

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.03.003

# 可变剪接在基因转录中的作用机制及其在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

蒙光雪 马洪 廖德仲

**【摘要】** 可变剪接的失调可能导致不同癌症在多种病理状态下的剪接缺陷，在癌症诊断和治疗过程中可变剪接事件可能作为潜在的分子标志物。可变剪接不仅增加了人类蛋白质的复杂性，还造成了转录组和蛋白质组表达的多样性。一个基因的不同编码区以不同的方式剪接导致该基因的多种转录状态，最终的蛋白产物可能会具有不同的甚至相互拮抗的功能和结构特征，影响肿瘤的发生、发展。在头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）中也发生可变剪接事件，该文就HNSCC中发生可变剪接事件及其机制进行综述。

**【关键词】** 可变剪接；基因转录；头颈部鳞状细胞癌；RNA结合蛋白；肿瘤

**Mechanism of alternative splicing in gene transcription and research progress in head and neck squamous cell carcinoma** Meng Guangxue<sup>△</sup>, Ma Hong, Liao Dezhong. <sup>△</sup>School of Stomatology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China  
Corresponding author, Ma Hong, E-mail: mahong1966@126.com

**【Abstract】** Misregulation of alternative splicing may result in splicing defects in different types of cancers under multiple pathological conditions. Alternative splicing events may serve as potential molecular markers during the diagnosis and treatment for cancer. Alternative splicing is not only a key mechanism for increasing the complexity of proteins in human, but also causes a diversity of expression of transcriptomes and proteomes in a tissue-specific manner. Different coding regions of a certain gene can be spliced in different patterns, resulting in multiple transcription states of this gene, and the final protein product may have different or mutually-antagonistic functional and structural characteristics. It affects the occurrence and development of tumors. Alternative splicing events also occur in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). In this article, alternative splicing events in HNSCC and the underlying mechanism were reviewed.

**【Key words】** Alternative splicing; Genetic transcription; Head and neck squamous cell carcinoma; RNA-binding protein; Tumor

头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）常发生于口腔、咽部和喉部的黏膜<sup>[1]</sup>。我国1990至2017年口腔鳞状细胞癌（OSCC）的新发病例数增长了280.0%，死亡人数增长了196.8%<sup>[2]</sup>。OSCC的治疗方法主要包括手术、放射治疗、化学治疗和免疫治疗<sup>[3]</sup>。在治疗中DNA或RNA的分析有重要意义<sup>[4]</sup>。真核基因外显子必须在RNA成熟过程中移除，才能使成熟的mRNA翻译成蛋白质，这一过程称为剪接，超过95%的基因经历可变剪接，可变剪接是mRNA前体通过不同的剪接方式产生不同的RNA异构体，是一个动态的过程<sup>[5,6]</sup>。一个基因可以有多个异构体<sup>[7]</sup>。Ding等（2020年）认为可变剪接

主要包括7种类型，而最常见的是外显子跳跃，其可使蛋白质组多样化以便执行复杂的生物学功能来适应外部和内部环境变化。可变剪接在癌症的发生和发展中起主导作用<sup>[8]</sup>。在HNSCC中有很多可变剪接事件，可能与HNSCC新的预后生物标志物和治疗靶点有关<sup>[9]</sup>。

