

• 综述 •

## U2 snRNP: 肿瘤发生发展中的关键介质

李建璋, 张洁贞, 周琳\*

长沙医学院医学检验学院临床生化教研室, 湖南 长沙 410219

**[摘要]** U2小核糖核蛋白(small ribonucleoprotein, snRNP)是一种在人体细胞核剪切过程中发挥关键作用的剪接体。mRNA的成熟,包括5'和3'末端的加工、剪接和转运,都与U2 snRNP密切相关。在剪接体组装中,U2 snRNP对内含子分支位点序列进行识别。在机体内U2 snRNP维持了人体内必需修复因子的转录。另外其可防止转录位点形成R环结构并直接促进DNA修复。研究表明,U2 snRNP在多种人类肿瘤组织中存在,并且其主要特征是核心成分基因的突变和核心组分的表达水平升高。这些变化进一步影响了肿瘤细胞的迁移、增殖、侵袭等,是肿瘤发生发展的关键因素。鉴于U2 snRNP在肿瘤中的分子调控作用,其有望成为临床诊治和药物治疗的新靶点。文章旨在全面回顾U2 snRNP在癌症中的作用机制。

**[关键词]** U2 snRNP; 肿瘤; 剪接体; 突变; 信号通路

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2025)03-418-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240736

### U2 snRNP: a key mediator in tumorigenesis and development

LI Jianzhang, ZHANG Jiezheng, ZHOU Lin\*

Department of Clinical Biochemistry, College of Clinical Laboratory, Changsha Medical University, Changsha 410219, China

**[Abstract]** U2 small ribonucleoprotein (snRNP) is a kind of splicing body that plays a key role in the process of human nuclear splicing. The maturation of mRNA, including the processing, splicing and transport of 5' and 3' ends, is closely related to U2 snRNP. The intron branching site sequence is identified by U2 snRNP in splice assembly. U2 snRNP maintains the transcription of essential repair factors in the body. In addition, it can prevent the transcriptional site from forming R-loop structure and directly promote DNA repair. Studies have shown that U2 snRNP exists in a variety of human cancer tissues, and its main feature is the mutation of its core component gene and the increased expression level of core component. These changes further affect the migration, proliferation, invasion and other cellular behaviors of tumor cells, and are the key factors in the occurrence and development of tumor. In view of the molecular regulatory role of U2 snRNP in tumors, it is expected to become a new target for clinical diagnosis, treatment and drug therapy. The purpose of this article is to comprehensively review the mechanism of U2 snRNP in cancer.

**[Key words]** U2 snRNP; tumor; splicing body; mutation; signal pathway

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(03): 418-425]

内含子存在于绝大多数人类基因中,而基因的表达离不开转录这一关键步骤。在转录过程中,基因的DNA序列被转录为前体mRNA(pre-mRNA),这些pre-mRNA分子含有内含子和外显子序列。为了生成成熟的mRNA,必须经过剪接过程,该过程涉及

**[基金项目]** 湖南省教育厅重点项目(23A0660)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: Linzhou12@126.com  
(ORCID: 0009-0001-9740-1980)

去除内含子,将外显子连接起来,从而编码蛋白质。这一剪接过程的准确性对于绝大多数生命活动至关重要<sup>[1]</sup>。小核糖核蛋白(small ribonucleoprotein, snRNP)作为一种剪接体,对人体内前体mRNA进行剪接,它们通过碱基配对识别内含子剪接位点,组织蛋白质剪接因子的组装,并催化切割和连接反应。snRNP是一种动态大分子复合体,主要由5个富含尿苷的小核糖核蛋白复合体(U1、U2、U4、

U5和U6 snRNP)和非snRNP因子组装而成<sup>[2]</sup>。每种snRNP与许多蛋白质结合,组成剪接体的snRNP复合体。在这5种snRNP中,U2 snRNP在内含子的识别和前体mRNA折叠的组装过程中起着重要作用<sup>[3]</sup>。U2 snRNA、核心蛋白、SF3A、U2AF、PRP5、TAT-SF1、U2B及SF3B是组装成U2 snRNP这一剪接体的重要成分,它们参与去除内含子和RNA的剪接<sup>[4-5]</sup>。近年来研究发现,U2 snRNP是一种极其不稳定的剪接体,其内部核心组分(SF3B1、SF3A1、U2AF1、U2AF2)极易发生基因突变或表达水平变化。此外,内部组分SF3A3的参与也与大部分致癌信号通路的激活与人类肿瘤的发生有关。因此,文章对U2 snRNP的结构功能及其内部组分发生的基因突变和致癌信号通路激活的作用机制及U2 snRNP在肿瘤治疗中的潜在应用进行综述,进一步为肿瘤的诊断和治疗提供新的理论基础。

## 1 U2 snRNP的结构组成

snRNP是剪接体的核心组成部分,负责从pre-mRNA中去除内含子。在U2 snRNP复合物中,SF3B1、SF3A1、U2AF1和PHF5A等关键组分在剪接过程中发挥了重要作用,并在癌症中经常发生突变<sup>[6]</sup>。

