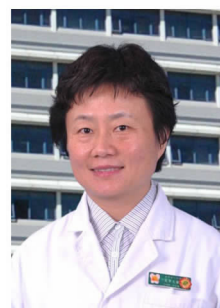


DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.001

· 专家论坛 ·

## 丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 1 在肿瘤发生发展过程中的作用

张寒, 郑胡镛(首都医科大学附属北京儿童医院 血液肿瘤中心, 儿科学国家重点学科, 北京市儿童血液肿瘤重点实验室, 北京 100045)



郑胡镛, 首都医科大学附属北京儿童医院儿科学教授、研究员、博士生导师, 中华医学会儿科分会血液专业组副组长, 中国医师协会肿瘤防治规范化培训工作委员会常务委员。2000-2003 年在美国 MD 安德森癌症中心从事肿瘤学博士后研究, 近 20 年一直从事儿童和青少年白血病的临床、科研及教学工作。在团队的共同努力下, 北京儿童医院急性淋巴细胞白血病治愈率达 80% 以上; 在科研方面注重转化型医学研究, 方向为“儿童和青少年白血病的多学科综合治疗”及“白血病基因学分型和个性化治疗”, 基本确立了儿童急性淋巴细胞白血病的基因芯片诊断分型标准, 研究成果在 *Blood* 杂志发表并获得了国家发明专利。负责和承担科技部“863”计划、国家自然科学基金、北京市科研项目和国际合作项目 17 项, 发表论文 60 余篇, 参与编撰中英文学术专著 10 部。在教学方面一直承担着首都医科大学儿科系和肿瘤学系的的教学工作, 培养硕士和博士研究生 20 余名。E-mail: zhenghuiyong@vip.sina.com

**[摘要]** 选择性剪接(alternative splicing)是产生蛋白质组多样性的重要机制, 并与肿瘤的发生、发展密切相关。丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 1 (serine/arginine-rich splicing factor 1, SRSF1) 是选择性剪接因子家族的代表性成员, 参与前体 mRNA 的选择性剪接与加工、胞内定位与运输等生理过程。研究已证实, SRSF1 为原癌蛋白, 并在肺癌、乳腺癌和白血病等人类肿瘤细胞中存在过表达现象。SRSF1 蛋白通过与肿瘤相关基因的相互作用、调控细胞周期及凋亡等多种途径参与肿瘤的发生、发展过程。此外, SRSF1 蛋白通过影响 PI3K-Akt-mTOR、Ras-MNK-MAPK 及 Wnt- $\beta$ -catenin 信号转导通路中相关基因的剪接方式发挥致癌作用。针对剪接异常事件, 目前主要采用反义寡核苷酸方法特异性纠正基因的错误性剪接, 该方法已在肺癌及乳腺癌等实体肿瘤治疗中开展研究。深入研究选择性剪接的位点选择机制和作用机制必将探讨肿瘤发病机制、诊断和治疗方法产生深远影响。

**[关键词]** 选择性剪接; 剪接因子; 丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 1; 肿瘤

**[中图分类号]** R730.2      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1007-385X(2013)06-0631-06

## Role of serine/arginine-rich splicing factor 1 in the development and progression of cancer

Zhang Han, Zheng Huiyong (National Key Discipline of Pediatrics, Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology of Beijing, Hematology Oncology Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**[Abstract]** Alternative splicing of pre-mRNA is an important mechanism of the proteomic diversity, and is closely related to the cancer development. Serine/arginine-rich splicing factor 1 (SRSF1), a typical member of alternative splicing family, is involved in diverse events including alternative splicing and processing, intracellular location and transportation of precursor mRNA. SRSF1 has been identified as an oncoprotein and is up-regulated in many cancers, including those of the lung, breast, as well as in leukemia. SRSF1 contributes to tumorigenesis and development by interacting with cancer-related genes, regulating cell cycle and apoptosis and other cell processes. Additionally, SRSF1 plays an oncogenic role through regulating the splicing of genes involved in several signaling pathways including PI3K-Akt-mTOR, Ras-MNK-

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81070454); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划资助项目(No. 2011-2-11)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81070454), and the High-level Training Project of Medical Technical Personnel in Beijing Health System (No. 2011-2-11)

**[网络出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20131202.1522.001.html>

MAPK and Wnt- $\beta$ -catenin. For splicing disorders, the current treatment is to correct the missplicing of genes with anti-sense oligonucleotides, which has been widely applied in some solid tumors such as lung cancer and breast cancer. On this basis, further exploration in site selection and mechanism of alternative splicing will elucidate tumorigenesis and improve the diagnosis and treatment of cancer.

