



核酸适配体在肾癌中的应用*

吴彩虹 韩冬梅 金昊**

(天津市肿瘤医院空港医院肿瘤精准检测与转化中心, 天津 300308)

摘要 肾癌是泌尿系统最常见的肿瘤之一, 发病率呈上升趋势。肾细胞癌作为肾脏肿瘤的主要类型, 具有较高的局部浸润和远处转移的频率, 约33%~50%的肾细胞癌患者在发现时已发生转移。由于肾细胞癌早期无特异性体征和症状, 主要治疗手段是手术切除, 对放化疗不敏感, 治疗手段有限, 因此肾细胞癌的早期诊断能够大大提高肾细胞癌有效治疗的机会, 对于肾癌的有效治疗具有十分重要的意义。核酸适配体是通过指数富集的配体系统进化技术 (systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX), 从核酸分子文库中得到的寡核苷酸片段, 能够选择性地与小分子配体或高亲和力的蛋白质靶标结合, 对靶分子或细胞具有较高的亲和力和特异性, 目前已广泛应用于肿瘤影像学诊断及靶向治疗中。本文主要综述了与肾癌相关的核酸适配体, 并对于适配体在肾癌诊疗中的应用进行了总结和讨论。

关键词 肾细胞癌, 核酸适配体, 靶向配体, 肿瘤成像

中图分类号 R737.9, R394.33, R730.3

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0286

在世界各国, 癌症是死亡的主要原因, 也是延长预期寿命的一个重要障碍。随着全球人口老龄化, 以及癌症主要危险因素流行和分布的变化, 全球癌症发病率和死亡率的负担正在迅速增长。肾癌占全球新发肿瘤病例的2.2%, 占死亡病例的1.8%^[1], 其全球发病率正逐步上升, 其发病率仅次于前列腺癌及膀胱癌, 占泌尿系统肿瘤第三位。肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是肾脏肿瘤的主要类型, 约占肾脏肿瘤的90%~95%^[2]。RCC具有较高的局部浸润和远处转移的频率, 约33%~50%的RCC患者在发现时已发生转移^[3], 从而加重了RCC患者的死亡率。RCC的主要治疗手段是手术切除, 对放化疗不敏感, 放射治疗主要用于缓解肿瘤转移或抑制局部肿瘤生长。尽管在肾癌的诊断和治疗方面取得了诸多进展, 但绝大多数转移性肾癌患者仍然无法治愈。RCC的早期诊断能够大大提高RCC有效治疗的机会, 对于肾癌的有效治疗具有十分重要的意义。由于核酸适配体能特异性地识别肾癌细胞, 因此在肾癌诊疗中的应用前景非常广阔。

1 核酸适配体

核酸适配体是一种具有独特三维构象的短的单链DNA或RNA寡核苷酸, 通常由20~60个核苷酸组成。核酸适配体是通过指数富集的配体系统进化技术 (systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX), 从核酸分子文库中得到的寡核苷酸片段, 能够选择性地与小分子配体或高亲和力的蛋白质靶标结合, 对靶分子或细胞具有较高的亲和力和特异性, 是一类重要的分子靶向配体。SELEX过程最早于1990年实现, 由Ellington等^[4]和Tuerk等^[5]分别在两篇报道中提出, 他们利用SELEX技术筛选分离出3种与噬菌体T4 DNA及有机染料特异性结合的RNA适配体。SELEX技术是从大量随机寡核苷酸库中选择目标结合序列的迭代过程。即通过随机核酸文库与目标分子/靶分子孵

* 国家自然科学基金 (81602020) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 022-60670123-9304, E-mail: haojin1031@126.com

收稿日期: 2023-07-20, 接受日期: 2023-08-11

育,以促进目标与显示目标亲和力的寡核苷酸之间形成络合物,然后将目标结合的序列从未结合的文库池中分离出来,进行PCR扩增;新的核酸序列(ssDNA/RNA)文库富含目标结合寡核苷酸,然后与对照靶标孵育,将未与对照靶标结合的序列进行PCR扩增参与新的选择循环;继续选择,直到筛选文库被充分富集,最后将经过8~20轮筛选得到的文库进行测序鉴定(图1)。自核酸适配体的概念诞生以来,经过优化筛选和技术改良,目标范围不断扩大,筛选效率和速度得到了很大提升。