剪接因子3b亚基1(SF3B1)是SF3B复合体的最大亚基,在分支位点识别和剪接体组装的早期阶段起决定性作用<sup>[7]</sup>。其N端亲水区通过多个U2AF2结合基序帮助定位分支位点,2/3的C端由22个HEAT重复序列组成的螺旋结构为U2 snRNP提供支架,促进其与其他SF3B亚基(如p14)的相互作用。SF3A1作为SF3A复合物的亚基,促进SF3B1与U2 snRNP的结合。SF3A1在剪接体组装中至关重要,参与3'剪接位点的识别及剪接前体的形成<sup>[8]</sup>。

SF3A1(剪接因子3a同源三聚体)是SF3A复合物的1个亚基,它在U2 snRNP的剪接体组装中发挥重要作用,促进SF3B1的3'剪接位点与U2 snRNP的结合。研究表明,SF3A是体外15S U2 snRNP转化为具有活性17S U2 snRNP所必需的<sup>[8]</sup>,在剪接过程中SF3A1与U2 snRNP和其他蛋白质一起被募集到3'剪接位点,在识别3'剪接位点后产生复合体A。因此,SF3A1对于剪接体组装和正常剪接事件至关重要。

U2AF1是一种35 kDa蛋白(又称U2AF35),是位于染色体21号染色体长臂第2区第2带第3亚带上的丝氨酸/精氨酸基因家族的成员。U2AF1与

U2AF2一起形成U2AF复合物,用于识别U2的3'剪接位点(3'SS)并招募U2 snRNP。U2AF1与U2AF2共同形成U2AF复合体,识别3'剪接位点并招募U2 snRNP。U2AF1的UHM同源基序与2个CCCH型锌指协同作用,增强其与靶RNA的结合。

PHF5A编码110个氨基酸组成的蛋白质,具有保守的PHD锌指结构域(ZnF),作为SF3B复合体的关键组成部分,促进U2 snRNP与RNA解旋酶的相互作用。此外,PHF5A通过其PHD结构域与染色质结合,在调节细胞周期及维持干细胞多能性方面发挥重要作用<sup>[9]</sup>。

U2 snRNP通过上述核心组分影响着机体内部的正常运行,也可通过组分突变诱导癌症发生。这些组分在U2 snRNP的结构和功能中发挥着关键作用,它们协同作用确保准确地剪接。此外,它们的突变也与肿瘤等疾病的发生发展密切相关。

## 2 U2 snRNP促进肿瘤发展

### 2.1 基因的突变

在多种人类疾病中,疾病相关突变可通过改变剪接位点序列、剪接调控序列或剪接机制本身的基因(即剪接体突变)来影响剪接位点序列或剪接调控序列的过程。研究表明,在人 $\beta$ 地中海贫血中,血红蛋白 $\beta$ 基因剪接位点序列突变会导致血红蛋白 $\beta$ 基因的异常剪接及其表达蛋白 $\beta$ -珠蛋白的合成缺陷。剪接顺式作用序列中的一系列突变包括肝激酶B1和乳腺癌易感基因1等基因的突变。除了改变调节剪接的preRNA序列元件的突变外,剪接体成分已被证明可在人类疾病中失调。癌症基因组计划在人类恶性肿瘤的许多剪接体成分中发现了复发性体细胞突变,如U2AF1、SRSF2、SF3B1等,这些剪接体来自U2 snRNP,也说明了U2 snRNP突变是癌症中剪接失调的重要分子机制。

近年来研究发现,U2 snRNP这一高动态性的复合物可能是由于内部的大多数成分不稳定所导致,例如SF3B1、U2AF1、U2AF2、SF3A1等在人体内极易造成DNA的不稳定,诱发基因突变导致大部分癌症的发生<sup>[10]</sup>。

#### 2.1.1 SF3B1基因突变

SF3B1作为肿瘤中最常见的剪接因子,通过基因编码SF3B复合体的最大亚基,在剪接体组装和mRNA剪接中发挥着关键作用。SF3B1突变通常发生在C末端结构域包含的22个HEAT结构域中,而突变的SF3B1基因编码一种不同的mRNA处理机制

的蛋白质,导致许多 mRNA 异常剪接,促进了肿瘤的发生<sup>[7]</sup>。Simmler 等<sup>[11]</sup>研究发现,SF3B1 的突变型 K700E 型在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)早期阶段的发展中发挥关键作用。有趣的是,它并不会直接导致 PDAC 恶化,而是需要 KRAS 和 P53 同时突变才会导致 PDAC 恶性程度的增加。这表明 U2 snRNP 通过 SF3B1 基因突变型 K700E 促进胰腺癌的产生,并在 KRAS 与 P53 突变同时发生时促进了肿瘤进展。类似地,Hintzsche 等<sup>[12]</sup>研究发现,SF3B1 R625 突变型参与基因的选择性剪接,这种类似葡萄膜黑色素瘤和乳腺癌中发现的 SF3B1 R625 和 K700E 突变型,揭示了 U2 snRNP 通过 SF3B1 R625 型突变致使黏膜黑色素瘤产生,促进了肿瘤的发展。因此,U2 snRNP 通过 SF3B1 剪接突变与肿瘤的发生发展产生联系。