[ **Key words** ] alternative splicing; splicing factor; serine/arginine-rich splicing factor 1; cancer

[ Chin J Cancer Biother, 2013, 20(6): 631-636 ]

选择性剪接( alternative splicing )是高等真核生物保持蛋白质功能多样性的主要途径之一<sup>[1]</sup>。选择性剪接在肿瘤的发生、发展过程中起关键作用,是当今肿瘤学的研究热点。丝氨酸/精氨酸富集蛋白( serine/arginine-rich protein, SR )是人们关注较多的剪接因子蛋白家族,其中丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 1( serine/arginine-rich splicing factor 1, SRSF1 )是 SR 蛋白家族的经典成员之一。SRSF1 是第一个被证明与肿瘤直接相关的剪接因子<sup>[2]</sup>,参与多种肿瘤的发生及发展过程。

## 1 SRSF1 蛋白的分子结构与功能

SRSF1 蛋白由 246 个氨基酸组成,其基因定位于 17q21.3-q22。SRSF1 蛋白的氨基末端具有两个高度保守的 RNA 识别基序( RNA recognition motif, RRM ),在剪接过程中特异性识别前体 mRNA 并与其结合;在两个 RRM 区域间包含一段富含甘氨酸的序列,该段序列的显著特征是包含 3 个保守的甘氨酸-精氨酸-甘氨酸基序,但其功能尚未见报道;SRSF1 的羧基末端是一段富含精氨酸和丝氨酸残基的 RS 结构域,该区域不仅参与 SRSF1 的剪接功能,还是控制剪接位点选择和帮助其他剪接因子组装的调节区。

SRSF1 蛋白位于细胞核内,通过与核苷酸、RNA 和蛋白质结合,参与蛋白质-蛋白质及蛋白质-RNA 之间的相互作用、蛋白胞内定位与运输,以及核内前体 mRNA 的选择性剪接与加工。研究<sup>[3]</sup>表明, SRSF1 蛋白可介导核散斑( nuclear speckle )的组装,并通过影响转录及转录后事件来调节基因的表达; SRSF1 缺失可导致染色质解凝缺陷,抑制 RNA 聚合酶 II 介导的基因转录。

## 2 SRSF1 蛋白在肿瘤发生、发展中的作用

美国冷泉港实验室的 Krainer 教授一直致力于剪接因子 SRSF1 的研究,该实验室<sup>[2]</sup>首次发现, SRSF1 在多种人类肿瘤组织中过表达,部分是由于 SRSF1 基因扩增所致; SRSF1 过表达可使成纤维细

胞永生,并在裸鼠体内成瘤。因此, SRSF1 基因编码的 SRSF1 蛋白为原癌蛋白。

Moore 等<sup>[4]</sup>采用高通量全基因组 siRNA 筛查技术发现了 SRSF1 蛋白在细胞凋亡中的调控网络,并提出 SRSF1 在调控细胞周期及凋亡中具有多重协同作用,在肿瘤细胞的 mRNA 代谢过程中充当中央调控器的角色。

### 2.1 肺癌

Krainer 实验室研究人员证实 SRSF1 为原癌蛋白后,又指出 SRSF1 蛋白在哺乳动物雷帕霉素靶点( mammalian target of rapamycin, mTOR )信号通路中起着非常重要的作用。研究<sup>[5]</sup>发现, SRSF1 可以改变 mTOR 信号通路的活性,并特异性激活该通路中的 mTORC1 分支;体外抑制 mTOR 通路可去除 SRSF1 过表达细胞的致瘤能力; SRSF1 表达可增强肿瘤细胞对 mTOR 抑制剂的敏感性。Ezponda 等<sup>[6]</sup>采用免疫组化法检测了 81 例非小细胞肺癌( non-small cell lung cancer, NSCLC )患者的 SRSF1 蛋白表达,结果显示, SRSF1 在肿瘤细胞中表达显著升高;体外干扰其表达可以导致 NSCLC 细胞发生凋亡。此外, SRSF1 蛋白在肿瘤细胞中的过表达伴随凋亡抑制蛋白 survivin 表达量的降低; SRSF1 蛋白不仅结合 survivin mRNA,增加其翻译活性,还可增强 survivin mRNA 的稳定性,最终抑制肿瘤细胞凋亡。此外, SRSF1 蛋白通过 mTORC1 通路调控 survivin 表达这一研究也有力地证实了 Krainer 实验室的研究结果。还有研究<sup>[7]</sup>显示, SRSF1 可特异性作用于促凋亡因子 caspase-9 的前体 mRNA,将其剪接成异常亚型 caspase-9b,导致 NSCLC 患者对化疗药物柔红霉素、顺铂及紫杉醇的敏感性降低。除 NSCLC 外, SRSF1 在其他类型肺癌中也屡见报道。Gout 等<sup>[8]</sup>报道了 SRSF1 蛋白在肺腺癌及肺鳞癌中的表达,发现 SRSF1 过表达可导致细胞出现侵袭性表型和增殖能力增强等特征,并对卡铂和紫杉醇产生耐药反应。