由于核酸适配体与靶标的识别模式和抗原抗体的识别模式十分类似,因此也被称为“化学抗体”。核酸适配体凭借自身的种种优势,包括高度特异性、无免疫原性、体积相对较小、可以很容易地通过化学修饰来稳定等,已迅速应用于临床研究中,后来又不断提高其诊断和治疗能力。迄今为止,适配体已被用于治疗黄斑变性、肿瘤、糖尿病、炎症和凝血等。2004年,美国食品和药物管理局(FDA)批准了NeXstar开发的首个治疗性核酸适配体药物——Macugen,用于治疗新血管性老年性黄斑变性(AMD)。后来已有多个核酸适配体成功进入了各种治疗适应症的临床试验^[6]。

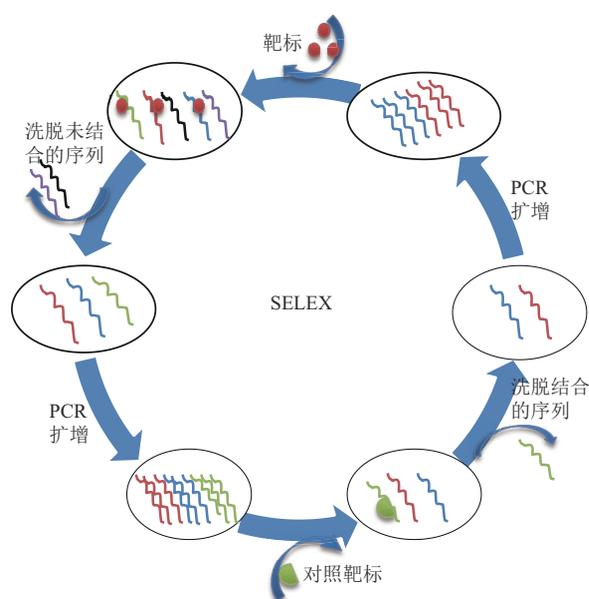


Fig. 1 Schematic presentation of the aptamer selection

图1 核酸适配体的筛选进程模式图

2 核酸适配体在肾癌中的应用

近年来,核酸适配体在癌症诊疗领域的应用研

究受到越来越多的关注,现已筛选得到一些靶向肾癌的核酸适配体,然后利用核酸适配体与纳米材料偶联制备成复合物,进行肾癌影像学诊断及靶向药物递送的应用研究。本文主要对筛选得到的适配体(表1)及其在肾癌中的应用研究进展进行综述,希望可以为肾癌的诊断和治疗提供新的视角和思路。

2.1 靶向蛋白质的核酸适配体

2.1.1 核仁素(nucleolin)

核仁素(nucleolin, NCL)是核仁中含量最多的非核糖体磷酸化蛋白之一,参与包括细胞黏附、分裂、迁移以及调控rRNA转录、细胞生长等多种生物进程。与正常细胞或癌前细胞相比,癌细胞的表达水平升高^[7]。AS1411是第一个被广泛用于靶向NCL进入癌细胞的DNA核酸适配体。它是采用非SELEX的方法筛选得到,是一种富含鸟嘌呤碱基的寡核苷酸GROs,被发现对多种癌细胞有抗增殖活性^[8-9]。AS1411具有从细胞表面穿梭到大多数肿瘤细胞细胞核的特性,已被证明可选择性地结合多种肿瘤细胞系高表达的NCL并诱导肿瘤细胞死亡,包括肾癌、乳腺癌和其他腺癌细胞系^[10-11]。在2003年开始的一项针对实体瘤患者的I期临床试验中,AS1411在转移性RCC患者中显示出抗肿瘤活性,在12例转移性RCC患者中产生了一个完全缓解(CR)和一个部分缓解(PR)^[12-14]。但在RCC的II期临床试验中^[15],只有一名患者(既往使用 ≥ 1 种酪氨酸激酶抑制剂治疗失败的转移性肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinomas, ccRCC)患者达到了PR(总缓解率(overall response rate, ORR) 2.9%),治疗效果显著,靶肿瘤病变的总直径减少了84%。且该患者在研究治疗结束后24个月仍处于PR期,没有疾病进展的证据,也不需要额外的治疗^[15]。基于核酸适配体具有修饰和结合多种分子的能力,可以偶联不同的纳米载体,比如脂质体、胶束、聚合物纳米粒子和量子点等,AS1411核酸适配体已经通过负载纳米颗粒靶向肾癌细胞应用于肾癌影像学诊断或作为靶向配体递送抗癌药物研究。