### 2.1.2 SF3A1 基因突变

据全基因组关联研究报道,SF3A1 基因突变也与肺癌、乳腺癌和炎症性肠病的易感性有关。异常的 SF3A1 表达可改变剪接位点的选择,从而影响致癌基因和肿瘤抑制基因的剪接,诱导 mRNA 亚型的产生,可能直接或间接地促进癌症的发生、进展和治疗反应<sup>[13-14]</sup>。生物信息学分析表明,SF3A1 内部的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),如 rs5753071、rs10376 和 rs10427610 与 rs2074733 完全连锁不平衡,它们位于转录因子结合、组蛋白修饰和开放染色质的位点上。rs2074733 位于 22 号染色体长臂第 1 区第 2 带的第 2 亚带,研究表明,其与肺癌的发生有关<sup>[15]</sup>。SF3A1 的另外两个 SNP(rs5994293 和 rs9608886)也位于 22q12.2 区域,与胰腺癌显著相关<sup>[8]</sup>。这些研究结果提示,U2 snRNP 通过 SF3A1 内部 SNP 的发生导致胰腺癌和肺癌的生成,同时该过程也促进了肿瘤细胞的发生与增殖。

### 2.1.3 U2AF1 基因突变

U2AF1 基因是包含 3 个具有负转录方向的转录变体。U2AF1 蛋白包含 4 个主要结构域,包括 1 个 U2AF 同源结构域(UHM)、富含丝氨酸/精氨酸的结构域(RS)和 2 个 ZnF<sup>[16]</sup>。U2AF1 可与 U2AF2 共同形成 U2AF 复合体,可识别 U2 内含子剪接位点。U2AF1 最常见的突变分别发生在位于第 1 和第 2 ZnF 的 S34 和 Q157 残基中。S34F 取代(Ser34Phe,第 34 个丝氨酸被苯丙氨酸取代)最为常见,其次是 S34Y(Ser34Tyr,第 34 个丝氨酸被酪氨酸取代)、Q157P(Glu157Pro,第 157 个谷氨酸被脯氨酸取代)

和 Q157R(Glu157Arg,第 157 个谷氨酸被精氨酸取代)。已有实验证明 U2AF 发生的这些错义突变在血液系统恶性肿瘤和实体瘤中均被发现,表明 U2AF1 突变在肿瘤发病机制中具有广泛的意义<sup>[17]</sup>。U2AF1 在 U2 snRNP 内部发生错义突变,并与肿瘤的发生率升高有关。前列腺癌中的 U2AF1 等剪接因子突变通过影响外显子选择,改变了肿瘤相关基因的表达。U2 snRNP 异常还与前列腺癌的激素依赖性有关,可能通过控制雄激素受体信号通路来促进肿瘤的生长和转移。

### 2.1.4 PHF5A 基因突变

SF3B 复合物是 U2 snRNP 的核心组分成分,由 SF3B1、SF3B2、SF3B3、SF3B4、SF3B5、SF3B6 和 PHF5A 组装而成。研究发现,PHF5A 突变对 SF3B 复合物的结构和功能表现出不同的影响,这提示 PHF5A-SF3B1 相互作用是剪接调节结合的中心<sup>[18]</sup>。Zheng 等<sup>[9]</sup>研究证实 PHF5A 是肺癌和乳腺癌中的关键致癌基因。赖氨酸残基 29(K29)是 PHF5A 主要乙酰化的位点,KDM3A 作为一种去甲基化酶,其内含子 3 包括 1 个终止密码子,能够降解异常的 mRNA<sup>[19]</sup>。Chang 等<sup>[20]</sup>通过荧光素酶和 mRNA 稳定性实验,证明 PHF5A K29 乙酰化通过内含子 3 的保留使 KDM3A 的表达上调,激活了 Wnt 信号通路促进了结直肠癌的发生,提示 U2 snRNP 通过 PHF5A 乙酰化上调 KDM3A 激活 Wnt 信号通路促进肿瘤的发生与发展。此外,研究还发现,与正常人结肠上皮细胞相比,结直肠癌细胞中组蛋白 H3-赖氨酸 27 号残基乙酰化(H3K27ac)水平在 PHF5A 的启动子区域显著升高,说明 PHF5A 可在结直肠癌中以蛋白乙酰化修饰的表观遗传学机制调控肿瘤的发生。上述结论进一步揭示了 U2 snRNP 通过 PHF5A 发生蛋白乙酰化在肿瘤发展中发挥重要的调控作用。

## 2.2 致癌通路的激活

癌细胞通过控制细胞周期进程、细胞凋亡和细胞生长的信号通路遗传改变促进自身的发生发展是目前癌症产生和发展的共同特征。但这些通路的发生机制与改变程度不同。一些重要的信号通路在癌症中经常发生相关基因的突变,包括 NF- $\kappa$ B 通路、PI3K/AKT 通路、E2F6/KDM5C 通路等。U2 snRNP 通过影响这些信号通路,进一步影响着肿瘤的发生发展。

### 2.2.1 NF- $\kappa$ B 信号通路激活

肿瘤主要可通过内源性或外源性因素促进 NF- $\kappa$ B 活性的升高。一方面,NF- $\kappa$ B 基因和/或激活 NF- $\kappa$ B

信号通路的癌基因突变可直接诱导NF- $\kappa$ B活性增强;另一方面,肿瘤可以通过增加肿瘤微环境中的细胞因子释放来提高NF- $\kappa$ B活性<sup>[21]</sup>。