## 一、可变剪接

### 1. 可变剪接的调控机制

1977年Chow等对前信使RNA（pre-mRNA）的剪接有了记录。1985年Grabowski等分离出了负责剪接的分子机制——剪接体。剪接是由剪

接体这个大型核糖核蛋白复合体来完成。Yan 等 (2015 年) 发现剪接体在组装、激活、催化和解组装 4 个过程中的结构, 剪接体包括 5 个 (U1、U2、U4、U5、U6) 不同的小核核糖核蛋白 (snRNP)、19 复合体 (NTC) 蛋白、19 复合体相关 (NTR) 蛋白、8 个高度保守的依赖 RNA 的 ATP 水解酶/解旋酶、剪接因子以及一些其他蛋白。Wilkinson 等 (2020 年) 认为剪接过程是 U1 和 U2 snRNP 招募 U4/U6.U5 tri-snRNP, 将 5' 剪接位点从 U1 转移到 U6 snRNP, 触发 U6 snRNP 从 U4 snRNP 解旋, U6 与 U2 snRNP 进入一个活性位点, 分支点腺苷攻击 5' 剪接位点, 产生 5' 剪接位点外显子, 从活性位点移除分支点腺苷使 3' 剪接位点结合, 从而使 5' 剪接位点外显子攻击 3' 剪接位点, 产生成熟的 mRNA 和切除的内含子套索。

可变剪接调控的经典机制: 与外显子或内含子调控元件结合的 RNA 结合蛋白 (RBP)、丝氨酸/精氨酸富集 (SR) 蛋白家族和异质核糖核蛋白 (hnRNP) 家族, 上述蛋白能够促进或抑制 snRNP 对 5' 剪接位点的识别和 SF1、U2AF2、U2AF1 及 U2 snRNP 对 3' 剪接位点的识别, 从而影响剪接位点的选择, 内含子和外显子序列的差异性选择以及选择性启动子和 3' 端形成位点的不同导致了可变剪接异构体的产生<sup>[5]</sup>。

## 2. 可变剪接的调控层面

可变剪接主要是从以下三个经典层面进行调控。RNA 层面: Olson 等 (2007 年) 和 Kishore 等 (2006 年) 认为反式作用因子和顺式作用元件相互作用, 其中 RNA 可充当反式作用因子和顺式作用元件; 转录层面: Zhang 等<sup>[10]</sup>认为 RNA 聚合酶 II 的延伸速度影响外显子跳跃; 表观遗传学层面: DNA 甲基化、组蛋白修饰、组蛋白变异和非编码 RNA (ncRNA) 等。可变剪接和表观遗传修饰之间相互联系, 且与肿瘤有密切关系<sup>[11]</sup>。在 HNSCC 中表观遗传学层面的研究甚少, Kelley 等 (2017 年) 和 Anayannis 等 (2015 年) 认为人乳头瘤病毒 (HPV) 阳性 HNSCC 的表观遗传学与癌症预后密切相关。Guo 等 (2020 年) 认为在 HPV 阳性 OPSCC 中, 组蛋白 H3K27ac 的乙酰化修饰在表观遗传学层面调控可变剪接。

## 3. 调控因子

参与剪接反应和调控的顺式作用 RNA 元件分为两类。第一类是 pre-mRNA 反应位点, Gao 等<sup>[12]</sup>认为主要包括 5' 剪接位点、分支点和 3' 剪接位点,

用来识别和催化底物; 而第二类包括其他 RNA 元件, 统称为剪接调节元件 (SRE), 通常是反式作用因子的靶位点。Shenasa 等 (2020 年) 认为这些 SRE 位于 pre-mRNA 上的 RNA 结合位点的短核苷序列, 顺式作用元件包括外显子剪接增强子 (ESE)、外显子剪接沉默子 (ESS)、内含子剪接增强子 (ISE) 和内含子剪接沉默子 (ISS)。可变剪接涉及许多顺式作用元件和反式作用因子的组合调节。SR 蛋白家族和 hnRNP 家族通常发挥相反的作用。Martinez-montiel 等 (2018 年) 认为 ESE 和 ISE 主要招募 SR 蛋白作为剪接激活因子, 而 hnRNP 蛋白则识别 ESS 和 ISS 作为剪接抑制因子。