Li等^[16]研制了一种 T_1 - T_2 双模造影剂 $Fe_3O_4@mSiO_2/PDDA/BSA-Gd_2O_3$ 纳米复合物,其中BSA- Gd_2O_3 NPs和 Fe_3O_4 NPs分别作为 T_1 和 T_2 核磁共振成像造影剂(MRI CAs),通过与AS1411适配体进一步偶联后,能在体外靶向肾癌细胞和小鼠肾脏增强核磁共振成像(MRI)。MRI作为一种无创影像

学诊断技术, 具有高三维空间分辨率和深度穿透图像的能力。通过MRI CAs, 正常和病理部位之间的影像对比可以在皮下增强。应用比较多的造影剂包括氧化铁纳米颗粒、钆螯合物等。相比传统的多肽或蛋白质配体, 核酸适配体具有较强的靶亲和力、化学通用性和较低的成本效益, 可以与金属离子、放射性元素等偶联发挥功能, 使它们成为分子成像的独特选择, 通过将核酸适配体探针修饰耦合到适合各种成像技术的造影剂, 可以提供优越的体内性能, 并显著降低生产成本。由于含钆(Gd)造影剂可能导致一种罕见但极其严重的疾病, 即肾源性纤维化。而锰元素(Mn), 作为生理代谢的必要元素, 既可以有效调节机体生物系统的稳态, 又可以在T1加权成像中跟Gd产生类似的对比度增强, 使其在MRI中具有潜在的应用价值。但有研究表明, 锰元素的自由形式可能导致明显的神经毒性^[17]。因此, 现在通过制备螯合锰、杂化锰剂、大分子锰剂和纳米颗粒锰掩盖剂来解决游离锰的问题。Li等^[18]提出了一种用聚乙二醇(PEG)作为溶剂和表面活性剂的一锅法制备亲水性氧化锰纳米载体(MnO NPs)的方法, 通过引入氨基修饰的AS1411适配体作为靶向分子, 与PEG-MnO NPs共价偶联探索制备纳米探针AS1411-PEG-MnO NPs, 发现其在体外人肾癌细胞系786-O MRI上可以清晰地显示人肾癌细胞。与PEG-MnO NPs相比, AS1411-PEG-MnONPs在786-O中的滞留时间更长。表明PEG-MnO NPs在MRI扫描中作为一种替代造影剂的潜在价值。二硫化钼量子点(MoS₂QDs)作为一种很有前途的量子点纳米材料的候选材料, 具有高稳定性, 低毒, 以及独特的光学和电子性质, 在催化荧光成像和荧光传感及生物成像等方面具有潜在的应用前景。Zheng等^[19]提出了一种新的锰掺杂二硫化钼量子点, 即Mn-MoS₂QDs, 通过“自下而上”的一步水热技术用于RCC的MRI成像和细胞荧光标记。利用AS1411适配体提高MoS₂QDs对RCC的靶向能力, 与核酸适配体AS1411结合后, 制备成AS1411-Mn-MoS₂QDs, 能特异性荧光标记肾癌细胞, 并在小鼠的肿瘤区表现出特异性MRI信号增强。此外, 通过血液学和组织学分析, 核酸适配体AS1411修饰的Mn-MoS₂QDs对小鼠的毒性较低。总之, AS1411-Mn-MoS₂QDs的开发为肾透明细胞癌的精确诊断提供了一种新型的荧光/MRI双模态成像探针。

