中显著高表达, 促进肿瘤细胞分泌 CCL2、IL-13 诱导促炎的 M1 型巨噬细胞转化为免疫抑制的 TAM, 后者抑制效应 CD8⁺ T 细胞的活性, 增强胰腺导管腺癌细胞的侵袭性、迁移能力和自我更新能力^[26-27]。穿膜 4 结构域蛋白 A7 (membrane spanning 4-domains A7, MS4A7) 基因通过可变剪接产生两种主要的蛋白亚型, 即 MS4A7-1 (长亚型) 和 MS4A7-s (短亚型), 其中 MS4A7-s 是由发

生第 3 外显子跳跃的 mRNA 变异体编码, 通过激活 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路, 促进单核细胞向 TAM 分化, 促进胶质母细胞瘤的增殖、侵袭和血管生成^[28]。

在调控免疫细胞功能方面, 例如 T 细胞中 CD28 信号促进剪接因子与 pre-mRNA 的结合, 能够影响活化 T 细胞中约三分之一的可变剪接事件。其中, hnRNP1/A2 和 PTBP1 介导丙酮酸激酶 M (pyruvate kinase M) 基因的第 9、10 外显子互斥, 含有外显子 10 的 M2 型丙酮酸激酶 (PKM2) 在 CD8⁺ T 细胞中的优势表达通过调控葡萄糖分解代谢抑制 TCF1^{high} 耗竭祖 CD8⁺ T 细胞的富集和削弱对 PD-1 阻断的抗肿瘤疗效^[29-30]。

1.4 塑造肿瘤代谢微环境的异常可变剪接

在糖代谢方面, 肿瘤细胞以糖酵解为主, 引起乳酸的堆积, 是 TME 的特征之一。PKM2 异构体在多种肿瘤细胞中高表达, 促进肿瘤细胞的糖代谢以糖酵解为主^[31]。剪接因子 hnRNP1/2、PTB2 和 SRSF3 在多种肿瘤中异常高表达, 调控 PKM2/PKM1 平衡倾向 PKM2 的生成。高水平的乳酸能够抑制 CD8⁺ T 细胞的浸润, 同时促进调节性 T (Treg) 细胞和髓源性抑制细胞在肿瘤组织中的积累, 从而增加 TME 中的免疫抑制^[32]。

氨基酸代谢方面, 谷氨酰胺代谢增强是肿瘤的另一重要代谢特征。谷氨酰胺可补充三羧酸循环的碳源, 并能生成谷胱甘肽以调节氧化还原稳态。谷氨酰胺酶在线粒体中将谷氨酰胺代谢为谷氨酸, 后者进一步水解生成 α -酮戊二酸。谷氨酰胺酶经最后外显子选择性剪接可产生肾型谷氨酰胺酶和谷氨酰胺酶 C (缺少最后第 16~18 外显子)。谷氨酰胺酶 C 在许多肿瘤中高表达, 其表达增强可促进谷氨酰胺分解, 为三羧酸循环提供 α -酮戊二酸, 支持肿瘤细胞的生物合成和能量需求^[33-34]。

脂肪酸代谢方面, 肿瘤细胞在葡萄糖缺乏的情况下通过 hnRNP1 依赖的可变剪接上调环状 RNA-circEPB41 (2)、circEPB41 (2) 诱导脂质代谢重编程, 促进脂质合成; circEPB41 (2) 与 N6-甲基腺苷去甲基化酶相互作用, 减少了组蛋白去乙酰化酶的 mRNA 稳定性, 从而增加了组蛋白乙酰化的水平, 激活脂类生成基因的表达, 支持肿瘤细胞的快速增殖和生长^[35]。酰基辅酶 A 合成酶, 在 ATP、辅酶 A 和镁离子存在条件下催化脂肪酸转化为酰基辅酶 A。长链酰基辅酶 A 合成酶 (acyl-CoA synthetase, ACSL) 家族包含五种不同的亚型, 分别由独立基因编码并存在多种剪接变体。该家族成员-ACSL4 在肝癌和乳腺癌组织中的高表达, 通过调控 cAMP 和 p38 MAPK 信号通路参与肿瘤发生^[36]。

1.5 肿瘤组织血管生成中的异常可变剪接

生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth stimulation

expressed gene 2, ST2) 是 IL-33 的受体, 其 pre-mRNA 发生第 5 外显子跳跃的变异体编码可溶型 ST2 (sST2), 其表达水平与结直肠癌的恶性生长呈负相关^[37-38]。sST2 通过竞争性地阻断 ST2L 与 IL-33 特异性结合, 抑制 IL-33 诱导的肿瘤组织中的血管生成, 以及 IL-33 介导的巨噬细胞浸润和巨噬细胞 M2a 极化, 促进 Th1 和 Th2 细胞应答的平衡向 Th1 细胞极化^[39]。因此, sST2 是内源性 ST2L 的抑制剂, 通过阻断肿瘤血管形成和改善肿瘤免疫抑制性微环境, 进而抑制肿瘤的进展^[40]。