在 HNSCC 中 RBP 表达异常从而调控可变剪接。SR 蛋白是 RBP, 在剪接体组装和构象转化中起关键作用, SR 蛋白与剪接体中 U1 snRNP、U2 小核核糖核蛋白辅助因子 (U2AF65) 有相互作用, SR 蛋白与 pre-mRNA 的结合阻止了剪接体特异性招募 U1 snRNP 和 U2AF65, 而促进非特异性招募<sup>[13]</sup>。而且不同 SR 蛋白在早期剪接体组装中还有相互作用。Peiqi 等 (2016 年) 发现在 OSCC 组织中富含丝氨酸和精氨酸的剪接因子 3 (SRSF3) 过表达, 并与癌前病变和癌症的发生发展有关。Radhakrishnan 等 (2016 年) 发现沉默丝氨酸/精氨酸蛋白特异性激酶 2 降低了 HNSCC 细胞的侵袭性。

Xie 等 (2021 年) 认为另一种 RBP 是 hnRNP, 作为“RNA 支架”和招募信使 RNA (mRNA) 和 ncRNA 以影响 mRNA 剪接和加工, 调节基因转录和转录后翻译。Huang 等 (2020 年) 认为过表达 hnRNP E1 促进 OSCC 的增殖、迁移、侵袭和上皮-间充质转化 (EMT)。Wang 等 (2019 年) 认为 hnRNP E1 与外显子中的剪接沉默元件相互作用, 并抑制外显子的包含。在 HNSCC 中 hnRNP E1 与信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 的第 23 外显子中的 ESS 结合, 促进第 23 外显子远端 3' 剪接位点的使用和 STAT3 $\beta$  的表达, 过表达 hnRNP E1 明显降低了 STAT3 $\alpha$ /STAT3 $\beta$  亚型的比例和 STAT3 $\alpha$  蛋白的表达, 而较长的 STAT3 $\alpha$  编码全长的致癌 STAT3 $\alpha$  蛋白, 较短的 STAT3 $\beta$  则编码截短和抑制肿瘤的 STAT3 $\beta$  蛋白。

Ellis 等 (2012 年) 和 Kosti 等 (2012 年) 认为 RBP 表达能自动调节和交叉调控。Xu 等 (2019 年) 认为在 HNSCC 中 SR 和 hnRNP 之间存在自动调节和交叉调控。Jia 等 (2016 年) 认为 hnRNP L

是一种多功能剪接因子,在OSCC中既能调控SRSF3的表达,也能调控SRSF3的第4外显子的包含,SRSF3在C端包含一个富含精氨酸/丝氨酸的RS结构域,RS结构域的作用是与其他蛋白质相互作用,促进剪接体成份的招募。SRSF3包含一个框内终止密码子的第4外显子,包含第4外显子的SRSF3将降解或编码一个缺失RS功能域截短的SRSF3,hnRNP L可能在转录和转录后可变剪接两个层面调控SRSF3的表达。后来研究发现SRSF3也调控hnRNP L的可变剪接,Xu等(2019年)认为hnRNP L的第7外显子包含一个框内终止密码子。hnRNP L具有自动调节机制促进其自身的第7外显子的包含,SRSF3也具有一种自动调节机制促进其自身的第4外显子包含,以维持细胞中相对稳定的SRSF3水平。包含第7外显子的转录本可以降解或编码一个截短的hnRNP L蛋白,第7外显子的转录本可以编码全长的功能性hnRNP L蛋白。进一步发现SRSF3抑制hnRNP L的自动调节,促进hnRNP L全长功能蛋白的表达。SRSF3和hnRNP L相互抑制其自动调节,且hnRNP L第7外显子和SRSF3第4外显子包含率均较低的HNSCC患者,其生存率较低。

## 二、HNSCC中RNA的可变剪接

### 1. 增殖、迁移和侵袭

#### 1.1 丝氨酸/苏氨酸激酶3(AKT3)

AKT信号转导通路对HNSCC有重要作用。Guo等(2017年)RNA测序分析发现在HPV阳性口咽鳞状细胞癌(OPSCC)中有一个AKT3剪接异构体,AKT3剪接异构体在肿瘤组织中的表达高于正常组织,而且还含有一个独特的第1外显子,促进了OPSCC的生长,沉默AKT3异构体抑制了多个头颈癌细胞系生长,可能与pAKT1和pAKT1的靶点独立介导有关。