在AS1411作为靶向配体传递药物方面, Li等^[20]报道, 利用AS1411适配体作为特异性靶向分子, 以氧化石墨烯纳米板(GO NPs)作为造影剂和药物纳米载体, 阿霉素(DOX)作为抗癌药物, 用携带氧化钆的牛血清白蛋白氧化钆纳米载体(BSA-Gd₂O₃ NPs)制备GO/BSA-Gd₂O₃/AS1411-DOX治疗纳米复合物, 用于肾癌细胞体外和体内的特异性给药和MRI。该治疗性纳米复合物不仅提供了更强的MRI对比增强, 而且在AS1411核酸适配体的帮助下, 抑制了786-O的生长, 同时使正常细胞免受伤害, 显示了特异性的给药能力。此外, 利用GO/BSAGd₂O₃/AS1411-DOX纳米复合物对786-O在体外和体内MRI成像的特异性识别能力进一步证明了它们作为肿瘤靶向MRI的治疗性纳米探针的潜力。将来可以增加组织活体实验检测在活体中的治疗效果, 从而推动适配体偶联复合物在肾癌诊疗中的临床应用。

2.1.2 程序性死亡蛋白配体1 (PD-L1)

程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)与程序性死亡蛋白配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)是一对负性免疫共刺激分子, 靶向免疫检查点免疫疗法已经彻底改变了某些癌症的治疗, 因此确定免疫检查点在特定癌症中的表达状态有助于癌症诊疗的临床决策。大多数RCC表达PD-L1, 多个涉及ccRCC患者和非透明细胞肾细胞癌患者的系列研究表明, 肿瘤细胞膜中PD-L1的表达与肿瘤患者更高的Fuhrman分级或TNM分期等侵袭性特征相关^[21-22]。目前, 酪氨酸酶抑制剂(TKI)联合免疫检查点抑制剂(ICI)或者双ICI联合治疗方案已经成为晚期肾癌的标准治疗方案。基于核酸适配体的高亲和力和特异性, 专门识别PD-L1的核酸适配体分子探针开始快速发展。Malicki等^[23]通过SELEX程序鉴定了一个针对PD-L1的单链核酸适配体探针2c2s, 它是一个特异性识别人类PD-L1细胞外结构域的DNA核酸适配体, 能够在体外和体内特异性检测肿瘤细胞上表达的PD-L1。以PD-L1生理表达为特征的肾腺癌细胞系786-O评估2c2s在细胞表面检测PD-L1的能力, 786-O细胞被均匀标记, 尤其通过腹腔注射Cy5.5-2c2s给药小鼠(在肾包膜下接种了PD-L1阳性的ccRCC细胞), 用全身成像追踪标记物发现, 肿瘤位置与PD-L1特异性适配体的信号之间存在很强的相关性, 表明2c2s适配体能够检测体内表达PD-L1的肿瘤。这更加验证了, 适配体与抗体相

比, 其小尺寸和易标记的多功能性为成像响应灵活提供了广泛的机会。后续可以进一步优化评估长期效果, 并测试适配体的安全性, 有望实现适配体探针的体内肿瘤靶向成像, 能够将其应用到肿瘤的非侵入性诊断中。

除了NCL、PD-L1, 在ccRCC中, von Hippel-Lindau (VHL) 基因经常失活, 导致缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α) 的积累和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的过度表达, 而且研究表明, VHL基因失活和VEGF高表达与肿瘤侵袭性和低生存率相关^[24]。因此, VEGF成为高度血管表型的ccRCC抗血管生成治疗的有力靶点。其中一种策略就是通过单克隆抗体或者核酸适配体直接靶向VEGF进行抗血管生成治疗。利用临床批准的VEGF靶向药物制定的治疗方案为ccRCC的治疗取得了显著成果, 但患者最终产生的耐药性影响了长期的效果。有研究表明, 将适配体与抗体偶联可以增强药物的肿瘤浸润性, 具有良好的抗肿瘤能力^[25]。目前, 通过SELEX技术已经鉴定出多种抗VEGF的核酸适配体^[26], 将适配体与抗体偶联的思路应用于肾癌的相关研究中, 有望辅助肾癌治疗策略的探索。

