

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0270

长链非编码 RNA 与肾癌靶向药物耐药

曲乐^{1,2△}, 王安邦^{1△}, 王林辉^{1*}

1. 第二军医大学长征医院泌尿外科, 上海 200003
2. 南京大学附属金陵医院泌尿外科, 南京 210002

[摘要] 随着对肾癌发病机制的日渐了解, 小分子靶向药物如舒尼替尼和索拉非尼等已经被广泛应用于临床, 显著提高了肾癌患者的生存时间。然而, 约有 15% 的进展期肾癌患者对靶向药物先天耐药, 其余患者在接受舒尼替尼治疗 6~15 个月后就往往出现耐药和疾病进展, 成为晚期肾癌治疗的瓶颈。因此, 探索肾癌靶向耐药的生物学机制以及寻找预测靶向药物疗效的生物学标记物十分迫切。我们团队近期的研究发现了在肾癌靶向药物耐药过程中起关键作用的长链非编码 RNA (lncRNA), 相关研究成果发表在 *Cancer Cell*、*Nature Communications* 和 *Oncogene* 等国际知名期刊上。本文总结了我们的团队关于肾癌靶向药物耐药研究的新成果, 并对未来靶向药物耐药研究的方向和难点进行了探讨。

[关键词] 肾肿瘤; 靶向治疗; 肿瘤抗药性; 长链非编码 RNA

[中图分类号] R 737.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)03-0270-06

Long non-coding RNA orchestrates targeted-therapy resistance in renal cell carcinoma

QU Le^{1,2△}, WANG An-bang^{1△}, WANG Lin-hui^{1*}

1. Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Department of Urology, Jinling Hospital, Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu, China

[Abstract] Recently, improved comprehension of renal cell carcinoma (RCC) pathogenesis has led to the development of small molecule targeted-drug, receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitors such as sunitinib and sorafenib, which are now the mainstay of therapeutic options for advanced RCC patients. However, 15% of advanced RCC patients are inherently refractory to targeted-drug, and most of the remaining patients end up with drug resistance and tumor progression after 6-15 months of therapy with sunitinib, resulting in the failure to efficiently prolong the survival of RCC patients. Therefore, it is urgent to explore the potential mechanisms of targeted-drug resistance and to identify the biological markers to predict efficacy of targeted-drug in RCC. Recently, we found that long non-coding RNA (lncRNA) plays a key role in target-drug resistance of RCC, which had been published in *Cancer Cell*, *Nature Communications* and *Oncogene*. In this comment, we systematically reviewed our research results in targeted-drug resistance of RCC. Besides, we also share our views on future directions in targeted-drug resistance, hoping to provide implications for future study.

[Key words] kidney neoplasms; targeted-therapy; neoplasm drug resistance; long non-coding RNA

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 270-275]

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 简称肾癌, 是肾脏最常见的恶性疾病, 约占肾脏肿瘤的 90%^[1]。近年来, 世界范围内肾癌的发病率逐年上升^[2]。约 20% 的肾癌患者在疾病诊断时已发生肿

瘤的进展转移, 且近 30% 的局限性肾癌患者在肿瘤切除后会发生复发转移^[3-4]。目前, 以舒尼替尼和索拉非尼为代表的受体酪氨酸激酶抑制剂是进展性肾癌患者的一线治疗方案^[3]。靶向药物的临床应用改

[收稿日期] 2017-01-13 **[接受日期]** 2017-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81572521), 上海市科委扬帆人才计划(16YF1403600)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81572521) and Yangfan Talent Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (16YF1403600)。

[作者简介] 曲乐, 博士, 主治医师。E-mail: septsoul@hotmail.com; 王安邦, 硕士, 住院医师。E-mail: wanganbangcz@163.com

△共同第一作者 (Co-first authors)。

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81885732, E-mail: wanglinhuicz@163.com

善了晚期肾癌的治疗前景,患者的中位无进展生存期和总生存期相比细胞因子疗法显著延长^[5]。然而,约15%的进展性肾癌患者对舒尼替尼先天耐药,其余患者在接受舒尼替尼治疗6~15个月后又往往出现耐药和疾病进展^[6];大约22%的患者在早期用药时由于耐药使得索拉非尼的作用明显下降^[7]。许多研究提出信号转导旁路的活化可能是肾癌靶向耐药的潜在原因^[8],但具体的生物学机制尚待阐明。另一方面,目前尚缺乏预测靶向药物疗效的生物学标记物。因此,探索肾癌靶向耐药的生物学机制以及寻找预测靶向药物治疗疗效的生物学标记物十分迫切。