Das 等<sup>[9]</sup>发现,肺癌组织中 SRSF1 与转录因子癌蛋白 c-Myc 存在共表达现象。他们通过对 132 例

肺癌组织的微阵列分析发现, *c-Myc* 与 *SRSF1* 基因在 RNA 水平具有显著相关性, 并进一步证实, *c-Myc* 可特异性激活 *SRSF1* 基因启动子区域的两个不规则 E-box; 干扰 *c-Myc* 蛋白的表达可下调 *SRSF1* 水平; 同样, 干扰 *SRSF1* 蛋白亦可减低 *c-Myc* 的致癌活性, 并抑制肿瘤细胞的增殖。上述发现不仅阐释了肿瘤组织中 *SRSF1* 与 *c-Myc* 共同过表达的潜在机制, 并且证明 *SRSF1* 基因是 *c-Myc* 的直接作用靶点, 在肺癌的发生、发展中具有潜在的致癌作用。

## 2.2 乳腺癌

研究<sup>[10]</sup>表明, 乳腺癌基因 1 (breast cancer 1, *BRCA1*) 的剪接位点和调控元件序列的变化都是影响癌症易感性的要素。例如, *BRCA1* 基因 18 号外显子上的某个遗传性无义突变会对一个外显子剪接增强子产生干扰。该增强子与 *SRSF1* 蛋白结合, 使 18 号外显子发生跳跃<sup>[11]</sup>。另有研究<sup>[12]</sup>报道, 乳腺癌患者中 *BRCA1* 基因的 AA→AG 突变可生成一个隐蔽性的 3' 端剪接位点, 使得 *BRCA1* mRNA 上增加了 11 个核苷酸, 并编码出一个截短的 *BRCA1* 蛋白。此外, *BRCA1* 在不同组织中尚存在多种具有不同表达谱的剪接本<sup>[13]</sup>。

研究<sup>[14]</sup>还显示, *SRSF1* 蛋白在乳腺癌细胞中参与髓细胞白血病 1 (myeloid cell leukemia-1, *Mcl-1*) 蛋白的选择性剪接并影响该蛋白的稳定性及翻译过程; *SRSF1* 可将 *Mcl-1* 剪接成 *Mcl-1L* 亚型 (抗凋亡因子), 并在乳腺癌细胞中优势表达。 *SRSF1* 还可通过调控 *Bcl-x* 和 *caspase* 激活的 DNA 酶抑制蛋白 (inhibitor of *caspase* activated DNase, *ICAD*) 的剪接影响乳腺癌细胞的生长及凋亡<sup>[15]</sup>。

Anczuków 等<sup>[16]</sup>发现, *SRSF1* 可在体内外转化人类和小鼠的乳腺上皮细胞; *SRSF1* 过表达的细胞可形成较大的腺泡组织, 并促进 *Bcl-2* 作用介质 (*Bcl-2* interacting mediator, *BIM*) 和桥连整合因子蛋白 1 (bridging integrator protein-1, *BIN*) 基因发生异常剪接亚型, 丧失促细胞凋亡能力, 从而导致肿瘤表型的形成。在机制方面, *SRSF1* 通过与 *Myc* 相互作用, 激活下游的真核生物翻译启动因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, *eIF4E*), 最终导致乳腺上皮细胞发生转化。由此可见, *SRSF1* 可促进乳腺癌的形成, 其自身及下游的效应因子有望成为未来治疗的有效靶点。核糖体 RNA 加工蛋白 1 同源体 B (ribosomal RNA processing 1 homolog B, *RRP1B*) 是第一个被鉴定的乳腺癌转移易感基因, 其可调节乳腺癌相关基因的表达, 因此被用来预测乳腺癌的疾病转归。最近, Lee 等<sup>[17]</sup>研究发现, *RRP1B* 通过与