2.2 靶向肾癌细胞的核酸适配体

核酸适配体不仅可以使使用纯化蛋白质作为靶点进行筛选, 还可以通过细胞-配体指数富集系统进化 (cell-SELEX) 的方法在事先不了解靶细胞分子特征的情况下, 生成能够以其天然构象特异性结合细胞表面靶分子/生物标志物的核酸适配体, 尤其对于目前缺少有效的生物标志物及明晰的分子异常机制的RCC意义非凡^[27], 适配体可以有助于获得RCC的特异分子谱及新型特异分子探针来促进早期诊断和治疗。Wang等^[28]利用cell-SELEX以ccRCC细胞系786-O为靶细胞, 胚胎肾细胞系293T为对照细胞, 开发了RCC核酸适配体探针W786-1 (平衡解离常数Kd值为(9.4 \pm 2.0) nmol/L), 结构优化产生一个截短的序列W786-1S, 只有48个核苷酸, 与W786-1对目标786-O细胞的识别能力相似, 并初步确定了W786-1的靶标为细胞表面的膜蛋白, 即适配体通过膜蛋白识别目标786-O细胞, 并在生理温度下保持良好的结合亲和力和优异的选择性。基于其优异的靶向性和特异性, W786-1具有作为靶向分子探针用于RCC诊断和治疗的巨

大潜力。

叶茂等^[29]利用已发表的能够结合肿瘤细胞的核酸适配体, 进行同源性建模分析, 设计出全新的核酸序列, 将所有筛选获得的这些序列明确, 但功能不明确的核酸序列构建成新的文库Swan Library, 然后在新文库中筛选获得一条与人肾癌细胞系786-O结合, 不与人肾成纤维细胞系KFB细胞结合的核酸适配体RCC-H1, 其特异性和稳定性都较强。序列优化获得的RCC-H1b在荷瘤小鼠肿瘤部位富集明显, 对临床肾癌组织切片具有良好的识别检测能力, 而与肾正常组织基本不结合。Zhang等^[30]从Swan Library中鉴定出对人RCC细胞786-O具有高结合亲和力和特异性的核酸适配体SW-4 (平衡解离常数Kd值约为(45.92 \pm 5.58) nmol/L), 它与人RCC细胞786-O具有高亲和力, 但不与上皮细胞HEK293T或人近端小管上皮细胞HK-2结合。序列优化的SW-4b具有更好的结合亲和力, 且通过小泡介导的内吞作用内化到靶细胞中, 使该适配体成为基于适配体的药物递送系统开发的理想候选体。体内和临床样品的荧光成像证实了SW-4b具有良好的识别能力。最重要的是, SW-4b对786-O细胞表现出显著的抗增殖活性, 其作用是在细胞周期S期阻止进展。将来可以进一步在荷瘤小鼠身上验证该适配体的肿瘤抑制功能, 推动其成为RCC诊断和靶向治疗的新工具。

2.3 靶向肾癌组织的核酸适配体

由于肾癌早期无特异性体征和症状, 主要治疗手段是手术切除, 对放疗不敏感, 目前RCC的5年生存率总体为74%, 局部(III期)患者的5年生存率降至53%, 而伴有转移性的肾癌患者5年生存率仅8%^[31], 因此肾癌的早期诊断能够大大提高肾癌患者有效治疗的机会。胡小晓等^[32]利用tissue-SELEX技术, 以临床肾癌组织为正筛样本, 肾癌旁组织为负筛样本, 筛选获得一种检测人肾透明细胞腺癌细胞的核酸适配体wcq-5, 为42个碱基的短链核酸序列, 通过荧光检测其与人ccRCC细胞的结合亲和力较高, 解离平衡常数在纳摩尔级别。此外还可连接放射性物质、治疗性物质、生物素或者酶标记基团, 发展为检测肾癌的新型分子探针, 为肾癌的准确诊断、快速定位、靶向治疗和预后提供有效的工具, 推进该适配体在肾癌诊断与治疗中的应用。