近年来,随着二代测序技术的广泛应用,原本被认为是基因组转录“噪声”的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)被证明具有重要的生物学作用^[9]。lncRNA是一类长度大于200个碱基的转录本,其不编码蛋白或者仅编码很短的多肽^[10]。大量研究表明lncRNA可在多层次、多水平调节基因表达,包括参与染色质印记^[11-12],结合表观修饰复合物或转录因子发挥转录水平的调控^[13],结合miRNA、mRNA或蛋白质发挥转录后水平的调控^[14-16]等。越来越多的证据表明lncRNA可参与调节肿瘤的多种生物学特征,包括增殖^[17-18]、凋亡^[19-20]、转移^[21-23]、代谢^[24-26]等,然而lncRNA在肿瘤耐药尤其是靶向药物耐药中的作用以往未见报道。

鉴于lncRNA参与调节肿瘤的多种生物学特性,我们团队以晚期肾癌一线用药舒尼替尼和索拉非尼耐药为研究对象,探讨了lncRNA在靶向药物耐药中的生物学作用及分子机制,为靶向药物抵抗的肾癌患者提供新的联合治疗靶点;并且寻找可预测肾癌靶向药物治疗反应性的组织学和血清学标记物,为肾癌的个性化治疗提供重要参考。本文总结了我们的团队关于肾癌靶向药物耐药研究的新成果,并对未来靶向药物耐药研究的方向和难点进行了探讨。

1 肾癌团队研究成果

为阐明lncRNA在肾癌发生靶向药物耐药过程中的作用及机制,我们利用lncRNA芯片、生物信息学分析、经典分子生物学技术、外泌体相关实验、体内外过表达及干扰等实验手段,在分子水平、细胞水

平、动物水平及临床样本中全面研究了lncRNA调控靶向药物耐药的作用机制和临床意义,获得了如下结果。

1.1 lncRNA介导肾癌舒尼替尼耐药的研究 首先,我们对肾癌舒尼替尼耐药相关的lncRNA进行筛选并证明其临床意义。通过肾癌临床样本、患者移植瘤样本及RNA干扰(RNAi)功能实验筛选出一条在肾癌耐药细胞中高表达且有功能的lncRNA,命名为lncARSR。我们利用大规模临床队列研究发现,肿瘤组织和血浆中lncARSR高表达的肾癌患者对舒尼替尼的治疗反应性差,而肿瘤组织和血浆中lncARSR低表达的肾癌患者对舒尼替尼的治疗反应性较好,患者预后明显改善^[27]。

其次,我们进一步探究了lncARSR在肾癌舒尼替尼耐药中的作用和机制。我们发现lncARSR作为竞争性内源RNA(ceRNA)竞争结合miRNA-34和miRNA-449家族,解除了两者对受体酪氨酸激酶AXL和c-MET的抑制作用,从而促进了AXL和c-MET的表达及下游STAT3、AKT、ERK信号通路的活化,导致舒尼替尼耐药的形成。同时,活化的AKT可以磷酸化FOXO1和FOXO3a,促进其在胞质滞留和降解,从而解除了FOXO1和FOXO3a对lncARSR的转录抑制作用,使细胞内形成lncARSR依赖的正反馈环路,促进舒尼替尼耐药特性的维持。此外,我们发现lncARSR通过耐药细胞外泌体向周围细胞传播耐药特性。事实上,核不均一核糖核蛋白A2B1(hnRNPA2B1)可以与lncARSR特异性结合,调控lncARSR进入外泌体,分泌至胞外。周围细胞接受含有lncARSR的外泌体后被赋予了耐药特性,从而促进舒尼替尼耐药表型的播散^[27]。

再次,我们证实了靶向lncARSR或AXL/c-MET可恢复耐药性肾癌对舒尼替尼的敏感性。AXL和c-MET参与了lncARSR介导的肾癌舒尼替尼耐药,我们的体内实验证明AXL和c-MET可作为治疗肾癌舒尼替尼耐药的潜在靶点,AXL/c-MET抑制剂与舒尼替尼联合应用的治疗方案可能有益于晚期肾癌的治疗。此外,利用特异性抑制lncARSR的锁核酸进行的体内实验证实,lncARSR亦可作为逆转肾癌舒尼替尼耐药性的潜在靶点^[27]。

