

网络出版时间:2025-05-12 16:05:04 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20250509.1629.004

◇肿瘤侵袭转移研究专题◇

综 述

可变剪切在恶性肿瘤演进中的研究进展

郭欠影^{1,2}, 吴正升^{1,2}(¹ 安徽医科大学第一附属医院病理科, 合肥 230022;² 安徽医科大学基础医学院病理学教研室, 合肥 230032)

摘要 可变剪切(AS)是转录后调控的重要方式之一,可使单个基因产生多种 mRNA 同种型。近年来,大量研究表明几乎所有类型的肿瘤均可发生 AS,剪接因子的异常表达与肿瘤患者的疾病进展相关,可能成为判断肿瘤进展的潜在标志物。因此,该文就 AS 在肿瘤中的作用、分子机制、临床相关性和治疗反应进行综述,发现 AS 可以通过调控肿瘤的侵袭转移、细胞凋亡、细胞代谢、促进肿瘤免疫逃逸和治疗抵抗参与恶性肿瘤的进展,为 AS 在临床中的应用提供了理论基础。精确鉴定肿瘤特异性 AS,针对特异性异构体开发小分子抑制剂,可能为肿瘤的精准治疗及个性化治疗提供新的方向。

关键词 可变剪切;侵袭转移;凋亡;代谢;免疫;治疗抵抗

中图分类号 R 730

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)05-0778-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.05.002

可变剪切(alternative splicing, AS)是指 mRNA 从前体到成熟需要去除内含子及连接外显子,其中顺式作用元件与反式作用因子相互作用,影响剪切位点,使得这些 mRNA 改变了原始阅读框架,导致一个基因产生多种不同的异构体,从而增加了 mRNA 和蛋白质的多样性,丰富了基因的功能^[1]。如图 1 所示,AS 的类型主要包含以下 7 种形式:外显子跳跃、内含子保留、5'端可变剪接、3'端可变剪接、最后一个外显子可变剪接、第一个外显子可变剪接和互斥可变外显子。近期有研究^[2]表明,AS 可以通过多种途径参与肿瘤细胞凋亡、增殖、侵袭转移和治疗抵抗等多种进程的调控。AS 作为基因表达调控机制的新层面,近年来获得了越来越多的关注。该文就异常 AS 在肿瘤中的作用及相关机制进行综述。

1 AS 与肿瘤侵袭转移

肿瘤细胞的侵袭和转移是造成患者治疗效果差,产生不良预后的重要因素之一,肿瘤细胞一旦发生转移,现有的治疗手段将很难发挥有效的作用。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,

EMT)是指通过一系列的生物事件使上皮细胞获得间充质表型和运动能力。在肿瘤的发生发展过程中,EMT 的发生可导致细胞间的黏附丧失、细胞骨架的改变、细胞迁移、脉管侵犯直至发生肿瘤转移^[3]。AS 和 EMT 是两个与肿瘤进展密切相关的生物学进程^[2]。AS 可以根据特异性的细胞类型来调节外显子的拼接,从而产生一些特异的蛋白亚型,包括转录因子、细胞黏附因子和骨架蛋白等,这些蛋白可调节细胞极性、黏附性和运动性,进而影响 EMT 相关表型的改变^[4]。因此,明确剪接因子与 EMT 相关剪接事件之间的相互作用,有助于深入了解肿瘤侵袭转移的分子机制。研究^[5]表明,上皮剪切调节蛋白(epithelial splicing regulatory proteins, ESRPs)促进连环蛋白 $\delta 1$ (catenin delta 1, CTNND1)的外显子 2 和外显子 3 的跳跃,使其产生缺失外显子 2 和外显子 3 的 CTNND1 剪切体,CTNND1 的这种剪切体可促进上皮细胞黏附并抑制 EMT,而 ESRPs 缺失会增加 CTNND1 的间充质亚型(包含替代外显子 2 和 3)的表达,并有利于细胞迁移。Zhang et al^[6]发现在非小细胞肺癌模型中, Kruppel 样因子(kruppel like factor6, KLF6)的 AS 产生的异构体 KLF6-sv1 在非小细胞肺癌中表达升高并且促进非小细胞肺癌的 EMT。NUDT21 是 Nudix 水解酶家族的一员,它具有一个高度保守的卵裂因子 Im(CFIIm)复合体亚基,可通过结合 pPRNA 剪切来影响 RNA 剪切位点的选择,并指导 RNA 剪切参与真核生物 pre-mRNA 的