血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 基因通过可变剪接产生多种变异体 (VEGF-A₁₁₁、VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF_{165a}、VEGF_{165b}、VEGF₁₈₁、VEGF₁₈₉ 和 VEGF₂₀₆)。肿瘤中的低氧和酸性微环境倾向诱导如 VEGF-A₁₂₁ 和 VEGF_{165a} 产生; VEGF_{165a} 和 VEGF_{165b} 差异在于 C 端的外显子 8 (exon 8, E8) 在这两种变异体中是互斥外显子, 含有 E8a 编码的 6 个氨基酸的 VEGF_{165a} 异构体具有促血管生成作用, 而以 E8b 编码的 6 个氨基酸结尾的 VEGF_{165b} 活性显著降低, 甚至被认为具有抗血管生成作用, 尽管其作用机制及生理意义仍存争议^[41]。

2 靶向肿瘤异常可变剪接是肿瘤治疗的新思路

靶向肿瘤相关的可变剪接是当前肿瘤治疗的热点领域。通过干预异常剪接网络、重塑肿瘤免疫微环境及代谢通路, 为解决耐药性、提升治疗特异性提供了新路径。

2.1 靶向可变剪接治疗肿瘤的思路

伴随着可变剪接在肿瘤生物学和肿瘤免疫方面的研究进展, 基于可变剪接的肿瘤治疗中的靶点包括: 异常剪接体组分、可变剪接调控因子和异常可变剪接产生的 mRNA 变异体或蛋白异构体和可变剪接产生的肿瘤新抗原; 技术方案主要为: 小分子化合物, 核酸类包括反义核酸、短发夹 RNA (shRNA) 和小干扰 RNA (siRNA), 抗体、CAR-T 细胞和 TCR-T 细胞, CRISPR-Cas 编辑技术等。

2.2 靶向可变剪接治疗肿瘤的主要策略

2.2.1 小分子药物

通过小分子药物直接靶向剪接体核心成分和剪接调控因子是目前基于可变剪接治疗肿瘤的最常用的策略。通过小分子药物干扰剪接体组装, 影响肿瘤细胞下游多个的 mRNA 剪接过程, 导致肿瘤细胞内多种蛋白质的表达异常, 进而影响肿瘤细胞的增殖、分化和存活。如抑制核心剪接体组装方面, 靶向 SF3B1 的 FR901464、E7107、GEX1、司普利他汀 A (spliceostatin A)、梅亚霉素 B (meayamycin B)^[42-44]; 靶向 U4/6-U5 snRNA 的异银杏素 (isoginkgetin) 和乌

比斯他汀 A (ubistatin A)^[45]; 抑制剪接调控因子方面, 靶向 SF2/ASF 的 NB-506^[46]; 靶向 PRMT5 的 GSK3326595 和 JNJ-64619178 和靶向 PRMT1 的 GSK3368715^[47]; 靶向 SRPK1 和 SRPK2 的 SRPIN340^[48]; 靶向 RBM39 的碳酸酐酶抑制剂 indisulam^[49]。

肿瘤高乳酸是 TME 免疫抑制性微环境的重要机制。小分子抑制剂 TN2008, 靶向剪接因子 SRSF1, 能够削弱肿瘤细胞的糖酵解, 降低 TME 中乳酸蓄积, 促进 CD8⁺ T 细胞而减少了 Treg 细胞的浸润, 并且遏制 TME 中 CD8⁺ T 细胞的终末耗竭, 同时也与 PD-1 阻断疗法产生协同效应, 增强肿瘤免疫治疗的反应性^[50]。

2.2.2 核酸类药物

小分子药物的设计依赖于对蛋白质结构的解析, 蛋白质结构是设计小分子药物的重要基础。可变剪接的差异除了导致同源基因来源的多种异构体蛋白外, 还会产生大量的 ncRNA。因此, 对于已经明确在肿瘤发生发展中发挥病理作用的、但尚未明确其结构的蛋白异构体和致癌的非编码 mRNA 变异体, 利用反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 是一种有效的策略。互斥外显子、外显子跳跃或内含子保留常产生与组成型剪接不同的 mRNA 变异体, 靶向这些特殊连接序列的 ASO, 可减少致癌剪接变异体, 实现治疗肿瘤的目的^[51-52]。例如, BCL2L1 基因能够编码两种 Bcl-x 蛋白: 抗凋亡的 Bcl-xL 和促凋亡的 Bcl-xS, 它们分别由两种 BCL2L1 可变剪接产生的 mRNA 变异体经翻译后合成^[53-54]。在正常细胞中, 这两种变异体的平衡对于维持细胞存活和凋亡的稳态至关重要。在肿瘤细胞中 Bcl-xL 过表达, 导致细胞凋亡信号受阻, 促进肿瘤细胞的存活和增殖。设计靶向编码 Bcl-x 蛋白变异体中的特异剪接位点的 ASO, 使促凋亡的 Bcl-xS 变异体成为优势, 诱导肿瘤细胞凋亡^[55]。