*SRSF1* 之间的相互作用调节乳腺癌相关基因的剪接体, 从而参与乳腺癌的转移过程。

## 2.3 白血病

2009 年, 北京儿童医院通过对 100 例中国儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 基因表达谱芯片检测及聚类分析<sup>[18]</sup>发现, 剪接因子 *SRSF1* mRNA 在白血病细胞中表达增高, 推测 *SRSF1* 蛋白可能参与儿童白血病的发生发展。研究<sup>[19]</sup>发现, *SRSF1* 蛋白在儿童 ALL 初诊骨髓标本中表达升高, 在完全缓解的标本中表达下调, 不仅验证了表达谱芯片的结果, 还提示该蛋白可能参与 B 淋巴细胞白血病的发生。研究<sup>[20]</sup>进一步发现, *SRSF1* 蛋白水平在儿童 ALL 复发标本中会再度升高, 提示 *SRSF1* 的表达水平可作为反映儿童 ALL 疾病状态和治疗效果的监测因子。在 57 例儿童 ALL 样本中, 有 1 例患儿的缓解标本中 *SRSF1* 蛋白表达水平明显高于其他患儿, 在后期回顾性整理该患儿的临床资料时发现, 该患儿在采集缓解标本后 8 d 发生了单部位中枢神经系统复发, 而其他同时期临床检查均未提示复发<sup>[20]</sup>, 提示 *SRSF1* 蛋白可能作为提示白血病复发事件的敏感因子。此外, 体外干扰 *SRSF1* 在白血病细胞中的表达可促进白血病细胞的早期凋亡; 进一步采用临床常用的白血病化疗药物长春新碱和阿糖胞苷处理细胞, 可进一步增加细胞的早期凋亡比例, 证实 *SRSF1* 蛋白是抗凋亡因子, 并可增强化疗药物的效应。由此可见, 降低 *SRSF1* 的表达为肿瘤治疗提供了一条新的途径, 在医学领域具有十分广阔的应用前景。

急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是成人最常见的血液恶性肿瘤。研究<sup>[21]</sup>发现, AML 的发生、发展与异常选择性剪接密切相关。有趣的是, 与儿童 ALL 相反, *SRSF1* mRNA 水平在成人 AML 中的表达显著降低, 并与促凋亡因子 *caspase-8* 的前体 mRNA 剪接具有相关性。Zha 等<sup>[22]</sup>研究发现, *SRSF1* mRNA 水平在慢性髓细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 患者的外周血单个核细胞中的表达显著增高。

除此之外, *SRSF1* 蛋白还参与其他恶性肿瘤的发生, 如绒毛膜癌、成神经细胞瘤、神经纤维瘤和透明细胞肾癌等<sup>[16, 23-25]</sup>。最新研究<sup>[26]</sup>发现, *SRSF1* 通过选择性剪接赖氨酰氧化酶样蛋白 4 参与肿瘤的早期转移。另有学者<sup>[27]</sup>从肿瘤病理学角度提出 *SRSF1* 不仅在肿瘤细胞中发挥作用, 还在肿瘤周边的基质中发挥调控肿瘤细胞侵袭性的作用。Krainer 实验室<sup>[28]</sup>最新发现, 癌蛋白 *SRSF1* 尚可通过稳定抑

癌因子 p53 而诱导成纤维细胞衰老, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 发挥抑癌功能。由此可见, SRSF1 蛋白可同时具备致癌或抑癌的双向性特点, 提示剪接因子在不同细胞背景下可发挥不同的生物学功能。

### 3 SRSF1 蛋白在肿瘤中参与的调控途径

随着人们对肿瘤中 SRSF1 蛋白的关注, SRSF1 在肿瘤细胞中参与的调控途径及其转化机制也被陆续研究和报道。

#### 3.1 PI3K-Akt-mTOR 信号通路

PI3K/Akt 通路在多种肿瘤中呈持续活化状态, 其下游靶基因众多, 如 *mTOR*。*mTOR* 可磷酸化并激活核糖体蛋白 S6 激酶( ribosomal protein S6 kinases, S6K1 ), 促进核糖体蛋白的翻译过程。S6K1 由 *RPS6KB1* 基因编码。人 *RPS6KB1* 基因只有一种剪接方式, 小鼠 *RPS6KB1* 基因则存在 2 种剪接亚型, 分别为亚型 1 和亚型 2。现已证实, S6K1 亚型 2 在过表达 SRSF1 的小鼠 NIH3T3 细胞和人肺癌 NCI-H460 细胞系中表达增高; 体外敲除 S6K1 亚型 2 可使细胞系克隆形成能力受到明显抑制, 说明 S6K1 亚型 2 与细胞转化直接相关, 并足以引起细胞表型发生变化<sup>[2]</sup>。