2025-01-16 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82403587、81972472)

作者简介:郭欠影,女,副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: gqyemail@qq.com

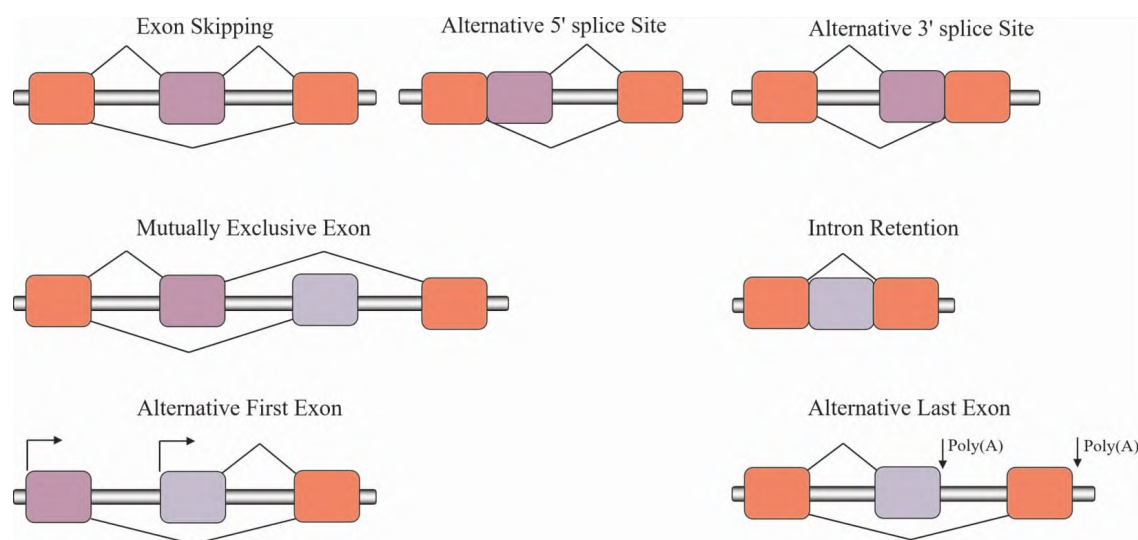


图1 AS的主要类型

Fig.1 The main types of AS

剪切^[7]。作为一种 RNA 剪切相关蛋白,有研究^[8]表明,NUDT21 在乳腺癌组织中表达水平降低,可通过与裂解和聚腺苷酸化特异性因子 6 (cleavage and polyadenylation specific factor 6, CPSF6) 结合,调控乳腺癌的迁移、侵袭及 EMT 进程。此外, Xing et al^[9] 通过 Western blot 和免疫组化实验证实: NUDT21 在膀胱癌组织中的表达水平较正常组织显著下调;NUDT21 可通过调控 *LIMK2* 和 *ANXA2* 基因 3'UTR 的长度来调节 Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 信号通路,进而调控膀胱癌的增殖、迁移和侵袭能力。有报道称裂解和聚腺苷酸化特异性因子 1 (cleavage and polyadenylation specific factor 1, CPSF1) 的异常表达与多种肿瘤的恶性进展密切相关。Chen et al^[10] 通过分析 TCGA 数据库中剪切和聚腺苷酸化因子的表达发现, CPSF1 在肝细胞癌组织中的表达水平较正常肝组织显著上调,其高表达与肝细胞癌患者的不良预后相关。此外,课题组先前的研究^[11]表明, CPSF1 的过表达可使 *p62* 基因发生最后一个外显子 AS,产生剪切体 p62-SU,该剪切体可使 p62 蛋白表达上调进而促进乳腺癌的迁移、侵袭、化疗耐药及 EMT 进程。以上研究显示, AS 的异常可影响肿瘤的侵袭转移。

2 AS 与肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主有序的死亡,机体可通过细胞凋亡来清除衰老及异常的细胞^[12]。作为 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 蛋白家族的成员,凋亡相关因子 BCL-x 是一