Table 1 Aptamers used in renal cell carcinoma**表1 RCC相关核酸适配体**

核酸适配体	类型	筛选方法	靶标	参考文献
AS1411	DNA	非SELEX技术	核仁素	[8]
2c2s	DNA	SELEX	PD-L1	[23]
W786-1S	DNA	cell-SELEX	786-O细胞	[28]
RCC-H1b	DNA	非SELEX技术	786-O细胞	[29]
SW-4b	DNA	非SELEX技术	786-O细胞	[30]
wcq-5	DNA	tissue-SELEX	786-O细胞	[32]

3 总结与展望

核酸适配体凭借自身优势, 被证明是多种分子强有力的靶向载体, 已有效应用于肿瘤相关领域, 包括肿瘤靶向成像、纳米级机械集成、亲和纯化、生物传感以及诊断治疗等^[33], 但其开发和临床转化正处于起步阶段, 有许多挑战还待解决。首先, 天然核酸在适配体介导的体内治疗中生物稳定性有限, 半衰期也较短。再加上适配体固有的小体积, 容易被肾脏系统清除, 限制了功能的发挥, 这可能也是适配体在肾癌的应用研究进展较为缓慢的原因之一。虽然可以通过对适配体加以化学修饰来增加其半衰期或改变其药代动力学特征, 但以往利用聚乙二醇修饰的适配体会受到体内聚乙二醇抗体的干扰, 从而抑制适配体结合影响疗效, 还有使用硫代磷酸修饰的核苷酸时, 可能存在肝毒性等^[34]。其次, 可用的适配体数量仍然非常有限, 能够高效地选择性能良好的适配体的新策略是未来亟需的。第三, 许多适配体-药物偶联物在临床研究中还未能发挥其潜力, 在合理设计偶联物方面需要继续优化, 包括提高针对既定癌基因的药物递送能力和效率等。

综上所述, 目前已经筛选得到一些靶向肾癌的核酸适配体, 而且在肾癌诊疗方面也显现了良好的研究价值和临床应用前景。尤其晚期肾癌患者转移是其死亡的主要原因, 适配体对于抵抗癌症转移的策略具有先天的优势, 它可以通过与癌细胞内部信号通路的分子结合或者与肿瘤微环境的多种基质细胞直接相互作用来发挥其药理功能^[35]。由于细胞毒性小药物、TKI或miRNA替代疗法等多种抗癌药物的疗效和安全性受到周围健康细胞和组织脱靶效应的影响, 因此, 有选择地将抗癌药物输送到目标细胞, 既能减少健康组织中严重的不良反应, 又能提高治疗效果和癌症患者的生活质量。利用核酸

适配体在肿瘤细胞和肿瘤微环境中较高的组织穿透和细胞内摄取能力, 核酸适配体-药物偶联物(ApDC)选择性地与靶标结合来推动肿瘤特异性药物更好地发挥疗效。谭蔚泓院士团队^[36]利用全景正电子发射型计算机断层显像(TB-PET)连续获取的数据, 建立了接近现实的核酸适配体药代动力学PBPK模型, 有望用于未来ApDC治疗响应的预测。随着更多针对肾癌的核酸适配体以及适配体偶联物的开发及应用研究, 将大大有助于肾癌相关发病机制的探究, 为肾癌的精准诊疗提供一种新的策略。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(3): 209-249
- [2] Bedke J, Gauler T, Grünwald V, *et al.* Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2017, **35**(2): 179-188
- [3] Vig S V L, Zan E, Kang S K. Imaging for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 2020, **47**(3): 281-291
- [4] Ellington A D, Szostak J W. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature*, 1990, **346**(6287): 818-822
- [5] Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science*, 1990, **249**(4968): 505-510
- [6] Shigdar S, Schrand B, Giangrande P H, *et al.* Aptamers: cutting edge of cancer therapies. *Mol Ther*, 2021, **29**(8): 2396-2411
- [7] Girvan A C, Teng Y, Casson L K, *et al.* AGRO100 inhibits activation of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) by forming a complex with NF-kappaB essential modulator (NEMO) and nucleolin. *Mol Cancer Ther*, 2006, **5**(7): 1790-1799
- [8] Ireson C R, Kelland L R. Discovery and development of anticancer aptamers. *Mol Cancer Ther*, 2006, **5**(12): 2957-2962
- [9] Bates P J, Laber D A, Miller D M, *et al.* Discovery and development of the G-rich oligonucleotide AS1411 as a novel treatment for cancer. *Exp Mol Pathol*, 2009, **86**: 151-164
- [10] Yazdian-Robati, Bayat P, Oroojalian F, *et al.* Therapeutic applications of AS1411 aptamer, an update review. *Int J Biol Macromol*, 2020, **155**: 1420-1431
- [11] Suganuma M, Watanabe T, Yamaguchi K, *et al.* Human gastric cancer development with TNF-alpha-inducing protein secreted from *Helicobacter pylori*. *Cancer Lett*, 2012, **322**(2): 133-138
- [12] Laber D A, Choudry M A, Taft B S, *et al.* A phase I study of AGRO100 in advanced cancer. *J Clin Oncol*, 2004, **22**: 3112
- [13] Laber D A, Sharma V R, Bhupalam L, *et al.* Update on the first phase I study of AGRO100 in advanced cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**: 3064
- [14] Laber D, Bates P, Trent J, *et al.* Long term clinical response in renal