#### 3.2 Ras-MNK-MAPK 信号通路

Ras-MNK-MAPK 通路是促进细胞增殖、调控基因转录的主要通路之一, 与肿瘤的发生密切相关。Ras-MNK-MAPK 通路中的丝裂原激活蛋白激酶( mitogen-activated protein kinase-interacting kinase-1/2, MNK1/MNK2 ) 可磷酸化并激活其下游 eIF4E。eIF4E 既是蛋白翻译的关键效应因子, 又是特异性转录本从细胞核到细胞质转运的启动因子。

研究<sup>[2]</sup>表明, MNK2 激酶在 SRSF1 蛋白浓度升高时被选择性剪接成 MNK2b, 并且能够绕过 Ras-MNK-MAPK 信号通路直接增强 eIF4E 的磷酸化, 增强细胞的转化效应。另有研究<sup>[29]</sup>发现, 抗癌药物吉西他滨( gemcitabine ) 可诱导肿瘤细胞中的 SRSF1 表达量增高; 后者通过异常性剪接 MNK2 增强 eIF4E 的磷酸化效应, 从而诱导肿瘤细胞对吉西他滨的耐药。SRSF1 蛋白参与的 PI3K-Akt-mTOR 与 Ras-MNK-MAPK 途径并非相互独立, 而是相互交叉。例如, eIF4E 效应因子是两条信号通路的共同下游靶基因, 任何通路发生异常均可调控 eIF4E 发挥终极效应。

最近, Krainer 实验室<sup>[30]</sup>研究发现, SRSF1 蛋白上主要发挥致癌功能的是位于氨基末端的 RRM1 功能结构域, 它不仅可激活 MEK1-MARK-ERK 信

号通路, 还可促进肿瘤的细胞转化过程; RRM1 结构域缺失可使 SRSF1 蛋白丧失对某些下游靶基因的剪接活性, 由此影响 SRSF1 的致癌功能。

#### 3.3 Wnt-β-catenin 信号通路

Wnt-β-catenin 信号通路是目前研究较为清楚的一条保守信号通路, 参与多种人类肿瘤的发生发展。研究<sup>[31]</sup>发现, 在结肠肿瘤细胞中, 剪接因子 SRSF1 可能通过结合锌转运蛋白 SLC39A14 的 4B 外显子对其进行剪接调控; 该过程正是通过 Wnt-β-catenin 信号通路发挥作用的。Anczuków 等<sup>[16]</sup>报道了 SRSF1 蛋白参与细胞转化的通路模型: (1) SRSF1 过表达可促进基因剪接形成抗凋亡亚型, 从而抑制细胞发生凋亡, 例如 Myc 或 Bcl-2 家族; (2) SRSF1 过表达通过增强蛋白翻译激活因子的磷酸化, 促进细胞增殖, 例如 S6 或 eIF4E 因子; 或者通过抑制蛋白翻译抑制因子, 促进细胞增殖, 例如 4EBP1; (3) SRSF1 蛋白通过激活 mTOR 通路达到促进蛋白翻译、增强细胞转化的作用。剪接因子癌蛋白 SRSF1 通过增强细胞增殖、抑制细胞凋亡, 共同促进细胞发生转化。

### 4 针对剪接异常事件的肿瘤治疗

寻找纠正或抑制病理性剪接事件的靶分子已成为肿瘤治疗的未来发展方向。由于细胞内存在数千种前体 mRNA, 因此治疗剪接异常的主要挑战是如何特异性靶向作用于特定前体 mRNA 上的剪接元件。2012 年底, Krainer 教授在第 54 届全美血液年会上做了题为“RNA 剪接在异常造血过程中的作用”的专题报道, 指出剪接因子的异常调节是导致肿瘤发生的关键因素, 而解决这一问题的一种方法就是采用反义寡核苷酸( antisense oligonucleotide, ASO ) 特异性纠正基因的错误性剪接<sup>[32]</sup>。