种线粒体跨膜蛋白。其编码基因 *BCL-x* 的第 2 号外显子的异常 AS 可产生功能相反两种剪接异构体,即抑制细胞凋亡的 BCL-xL (长亚型) 和促进细胞凋亡的 BCL-xS (短亚型),其中 BCL-xL 是 BCL-x 蛋白含量最高的剪切异构体,可以通过多种不同的机制抑制细胞凋亡,进而促进肿瘤细胞的存活^[13]。特定 RNA 剪接因子的异常表达被认为是导致肿瘤细胞凋亡受到抑制的重要原因之一^[14]。与正常的人支气管上皮细胞相比,剪接因子 RNA 结合基序 4 (RNA binding motif 4, RBM4) 在非小细胞肺癌细胞系中呈低表达的状态^[15]。在 BCL-x 的前体 RNA 中,存在 RBM4 的结合基序 CGGCGG。RBM4 可通过调控 BCL-x 的 AS,使具有促凋亡功能的短剪接体 BCL-xS 显著增加,从而促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤的恶性进展^[16]。近期,有研究^[17]显示剪接因子 RBM25 可特异与 BCL-x 前体 mRNA 的 RNAg-四倍体特异性结合,促进 Bcl-xS 异构体的产生进而触发细胞凋亡。这些研究表明, AS 在细胞凋亡的进程中起着重要作用。

3 AS 与肿瘤细胞 Warburg 效应

1924 年,奥地利科学家 Warburg^[18]指出,与正常的细胞相比,肿瘤细胞优先使用有氧糖酵解途径代谢葡萄糖,从而减少线粒体氧化磷酸化来进行葡萄糖代谢,肿瘤细胞的这种代谢偏好即为著名的 Warburg 效应。Warburg 效应是癌细胞葡萄糖代谢的普遍特征,与癌细胞不受控制的、持续的增殖特性密切相关,该效应广泛存在于各种肿瘤细胞中^[19]。

丙酮酸激酶肌(pyruvate kinase muscle, PKM)是糖酵解途径中的关键酶,该基因可通过互斥可变外显子产生剪切体 PKM1 和 PKM2,从而调节糖酵解和氧化磷酸化的进程^[20]。Xu et al^[21]研究发现 RBX1 通过降解 SMAR1/HDAC6 复合物调控 PKM 的 AS,从而导致 PKM2 表达增加,促进 PKM2 介导的 Warburg 效应,最终可导致间变性甲状腺癌转移。NQO1 是一种胞质黄素蛋白,能催化醌的还原,通过阻止自由基的产生保护细胞免受氧化应激^[22]。最近,有报道^[23]称 NQO1 参与了肝细胞肝癌的代谢。CPSF6 通过调控 NQO1 的 RNA 剪切来调节 NQO1 的表达,促进肝癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成,进而调控肝细胞癌的进展^[24]。CSTF2 是 AS 的关键调节因子,在肝细胞癌中高表达,且 CSTF2 水平升高与患者不良预后相关^[25]。研究^[26]表明,在低氧条件下, CSTF2 通过调节 PGK1 pre-mRNA 的 AS,使其 m6A 修饰位点丢失,从而调节肝细胞癌的有氧糖酵解,促进其发生发展。这也预示着 AS 可调控肿瘤细胞的糖酵解,进而调控肿瘤的进展。

4 AS 与肿瘤免疫逃逸

肿瘤细胞面对缺氧、葡萄糖和其他营养物质的缺乏、慢性炎症等复杂的肿瘤微环境时可发生免疫逃逸,这是免疫治疗所面临的巨大挑战。因此,深入了解异常 AS 影响免疫逃逸的机制,可为肿瘤的免疫治疗提供潜在的新视角。异常的 AS 可使肿瘤细胞产生免疫耐受及肿瘤微环境的重塑,从而极大地削弱了免疫系统的抗肿瘤功能^[27]。在 T 细胞活化过程中,CD28-ARS2 轴可调控丙酮酸激酶基因 PKM 的 AS,从而促进 CD8⁺ T 细胞的葡萄糖代谢及其介导的抗肿瘤免疫^[28]。多嘧啶序列结合蛋白(poly-pyrimidine tract-binding protein 3, PTBP3)也被称为“分化调节因子 1”,在 AS、翻译激活和 mRNA 稳定中发挥重要作用^[29]。Zhao et al^[30]通过多组学测序发现,在胆囊癌中,PTBP3 可促进 IL-18 的外显子跳跃,产生在肿瘤中特异性表达的异构体 Δ IL-18,该异构体可促进胆囊癌的免疫逃逸,从而降低 CD8⁺ T 细胞中 FBXO38 的转录水平及 FBXO38 介导的 PD-1 降解,促进胆囊癌的恶性进展。这也预示着 AS 可能成为免疫治疗的关键靶点。