丙酮酸激酶的 PKM1 和 PKM2 两种异构体, 前者主要在大脑和肌肉等能量需求旺盛组织的分化终末细胞中表达, 后者在肿瘤细胞中高表达, 是导致肿瘤糖酵解的关键分子^[29]。PKM2 以四聚体 (发挥代谢催化功能) 和二聚体 (在核内发挥转录调控功能) 形式的双重功能, 支持肿瘤细胞能量供应及增殖, 是塑造 TME 的关键分子^[56-57]。设计靶向编码 PKM2 变异体的 ASO 药物可诱导 PKM 前体 mRNA 剪接偏向 PKM1, 是一种纠正 TME 代谢的新型治疗策略^[42]。

shRNA 和 siRNA 主要干扰降解细胞质中的 mRNA 变异体, 在这方面它们优于 ASO, 因为 ASO 靶向的 mRNA 包括一些处于剪接过程中或者在细胞核中用于应激反应的储存 mRNA, 导致因上游 pre-mRNA 降解带来的毒性, 削弱细胞的反应能力^[58]。

2.2.3 免疫治疗策略

肿瘤特异性抗原的有限可用性是困扰靶向肿瘤免疫治疗的瓶颈。利用可变剪接衍生的肿瘤新抗原,设计个性化肿瘤治疗性疫苗是一个新兴领域。异常可变剪接产生的新蛋白中存在正常细胞所不表达或低表达的新抗原或新表位。利用组学测序和生物信息学分析肿瘤特异性可变剪接事件,筛选出具有MHC分子高亲和力的免疫原性肽段,为肿瘤治疗性疫苗、TCR-T细胞等个性化免疫疗法提供候选抗原^[59-61]。

对于肿瘤细胞和肿瘤的基质细胞等因异常剪接产生的高表达膜表面蛋白异构体也可作为抗体和CAR-T细胞治疗肿瘤的靶点。纤维连接蛋白通过可变剪接产生两种主要的变体EDA(extra domain A)和EDB(extra domain B),它们在正常组织中通常不表达或表达水平很低,但在多种肿瘤类型(如乳腺癌、结直肠癌、肺癌等)中表达显著上调,EDA上调促进肿瘤细胞的侵袭和转移,EDB上调促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞的增殖^[62-63]。EDA和EDB片段具有肿瘤特异性和免疫原性,可以作为肿瘤的免疫治疗靶点^[64-65]。此外,EDB作为肿瘤血管生成的标志物,其特异性抗体(如L19抗体)可用于靶向递送细胞毒性药物至肿瘤血管,实现精准治疗^[66]。

此外,通过调控剪接因子(如RBM39、SRSF家族)诱导肿瘤细胞发生广泛的剪接错误,除了增加新抗原的多样性外,剪接错误产生的双链RNA激活适应性免疫信号,增强肿瘤的免疫原性,也成为靶向可变剪接治疗肿瘤的一种新策略^[67-68]。

2.2.4 其他肿瘤治疗策略

肿瘤组织的高硬度是阻碍免疫效应细胞浸润,削弱抗体、CAR-T细胞等治疗肿瘤疗效的重要因素。肿瘤组织中编码细胞外基质基因的可变剪接失常是增加肿瘤细胞外基质硬度的病理机制,如纤维连接蛋白的EDB异构体;反之,肿瘤组织的硬度也正反馈地促进肿瘤细胞的异常可变剪接。开发靶向细胞外基质,降低肿瘤组织硬度,纠正异常的剪接事件,能够增强其他肿瘤免疫治疗如抗体和CAR-T细胞等治疗的精准性和疗效^[69]。

除了以剪接体和剪接反式调控因子等为靶点,对于肿瘤中突变的顺式作用元件,CRISPR-Cas编辑技术,甚至单个碱基编辑技术,也在实验研究中开展,预期将来具有潜在的转化应用前景。