尽管 ASO 不易被细胞摄取, 但将其与富含精氨酸的多肽偶联即可增加渗入细胞的比例, 从而有效解决该问题<sup>[33]</sup>。ASO 方法早年已在 β 地中海贫血<sup>[34]</sup>、进行性假肥大性肌营养不良<sup>[35-36]</sup>、囊性纤维化疾病<sup>[37]</sup>、郝-吉二氏综合征<sup>[38]</sup>和人类免疫缺陷病<sup>[39]</sup>等非肿瘤疾病的临床试验中使用。近年来, 该方法已在肺癌<sup>[40]</sup>、乳腺癌<sup>[41]</sup>等肿瘤疾病的研究中使用, 但尚未应用于临床试验。

除 ASO 方法外, 某些靶向作用于 RNA 或 RNA 结合蛋白的物质可改变蛋白剪接位点的选择。例如, 吡啶啉衍生物( IDC16 ) 能干扰 SRSF1 蛋白上外显子的剪接增强子的活性, 从而抑制关键病毒蛋白质的作用<sup>[42]</sup>。目前, 高通量筛查和模型系统检测已经

确定了多种能改变剪接位点选择的物质<sup>[43]</sup>,其治疗覆盖面广、作用特异、毒性作用小,为疾病的个体化治疗提供了宝贵的参考资料。

## 5 展 望

近年来,随着高通量检测技术的发展与完善,人们已逐步建立了人类剪接因子及其结合位点的数据库<sup>[44]</sup>,并进一步勾勒出剪接体之间的调控网络<sup>[45]</sup>。尽管如此,选择性剪接在肿瘤中的机制研究尚有待深化。例如肿瘤的发生和发展究竟在多大程度上归咎于选择性剪接?剪接位点如何在庞大的基因组背景中得到识别并获得差异性调控?选择性剪接究竟是疾病的直接原因还是某种潜在缺陷的下游变化?可见,如何更好地理解选择性剪接的位点选择机制和作用机制与如何更加深刻地认识人类肿瘤的发生机制相辅相成,对选择性剪接的深入研究必将对探讨肿瘤发病机制、诊断和治疗方法产生深远影响。

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Pan Q, Shai O, Lee L J, et al. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing [ J ]. *Nat Genet*, 2008, 40( 12 ): 1413-1415.

[ 2 ] Kami R, de Stanchina E, Lowe SW, et al. The gene encoding the splicing factor SF2/ASF is a proto-oncogene [ J ]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14( 3 ): 185-193.

[ 3 ] Tripathi V, Song DY, Zong X, et al. SRSF1 regulates the assembly of pre-mRNA processing factors in nuclear speckles [ J ]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23( 18 ): 3694-3706.

[ 4 ] Moore MJ, Wang Q, Kennedy CJ, et al. An alternative splicing network links cell-cycle control to apoptosis [ J ]. *Cell*, 2010, 142( 4 ): 625-636.

[ 5 ] Kami R, Hippo Y, Lowe SW, et al. The splicing-factor oncoprotein SF2/ASF activates mTORC1 [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105( 40 ): 15323-15327.

[ 6 ] Ezponda T, Pajares MJ, Agorreta J, et al. The oncoprotein SF2/ASF promotes non-small cell lung cancer survival by enhancing survivin expression [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16( 16 ): 4113-4125.

[ 7 ] Shultz JC, Goehle RW, Murudkar CS, et al. SRSF1 regulates the alternative splicing of caspase 9 via a novel intronic splicing enhancer affecting the chemotherapeutic sensitivity of non-small cell lung cancer cells [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9( 7 ): 889-900.

[ 8 ] Gout S, Brambilla E, Boudria A, et al. Abnormal expression of the pre-mRNA splicing regulators SRSF1, SRSF2, SRPK1 and SRPK2 in non-small cell lung carcinoma [ J ]. *PLoS One*, 2012, 7( 10 ): e46539-e46542.

[ 9 ] Das S, Anczuków O, Akerman M, et al. Oncogenic splicing factor SRSF1 is a critical transcriptional target of MYC [ J ]. *Cell Rep*, 2012, 1( 2 ): 110-117.

[ 10 ] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate

for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 [ J ]. *Science*, 1994, 266( 5182 ): 66-71.

[ 11 ] Liu HX, Cartegni L, Zhang MQ, et al. A mechanism for exon skipping caused by nonsense or missense mutations in BRCA1 and other genes [ J ]. *Nat Genet*, 2001, 27( 1 ): 55-58.

[ 12 ] Hoffman JD, Hallam SE, Venne VL, et al. Implications of a novel cryptic splice site in the BRCA1 gene [ J ]. *Am J Med Genet*, 1998, 80( 2 ): 140-144.