总之,我们的研究提出lncARSR既可作为治疗肾癌舒尼替尼耐药的潜在靶点,也可作为预测肾癌

患者对舒尼替尼敏感性的标记物^[27]。

1.2 lncRNA介导肾癌索拉非尼耐药的研究 为充分阐明 lncRNA 在肾癌靶向耐药中的作用,我们团队还研究了索拉非尼耐药相关的 lncRNA。我们以临床肾癌 RNA 芯片为切入点,对比原发性索拉非尼有效和无效的肾癌患者,筛选出与肾癌索拉非尼原发性耐药相关的 lncRNA,命名为 lncRNA-SRLR (sorafenib resistance-associated lncRNA in RCC)。采用与 lncARSR 相似的研究方法,我们发现 lncRNA-SRLR 在临床样本中以及相对耐药的肾癌细胞系中均高表达,下调 lncRNA-SRLR 可以增加索拉非尼对肾癌细胞系的杀伤作用,上调 lncRNA-SRLR 则可以使肾癌细胞系对索拉非尼的耐药性增加。在小鼠体内实验中同样证实了上调 lncRNA-SRLR 可以使移植瘤对索拉非尼的反应性减弱^[28]。

对相关机制的深入研究发现,lncRNA-SRLR 通过激活 STAT3 促进肾癌细胞系索拉非尼耐药。事实上,lncRNA-SRLR 通过与 NF- κ B 结合促进其与 IL-6 启动子区结合,促进 IL-6 转录进而激活 STAT3。联合 IL-6 或 STAT3 抑制剂可以明显增加索拉非尼对肾癌细胞系的抑制作用。在临床样本中发现,lncRNA-SRLR 和 IL-6 在肾癌组织中的表达有一定的关联性,而且低表达 lncRNA-SRLR 或 IL-6 的肾癌患者对索拉非尼更敏感^[28]。

总之,lncRNA-SRLR 通过影响 NF- κ B/IL-6/STAT3 通路活性进而促进肾癌索拉非尼耐药。低表达 lncRNA-SRLR 的肾癌患者对索拉非尼有更好的反应性^[28]。因此,lncRNA-SRLR 有可能作为肾癌索拉非尼耐药新的标记物或治疗靶点,为临床上原发性索拉非尼耐药的肾癌患者提供更好的治疗方案。

1.3 lncRNA 在肾癌靶向耐药中的进一步研究 很多证据表明,靶向治疗后存活的肾癌起始细胞会重新产生新的肿瘤细胞群,这可能是肿瘤耐药抵抗和转移的重要原因^[29]。在舒尼替尼耐药肾癌细胞系中,肿瘤干性基因或干性标记物呈高表达状态。因此,我们也探究了 lncARSR 在肾癌肿瘤起始细胞干性维持和扩增中的作用。我们发现,lncARSR 在肾癌起始细胞中高表达,且与肾癌的不良预后有关。敲除 lncARSR 会减弱肾癌肿瘤起始细胞的自我更新能力、致瘤形成和转移能力;相反,

过表达 lncARSR 会增强肾癌细胞的上述特性。进一步研究发现,lncARSR 能结合 YAP (Yes-associated protein) 阻碍 LATS1 诱导的 YAP 的磷酸化,并促进 YAP 的核定位。而 YAP/TEAD 能促进 lncARSR 转录,从而形成正反馈环路,最终促进肾癌干细胞的干性维持和扩增,lncARSR 与 YAP 的调控关系在肾癌组织中也得到了验证^[30]。这更进一步证明了 lncARSR 作为肾癌治疗靶点的可能。

综上所述,我们的研究表明 lncRNA 既可作为治疗肾癌靶向耐药的潜在靶点,也可作为预测肾癌患者对靶向药物敏感性的标记物,较为深入地阐明了 lncRNA 在肾癌靶向耐药中的机制和作用,为肾癌靶向治疗提供了新的思路和视角。