近年来研究表明,MAP3K7可负向调控NF- $\kappa$ B信号转导<sup>[22]</sup>。Liu等<sup>[23]</sup>研究证明,在表达SF3B1 K700E型的MCF10A细胞或表达突变体SF3B1的MCF7细胞中,恢复MAP3K7的表达显著降低了NF- $\kappa$ B活化并促进了p38磷酸化。上述研究证实SF3B1突变所产生的MAP3K7剪接错误是增强乳腺癌中NF- $\kappa$ B信号转导的关键介质。U2 snRNP通过SF3B1突变激活NF- $\kappa$ B信号通路导致乳腺癌的发生,促进了肿瘤发展。Yang等<sup>[24]</sup>研究证明,PHF5A与NF- $\kappa$ B信号转导有关,阻断NF- $\kappa$ B信号转导可减弱PHF5A对肝细胞癌迁移和侵袭的刺激作用,敲低PHF5A可通过下调NF- $\kappa$ B通路的活性以抑制肿瘤进展。上述研究揭示了U2 snRNP可通过PHF5A的高表达引发肝细胞癌的发生,促进肿瘤发展。LINC02820是一种新型长链非编码RNA,和SF3B3表达密切相关。LINC02820通过促进TNF- $\alpha$ 刺激p65易位到细胞核来激活NF- $\kappa$ B信号通路。Wang等<sup>[25]</sup>通过电子能谱化学分析表明,LINC02820表达与SF3B3表达呈正相关,SF3B3表达与p65表达呈正相关,并参与RNA的选择性剪接,进一步证实了LINC02820可能通过直接与SF3B3相互作用而发挥作用,并通过调节NF- $\kappa$ B信号通路促进食管鳞状细胞癌的转移。U2 snRNP可通过与LINC02820结合激活NF- $\kappa$ B信号通路,促进肿瘤转移。

### 2.2.2 PI3K/AKT通路激活

PI3K/AKT信号通路在人类肿瘤中普遍失调,该通路某些分子的突变导致功能获得或缺失,引起细胞转化,同时可调节肿瘤的生存和增殖,并与肿瘤的侵袭和转移密切相关。Disc large 1(DLG1)是一种抑癌基因,在泌乳素瘤中,突变体SF3B1通过作用1个隐秘的3'剪接位点诱导DLG1的异常剪接<sup>[26]</sup>。Guo等<sup>[27]</sup>研究发现,SF3B1 R625型突变体可降低DLG1,促进PI3K/AKT在泌乳素瘤中的信号转导,促进细胞迁移、侵袭和上皮细胞-间充质转化。U2 snRNP通过SF3B1突变降低DLG1表达,导致癌细胞的迁移、侵袭和上皮细胞-间充质转化,最终促进了肿瘤发展。Wang等<sup>[28]</sup>通过Western blot检测PI3K/AKT通路及其下游相关蛋白p21、c-Myc表达的变化,发现PHF5A表达下调激活PI3K/AKT通路,并使p21表达升高及c-Myc磷酸化,导致非小细胞肺癌发生。上述研究揭示了U2 snRNP可通过降低PHF5A

表达影响其内部成分SF3B,激活PI3K/AKT信号通路,促进肿瘤的发生。

### 2.2.3 E2F6/KDM5C通路激活

SF3A3是剪接体U2 snRNP的组成部分,它作为前催化剪接体SF3B复合物的组分参与pre-mRNA的剪接<sup>[29]</sup>。Liu等<sup>[30]</sup>通过Chip分析证实了E2F6/KDM5C募集到SF3A3启动子的GPC岛,驱动H3K4me2的去甲基化,进而促进SF3A3高表达和膀胱癌细胞生长。因此,U2 snRNP可通过激活E2F6/KDM5C信号通路使SF3A3高表达,促进肿瘤的发生发展。

### 2.3 其他机制

血管生成是一种重要的免疫逃逸机制。由于恶性肿瘤需要足够血液供应来维持生长和发生转移,因此抑制肿瘤相关的新血管生成是抗肿瘤治疗的关键<sup>[31]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤血管生成最关键的诱导因子,所以抑制VEGF一直是目前肿瘤治疗的首要策略。Furumai等<sup>[32]</sup>证实了在SF3B亚复合物被抑制情况下,VEGF在癌细胞的转录水平和蛋白质水平也明显被抑制,并在鸡胚尿囊膜实验中发现,抑制SF3B亚复合物有抗肿瘤内血管生成的作用。因此U2 snRNP可能会通过提高VEGF的mRNA和蛋白质水平,对肿瘤的发展起促进作用。I型干扰素(interferon- I, IFN- I)在先天免疫激活中发挥关键作用。这些因素是有效的抗肿瘤免疫反应所必需的<sup>[33-34]</sup>。Chang等<sup>[34]</sup>证明,SF3B1抑制剂可诱导依赖于视黄酸诱导基因I表达的IFN- I反应。因此,IFN- I可能被U2 snRNP调控,以此来促进肿瘤的发生发展。所以U2 snRNP可能与肿瘤进展存在其他机制,有待进一步深入研究。胰腺癌细胞的高度侵袭性与其对凋亡信号的抗性密切相关。U2 snRNP的异常剪接可以改变凋亡通路中关键基因的表达,帮助肿瘤细胞避免凋亡。此外,剪接异常还可能导致细胞对化疗药物的耐药性增强,使胰腺癌更加难以治疗。