#### 1.2 胞质分裂作用因子5(DOCK5)

Liu等(2018年)认为DOCK5异构体在HPV阴性的HNSCC患者中高表达,表达量较高的患者总生存率降低,并激活HPV阴性的HNSCC的p38和MAPK/ERK信号转导通路,促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。

#### 1.3 赖氨酰氧化酶样蛋白2(LOXL2)

Zhu等<sup>[14]</sup>认为LOXL2驱动非缺氧HNSCC细胞局部侵袭和刺激转移前生态位的形成。Liu等(2020年)在HPV阴性的HNSCC中发现了一种剪

接异构体LOXL2-Var,是另外一个新的120 bp的外显子插入第1和2外显子之间,形成的一个不同于LOXL2的5'非翻译区的异构体。LOXL2-Var在HPV阴性HNSCC患者中高表达,通过磷酸化激活FAK/AKT信号转导通路,增强了肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。

### 2. 自噬转化酸性螺旋-螺旋蛋白1(TACC1)

TACC1是TACC家族的一个成员,具有TACC基因家族典型的羧基端大螺旋-螺旋结构域(TACC的结构域)。TACC1异构体25(TACC1v25)在HNSCC组织和细胞系中表达下调,通过改变ERK的磷酸化和AKT/mTOR信号转导通路调节自噬发挥抗增殖作用<sup>[15]</sup>。

### 3. 血管内皮生长因子A(VEGFA)

血管生成是肿瘤生长的必要机制之一,Eswarappa等(2015年)研究显示前体mRNA中第8外显子的可变剪接产生VEGFA的两个异构体:VEGFA<sub>xxx</sub>和VEGFA<sub>xxx</sub>b(xxx表示编码的氨基酸的数量),VEGFA<sub>xxx</sub>在体外和体内都表现出强大的抗血管生成活性。VEGFA<sub>xxx</sub>异构体通常在所有组织中都表达,而VEGFA165和VEGFA165b是主要的表达异构体类型。BISELLI-CHICOTE等研究显示在HNSCC中VEGFA<sub>xxx</sub>和VEGFA165b过表达,而VEGFA异构体在头颈肿瘤的各个解剖部位上有差异表达。VEGFA<sub>xxx</sub>在咽部肿瘤中过表达,而VEGFA165b异构体在口腔肿瘤中表达上调。VEGFA165b异构体也与剪接因子SRSF1、SRSF6和SRSF5的表达呈正相关。

### 4. 肿瘤免疫

#### 4.1 CXC类趋化因子受体3(CXCR3)

Reynders等(2019年)认为CXCR3有三种异构体: CXCR3-A、CXCR3-B和alt, CXCR3-A异构体是CXCR3基因第1外显子和第3外显子剪接的产物, CXCR3-B异构体是第2外显子和第3外显子剪接的产物。在肿瘤微环境中的CXCR3-A有助于肿瘤的生长和扩散,而CXCR3-B异构体有一个更长的细胞外N端,具有抗增殖作用。Chakraborty等(2008年)研究免疫抑制HNSCC患者中趋化因子CXCL10和CXCL9以及它们的受体CXCR3的两个剪接异构体(CXCR3-A、CXCR3-B),干扰素- $\alpha$ 2b(IFN- $\alpha$ 2b)通过调节CXC受体配体的相互作用,恢复HNSCC患者外周血单个核细胞受损的趋化活性。在HNSCC患者的外周血单个核细胞中CXCR3表达上调,而其趋化功能降低,经过

IFN- $\alpha$ 2b 处理后 CXCR3 下调, CXCR3-A、CXCR3-B 则上调, 趋化活性恢复, 间接使 CXCR3-A 异构体上调, 且诱导了细胞迁移, 同时诱导与 CXCL10/CXCL9 的相互作用, 从而获得更多 T 淋巴细胞 / 自然杀伤细胞 / 自然杀伤 T 淋巴细胞在肿瘤部位的迁移, 影响肿瘤的免疫反应。