3 靶向可变剪接治疗肿瘤的临床试验现状

目前,全球尚无靶向可变剪接的药物获得上市批准,最高研发状态多数在I期临床试验,只有少数几个进入到II期临床试验阶段。对于靶向剪接体成

分的治疗,因影响下游基因众多,适应证在血液肿瘤中较多;实体瘤主要以靶向调控剪接的RBP或者更下游的特定基因的异构体和mRNA变异体作为靶点^[70]。

进入临床研究的技术方案主要以小分子药物为主,如靶向剪接体组分SF3B1的有H3B-8800(NCT02841540,适应证为急性髓性白血病、慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征临床I期,已终止)和E7101(NCT00499499和NCT00459823,适应证为实体瘤,临床I期,暂停)^[71-72];靶向调控可变剪接RBP修饰的CDK2和周期蛋白E的E7070(多项,适应证多种实体瘤和血液肿瘤,有相当一部分完成临床II期,但也有多项临床I期终止)^[73];靶向异常剪接产生的异构体,如CD44v6的AMC303(NCT03009214,实体瘤,临床I/Ib)等^[74]。基于可变剪接的肿瘤免疫治疗技术方案进入临床试验阶段的目前较少。例如,基于CD44V6异构体的单抗、CAR-T细胞的最高研发状态是临床I期^[75-76],包括:适应证为泛CD44V6⁺肿瘤(NCT04427449)的CAR-T细胞,CD44V6⁺转移性乳腺癌的比伐珠单抗结合美登素(NCT02254005:临床I期完成;NCT02254031:临床I期终止)和适应证为急性髓系白血病及多发性骨髓瘤的CAR-T细胞(NCT04097301,临床I期终止)。

4 基于可变剪接的抗肿瘤治疗面临的问题和对策

基于可变剪接的肿瘤治疗在临床转化方面面临的问题和技术瓶颈包括:(1)安全性问题。虽然一些剪接体组分在肿瘤中高表达,但是这些组分影响下游众多基因的剪接,其中有很多对正常细胞生物学过程发挥重要的调控作用,因此对正常组织细胞产生的毒性不可忽视,如靶向SF3B1的H3B-8800因毒性问题而被终止^[77]。(2)异常可变剪接事件的发现。目前主要依赖三代测序技术,在这方面依然存在算法差异、长读测序的技术局限。在算法上,不仅发现肿瘤特异的mRNA变异体,在剪接相关的肿瘤新抗原方面还需要在预测肿瘤特异表位肽,与MHC的亲合力等方面还需要改进,为下游筛选精准靶向和高免疫原性的肿瘤新抗原提供帮助^[78]。(3)核酸类药物递送系统的优化。核酸类药物体内应用的技术壁垒在于体内降解、脱靶效应、诱发免疫应答等问题^[79]。采用对ASO或干扰RNA的骨架和核酸的修饰,聚合物/肽偶联技术降低降解效率,纳米颗粒、非致病性的腺相关病毒载体的递送系统是解决核酸类药物递送问题目前的主要技术,然而任何一种对核酸的化学处理和递送系统都会产生新的安全性和药物效力的问题。(4)可变剪接异常在肿瘤进展中尚存在许多科学问题有待解决。肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞等多

种类型体细胞中因可变剪接异常产生大量的蛋白异构体、非编码mRNA变异体以及环状RNA中,绝大多数的生物学功能及其在肿瘤进展中所发挥的作用和作用机制尚不清楚,还需要在基础理论方面开展深入的研究,为肿瘤治疗靶点的选择提供科学依据。可变剪接的异常会导致一些针对已明确的靶点突变,使表达这些突变靶点的肿瘤细胞对抗体和CAR-T细胞治疗产生耐药性,如表达CD19发生外显子2跳跃异构体的患者对CD19 CAR-T细胞治疗抵抗^[80];表达CD20发生外显子3~7跳跃(D393~CD20)的患者对利妥昔单抗产生耐药性^[81]。