5 AS 与肿瘤治疗抵抗

目前,恶性肿瘤的治疗方式主要包括手术切除、放化疗、内分泌治疗以及靶向治疗等。在经过化疗

药物或靶向药物等治疗后,部分肿瘤细胞会产生治疗抵抗^[31]。治疗抵抗是癌症治疗失败的主要原因,常导致癌症复发和进一步转移^[32]。因此,深入了解 RNA 剪切的作用和机制,可为靶向异常的 AS 来治疗癌症提供理论支持,为肿瘤的治疗提供新的预后分子标志物和潜在的治疗靶点。近年来,在发生治疗抵抗的细胞中,发现了不同的 RNA 剪切形式。有研究^[33]表明在他莫昔芬耐药的雌激素受体阳性乳腺癌细胞中,CSTF2 的高表达可以介导 RNA 结合蛋白人抗原剪切体的上调。该剪切体的上调可导致人类表皮生长因子受体 2 表达的降低,进而减弱雌激素受体阳性的乳腺癌细胞对他莫昔芬的反应。更重要的是,Wang et al^[34]研究发现,他莫昔芬通过醛脱氢酶 1A1 的转录刺激直接结合并激活 ER α 36(全长 ER α (ER α 66)的剪接同工型)增强乳腺癌细胞的干细胞特性和转移能力,从而产生耐药。此外,有研究^[35]显示由 AS 介导而产生的一个短的 PolH 转录本可以通过逃避 miR-619 的抑制导致 PolH 的高表达,进而促进肺癌细胞对顺铂的耐药;敲除短 PolH 转录本后,PolH 表达水平降低,使肺癌细胞对顺铂的敏感性增强。Zhang et al^[36]研究表明 LncRNA CRNDE 可直接与剪接蛋白 SRSF6 结合,降低其蛋白稳定性,从而调节 PICALM 的剪切异构体 S 到 L 亚型转换,这有助于 PICALM 长亚型(编码 PICALML)的表达,进而增加胃癌细胞对奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶的敏感性。Deng et al^[37]研究发现在三阴性乳腺癌中,剪接因子 3a 亚基 2 可通过特异性调节环指蛋白 1(makorin ring finger protein 1, MKRN1)的 AS 促进其致癌亚型 MKRN1-T1 的表达,从而促进其对顺铂的耐药性。以上研究提示,AS 可能成为肿瘤治疗抵抗的新靶点。

6 总结与展望

AS 调控了诸多关键的生物学进程,在机体各种生理、病理过程均发挥了重要的作用。本文从肿瘤侵袭转移、细胞凋亡、细胞代谢、免疫逃逸和治疗抵抗几个方面综述了目前 AS 在肿瘤演进中作用及其机制的新进展,为 AS 在临床中的应用提供了理论基础。精确鉴定肿瘤特异性 AS,针对特异性异构体开发小分子抑制剂,可能为肿瘤的精准治疗及个性化治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] Sciarrillo R, Wojtuszkiewicz A, Assaraf Y G, et al. The role of