#### 4.2 细胞程序性死亡 - 配体 1 (PD-L1)

免疫检查点疗法对肿瘤治疗有重要意义, 其中细胞程序性死亡受体 -1 (PD-1) /PD-L1 轴很关键。阻断 PD-1/PD-L1 通路有效地减少肿瘤的生长和改善大多数实体瘤的生存率<sup>[16]</sup>。PD-1/PD-L1 轴的阻断性治疗法成为有效的治疗方法。PD-1/PD-L1 信号轴和其他 T 淋巴细胞抑制通路驱动免疫逃避的生物学机制, Hassounah 等 (2019 年) 研究提示 PD-L1 的异构体通过 PD-L1 受体抑制 T 淋巴细胞的功能, 并可能影响 PD-1/PD-L1 阻断抗体的反应。

#### 5. 外泌体肌动蛋白结合蛋白 (ANLN)

在 HNSCC 组织和细胞系中检测到 ANLN 的两种主要剪接异构体的表达: ANLN 的转录本 ANLN-201 和 ANLN-210, 且均为高表达。敲除 ANLN 可抑制 OSCC 细胞 SCC-9 的增殖、迁移和侵袭。在机制上, ANLN-201 与 C-myc 相互作用来保持其蛋白的稳定性, 在 HNSCC 中发挥致癌作用。而 ANLN-210 则通过与 hnRNPC 结合, 然后通过外泌体转移到巨噬细胞中, 外泌体在巨噬细胞释放 ANLN-210 后, 通过 PTEN/PI3K/AKT 信号转导通路促进巨噬细胞极化, 从而刺激 HNSCC 的生长<sup>[17]</sup>。

#### 6. 转移、复发与 CD44 的关系

Han 等 (2020 年) 认为 CD44 是肿瘤干细胞标志物之一。CD44 的异构体 CD44v1、CD44v2 在正常的口腔角质形成细胞中表达, 而异构体 CD44v4、CD44v6 只在 HNSCC 中表达。Athassiou-Papaefthymiou 等 (2014 年) 研究发现晚期转移性 HNSCC 中 CD44v6 高表达, 表明 CD44v6 表达与 HNSCC 转移之间存在相关性, 而在 IV 期 HNSCC 中检测到 CD44v4 高表达, 患者也表现出复发和转移的增加趋势。

### 三、HNSCC 中 ncRNA 的可变剪接及其调控机制

ncRNA 也参与了人类癌症中可变剪接的调节<sup>[18]</sup>。ncRNA 可以直接或间接影响多个分子靶点, 在多个水平上调节顺式作用元件、反式作用因子

或 pre-mRNA 转录, 影响可变剪接过程。ncRNA 介导的可变剪接还影响多种细胞信号转导通路<sup>[19]</sup>。

Romero-Barrios 等 (2018 年) 研究提示长链非编码 RNA (lncRNA) 与 pre-mRNA 相互作用, 从而选择不同的剪接位点和募集剪接因子, 最终调节靶向 RNA 可变剪接。lncRNA 也与 RNA 结合蛋白相互作用来调控其靶向基因, 调控可变剪接。Xu 等 (2018 年) 认为剪接标记组蛋白 H3 的 36 位赖氨酸位点的三甲基化修饰 (H3K36me3) 在纤维生长因子外显子中招募 hnRNP E1 并参与间充质细胞的可变剪接, Hu 等 (2018 年) 研究发现表皮生长因子受体 (EGFR) 与其反义非编码转录本 lncRNA EGFR-AS1 的表达呈正相关。此外, EGFR-AS1 通过影响 EGFR 依赖的 PI3K/AKT 信号转导通路来影响癌细胞的增殖。2021 年 Dhamodharan 等<sup>[20]</sup> 研究发现在 HNSCC 中 H3K36me3 的富集和 EGFR 第 15a 和 15b 外显子周围内含子 poly A 位点促进 15b 外显子的跳跃, 从而促进 EGFR-A 异构体的表达, PTBP1 及其结合位点在 EGFR 和 EGFR-AS1 中的高表达增强了 EGFR-A 异构体, 表明 EGFR-AS1 与 hnRNP E1 相互作用参与可变剪接。Aarunkumar 等 (2018 年) 认为 EGFR-AS1 和 HuR 结合蛋白相互作用, 并通过染色质修饰调控可变剪接。