5 结 语

无论是恶性肿瘤细胞还是与肿瘤相关的其他体细胞,其剪接谱都呈现高度的异质性。异常剪接体、剪接调控因子的表达失调、关键基因的突变或/和因可变剪接失调产生的异常变异体,以及肿瘤新抗原都是基于可变剪接肿瘤生物治疗的靶点。基于可变剪接的肿瘤生物治疗的时期即将来临,尽管面临的问题和挑战依然较多和巨大,相信伴随着可变剪接在肿瘤发生发展中的作用与机制的科学问题的解决和生物技术的不断突破,利用可变剪接治疗肿瘤最终会进入临床实践,为肿瘤患者的治疗带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] MARASCO L E, KORNBLIHTT A R. The physiology of alternative splicing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 242-254. DOI:10.1038/s41580-022-00545-z.
- [2] ZHANG Y J, QIAN J J, GU C Y, *et al.* Alternative splicing and cancer: a systematic review[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 78[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33623018/>. DOI:10.1038/s41392-021-00486-7.
- [3] WRIGHT C J, SMITH C W J, JIGGINS C D. Alternative splicing as a source of phenotypic diversity[J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(11): 697-710. DOI:10.1038/s41576-022-00514-4.
- [4] ROGALSKA M E, VIVORI C, VALCÁRCEL J. Regulation of pre-mRNA splicing: roles in physiology and disease, and therapeutic prospects[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(4): 251-269. DOI:10.1038/s41576-022-00556-8.
- [5] TAO Y N, ZHANG Q, WANG H Y, *et al.* Alternative splicing and related RNA binding proteins in human health and disease[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 26[2025-03-15]. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01734-2> DOI:10.1038/s41392-024-01734-2.
- [6] WU Q Y, FENG L, WANG Y R, *et al.* Multi-omics analysis reveals RNA splicing alterations and their biological and clinical implications in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 270[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35989380/>. DOI:10.1038/s41392-022-01098-5.
- [7] LI Z X, ZHENG Z Q, WEI Z H, *et al.* Comprehensive characterization of the alternative splicing landscape in head and neck squamous cell carcinoma reveals novel events associated with tumorigenesis and the immune microenvironment[J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7648-7665. DOI:10.7150/thno.36585.
- [8] GUO W N, WANG H N, LI C Y. Signal pathways of melanoma and targeted therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 424[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34924562/>. DOI:10.1038/s41392-021-00827-6.
- [9] WAN L D, LIN K T, RAHMAN M A, *et al.* Splicing factor SRSF1 promotes pancreatitis and KRASG12D-mediated pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(7): 1678-1695. DOI:10.1158/2159-8290.CD-22-1013.
- [10] BLAND P, SAVILLE H, WAI P T, *et al.* SF3B1 hotspot mutations confer sensitivity to PARP inhibition by eliciting a defective replication stress response[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(8): 1311-1323. DOI:10.1038/s41588-023-01460-5.
- [11] TEFFERI A, BARBUI T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(9): 1465-1487. DOI:10.1002/ajh.27002.
- [12] BIANCON G, JOSHI P, ZIMMER J T, *et al.* Precision analysis of mutant U2AF1 activity reveals deployment of stress granules in myeloid malignancies[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(6): 1107-1122. e7. DOI:10.1016/j.molcel.2022.02.025.
- [13] CAO Y S, DI X, ZHANG Q H, *et al.* RBM10 regulates tumor apoptosis, proliferation, and metastasis[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 603932 [2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718153/>. DOI:10.3389/fonc.2021.603932.
- [14] VENKATARAMANY A S, SCHIEFFER K M, LEE K, *et al.* Alternative RNA splicing defects in pediatric cancers: new insights in tumorigenesis and potential therapeutic vulnerabilities[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(6): 578-592. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.011.
- [15] KWOK D W, STEVERS N O, ETXEBERRIA I, *et al.* Tumour-wide RNA splicing aberrations generate actionable public neoantigens[J]. *Nature*, 2025, 639(8054): 463-473. DOI:10.1038/s41586-024-08552-0.
- [16] HOGG E K J, FINDLAY G M. Functions of SRPK, CLK and DYRK kinases in stem cells, development, and human developmental disorders [J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(19): 2375-2415. DOI:10.1002/1873-3468.14723.
- [17] HUANG J, WANG L X, SHEN Y L, *et al.* CDC-like kinase 4 deficiency contributes to pathological cardiac hypertrophy by modulating NEXN phosphorylation[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4433[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35907876/>. DOI:10.1038/s41467-022-31996-9.
- [18] CZUBATY A, PIEKIELKO-WITKOWSKA A. Protein kinases that phosphorylate splicing factors: roles in cancer development, progression and possible therapeutic options[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 91(Pt B): 102-115. DOI:10.1016/j.biocel.2017.05.024.
- [19] OZTURK H, SEKER-POLAT F, ABBASZADEH N, *et al.* High PRMT5 levels, maintained by KEAP1 inhibition, drive chemoresistance in high-grade serous ovarian cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2025, 135(6): e184283[2025-03-15]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11910213/>. DOI:10.1172/JCI184283..
- [20] LI S B, CHEN Y W, XIE Y X, *et al.* FBXO7 confers mesenchymal properties and chemoresistance in glioblastoma by controlling Rbfox2-mediated alternative splicing[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(33): e2303561