- alternative splicing in cancer: from oncogenesis to drug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100728. doi: 10.1016/j.drup.2020.100728.
- [2] 杨睿睿, 李艳丽, 何良, 等. 上皮剪切调控蛋白1在肿瘤中的研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(9): 1681–7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2024.09.027.
- [2] Yang R R, Li Y L, He L, et al. Advances in the study of ESRP1 in tumors[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(9): 1681–7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2024.09.027.
- [3] Yang J, Antin P, Bex G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(6): 341–52. doi: 10.1038/s41580–020–0237–9.
- [4] Zhang Y E, Stuelten C H. Alternative splicing in EMT and TGF- β signaling during cancer progression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2024, 101: 1–11. doi: 10.1016/j.semcancer.2024.04.001.
- [5] Faux M C, King L E, Kane S R, et al. APC regulation of ESRP1 and p120-catenin isoforms in colorectal cancer cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2021, 32(2): 120–30. doi: 10.1091/mbc.E20–05–0321.
- [6] Zhang N, Yan Q Q, Lu L, et al. The KLF6 splice variant KLF6-SV1 promotes proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by up-regulating PI3K-AKT signaling pathway [J]. *J Cancer*, 2019, 10(22): 5324–31. doi: 10.7150/jca.34212.
- [7] Yang Q, Gilmartin G M, Doublié S. Structural basis of UGUA recognition by the Nudix protein CFI(m)25 and implications for a regulatory role in mRNA 3' processing[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(22): 10062–7. doi: 10.1073/pnas.1000848107.
- [8] Wang B J, Liu D C, Guo Q Y, et al. NUDT21 suppresses breast cancer tumorigenesis through regulating CPSF6 expression [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3069–78. doi: 10.2147/CMAR.S239664.
- [9] Xing Y, Chen L, Gu H, et al. Downregulation of NUDT21 contributes to cervical cancer progression through alternative polyadenylation[J]. *Oncogene*, 2021, 40(11): 2051–64. doi: 10.1038/s41388–021–01693–w.
- [10] Chen S L, Zhu Z X, Yang X, et al. Cleavage and polyadenylation specific factor 1 promotes tumor progression *via* alternative polyadenylation and splicing in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 616835. doi: 10.3389/fcell.2021.616835.
- [11] Guo Q, Wang H, Duan J, et al. An alternatively spliced p62 isoform confers resistance to chemotherapy in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(21): 4001–15. doi: 10.1158/0008–5472.CAN–22–0909.
- [12] Pflaum J, Schlosser S, Müller M. p53 family and cellular stress responses in cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 285. doi: 10.3389/fonc.2014.00285.
- [13] Danial N N. BCL-2 family proteins: critical checkpoints of apoptotic cell death[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(24): 7254–63. doi: 10.1158/1078–0432.CCR–07–1598.
- [14] Warren C F A, Wong-Brown M W, Bowden N A. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 177. doi: 10.1038/s41419–019–1407–6.
- [15] Coomer A O, Black F, Greystoke A, et al. Alternative splicing in lung cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(11–12): 194388. doi: 10.1016/j.bbaggm.2019.05.006.
- [16] Wang Y, Chen D, Qian H, et al. The splicing factor RBM4 controls apoptosis, proliferation, and migration to suppress tumor progression[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3): 374–89. doi: 10.1016/j.ccr.2014.07.010.
- [17] Le Sénéchal R, Keruzoré M, Quillévére A, et al. Alternative splicing of BCL-x is controlled by RBM25 binding to a G-quadruplex in BCL-x pre-mRNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(20): 11239–57. doi: 10.1093/nar/gkad772.
- [18] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309–14. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
- [19] Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029–33. doi: 10.1126/science.1160809.
- [20] Zhu S, Chen W, Wang J, et al. SAM68 promotes tumorigenesis in lung adenocarcinoma by regulating metabolic conversion *via* PKM alternative splicing[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3359–75. doi: 10.7150/thno.51360.
- [21] Xu D, Yu J, Yang Y, et al. RBX1 regulates PKM alternative splicing to facilitate anaplastic thyroid carcinoma metastasis and aerobic glycolysis by destroying the SMAR1/HDAC6 complex[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 36. doi: 10.1186/s13578–023–00987–8.
- [22] Ross D, Kepa J K, Winski S L, et al. NAD(P)H; quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms [J]. *Chem Biol Interact*, 2000, 129(1–2): 77–97. doi: 10.1016/s0009–2797(00)00199–x.
- [23] Dimri M, Humphries A, Laknaur A, et al. NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 ablation inhibits activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt serine/threonine kinase and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathways and blocks metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 549–68. doi: 10.1002/hep.30818.
- [24] Tan S, Zhang M, Shi X, et al. CPSF6 links alternative polyadenylation to metabolism adaption in hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 85. doi: 10.1186/s13046–021–01884–z.
- [25] Chen Z, Hao W, Tang J, et al. CSTF2 promotes hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma progression *via* aerobic glycolysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 897804. doi: 10.3389/fonc.2022.897804.
- [26] Zhang Q, Zhang Y, Fu C, et al. CSTF2 supports hypoxia tolerance in hepatocellular carcinoma by enabling m6A modification evasion of PGK1 to enhance glycolysis[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(3): 515–34. doi: 10.1158/0008–5472.CAN–24–2283.