lncRNA 也可作为剪接产物来调控肿瘤的生物行为。口腔癌过表达序列 1 (ORAOV1) pre-mRNA 的第 2 外显子和第 3 外显子跳跃产生 lncRNA ORAOV1-B 亚型, ORAOV1-B 与热休克蛋白 90 相互作用激活 TNF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  环, 进而诱导 EMT, 促进 OSCC 的侵袭和转移<sup>[21]</sup>。

非编码小分子 RNA (miRNA) 也参与了可变剪接, Manikandan 等 (2015 年) 研究显示, 虽然 miR-125b-2\* 和 miR-125b 是同一 pre-mRNA, 但它具有不同的种子序列, 可能也具有不同的功能, 在 OSCC 中 miR-125b-2\* 的表达与可变剪接相关。ncRNA 可以作为可变剪接的产物, 影响肿瘤的生物行为, 也可能通过 pre-mRNA 的调控、编码小肽以及与剪接因子的关联等参与某些癌症相关基因的可变剪接过程。与编码 RNA 相比, 对 lncRNA 功能的研究较少, 但 lncRNA 也是可变剪接过程中不能忽视的参与者和调控者, 鉴于以高通量测序为代表的新技术的使用和创新设计的进一步实验, 可以预测将发现更多相关的 ncRNA、异构体和癌症进展的新调控机制<sup>[22]</sup>。

#### 四、小结与展望

可变剪接形成不同异构体,各自发挥着不同的功能,如STAT3受到hnRNP E1的调控产生相反的功能。Sun等(2013年)认为核糖体S6蛋白激酶4在不同肿瘤的矛盾功能,可变剪接就是影响因素之一,Chen等(2022年)揭示了其异构体在不同的肿瘤中的作用不同。可变剪接对包括HNSCC在内的许多癌症的发生、发展有明显影响。但对剪接异构体产物的检测还很少,需要开发技术提高检测效率,且对于可变剪接在肿瘤中的机制研究还需进一步加深。

此外,研究者们正努力开发靶向可变剪接的抗肿瘤药物,主要包括小分子剪接调节剂和反义寡核苷酸。Sun等(2019年)认为在OSCC中紫杉醇和抗SRSF3的反义寡核苷酸——SR-3都可能通过抑制OSCC细胞中SRSF3的第4外显子包含,下调全长SRSF3蛋白的表达,最终诱导细胞凋亡。Seiler等(2018年)认为用于血液系统肿瘤的小分子调节剂H3B-8800是剪接因子3b蛋白复合物的亚单位1的抑制剂,对剪接体基因突变的癌细胞有协同致死作用,并且已经进入了I期临床试验。总体而言药物开发处于起步阶段。这些研究让我们了解HNSCC中的可变剪接,为精准医学和个体化治疗提供参考。