### 3 U2 snRNP对肿瘤免疫治疗的影响

U2 snRNP靶向治疗和免疫治疗的结合是一种很有前途的策略,可以改善免疫微环境。细胞焦亡是最近发现的一种细胞程序性死亡,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物释放进而激活强烈的炎症反应<sup>[35]</sup>。诱导焦亡可能是一种有前途的抗肿瘤策略。BCL2L2是Bcl-2家族的抗凋亡蛋白<sup>[36]</sup>,最近研究表明,它在细胞焦亡中起着至关

重要的作用。Bcl-2与Caspase-3密切相关,可直接抑制Caspase-1介导的焦亡效应分子的裂解,从而降低细胞焦亡的发生率和白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 的释放。Pladienolide B是一种广泛用于肿瘤研究的SF3B1抑制剂<sup>[37]</sup>。Wang等<sup>[38]</sup>通过实验表明抑制SF3B1会引发卵巢癌细胞焦亡,并促进细胞毒性淋巴细胞浸润。Pladienolide B作为SF3B1抑制剂可在卵巢癌中引发细胞毒性淋巴细胞浸润,其机制主要为抑制SF3B1通过剪接调节BCL2L2促进mtDNA的释放,诱导卵巢癌细胞焦亡。巨噬细胞通过mtDNA-cGAS-STING通路吞噬mtDNA,向M1极化,并增加细胞程序性死亡配体1的表达,从而增强免疫检查点抑制剂 $\alpha$ PDL1在卵巢癌中的抗肿瘤作用,起到改善卵巢癌免疫微环境的作用。上述研究表明抑制U2 snRNP的高表达可作为癌症治疗的潜在策略。U2 snRNP也可能作为诊断肿瘤的生物标志物,U2 snRNP的变化可能在肿瘤的及时发现和预后预测中起着至关重要的作用。但目前以U2 snRNP为靶点的免疫治疗措施仍未完善,需深入研究。

#### 4 U2 snRNP的诊疗价值

U2 snRNP可能作为诊断肿瘤的生物标志物,U2 snRNP的变化可能在癌症的早期发现和预后预测中起着至关重要的作用。目前正在进行的应用剪接调节剂的临床研究有望确定剪接调节是否安全有效。同时,需要更深入地了解这些治疗剂如何发挥细胞毒性作用。

##### 4.1 U2 snRNP可作为肿瘤诊断的生物标志物

U2 snRNP在肿瘤细胞中的高表达,以及其相关基因(如SF3B1等)的突变,已被广泛证明与多种类型肿瘤发生发展相关。这些基因的突变会影响RNA剪接过程,导致不正常的剪接事件,进而引发细胞的恶性转化和肿瘤的发生。SF3B1的突变与乳腺癌等高度相关。这使得U2 snRNP及其相关基因成为肿瘤早期检测的重要分子标志物,通过检测这些突变或表达水平的改变来诊断肿瘤。U2 snRNP的突变检测还可以通过液体活检等非侵入性方法进行,从而为肿瘤的早期筛查提供了一种相对容易的手段。这种方法不仅有助于降低肿瘤患者的误诊率,还能在早期发现高风险患者,尤其是在某些隐匿性肿瘤(如胰腺癌)中,U2 snRNP突变检测也极具诊断价值。

##### 4.2 U2 snRNP的预后预测价值

在预后方面,U2 snRNP的基因突变类型和其表

达水平的变化也与患者的生存率和治疗反应密切相关。不同的U2 snRNP基因突变可能与肿瘤的不同阶段以及进展速度相关。U2AF1等基因的特定突变与肿瘤的侵袭性和复发率直接相关,这为临床医生提供了一种工具,用于预测患者对某些治疗方案的反应,从而在个性化治疗中发挥重要作用。通过定期监测U2 snRNP的表达水平及其相关基因突变,临床医生可以更好地追踪肿瘤的发展,并评估治疗效果。在治疗过程中,如果发现患者U2 snRNP的表达水平显著下降,这可能是患者对治疗产生积极反应的早期迹象。相反,如果表达水平保持不变或进一步上升,可能预示着肿瘤复发的风险增加,这也为调整治疗方案提供了依据。

##### 4.3 U2 snRNP作为治疗靶点的潜力

U2 snRNP不仅可以作为诊断和预后工具,其在肿瘤治疗中的潜在作用也引起了广泛关注,尤其是当U2 snRNP基因突变直接促进肿瘤发生时,抑制其功能可能成为有效的治疗策略。抑制剪接体的异常活动可以恢复细胞的正常剪接功能,从而抑制肿瘤细胞的增殖和扩散。目前,剪接调节剂已成为研究的热点。通过抑制U2 snRNP中突变基因所引发的异常剪接事件,这些调节剂能够特异性地抑制肿瘤细胞的生长,而对正常细胞的影响较小,这为肿瘤治疗提供了新的可能性。H3B-8800是一种临床前研究中的剪接体调节剂,专门靶向SF3B1突变体,并在急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征模型中显示了良好的治疗效果。

此外,U2 snRNP的高表达还与其他肿瘤发展机制(如NF- $\kappa$ B和PI3K/AKT途径的异常激活)有着复杂的相互作用。因此,联合使用U2 snRNP抑制剂与其他分子靶向药物,可能显著提高治疗效果。例如,靶向U2 snRNP的抑制剂可以与PI3K抑制剂联合使用,从而同时抑制多个肿瘤相关途径,达到更强的抗肿瘤效果。