2 研究展望

2.1 靶向药物联合其他小分子抑制剂的应用 临床上进展期肾癌患者发生靶向耐药之后,后续可选择的治疗手段非常有限,因此,阐明肾癌靶向耐药的生物学机制、发现逆转肾癌靶向耐药的治疗手段具有重要意义。在一项针对肾癌舒尼替尼耐药的研究中,AXL 和 c-MET 作为特异性小分子抑制剂,不但可以逆转舒尼替尼耐药,还可以延缓耐药的发生^[27]。卡博替尼 (cabozantinib) 是一种针对血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、AXL 和 c-MET 的多靶点小分子抑制剂,相关研究已经处于肾癌治疗的三期临床阶段,它在 VEGFR 靶向药物耐药的肾癌患者中显示了强大的疗效,延长了患者的无进展生存期^[31-32]。这进一步支持了我们的研究结果^[27]。同样,索拉非尼联合 STAT3 抑制剂 (隐丹参酮) 或 IL-6 受体阻滞剂可以明显增加索拉非尼对肾癌细胞系的抑制作用^[28,33]。

2.2 外泌体在逆转靶向耐药中的应用 最近有研究表明间质细胞来源的外泌体可通过传递蛋白和 miRNA 影响肿瘤细胞对药物治疗的敏感性^[34-35]。耐药肿瘤细胞也可通过外泌体传递 miRNA 及药物外排相关蛋白来赋予敏感细胞耐药表型,被认为是耐药性播散的可能机制^[36]。我们团队的研究也证实了外泌体在舒尼替尼耐药形成中的重要作用^[27],抑制外泌体的形成和释放或许可为逆转靶向耐药提供新的视角。

RNA 测序结果表明外泌体中 RNA 的组成并

不完全反映其来源细胞中RNA的情况,提示细胞中RNA是选择性进入外泌体^[37]。有研究报道称lncRNA也可存在于外泌体中^[38],并在去雄抵抗的前列腺癌患者血浆提取的外泌体中占据了约20.19%的比例^[39]。由于肿瘤细胞和正常细胞被证实存在着不同的外泌体组分和内容物^[40],因此发现特异性调控RNA进入外泌体的分子可能为阻断细胞特异性的RNA分泌提供靶点。

2.3 靶向肿瘤干细胞在逆转靶向耐药中的应用 最近我们团队系统回顾了肿瘤干细胞与靶向药物耐药之间的互为因果关系^[41],这与lncARSR在肾癌肿瘤起始细胞中发挥的作用相吻合。目前针对肿瘤干细胞的治疗受限于药物的毒性和不良反应较大等,尚不适合应用于临床治疗。我们团队的研究^[30]提示,lncARSR与靶向药物的联合应用为靶向肿瘤干细胞的治疗提供了不同的方向。

2.4 血管内皮细胞在靶向耐药中的作用 除了肿瘤细胞,血管内皮细胞也是舒尼替尼的治疗靶标,我们的结果表明,舒尼替尼耐药细胞来源的外泌体也可以使周围的血管内皮细胞获得舒尼替尼耐药性^[27]。因此,我们推测外泌体在肿瘤细胞之间以及肿瘤细胞和血管内皮细胞之间的信息交流可能均会导致舒尼替尼耐药的播散和进展。lncARSR在血管内皮细胞及其他细胞中调控舒尼替尼反应性的作用与机制还有待进一步研究。

3 难点分析

在我们团队关于肾癌靶向耐药的研究中,有的研究倾向于肾癌继发耐药,即靶向药物诱导细胞转变^[27];而有的研究则倾向于肾癌原发耐药,即肿瘤内部本就存在一群耐药细胞^[28]。那么,究竟原发耐药和继发耐药孰先孰后,亦或是两者并存呢?这对于临床患者靶向治疗的选择具有重要意义^[42],值得深思。

目前,肾癌靶向治疗仍有很多问题亟待解决,特别是由于缺乏有效的生物学标记物来筛选对舒尼替尼有反应性的肾癌患者,在一定程度上掩盖了舒尼替尼的治疗获益。因此,为提高舒尼替尼的治疗有效率,需寻找能够预测舒尼替尼治疗反应性的标记物。我们团队的研究提供了lncARSR作为标记物的可能,未来仍需进一步的大规模临床验证。研究

者亦可寻找其他潜在的标记物,尤其是对通过血清标记物筛选靶向治疗敏感的患者。同时需要注意,舒尼替尼等的抑制血管生成作用可加重肿瘤组织缺氧状态,从而诱导和激活更适应缺氧的肿瘤细胞,且缺氧介导低氧诱导因子1(HIF-1)的表达增多,反而再次诱导新生血管形成,可能是肿瘤对某些药物出现耐药治疗失败的原因。因此,研究针对HIF靶点的联合药物可能更为有效^[43]。