[ 13 ] Orban TI, Olah E. Emerging roles of BRCA1 alternative splicing [ J ]. *Mol Pathol*, 2003, 56( 4 ): 191-197.

[ 14 ] Gautrey HL, Tyson-Capper AJ. Regulation of Mcl-1 by SRSF1 and SRSF5 in cancer cells [ J ]. *PLoS One*, 2012, 7( 12 ): e51497-e51503.

[ 15 ] Leu S, Lin YM, Wu CH, et al. Loss of Pnn expression results in mouse early embryonic lethality and cellular apoptosis through SRSF1-mediated alternative expression of Bcl-xS and ICAD [ J ]. *J Cell Sci*, 2012, 125( 13 ): 3164-3172.

[ 16 ] Anczuków O, Rosenberg AZ, Akerman M, et al. The splicing factor SRSF1 regulates apoptosis and proliferation to promote mammary epithelial cell transformation [ J ]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19( 2 ): 220-228.

[ 17 ] Lee M, Dworkin AM, Gildea D, et al. RRP1B is a metastasis modifier that regulates the expression of alternative mRNA isoforms through interactions with SRSF1 [ J ]. *Oncogene*, 2013 [ Epub ahead of print ].

[ 18 ] Li Z, Zhang W, Wu M, et al. Gene expression-based classification and regulatory networks of pediatric acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Blood*, 2009, 114( 20 ): 4486-4493.

[ 19 ] 郜慧芳, 张寒, 裴珮等. 剪接因子 SF2/ASF 在儿童白血病细胞中的表达 [ J ]. *首都医科大学学报*, 2009, 30( 3 ): 273-276.

[ 20 ] Zou L, Zhang H, Du C, et al. Correlation of SRSF1 and PRMT1 expression with clinical status of pediatric acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5( 1 ): 42-44.

[ 21 ] Liu J, Huang B, Xiao Y, et al. Aberrant expression of splicing factors in newly diagnosed acute myeloid leukemia [ J ]. *Onkologie*, 2012, 35( 6 ): 335-340.

[ 22 ] Zha X, Yan X, Shen Q, et al. Alternative expression of TCR $\zeta$  related genes in patients with chronic myeloid leukemia [ J ]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5( 1 ): 74-77.

[ 23 ] Meseguer S, Mudduluru G, Escamilla JM, et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 ( SF2/ASF ) [ J ]. *J Biol Chem*, 2011, 286( 6 ): 4150-4164.

[ 24 ] Piekietko-Witkowska A, Wiszomirska H, Wojcicka A, et al. Disturbed expression of splicing factors in renal cancer affects alternative splicing of apoptosis regulators, oncogenes, and tumor suppressors [ J ]. *PLoS One*, 2010, 5( 10 ): e13690-e13694.

[ 25 ] Colapietro P, Gervasini C, Natacci F, et al. NF1 exon 7 skipping and sequence alterations in exonic splice enhancers ( ESEs ) in a neurofibromatosis 1 patient [ J ]. *Hum Genet*, 2003, 113( 6 ): 551-554.