##### 4.4 联合治疗策略与挑战

虽然U2 snRNP抑制剂在理论上具有巨大治疗潜力,但在临床实践中,仍然存在许多挑战。首先,需要进一步了解这些药物如何在分子水平上发挥作用,尤其是在剪接体异常机制与肿瘤发展的相互作用方面。此外,虽然理论上剪接调节剂的特异性具有优势,但在实际应用中,如何确保药物对正常细胞的毒性作用最小化,仍需通过大量的临床试验来验证。联合治疗策略也需要进一步优化。目前,针对U2 snRNP的抑制剂已经开始与其他靶向药物(如

Bcl-2 抑制剂和免疫检查点抑制剂)联合使用,以探索其增强抗肿瘤效果的可能性。然而,联合治疗的复杂性增加了治疗方案制定的难度,因为每位患者的基因突变谱不同,因此需要设计个体化的治疗方案。

U2 snRNP在肿瘤的诊断、预后预测以及治疗中具有广泛的应用前景。其作为生物标志物的潜力为肿瘤的早期检测提供了新思路,而通过监测其突变和表达水平的变化,可以预测患者预后。同时,U2 snRNP抑制剂在治疗中显示出巨大的潜力,尤其是在联合其他分子靶向药物时,可以提高抗肿瘤的效果。然而,如何优化这些治疗策略,以实现更高的治疗效果和更低的不良反应,仍是未来研究的重点方向。

### 5 小结与展望

综上所述,U2 snRNP通过其关键组分的基因突变及致癌信号通路的激活,在多种肿瘤中发挥了重要作用,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、血管生成等过程(图1)。越来越多的研究表明,U2 snRNP的核心组分,如SF3B1、SF3A1、U2AF1和PHF5A等,不仅与肿瘤密切相关,而且在肿瘤发生和发展过程中,异常的RNA剪接活动改变了关键基因表达模式。这些异常的剪接事件进一步激活了致癌信号通路,抑

制了肿瘤免疫监视,增强了肿瘤细胞的生存能力。

当前研究已初步揭示了U2 snRNP在肿瘤中的多种促癌机制,主要包括基因突变导致异常的RNA剪接,激活肿瘤相关通路,促进血管生成,抑制干扰素等免疫因子的产生。然而,不同类型肿瘤细胞中,U2 snRNP调控机制的复杂性尚未完全阐明,不同肿瘤细胞对U2 snRNP组分的依赖程度和调控模式存在显著差异,提示未来研究应进一步深入探讨U2 snRNP在不同肿瘤中的特异性作用机制。

未来利用更先进的技术手段可以更深入地研究U2 snRNP的作用机制。单细胞RNA测序能够捕捉肿瘤中不同细胞群体的剪接差异,从而帮助揭示U2 snRNP在特定细胞亚群中的作用。CRISPR/Cas9基因编辑技术可以用来特异性敲除或纠正U2 snRNP组分中的突变,从而验证这些突变在体内外肿瘤模型中的功能。结合生物信息学工具对剪接体全景进行分析,将帮助研究者构建更加全面的U2 snRNP剪接事件网络图,从而为后续机制研究奠定基础。

针对U2 snRNP突变引发的异常剪接事件,可以开发新的靶向治疗药物。使用小分子抑制剂来干扰关键的U2 snRNP组分(如SF3B1或U2AF1)的功能,抑制其促癌效应。此外,还可以开发基于RNA