4 小结

目前,肾癌靶向药物耐药的生物学机制研究及其治疗靶点的探索一直是该领域的研究重点。关于肾癌靶向药物耐药的机制研究多是从基因转录及蛋白翻译的角度出发未深入阐明,因此亟需从新的角度深入探索肾癌靶向药物耐药的生物学机制。由于肾癌的发生机制十分复杂,单一靶向药物客观有效率低且总生存改善有限,如何通过基因检测和分子标记物筛选出靶向治疗敏感的病例、如何与其他靶向药物进行有效的联合等都是值得研究和亟待解决的问题。相信分子靶向治疗的深入研究将为晚期肾癌患者带来更多的希望。

[参考文献]

- [1] CAPITANIO U, MONTORSI F. Renal cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387: 894-906.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 7-30.
- [3] LJUNGBERG B, BENSALAH K, CANFIELD S, DABESTANI S, HOFMANN F, HORA M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update [J]. *Eur Urol*, 2015, 67: 913-924.
- [4] LJUNGBERG B, CAMPBELL S C, CHO H Y, JACQMIN D, LEE J E, WEIKERT S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2011, 60: 615-621.
- [5] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, MICHAELSON M D, BUKOWSKI R M, RIXE O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 115-124.
- [6] MOLINA A M, LIN X, KORYTOWSKY B, MATCZAK E, LECHUGA M J, WILTSHIRE R, et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: analysis of 1059 patients treated on clinical

- trials[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50: 351-358.
- [7] HENG D Y, MACKENZIE M J, VAISHAMPAYAN U N, BJARNASON G A, KNOX J J, TAN M H, et al. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: 1549-1555.
- [8] RINI B I, ATKINS M B. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 992-1000.
- [9] CECH T R, STEITZ J A. The noncoding RNA revolution—trashing old rules to forge new ones[J]. *Cell*, 2014, 157: 77-94.
- [10] GUTTMAN M, RUSSELL P, INGOLIA N T, WEISSMAN J S, LANDER E S. Ribosome profiling provides evidence that large noncoding RNAs do not encode proteins[J]. *Cell*, 2013, 154: 240-251.
- [11] MCHUGH C A, CHEN C K, CHOW A, SURKA C F, TRAN C, MCDONEL P, et al. The Xist lncRNA interacts directly with SHARP to silence transcription through HDAC3[J]. *Nature*, 2015, 521: 232-236.
- [12] RINN J L, KERTESZ M, WANG J K, SQUAZZO S L, XU X, BRUGMANN S A, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2007, 129: 1311-1323.
- [13] ØROM U A, DERRIEN T, BERINGER M, GUMIREDDY K, GARDINI A, BUSSOTTI G, et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells[J]. *Cell*, 2010, 143: 46-58.
- [14] CARRIERI C, CIMATTI L, BIAGIOLI M, BEUGNET A, ZUCHELLI S, FEDELE S, et al. Long non-coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat[J]. *Nature*, 2012, 491: 454-457.
- [15] FAGHIHI M A, MODARRESI F, KHALIL A M, WOOD D E, SAHAGAN B G, MORGAN T E, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of β -secretase[J]. *Nat Med*, 2008, 14: 723-730.
- [16] GONG C, MAQUAT L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements[J]. *Nature*, 2011, 470: 284-288.
- [17] KIM T, CUI R, JEON Y J, LEE J H, LEE J H, SIM H, et al. Long-range interaction and correlation between MYC enhancer and oncogenic long noncoding RNA CARLo-5[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 4173-4178.
- [18] PRENSNER J R, IYER M K, SAHU A, ASANGANI I A, CAO Q, PATEL L, et al. The long noncoding RNA SchLAP1 promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI/SNF complex[J]. *Nat Genet*, 2013, 45: 1392-1398.
- [19] DEOCESANO-PEREIRA C, AMARAL M S, PARREIRA K S, AYUPE A C, JACYSYN J F, AMARANTE-MENDES G P, et al. Long non-coding RNA INXS is a critical mediator of BCL-XS induced apoptosis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 8343-8355.
- [20] HUARTE M, GUTTMAN M, FELDSER D, GARBER M, KOZIOL M J, KENZELMANN-BROZ D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response [J]. *Cell*, 2010, 142: 409-419.
- [21] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, KIM J, HORLINGS H M, WONG D J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464: 1071-1076.
- [22] LIU B, SUN L, LIU Q, GONG C, YAO Y, LÜ X, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27: 370-381.
- [23] YUAN J H, YANG F, WANG F, MA J Z, GUO Y J, TAO Q F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer cell*, 2014, 25: 666-681.
- [24] HUNG C L, WANG L Y, YU Y L, CHEN H W, SRIVASTAVA S, PETROVICS G, et al. A long noncoding RNA connects c-Myc to tumor metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 18697-18702.
- [25] REDIS R S, VELA L E, LU W, FERREIRA DE OLIVEIRA J, IVAN C, RODRIGUEZ-AGUAYO C, et al. Allele-specific reprogramming of cancer metabolism by the long non-coding RNA CCAT2 [J]. *Mol Cell*, 2016, 61: 520-534.
- [26] RUPAIMOOLE R, LEE J, HAEMMERLE M, LING