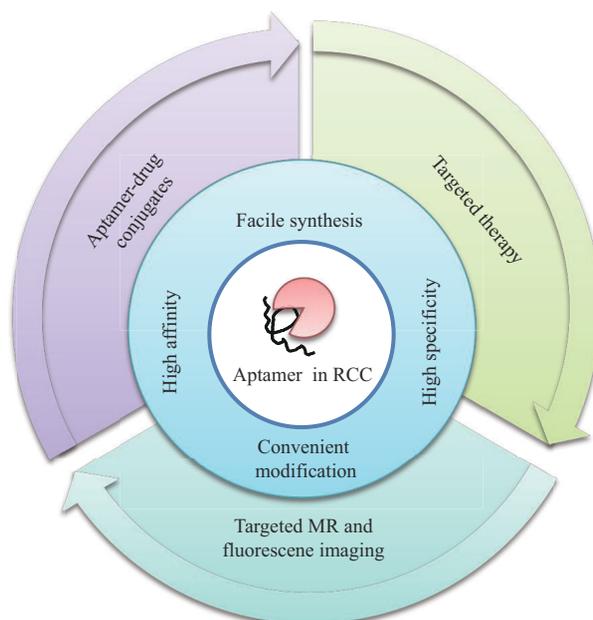
- cell carcinoma patients treated with quadruplex forming oligonucleotides. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 9088S
- [15] Rosenberg J E, Bambury R M, Van Allen E M, *et al.* A phase II trial of AS1411 (a novel nucleolin-targeted DNA aptamer) in metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drug*, 2014, **32**: 178-187
- [16] Li J, You J, Wu C, *et al.* T1-T2 molecular magnetic resonance imaging of renal carcinoma cells based on nano-contrast agents. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 4607-4625
- [17] Dougherty C A, Cai W, Hong H. Applications of aptamers in targeted imaging: state of the art. *Curr Top Med Chem*, 2015, **15**(12): 1138-1152
- [18] Li J, Wu C, Hou P, *et al.* One-pot preparation of hydrophilic manganese oxide nanoparticles as T1 nano-contrast agent for molecular magnetic resonance imaging of renal carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Biosens Bioelectron*, 2018, **102**: 1-8
- [19] Zheng S, Zhang M, Bai H, *et al.* Preparation of AS1411 aptamer modified Mn-MoS₂ QDs for targeted MR imaging and fluorescence labelling of renal cell carcinoma. *Int J Nanomedicine*, 2019, **14**: 9513-9524
- [20] Li J, Wang J, Sun D, *et al.* Aptamer-directed specific drug delivery and magnetic resonance imaging of renal carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, **12**(8): 1604-616
- [21] Thompson R H, Kuntz S M, Leibovich B C, *et al.* Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res*, 2006, **66**: 3381-3385
- [22] Choueiri T K, Fay A P, Gray K P, *et al.* PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014, **25**(11): 2178-2184
- [23] Malicki S, Pucelik B, Żyła E, *et al.* Imaging of clear cell renal carcinoma with immune checkpoint targeting aptamer-based probe. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, **15**(6): 697
- [24] Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res*, 2017, **120**: 116-132
- [25] Zhou J, Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, **16**(3): 181-202
- [26] Riccardi C, Napolitano E, Platella C, *et al.* Anti-VEGF DNA-based aptamers in cancer therapeutics and diagnostics. *Med Res Rev*, 2021, **41**(1): 464-506
- [27] Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, *et al.* Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol*, 2009, **55**(4): 851-863
- [28] Wang J, Zhang Y, Chen Y, *et al.* *In vitro* selection of DNA aptamers against renal cell carcinoma using living cell-SELEX. *Talanta*, 2017, **175**: 235-242
- [29] 叶茂, 谭蔚泓, 胡小晓, 等. 一种检测人肾透明细胞癌细胞的核酸适配体及其在制备检测制剂中的应用: 中国, 201710109063.4. 2017-05-31
- Ye M, Tan W H, Hu X X, *et al.* A method of detecting human renal cell carcinoma cells aptamers preparation and its application in the detection formulation: China, 201710109063.4. 2017-05-31
- [30] Zhang H, Wang Z, Xie L, *et al.* Molecular recognition and *in-vitro*-targeted inhibition of renal cell carcinoma using a DNA aptamer. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, **12**: 758-768
- [31] Choueiri T K, Motzer R J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2017, **376**: 354-366
- [32] 胡小晓, 谭蔚泓, 文超琪, 等. 一种快速筛选的肾癌核酸适配体及其制剂在制备检测中的应用: 中国, 201910682991.9. 2019-10-01
- Hu X X, Tan W H, Wen C Q, *et al.* A rapid screening of renal carcinoma aptamers and its application in preparation and detection: China, 201910682991.9. 2019-10-01
- [33] Zununi Vahed S, Fathi N, Samiei M, *et al.* Targeted cancer drug delivery with aptamer-functionalized polymeric nanoparticles. *J Drug Target*, 2019, **27**(3): 292-299
- [34] Alhamhoom Y, As Sobeai H M, Alsanea S, *et al.* Aptamer-based therapy for targeting key mediators of cancer metastasis (review). *Int J Oncol*, 2022, **60**(6): 65
- [35] Wu L, Zhang Y, Wang Z, *et al.* Aptamer-based cancer cell analysis and treatment. *ChemistryOpen*, 2022, **11**(10): e202200141
- [36] Ding D, Zhao H, Wei D, *et al.* The first-in-human whole-body dynamic pharmacokinetics study of aptamer. *Research (Wash D C)*, 2023, **6**: 0126