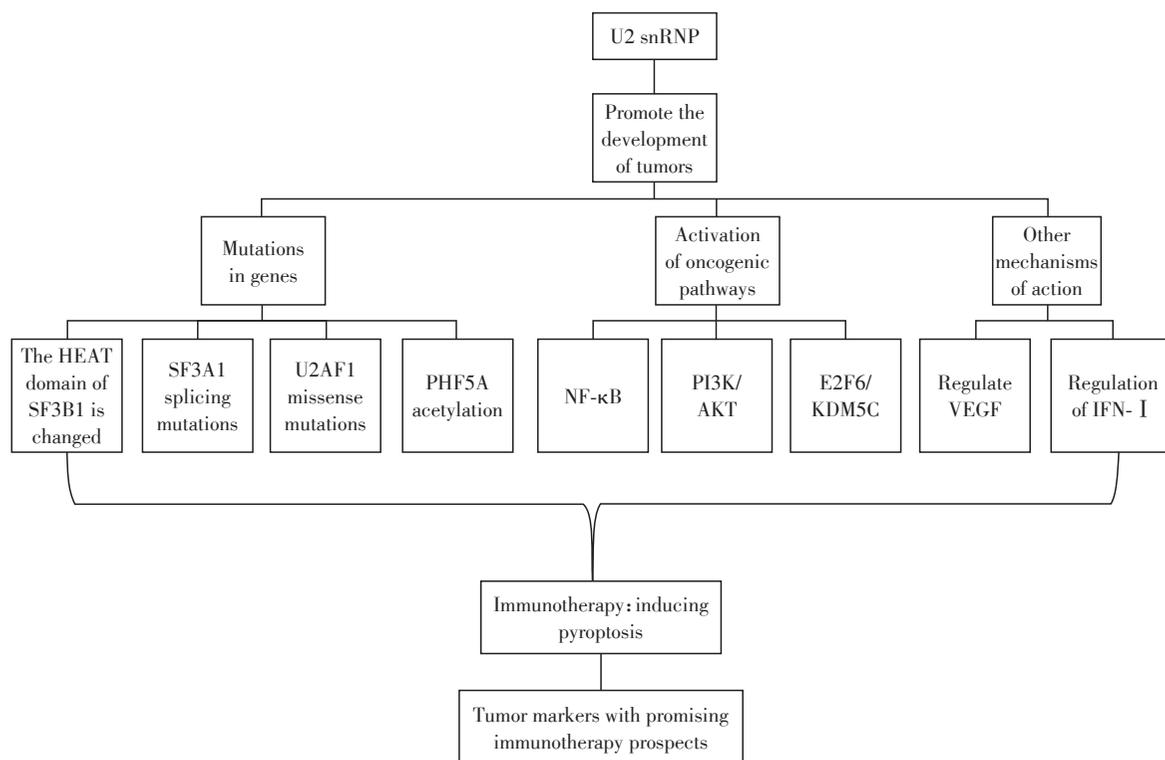


图1 U2 snRNP在肿瘤发生发展中的作用

Figure 1 The role of U2 snRNP in tumor occurrence and development

干扰或反义寡核苷酸的治疗方法,通过特异性抑制异常剪接事件,从而抑制肿瘤细胞增殖。未来研究还可以结合药物筛选平台,寻找能够有效干扰U2 snRNP组分相互作用或抑制其功能的小分子药物。在靶向治疗的过程中,肿瘤可能会对U2 snRNP抑制剂产生耐药性。因此,未来研究还应关注耐药机制,探索肿瘤细胞如何通过改变U2 snRNP组分或剪接通路来逃避靶向治疗。这类研究将为克服药物耐药性、提高治疗效果提供重要思路,可能需要设计更复杂的联合治疗方案或开发针对耐药突变的新药物。

U2 snRNP及其突变还可以作为肿瘤早期诊断和预后评估的潜在生物标志物。通过高灵敏度的液体活检技术,可以检测U2 snRNP组分的突变或异常表达,从而实现无创的早期癌症筛查。结合这些标志物的表达水平与患者生存率、治疗反应的相关性分析,未来可能开发出更精准的预后评估工具,为临床医生提供个体化治疗建议。随着大数据和人工智能技术的发展,将这些技术与肿瘤研究相结合,有望推动对U2 snRNP及其相关剪接事件的系统性研究。通过人工智能算法分析大规模肿瘤基因组和转录组数据,可以更好地挖掘U2 snRNP突变与肿瘤表型之间的联系,识别潜在的治疗靶点。未来可能会开发出基于人工智能的药物筛选平台,以加速寻找有效的U2 snRNP靶向抑制剂。

总之,未来研究应结合多种新技术和新方法,深入探索U2 snRNP在不同肿瘤中的调控机制,并致力于开发针对U2 snRNP的靶向治疗药物。同时,U2 snRNP作为潜在的生物标志物和治疗靶点,在肿瘤诊断、预后评估及治疗中的应用前景广阔。通过系统的研究和临床转化,U2 snRNP有望成为肿瘤精准医学中的重要方向之一。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

#### Conflict of Interests:

The author reports no conflicts of interests in this work.

#### 作者贡献声明:

李建璋进行了文献查阅与资料整理和手稿撰写;张洁贞进行了文献查阅、资料整理与手稿修改;周琳进行了研究设计、指导和修改。

#### Author's Contributions:

LI Jianzhang conducted literature review, data organization, and manuscript writing. ZHANG Jiezheng conducted literature review, data organization and manuscript revision. ZHOU Lin designed, guided, and revised the manuscript.

#### [参考文献]

- [1] NILSEN T W, GRAVELEY B R. Expansion of the eukaryotic proteome by alternative splicing[J]. *Nature*, 2010, 463(7280): 457-463
- [2] 田彬,杨兵,马星宇,等. 肿瘤U1 snRNA蛋白互作图谱及特征分析[J]. *岭南现代临床外科*, 2023, 23(2): 180-189  
TIAN B, YANG B, MA X Y, et al. Tumor U1 snRNA protein interaction map and characteristic analysis[J]. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*, 2023, 23(2): 180-189
- [3] YANG F H, BIAN T, ZHAN X C, et al. Mechanisms of the RNA helicases DDX42 and DDX46 in human U2 snRNP assembly[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 897
- [4] BROSI R, HAURI H, KRAMER A. Separation of splicing factor SF3 into two components and purification of SF3a activity[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(23): 17626-17640
- [5] KRAMER A, GRUTER P, GRONING K, et al. Combined biochemical and electron microscopic analyses reveal the architecture of the mammalian U2 snRNP[J]. *J Cell Biol*, 1999, 145(7): 1355-1368
- [6] VAN DER FELTZ C, HOSKINS A A. Structural and functional modularity of the U2 snRNP in pre-mRNA splicing[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54(5): 443-465
- [7] CILLONI D, ITRI F, BONUOMO V, et al. SF3B1 mutations in hematological malignancies[J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4927
- [8] TIAN J, LIU Y P, ZHU B B, et al. SF3A1 and pancreatic cancer: new evidence for the association of the spliceosome and cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37750-37757
- [9] ZHENG Y, XUE M, SHEN H, et al. PHF5A epigenetically inhibits apoptosis to promote breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78: 3190-3206
- [10] CHEN S S, BENBARCHE S, ABDEL-WAHAB O. Splicing factor mutations in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2021, 138(8): 599-612
- [11] SIMMLER P, IOANNIDI E I, MENGIS T, et al. Mutant SF3B1 promotes malignancy in PDAC[J]. *Elife*, 2023, 12: e80683
- [12] HINTZSCHE J D, GORDEN N T, AMATO C M, et al. Whole - exome sequencing identifies recurrent SF3B1 R625 mutation and comutation of NF1 and KIT in mucosal melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(3): 189-199
- [13] NAMEKI N, TAKIZAWA M, SUZUKI T, et al. Structural basis for the interaction between the first SURP domain of the SF3A1 subunit in U2 snRNP and the human splicing factor SF1[J]. *Protein Sci*, 2022, 31(10): e4437