- H, PREVIS R A, PRADEEP S, et al. Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis[J]. *Cell Rep*, 2015, 13: 2395-2402.
- [27] QU L, DING J, CHEN C, WU Z J, LIU B, GAO Y, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29: 653-668.
- [28] XU Z, YANG F, WEI D, LIU B, CHEN C, BAO Y, et al. Long noncoding RNA-SRLR elicits intrinsic sorafenib resistance via evoking IL-6/STAT3 axis in renal cell carcinoma[J/OL]. *Oncogene*, 2016. doi: 10.1038/onc.2016.356.
- [29] ARASADA R R, AMANN J M, RAHMAN M A, HUPPERT S S, CARBONE D P. EGFR blockade enriches for lung cancer stem-like cells through Notch3-dependent signaling[J]. *Cancer Res*, 2014, 74: 5572-5584.
- [30] QU L, WU Z, LI Y, XU Z, LIU B, LIU F, et al. A feed-forward loop between lncARSR and YAP activity promotes expansion of renal tumour-initiating cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12692.
- [31] CHOUERI T K, ESCUDIER B, POWLES T, MAINWARING P N, RINI B I, DONSKOV F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1814-1823.
- [32] CHOUERI T K, PAL S K, MCDERMOTT D F, RAMIES D A, MORRISSEY S, LEE Y, et al. Efficacy of cabozantinib (XL184) in patients with metastatic, refractory renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): abstract 4504.
- [33] KONG J, KONG F, GAO J, ZHANG Q, DONG S, GU F, et al. YC-1 enhances the anti-tumor activity of sorafenib through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 7.
- [34] BOELENS M C, WU T J, NABET B Y, XU B, QIU Y, YOON T, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J]. *Cell*, 2014, 159: 499-513.
- [35] CHALLAGUNDLA K B, WISE P M, NEVIANI P, CHAVA H, MURTADHA M, XU T, et al. Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107: djv135. doi: 10.1093/jnci/djv135.
- [36] SOUSA D, LIMA R T, VASCONCELOS M H. Intercellular transfer of cancer drug resistance traits by extracellular vesicles[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21: 595-608.
- [37] KOPPERS-LALIC D, HACKENBERG M, BIJNSDORP I V, VAN EIJDHOVEN M A, SADEK P, SIE D, et al. Nontemplated nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes[J]. *Cell Rep*, 2014, 8: 1649-1658.
- [38] HUANG X, YUAN T, TSCHANNEN M, SUN Z, JACOB H, DU M, et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing[J]. *BMC genomics*, 2013, 14: 319.
- [39] HUANG X, YUAN T, LIANG M, DU M, XIA S, DITTMAR R, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2015, 67: 33-41.
- [40] PIGATI L, YADDANAPUDI S C, IYENGAR R, KIM D J, HEARN S A, DANFORTH D, et al. Selective release of microRNA species from normal and malignant mammary epithelial cells[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5: e13515. doi: 10.1371/journal.pone.0013515.
- [41] WANG A, QU L, WANG L. At the crossroads of cancer stem cells and targeted therapy resistance[J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 87-96.
- [42] BAGRODIA S, SMEAL T, ABRAHAM R T. Mechanisms of intrinsic and acquired resistance to kinase-targeted therapies[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25: 819-831.
- [43] JAIN R K. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26: 605-622.