The Application of Aptamers in Renal Carcinoma*

WU Cai-Hong, HAN Dong-Mei, JIN Hao**

(Center For Precision Cancer Medicine and Translational Research, Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital, Tianjin 300308, China)

Graphical abstract



Abstract Renal carcinoma is one of the most common tumors in the urinary system, and its incidence is on the rise. Renal cell carcinoma, as the main type of renal tumor, has a high frequency of local invasion and distant metastasis, and about 33% to 50% of patients with renal cell carcinoma have metastases at the time of discovery. Since there are no specific signs and symptoms in the early stage of renal cell carcinoma, the main treatment is surgical resection, insensitive to radiotherapy and chemotherapy, and the therapeutic means are limited, the early diagnosis of renal cell carcinoma can greatly improve the chances of effective treatment of renal cell carcinoma, which is of great significance for the effective treatment of renal cell carcinoma. Aptamers are oligonucleotide fragments obtained from nucleic acid molecular libraries by systematic evolution of ligands by exponential enrichment (SELEX). It can selectively bind to small molecular ligands or high affinity protein targets, and has high affinity and specificity to target molecules or cells, and has been widely used in tumor imaging diagnosis and targeted therapy. This article mainly reviews the aptamers related to renal cancer, and summarizes and discusses the application of aptamers in the diagnosis and treatment of renal carcinoma.

Key words renal cell carcinoma, aptamer, targeting ligand, tumor imaging

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0286

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81602020).

** Corresponding author.

Tel: 86-22-60670123-9304, E-mail: haojin1031@126.com

Received: July 20, 2023 Accepted: August 11, 2023