- [14] STANLEY R F, ABDEL-WAHAB O. Dysregulation and therapeutic targeting of RNA splicing in cancer [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(5): 536-546
- [15] HU Z, WU C, SHI Y, et al. A genome-wide association study identifies two new lung cancer susceptibility loci at 13q12.12 and 22q12.2 in Han Chinese [J]. *Nature genetics*, 2011, 43: 792-796
- [16] BROOKS A N, CHOI P S, DEWAAL L, et al. A pan-cancer analysis of transcriptome changes associated with somatic mutations in U2AF1 reveals commonly altered splicing events [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e87361
- [17] OKEYO-OWUOR T, WHITE B S, CHATRIKHI R, et al. U2AF1 mutations alter sequence specificity of pre-mRNA binding and splicing [J]. *Leukemia*, 2015, 29: 909-917
- [18] TENG T, TSAI J H, PUYANG X L, et al. Splicing modulators act at the branch point adenosine binding pocket defined by the PHF5A-SF3b complex [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15522
- [19] LI J, YU B, DENG P, et al. KDM3 epigenetically controls tumorigenic potentials of human colorectal cancer stem cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signalling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15146
- [20] CHANG Y, ZHAO Y L, WANG L Y, et al. PHF5A promotes colorectal cancer progression by alternative splicing of TEAD2 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1215-1227
- [21] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209
- [22] AJIBADE A A, WANG Q F, CUI J, et al. TAK1 negatively regulates NF- $\kappa$ B and p38 MAP kinase activation in Gr-1+ CD11b+ neutrophils [J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 43-54
- [23] LIU B, LIU Z Q, CHEN S S, et al. Mutant SF3B1 promotes AKT- and NF- $\kappa$ B-driven mammary tumorigenesis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e138315
- [24] YANG Q, ZHANG J, XU S, et al. Knockdown of PHF5A inhibits migration and invasion of HCC cells via downregulating NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1621854
- [25] WANG J, HUANG T J, MEI Y, et al. Novel long noncoding RNA LINC02820 augments TNF signaling pathway to remodel cytoskeleton and potentiate metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(2): 375-387
- [26] LI C Z, XIE W Y, ROSENBLUM J S, et al. Somatic SF3B1 hotspot mutation in prolactinomas [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2506
- [27] GUO J, LI C Z, FANG Q Y, et al. The SF3B1 R625H mutation promotes prolactinoma tumor progression through aberrant splicing of DLG1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 26
- [28] WANG H H, LIU F L, BAI C X, et al. PHF5A promotes proliferation and migration of non-small cell lung cancer by regulating of PI3K/AKT pathway [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2023, 26(1): 10-16
- [29] ZHAN X, YAN C, ZHANG X, et al. Structures of the human pre-catalytic spliceosome and its precursor spliceosome [J]. *Cell Res*, 2018, 28: 1129-1140
- [30] LIU K L, YIN Y W, LU B S, et al. E2F6/KDM5C promotes SF3A3 expression and bladder cancer progression through a specific hypomethylated DNA promoter [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 109
- [31] GUELF I S, HODIVALA-DILKE K, BERGERS G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(10): 655-675
- [32] FURUMAI R, UCHIDA K, KOMI Y, et al. Spliceostatin A blocks angiogenesis by inhibiting global gene expression including VEGF [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(11): 2483-2489
- [33] LOO Y M, GALE M. Immune signaling by RIG-I-like receptors [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 680-692
- [34] CHANG A Y, ZHOU Y J, IYENGAR S, et al. Modulation of SF3B1 in the pre-mRNA spliceosome induces a RIG-I-dependent type I IFN response [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(5): 101277
- [35] YOU H M, WANG L, MENG H W, et al. Pyroptosis: shedding light on the mechanisms and links with cancers [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1290885
- [36] 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
- [37] POPLI P, RICHTERS M M, CHADCHAN S B, et al. Splicing factor SF3B1 promotes endometrial cancer progression via regulating KSR2 RNA maturation [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 842
- [38] WANG S R, LIU Y, XIAO H M, et al. Inhibition of SF3B1 improves the immune microenvironment through pyroptosis and synergizes with  $\alpha$ PDL1 in ovarian cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 775

[收稿日期] 2024-10-10

(本文编辑:陈汐敏)