- [2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37822160/>. DOI: 10.1002/adv.202303561.
- [21] TANG J, HE J, GUO H Q, *et al.* PTBP2-mediated alternative splicing of IRF9 controls tumor-associated monocyte/macrophage chemotaxis and repolarization in neuroblastoma progression[J/OL]. *Research*, 2023, 6: 0033[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37040518/>. DOI:10.34133/research.0033.
- [22] CHEUNG H C, HAI T, ZHU W, *et al.* Splicing factors PTBP1 and PTBP2 promote proliferation and migration of glioma cell lines[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 8): 2277-2288. DOI:10.1093/brain/awp153.
- [23] KEPPEPITOLA N M, YEOM K H, HERNANDEZ A L, *et al.* Multiple determinants of splicing repression activity in the polypyrimidine tract binding proteins, PTBP1 and PTBP2[J]. *RNA*, 2016, 22(8): 1172-1180. DOI:10.1261/rna.057505.116.
- [24] KOO J H, PLOUFFE S W, MENG Z P, *et al.* Induction of AP-1 by YAP/TAZ contributes to cell proliferation and organ growth[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(1/2): 72-86. DOI:10.1101/gad.331546.119.
- [25] BEN C, WU X J, TAKAHASHI-KANEMITSU A, *et al.* Alternative splicing reverses the cell-intrinsic and cell-extrinsic pro-oncogenic potentials of YAP1[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(41): 13965-13980. DOI:10.1074/jbc.RA120.013820.
- [26] YE L, LIU B B, HUANG J L, *et al.* DCLK1 and its oncogenic functions: a promising therapeutic target for cancers[J/OL]. *Life Sci*, 2024, 336: 122294[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38007147/>. DOI:10.1016/j.lfs.2023.122294.
- [27] CHANDRAKESAN P, PANNEERSELVAM J, MAY R, *et al.* DCLK1-isoform2 alternative splice variant promotes pancreatic tumor immunosuppressive M2-macrophage polarization[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(7): 1539-1549. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-19-0776.
- [28] NI B W, HUANG G L, YANG R W, *et al.* The short isoform of MS4A7 is a novel player in glioblastoma microenvironment, M2 macrophage polarization, and tumor progression[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 80[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36944954/>. DOI:10.1186/s12974-023-02766-1.
- [29] AARON HOLLING G, CHAVEL C A, SHARDA A P, *et al.* CD8⁺ T cell metabolic flexibility elicited by CD28-ARS2 axis-driven alternative splicing of PKM supports antitumor immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(3): 260-274. DOI: 10.1038/s41423-024-01124-2.
- [30] MARKOWITZ G J, BAN Y, TAVAREZ D A, *et al.* Deficiency of metabolic regulator PKM2 activates the pentose phosphate pathway and generates TCF1⁺ progenitor CD8⁺ T cells to improve immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(10): 1884-1899. DOI: 10.1038/s41590-024-01963-1.
- [31] LI L, CHENG S Y, YEH Y, *et al.* The expression of PKM1 and PKM2 in developing, benign, and cancerous prostatic tissues[J/OL]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1392085[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38680860/>. DOI:10.3389/fonc.2024.1392085.
- [32] KUMAGAI S, KOYAMA S, ITAHASHI K, *et al.* Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 201-218.e9. DOI:10.1016/j.ccell.2022.01.001.
- [33] DU D Y, LIU C, QIN M Y, *et al.* Metabolic dysregulation and emerging therapeutic targets for hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 558-580. DOI:10.1016/j.apsb.2021.09.019.
- [34] PIETER J VAN DEN HEUVEL A, JING J P, WOOSTER R F, *et al.* Analysis of glutamine dependency in non-small cell lung cancer: GLS1 splice variant GAC is essential for cancer cell growth[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(12): 1185-1194. DOI: 10.4161/cbt.21348.
- [35] YANG Y, LUO J J, WANG Z Y, *et al.* Energy stress-induced circEPB41(2) promotes lipogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(4): 723-738. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-24-1630.
- [36] YUAN Q, SHI Y S, WANG J Y, *et al.* p38 mediated ACSL4 phosphorylation drives stress-induced esophageal squamous cell carcinoma growth through Src myristoylation[J/OL]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3319[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40195298/>. DOI:10.1038/s41467-025-58342-z.
- [37] TAGO K, NODA T, HAYAKAWA M, *et al.* Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(5): 1377-1383. DOI:10.1006/bbrc.2001.5306.
- [38] TRAJKOVIC V, SWEET M J, XU D M. T1/ST2—an IL-1 receptor-like modulator of immune responses[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(2/3): 87-95. DOI:10.1016/j.cytogfr.2004.02.004.
- [39] AKIMOTO M, MARUYAMA R, TAKAMARU H, *et al.* Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13589[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882929/>. DOI:10.1038/ncomms13589.
- [40] CHANG C-P, HU M-H, HSIAO Y-P, *et al.* ST2 Signaling in the Tumor Microenvironment[M/OL]. BIRBRAIR A, ed.//*Tumor Microenvironment*. Cham: Springer International Publishing, 2020: 83-93[2025-04-15]. http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-38315-2_7. DOI:10.1007/978-3-030-38315-2_7.
- [41] BOWLER E, OLTEAN S. Alternative splicing in angiogenesis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2067[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027366/>. DOI:10.3390/ijms20092067.
- [42] LV X M, SUN X Y, GAO Y, *et al.* Targeting RNA splicing modulation: new perspectives for anticancer strategy?[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 32[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39885614/>. DOI:10.1186/s13046-025-03279-w.
- [43] BEARD J P, BRESSIN R K, MARKAJ P L, *et al.* Synthesis and conformational analysis of FR901464-based RNA splicing modulators and their synergism in drug-resistant cancers[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(21): 14497-14512. DOI:10.1021/acs.jmedchem.3c00733.
- [44] TEN HACKEN E, VALENTIN R, REGIS F F D, *et al.* Splicing modulation sensitizes chronic lymphocytic leukemia cells to venetoclax by remodeling mitochondrial apoptotic dependencies[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(19): e121438[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282833/>. DOI:10.1172/jci.insight.121438.
- [45] YAO J, TANG S M, SHI C Y, *et al.* Isoginkgetin, a potential CDK6 inhibitor, suppresses SLC2A1/GLUT1 enhancer activity to induce AMPK-ULK1-mediated cytotoxic autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2023, 19(4): 1221-1238. DOI: 10.1080/15548627.2022.2119353.
- [46] WHITE E S, SAGANA R L, BOOTH A J, *et al.* Control of fibroblast fibronectin expression and alternative splicing via the

- PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(16): 2644-2653. DOI:10.1016/j.yexcr.2010.06.028.
- [47] FEUSTEL K, FALCHOOK G S. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) inhibitors in oncology clinical trials: a review[J]. *J Immunother Precis Oncol*, 2022, 5(3): 58-67. DOI: 10.36401/JIPO-22-1.
- [48] MOREIRA G A, CAETANO M M M, DO VALE J A, *et al.* The SRPK inhibitor N-(2-(piperidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl) isonicotinamide (SRPIN340) increases the immune response against metastatic melanoma in mice[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115161[2025-03-15]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115161>. DOI:10.1016/j.bcp.2022.115161.
- [49] JI T T, YANG Y, YU J J, *et al.* Targeting RBM39 through indisulam induced mis-splicing of mRNA to exert anti-cancer effects in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43 (1): 205[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044280/>. DOI:10.1186/s13046-024-03130-8.
- [50] ZHU G Q, TANG Z, CHU T H, *et al.* Targeting SRSF1 improves cancer immunotherapy by dually acting on CD8⁺ T and tumor cells [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 25[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39837814/>. DOI:10.1038/s41392-024-02118-2.
- [51] MA W K, VOSS D M, SCHARNER J, *et al.* ASO-based PKM splice-switching therapy inhibits hepatocellular carcinoma growth [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(5): 900-915. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0948.
- [52] LUO F T, YANG G, BAI X, *et al.* Anti-tumor effect of PD-L1-targeting antagonistic aptamer-ASO delivery system with dual inhibitory function in immunotherapy[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30 (11): 1390-1401.e6. DOI:10.1016/j.chembiol.2023.10.010.
- [53] MOORE M J, WANG Q Q, KENNEDY C J, *et al.* An alternative splicing network links cell-cycle control to apoptosis[J]. *Cell*, 2010, 142(4): 625-636. DOI:10.1016/j.cell.2010.07.019.
- [54] DOU Z H, LEI H W, SU W, *et al.* Modification of BCLX pre-mRNA splicing has antitumor efficacy alone or in combination with radiotherapy in human glioblastoma cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 160[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38383492/>. DOI:10.1038/s41419-024-06507-x.
- [55] WU L, MAO C Q, MING X. Modulation of Bcl-x alternative splicing induces apoptosis of human hepatic stellate cells[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 7478650[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27579319/>. DOI:10.1155/2016/7478650.
- [56] DONG G C, MAO Q X, XIA W J, *et al.* PKM2 and cancer: The function of PKM2 beyond glycolysis[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3): 1980-1986. DOI:10.3892/ol.2016.4168.
- [57] CHEN L, SHI Y, LIU S, *et al.* PKM2: the thread linking energy metabolism reprogramming with epigenetics in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 11435-11445. DOI:10.3390/ijms150711435.
- [58] MAI Z Z, LIN Y F, LIN P, *et al.* Modulating extracellular matrix stiffness: a strategic approach to boost cancer immunotherapy[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 307[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38693104/>. DOI:10.1038/s41419-024-06697-4.
- [59] LU S X, DE NEEF E, THOMAS J D, *et al.* Pharmacologic modulation of RNA splicing enhances anti-tumor immunity[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 4032-4047.e31. DOI:10.1016/j.cell.2021.05.038.
- [60] ZHANG Z B, ZHOU C, TANG L H, *et al.* ASNEO: identification of personalized alternative splicing based neoantigens with RNA-seq[J]. *Aging*, 2020, 12(14): 14633-14648. DOI:10.18632/aging.103516.
- [61] MERLOTTI A, SADACCA B, ARRIBAS Y A, *et al.* Noncanonical splicing junctions between exons and transposable elements represent a source of immunogenic recurrent neo-antigens in patients with lung cancer[J/OL]. *Sci Immunol*, 2023, 8(80): eabm6359[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735774/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm6359.
- [62] KILIAN O, DAHSE R, ALT V, *et al.* Expression of EDA⁺ and EDB⁺ fibronectin splice variants in bone[J]. *Bone*, 2004, 35(6): 1334-1345. DOI:10.1016/j.bone.2004.08.008.
- [63] WAGNER J, WICKMAN E, SHAW T I, *et al.* Antitumor effects of CAR T cells redirected to the EDB splice variant of fibronectin[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(3): 279-290. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0280.
- [64] OU J J, PENG Y, DENG J, *et al.* Endothelial cell-derived fibronectin extra domain A promotes colorectal cancer metastasis *via* inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(7): 1661-1670. DOI:10.1093/carcin/bgu090.
- [65] FEMEL J, HUIJBERS E J M, SAUPE F, *et al.* Therapeutic vaccination against fibronectin ED-a attenuates progression of metastatic breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12418-12427. DOI:10.18632/oncotarget.2628.
- [66] MARTÍN-OTAL C, LASARTE-CIA A, SERRANO D, *et al.* Targeting the extra domain A of fibronectin for cancer therapy with CAR-T cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(8): e004479 [2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35918123/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-004479.
- [67] EL-EMIR E, DEARLING J J, HUHALOV A, *et al.* Characterisation and radioimmunotherapy of L19-SIP, an anti-angiogenic antibody against the extra domain B of fibronectin, in colorectal tumour models [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1862-1870. DOI:10.1038/sj.bjc.6603806.
- [68] BUSSIÈRE D E, XIE L L, SRINIVAS H, *et al.* Structural basis of indisulam-mediated RBM39 recruitment to DCAF15 E3 ligase complex[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(1): 15-23. DOI: 10.1038/s41589-019-0411-6.
- [69] FRANCIES F Z, BASSA S, CHATZIOANNOU A, *et al.* Splicing genomics events in cervical cancer: insights for phenotypic stratification and biomarker potency[J/OL]. *Genes*, 2021, 12(2): 130 [2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498485/>. DOI: 10.3390/genes12020130.
- [70] KARA G, CALIN G A, OZPOLAT B. RNAi-based therapeutics and tumor targeted delivery in cancer[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114113[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35063535/>. DOI:10.1016/j.addr.2022.114113.
- [71] VAN ALPHEN R J, WIEMER E A, BURGER H, *et al.* The spliceosome as target for anticancer treatment[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2): 228-232. DOI:10.1038/sj.bjc.6604801.
- [72] LÓPEZ-OREJA I, GOHR A, PLAYA-ALBINYANA H, *et al.* SF3B1 mutation-mediated sensitization to H3B-8800 splicing inhibitor in chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(11): e202301955[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37562845/>. DOI:10.26508/lsa.202301955.
- [73] HONG D S, KURZROCK R, NAING A, *et al.* A phase I, open-