[ 26 ] Sebban S, Golan-Gerstl R, Kami R, et al. Alternatively spliced

- lysyl oxidase-like 4 isoforms have a pro-metastatic role in cancer [ J ]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30( 1 ): 103-117.
- [ 27 ] Lopez-Mejia IC, De Toledo M, Seta FD, et al. Tissue-specific and SRSF1-dependent splicing of fibronectin, a matrix protein that controls host cell invasion [ J ]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24( 20 ): 3164-3176.
- [ 28 ] Fregoso OI, Das S, Akerman M, et al. Splicing-factor oncoprotein SRSF1 stabilizes p53 via RPL5 and induces cellular senescence [ J ]. *Mol Cell*, 2013, 50( 1 ): 56-66.
- [ 29 ] Adesso L, Calabretta S, Barbagallo F, et al. Gemcitabine triggers a pro-survival response in pancreatic cancer cells through activation of the MNK2/eIF4E pathway [ J ]. *Oncogene*, 2013, 32( 23 ): 2848-2857.
- [ 30 ] Shimoni-Sebag A, Lebenthal-Loinger I, Zender L, et al. RRMI domain of the splicing oncoprotein SRSF1 is required for MEK1 – MAPK – ERK activation and cellular transformation [ J ]. *Carcinogenesis*, 2013, 50( 1 ): 56-66.
- [ 31 ] Thorsen K, Mansilla F, Schepeler T, et al. Alternative splicing of SLC39A14 in colorectal cancer is regulated by the Wnt pathway [ J ]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10( 1 ): 1-8.
- [ 32 ] Wang Z, Jeon HY, Rigo F, et al. Manipulation of PK-M mutually exclusive alternative splicing by antisense oligonucleotides [ J ]. *Open Biol*, 2012, 2( 10 ): 120133-120135.
- [ 33 ] Abes R, Arzumanov A, Moulton H, et al. Arginine-rich cell penetrating peptides: Design, structure-activity, and applications to alter pre-mRNA splicing by steric-block oligonucleotides [ J ]. *J Pept Sci*, 2008, 14( 4 ): 455-460.
- [ 34 ] Lacerra G, Sierakowska H, Carestia C, et al. Restoration of hemoglobin A synthesis in erythroid cells from peripheral blood of thalassemic patients [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97( 17 ): 9591-9596.
- [ 35 ] Mann CJ, Honeyman K, Cheng AJ, et al. Antisense-induced exon skipping and synthesis of dystrophin in the mdx mouse [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98( 1 ): 42-47.
- [ 36 ] Aartsma-Rus A, van Ommen GJ. Antisense-mediated exon skipping: A versatile tool with therapeutic and research applications [ J ]. *RNA*, 2007, 13( 10 ): 1609-1624.
- [ 37 ] Friedman KJ, Kole J, Cohn JA, et al. Correction of aberrant splicing of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ( CFTR ) gene by antisense oligonucleotides [ J ]. *J Biol Chem*, 1999, 274( 51 ): 36193-36199.
- [ 38 ] Scaffidi P, Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome [ J ]. *Nat Med*, 2005, 11( 4 ): 440-445.
- [ 39 ] Liu S, Asparuhova M, Brondani V, et al. Inhibition of HIV-1 multiplication by antisense U7 snRNAs and siRNAs targeting cyclophilin A [ J ]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32( 12 ): 3752-3759.
- [ 40 ] Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [ J ]. *Cancer Res*, 2013, 73( 3 ): 1180-1189.
- [ 41 ] Lee J, Gollahon L. Nek2-targeted ASO or siRNA pretreatment enhances anticancer drug sensitivity in triple-negative breast cancer cells [ J ]. *Int J Oncol*, 2013, 42( 3 ): 839-847.
- [ 42 ] Bakkour N, Lin YL, Maire S, et al. Small-molecule inhibition of HIV pre-mRNA splicing as a novel antiretroviral therapy to overcome drug resistance [ J ]. *PLoS Pathol*, 2007, 3( 10 ): 1530-1539.
- [ 43 ] Barrie ES, Smith RM, Sanford JC, et al. mRNA transcript diversity creates new opportunities for pharmacological intervention [ J ]. *Mol Pharmacol*, 2012, 81( 5 ): 620-630.
- [ 44 ] Giulietti M, Piva F, D' Antonio M, et al. SpliceAid-F: A database of human splicing factors and their RNA-binding sites [ J ]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41( Database issue ): D125-D131.
- [ 45 ] Hegele A, Kamburov A, Grossmann A, et al. Dynamic protein-protein interaction wiring of the human spliceosome [ J ]. *Mol Cell*, 2012, 45( 4 ): 567-580.
- [ 收稿日期 ] 2013 - 10 - 22 [ 修回日期 ] 2013 - 11 - 11  
[ 本文编辑 ] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中统计学符号规范化书写的要求

本刊严格遵守国家标准 GB 3358 - 93《统计学术语》的有关规定。为此,请作者书写统计学符号时注意以下要求:(1)样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$ ,不用大写  $X$ ,也不用 Mean 或  $M$ ;(2)标准差用英文小写  $s$ ,不用 SD;(3)标准误用英文小写  $s_x$ ,不用 SE;(4) $t$  检验用英文小写  $t$ ;(5) $F$  检验用英文大写  $F$ ;(6)卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ ;(7)相关系数用英文小写  $r$ ;(8)自由度用希腊文小写  $\nu$ ;(9)样本数用英文小写  $n$ ;(10)概率用英文大写  $P$ ;(11)以上符号  $\bar{x}$ 、 $s$ 、 $s_x$ 、 $t$ 、 $F$ 、 $\chi^2$ 、 $r$ 、 $\nu$ 、 $n$ 、 $P$  均为斜体。请作者注意遵照执行。

(本刊编辑部)