#### 参 考 文 献

- [1] Johnson D E, Burtneß B, Leemans C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 : 92.
- [2] Yang Y, Zhou M, Zeng X, et al. The burden of oral cancer in China, 1990-2017 : an analysis for the Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *BMC Oral Health*, 2021, 21 ( 1 ) : 44.
- [3] Armstrong D K, Alvarez R D, Bakkum-Gamez J N, et al. NCCN guidelines insights: ovarian cancer, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17 ( 8 ) : 896-909.
- [4] Donoghue M T A, Schram A M, Hyman D M, et al. Discovery through clinical sequencing in oncology. *Nat Cancer*, 2020, 1 ( 8 ) : 774-783.
- [5] Bonnal S C, López-Oreja I, Valcárcel J. Roles and mechanisms of alternative splicing in cancer - implications for care. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17 ( 8 ) : 457-474.
- [6] Wright C J, Smith C W J, Jiggins C D. Alternative splicing as a source of phenotypic diversity. *Nat Rev Genet*, 2022, 23 ( 11 ) : 697-710.
- [7] Murphy A J, Li A H, Li P, et al. Therapeutic targeting of alternative splicing: a new frontier in cancer treatment. *Front Oncol*, 2022, 12 : 868664.
- [8] Bernard A, Boidot R, Végran F. Alternative splicing in cancer and immune cells. *Cancers*, 2022, 14 ( 7 ) : 1726.
- [9] Zhang S, Wu X, Diao P, et al. Identification of a prognostic alternative splicing signature in oral squamous cell carcinoma. *J Cell Physiol*, 2020, 235 ( 5 ) : 4804-4813.
- [10] Zhang J, Zhang Y Z, Jiang J, et al. The crosstalk between epigenetic mechanisms and alternative RNA processing regulation. *Front Genet*, 2020, 11 : 998.
- [11] Gimeno-Valiente F, López-Rodas G, Castillo J, et al. Alternative splicing, epigenetic modifications and cancer: a dangerous triangle, or a hopeful one? *Cancers*, 2022, 14 ( 3 ) : 560.
- [12] Gao Y, Lin K T, Jiang T, et al. Systematic characterization of short intronic splicing-regulatory elements in SMN2 pre-mRNA. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50 ( 2 ) : 731-749.
- [13] Wan L, Deng M, Zhang H. SR splicing factors promote cancer via multiple regulatory mechanisms. *Genes*, 2022, 13 ( 9 ) : 1659.
- [14] Zhu G, Wang L, Meng W, et al. LOXL2-enriched small extracellular vesicles mediate hypoxia-induced premetastatic niche and indicates poor outcome of head and neck cancer. *Theranostics*, 2021, 11 ( 19 ) : 9198-9216.
- [15] Xu P, Zhao R, Zhang C Y, et al. Loss of TACC1 variant25 inducing cell proliferation and suppressing autophagy in head and neck squamous carcinoma. *Cell Death Discov*, 2021, 7 ( 1 ) : 386.
- [16] Guo E, Mao X, Wang X, et al. Alternatively spliced ANLN isoforms synergistically contribute to the progression of head and neck squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis*, 2021, 12 ( 8 ) : 764.
- [17] Gao A, Pan X, Yang X, et al. Predictive factors in the treatment of oral squamous cell carcinoma using PD-1/PD-L1 inhibitors. *Invest New Drugs*, 2021, 39 ( 4 ) : 1132-1138.
- [18] Wang X, Hua J, Li J, et al. Mechanisms of non-coding RNA-modulated alternative splicing in cancer. *RNA Biol*, 2022, 19 ( 1 ) : 541-547.
- [19] Liu Y, Liu X, Lin C, et al. Noncoding RNAs regulate alternative splicing in Cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 ( 1 ) : 11.
- [20] Dhamodharan S, Rose M M, Chakkarappan S R, et al. Genetic variant rs10251977 ( G>A ) in EGFR-AS1 modulates the expression of EGFR isoforms A and D. *Sci Rep*, 2021, 11 : 8808.
- [21] Luo X, Jiang Y, Chen F, et al. ORAOV1-B promotes OSCC metastasis via the NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  loop. *J Dent Res*, 2021, 100 ( 8 ) : 858-867.
- [22] Ouyang J, Zhong Y, Zhang Y, et al. Long non-coding RNAs are involved in alternative splicing and promote cancer progression. *Br J Cancer*, 2022, 126 ( 8 ) : 1113-1124.

(收稿日期: 2022-10-25)

(本文编辑: 杨江瑜)