- [27] Huang P, Wen F, Tuerhong N, et al. Neoantigens in cancer immunotherapy: focusing on alternative splicing[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1437774. doi: 10.3389/fimmu.2024.1437774.
- [28] 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 – 74. doi: 10.1038/s41423 – 024 – 01124 – 2.
- [29] Fang Z, Li P, Li H, et al. New insights into PTBP3 in human cancers: immune cell infiltration, TMB, MSI, PDCD1 and m6A markers[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 811338. doi: 10.3389/fphar.2022.811338.
- [30] Zhao C, Zhao J W, Zhang Y H, et al. PTBP3 mediates IL-18 exon skipping to promote immune escape in gallbladder cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(38): e2406633. doi: 10.1002/advs.202406633.
- [31] Lainetti P F, Leis-Filho A F, Laufer-Amorim R, et al. Mechanisms of resistance to chemotherapy in breast cancer and possible targets in drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12): 1193. doi: 10.3390/pharmaceutics12121193.
- [32] Sadri Nahand J, Rabiei N, Fathazam R, et al. Oncogenic viruses and chemoresistance: what do we know? [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105730. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105730.
- [33] Tan S, Ding K, Chong Q Y, et al. Post-transcriptional regulation of ERBB2 by miR26a/b and HuR confers resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(33): 13551 – 64. doi: 10.1074/jbc.M117.780973.
- [34] Wang Q, Jiang J, Ying G, et al. Tamoxifen enhances stemness and promotes metastasis of ER α 36 + breast cancer by upregulating ALDH1A1 in cancer cells[J]. *Cell Res*, 2018, 28(3): 336 – 58. doi: 10.1038/cr.2018.15.
- [35] Zhang J, Sun W, Ren C, et al. A PolH transcript with a short 3' UTR enhances PolH expression and mediates cisplatin resistance [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14): 3714 – 24. doi: 10.1158/0008 – 5472.CAN – 18 – 3928.
- [36] Zhang F, Wang H, Yu J, et al. LncRNA CRNDE attenuates chemoresistance in gastric cancer via SRSF6-regulated alternative splicing of PICALM[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 6. doi: 10.1186/s12943 – 020 – 01299 – y.
- [37] Deng L, Liao L, Zhang Y L, et al. SF3A2 promotes progression and cisplatin resistance in triple-negative breast cancer via alternative splicing of MKRN1[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(14): ead4009. doi: 10.1126/sciadv.ad4009.

Research progress of alternative splicing in the progression of malignant tumors

Guo Qianying^{1,2}, Wu Zhengsheng^{1,2}

(¹Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Alternative splicing (AS) is one of the important ways of post-transcriptional regulation, which can generate multiple mRNA isoforms from a single gene. In recent years, many studies have shown that AS can occur in almost all types of tumors, and the abnormal expression of splicing factors is related to the disease progression of tumor patients, which may become a potential marker for judging tumor progression. Therefore, this review summarizes the role, molecular mechanism, clinical relevance and treatment response of AS in tumors. It is found that AS can participate in the progression of malignant tumors by regulating tumor invasion, metastasis, apoptosis, cell metabolism, and promoting tumor immune escape and treatment resistance, which provides a theoretical basis for the clinical application of AS. The precise identification of tumor-specific AS and the development of small molecule inhibitors targeting specific AS isoforms may provide a new direction for precise and personalized cancer treatment.

Key words alternative splicing; invasion and metastasis; apoptosis; metabolism; immunology; therapeutic resistance

Fund programs National Natural Science Foundation of China (Nos. 82403587, 81972472)

Corresponding author Guo Qianying, E-mail: gqyemail@qq.com