- label, single-arm, dose-escalation study of E7107, a precursor messenger ribonucleic acid (pre-mRNA) spliceosome inhibitor administered intravenously on days 1 and 8 every 21 days to patients with solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(3): 436-444. DOI:10.1007/s10637-013-0046-5.
- [74] VAN KESTEREN C, BEIJNEN J H, SCHELLENS J H M. E7070: a novel synthetic sulfonamide targeting the cell cycle progression for the treatment of cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2002, 13(10): 989-997. DOI:10.1097/00001813-200211000-00002.
- [75] TANG L, KONG Y J, WANG H B, *et al.* Demethylating therapy increases cytotoxicity of CD44v6 CAR-T cells against acute myeloid leukemia[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1145441[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37180104/>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1145441.
- [76] GRECO B, MALACARNE V, DE GIRARDI F, *et al.* Disrupting N-glycan expression on tumor cells boosts chimeric antigen receptor T cell efficacy against solid malignancies[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(628): eabg3072[2025-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044789/>. DOI:10.1126/scitranslmed.abg3072.
- [77] STEENSMA D P, WERMKE M, KLIMEK V M, *et al.* Phase I First-in-Human Dose Escalation Study of the oral SF3B1 modulator H3B-8800 in myeloid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2021, 35(12): 3542-3550. DOI:10.1038/s41375-021-01328-9.
- [78] BLAKE D, LYNCH K W. The three as: Alternative splicing, alternative polyadenylation and their impact on apoptosis in immune function[J]. *Immunol Rev*, 2021, 304(1): 30-50. DOI: 10.1111/imr.13018.
- [79] LU M, XING H N, ZHENG A P, *et al.* Overcoming pharmaceutical bottlenecks for nucleic acid drug development[J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56(3): 224-236. DOI:10.1021/acs.accounts.2c00464.
- [80] SOTILLO E, BARRETT D M, BLACK K L, *et al.* Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(12): 1282-1295. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-1020.
- [81] GAMONET C, BOLE-RICHARD E, DELHERME A, *et al.* New CD20 alternative splice variants: molecular identification and differential expression within hematological B cell malignancies[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2016, 5: 7[2025-03-15]. DOI:10.1186/s40164-016-0036-3.
- [收稿日期] 2025-03-16 [修回日期] 2025-04-10
[本文编辑] 党瑞山